

Л. О. Чайка¹, Т. В. Деєва¹, Н. С. Нікітіна¹, О. В. Тимченко¹,
В. В. Лібіна¹, Т. В. Андрианова¹, О. П. Безугла²

Експериментальне дослідження фармакологічної активності назального спрею мометазону з оксиметазоліном

¹Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

²Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України», м. Харків

Ключові слова: мометазон, оксиметазолін, спрей назальний, гострий риніт, хронічний риніт, протизапальна активність, аденоміметична активність

Алергічний риніт – запальний процес слизової оболонки носа внаслідок IgE-залежної алергії – належить до числа найпоширеніших захворювань, на яке страждає 20–30 % населення [1, 2]. Для його лікування застосовують місцеві глюкокортикоїдні препарати, що впливають на основні ланки патогенезу захворювання завдяки їхній антиалергічній і протизапальній активності, створюючи адекватні концентрації в слизовій носа й забезпечуючи контроль симптомів алергічного риніту з мінімальним ризиком системних побічних ефектів [3–8]. Один з топічних глюкокортикоїдів для лікування алергічного риніту – мометазону фуроат, інноваційний препарат якого Назонекс®, спрей назальний дозований («Schering-Plough Labo N. V.») включений до Державного Формуляра лікарських засобів України [9–11]. Терапію певних форм алергічних ринітів доповнюють місцевими α_2 -адреноміметиками (деконгестантами) [12, 13] для більш значного зменшення набряку слизової та закладеності носа в результаті синергізму вазоконстрикторного ефекту деконгестантів і