

УДК 616-002.16:616-005-98

С. М. Дроговоз<sup>1</sup>, С. В. Дмитренко<sup>1</sup>, А. Л. Штробля<sup>2</sup>, Е. М. Вашкеба-Бітлер<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет<sup>2</sup> Ужгородський національний університет

## ХРОНОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ КАРАГЕНІНУ

*Наведені результати вивчення хронопатологічних особливостей дії карагеніну у різні сезони року. Показано, що в залежності від сезону введення реакція на флогоген неоднакова і відрізняється як за швидкістю розвитку, так і за вираженістю. Причинами таких відмінностей є біологічні ритми мелатоніну і кортизолу, які змінюються в залежності від сезону року.*

*Ключові слова:* хронофармакологія; запалення; карагенін

### ВСТУП

Створення нових лікарських засобів нерозривно пов'язане з проведенням різноманітних досліджень перспективних біологічно активних речовин (БАР) на модельних патологіях. Для БАР, які пропонуються як протизапальні засоби, однією з класичних моделей для вивчення протизапальної (антиексудативної) властивості є карагеніновий набряк у щурів [2, 4].

За останні 30-40 років значно зріс науковий інтерес до вивчення питань хронопатології і хронофармакології [1, 3, 5]. Тому вивчення хронофармакологічних особливостей вже існуючих протизапальних засобів та перспективних БАР неможливе без знання хроноособливостей дії тих флогогенів, які використовуються при відтворенні модельної патології запалення.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей дії карагеніну у різні сезони року.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була класична модель запалення – карагеніновий набряк у щурів. Останній викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1 % розчину карагеніну в кожен сезон року о 22 годині, так як щурам притаманний нічний хронотип життєдіяльності. Вимірювання розмірів набряку в умовних одиницях (у.о.) проводили механічним онкометром за О. С. Захаревським по годинно впродовж 12 годин з моменту введення карагеніну [2].

Акрофаза – найбільше значення набряку лапи у щура [5]. Амплітуду (величину) набряку в період акрофази вираховували за різницею розмірів лапи щура до і після введення карагеніну. Мезор (середній рівень досліджуваного показника за 1 цикл) характеризував швидкість зникнення набряку.

Досліди проводили протягом жовтня, січня, квітня та липня, оскільки у ці місяці сезонні біоритми організму найбільш стійкі і якнайкраще відображають стан організму, притаманний певному сезону [4, 7, 8]. Досліди були повторені тричі протягом вказаних періодів року з метою виявлення можливих випадковостей та підтвердження відтворюваності результатів. Всього було поставлено по 3 серії дослідів у кожний із періодів. Кожна серія складалась із груп інтактного контролю та груп контрольної патології.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати представлені на рис. 1-2 та у таблиці.

При введенні карагеніну **восени** о 22 годині акрофаза запального набряку  $55,6 \pm 1,25$  у.о. спостерігалась на 5 годину після введення карагеніну, тоді як взимку вона спостерігалась на 4 годину, а весною і літом – на 3 годину (рис. 1). Набряк восени розвивався найповільніше порівняно з іншими сезонами (починаючи з 1 по 5 годину). Амплітуда на 5 годину досліді (акрофаза) після введення карагеніну становила  $23,5 \pm 1,05$  у.о. Мезор становив  $43,85 \pm 3,92$  у.о. Зменшення набряку проходило повільно: набряк не зникав ( $47 \pm 1,2$  у.о.) протягом 24 годин після введення карагеніну (табл.).

**Взимку** акрофаза запального набряку спостерігалась на 4 годину після введення карагеніну (табл.), тобто на 1 годину раніше, ніж восени, але її величина достовірно не відрізнялась від аналогічного показника в осінній сезон ( $51,5 \pm 0,33$  у.о.) (рис. 1). Набряк розвивався на 1 годину повільніше, ніж весною і літом (акрофаза спостерігалась на 3 годину). Амплітуда набряку в акрофазу взимку становила  $19,17 \pm 0,61$  у.о. Це свідчить про те, що інтенсивність набряку була меншою порівняно з осінню ( $23,5 \pm 1,05$  у.о.) і літом ( $32,14 \pm 0,94$  у.о.). Мезор ( $41,92 \pm 3,18$  у.о.) був аналогічний осінньому ( $43,85 \pm 3,92$  у.о.). Зменшення набряку

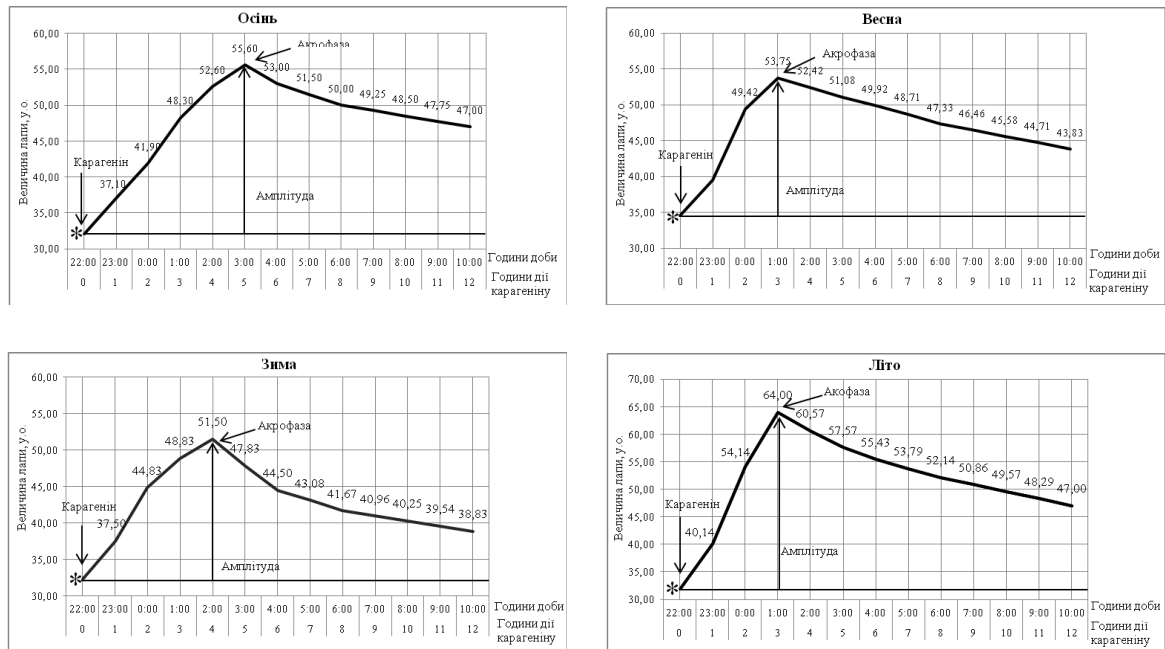


Рис. 1. Активність карагеніну в різні сезони року.

Примітка: \* – об'єм лапи щура до введення карагеніну

ку проходило швидше порівняно з осінньою групою: вже на 6 годину досліді (через 2 години після акрофази) набряк зменшився на 7 у. о., а на 12 годину – на 12,67 у. о., в той час як восени в аналогічні години досліді ці величини становили, відповідно 4,1 у. о. та 8,6 у. о. (табл.).

Таким чином, активність прозапального ефекту карагеніну восени і взимку приблизно однакова, що свідчить про схожі механізми розвитку запальної реакції на його введення.

**Весною** акрофаза запального набряку спостерігалась, як і влітку, на 3 годину, тобто раніше на 1 годину, ніж взимку і на 2 години раніше, ніж восени і склала  $53,75 \pm 1,54$  у. о. (рис. 1). Мезор становив  $44,13 \pm 3,3$  у. о. Швидкість розвитку набряку була найбільша (акрофаза спостерігалась вже на 3 годину після введення карагеніну, тоді як взимку – на 4, а восени – лише на 5 годину). Амплітуда на 3 годину після введення флогогену становила  $19,25 \pm 1,48$  у. о., але набряк зменшувався найповільніше порівняно з набряком у інші сезони: через 2 години після акрофази набряк зменшився лише на 2,67 у. о. порівняно з акрофазою, тоді як восени – на 4,1 у. о., взимку – на 7 у. о., а літом – на 6,43 у. о. (табл.). На 12 годину спо-

стереження набряк весною зменшився на 9,92 у. о. порівняно з акрофазою, що достовірно не відрізнявся від значень восени 8,6 у. о., але достовірно був меншим, ніж 12,67 у. о. взимку і 17 у. о. літом.

**Влітку** при введенні карагеніну о 22 годині акрофаза запального набряку спостерігалась теж на 3 годину після введення карагеніну (рис. 1). Швидкість розвитку набряку була аналогічна весняному сезону: акрофаза спостерігалась на 3 годину, тоді як взимку – на 4, а восени – лише на 5 годину, і її величина складала  $64 \pm 0,8$  у. о. (рис. 1), що є найбільшим значенням порівняно з іншими сезонами. Амплітуда на 3 годину після введення флогогену становила  $32,14 \pm 0,94$  у. о., що є найбільшим показником порівняно з  $19,25 \pm 1,48$  у. о. весною,  $23,5 \pm 1,05$  у. о. – восени і  $19,17 \pm 0,61$  у. о. – взимку. Швидкість зменшення набряку достовірно не відрізнялась від зимового сезону, але була значно меншою порівняно з весною і осінню: через 2 години після акрофази набряк зменшився на 6,43 у. о., тоді як восени – на 4,1 у. о., весною – на 2,67 у. о., а взимку – на 7 у. о. На 12 годину спостереження набряк влітку зменшився на 17 у. о., що є також найбільшим значенням порівняно з 8,6 у. о. восени, 12,67 у. о. – взимку і 9,92 – весною (табл.).

Таблиця

#### СЕЗОННИЙ ХРОНОПОРТРЕТ КАРАГЕНІНУ

Показник		Осінь	Зима	Весна	Літо
Акрофаза	величина, у.о.	$55,6 \pm 1,25$	$51,5 \pm 0,33$	$53,75 \pm 1,54$	$64 \pm 0,8^*$
	час настання, год	5	4	3	3
Мезор		$43,85 \pm 3,92$	$41,92 \pm 3,18$	$44,13 \pm 3,3$	$47,93 \pm 5,32$
Амплітуда		$23,5 \pm 1,05$	$19,17 \pm 0,61$	$19,25 \pm 1,48$	$32,14 \pm 0,94^*$

Примітка: \* – відмінність достовірна відносно зими та весни ( $p > 0,05$ )

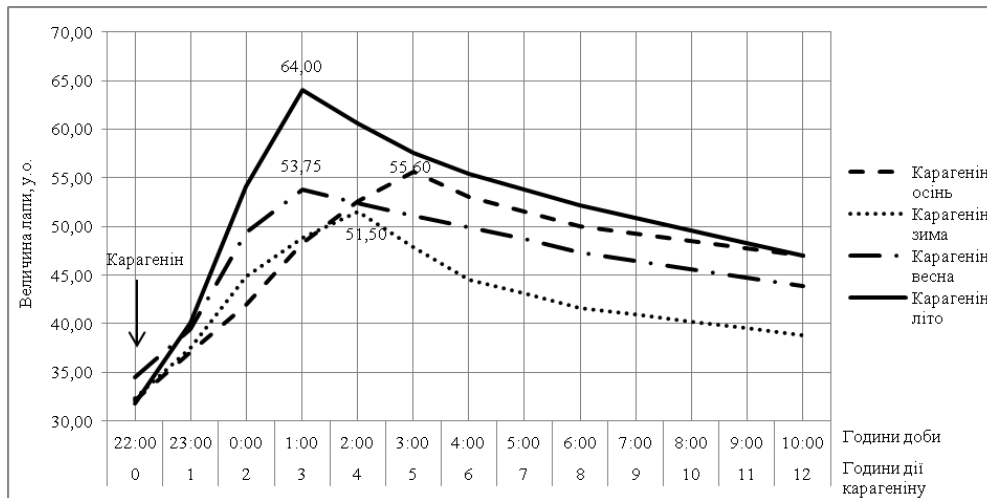


Рис. 2. Порівняння активності карагеніну по сезонах року.

Причини зміни активності карагеніну у різні сезони року (рис. 2) можна пояснити особливостями біологічних ритмів мелатоніну і кортизолу. Восени і взимку, коли сонячного світла мало, мелатоніну синтезується більше, а ендогенних глюкокортикоїдів менше [5, 6], тому запальний набряк проявляється сильніше і зменшується повільніше. Весною ж і літом, навпаки, мелатоніну синтезується менше, а кортизолу більше – він і пригнічує розвиток набряку і сприяє його швидкому зменшенню [5, 6]. Крім того, на швидкість настання акрофази набряку впливає і загальна реактивність організму, а вона, як відомо, зменшується восени і взимку і зростає весною і літом [5].

### ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз отриманих результатів дослідження хронопатологічних особливостей дії карагеніну показав, що швидкість розвитку та вираження асептично-ексудативної запальної реакції неоднакова в різні сезони року, що необхідно враховувати при проведенні доклінічних досліджень та порівнянні протизапальних (антиексудативних) властивостей та перспективних БАР на даній моделі. Так, швидкість розвитку набряку та акрофаза найбільші влітку та навесні, тоді як найбільша амплітуда спостерігається влітку, а найменша – взимку. Зменшення набряку найшвидше відбувалось влітку, а найповільніше – восени.

Отже, раціонально продовжити вивчення хроноособливостей дії флогогенів на інших моделях, які використовуються при доклінічному вивченні протизапальних засобів.

У зв'язку з тим, що щури – нічні тварини, одержані результати доклінічних досліджень потребують коректної екстраполяції для подальших клінічних рекомендацій.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Дмитренко С. В. Хронофармакологические аспекты терапии ревматоидного артрита / С. В. Дмитренко, С. М. Дроговоз // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених (19-20 квітня 2012 р.). – Х.: НФаУ, 2012. – 724 с. – Т. 2. – С. 370.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Дроговоз С. М. Запалення – десинхроноз і його хроноterapia / С. М. Дроговоз, С. В. Дмитренко // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, №2. – С. 40-44.
4. Щокіна К. Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією: [автореф. дис. ... канд. фармац. наук] / К. Г. Щокіна. – Х., 2006 – 19 с.
5. Хронофармакологія наглядно. Хронофармакологія в таблицях і рисунках : [справочник – учебное пособие] / С. М. Дроговоз, С. И. Раппопорт, А. В. Кононенко и др. – Х.: Титул, 2014. – 128 с.
6. Cutolo M. Solar lights effects on onset/relapses and circannual/circadian symptomology in rheumatoid arthritis / M. Cutolo // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – № 21. – P. 148-150.
7. Kowanko I. C. Domiciliary self-measurement in rheumatoid arthritis and in the demonstration of circadian rythmicity / I. C. Kowanko, M. S. Knapp, R. Pownall, A. J. Swannel // Ann. Rheum. Dis. – 1982. – № 41. – P. 453-455.
8. Labreque G. Circadian variation of carrageenan paw edema in the rat / G. Labreque, F. Durè, P. M. Bèlanger // Life Sci. – 1981. – № 28. – P. 1337-1343.

**УДК 616-002.16:616-005-98****С. М. Дроговоз, С. В. Дмитренко, А. Л. Штробля, Е. М. Вашкеба-Битлер****ХРОНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ КАРРАГЕНИНА**

Приведены результаты изучения хронопатологических особенностей действия каррагенина в разные сезоны года. Показано, что в зависимости от сезона реакция на флогоген неодинакова и отличается как по скорости развития, так и по выраженности. Причинами таких различий являются биологические ритмы мелатонина и кортизола, которые меняются в зависимости от сезона года.

**Ключевые слова:** хронофармакология; воспаление; каррагенин

**UDC 616-002.16:616-005-98****S. M. Drogovoz, S. V. Dmytrenko, A. L. Shtroblya, E. M. Vashkeba-Bitler****CHRONOPATHOLOGICAL PECULIARITIES OF CARRAGEENAN'S ACTION**

The results of the study of chronopathological peculiarities carrageenan's action in different seasons of a year. It is shown that the answer on flogogen depending on the season of a year is changeable and is characterized as by rate of development, as will as by course of reaction. The reasons for these differences are biological rhythms of melatonin and cortisol depending on the season of a year.

**Key words:** chronopharmacology; inflammation; karrageenan

*Адреса для листування:*  
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Тел. (057) 706-30-69.  
E-mail: svdmytrenko@mail.ru.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції  
17.06.2014 р.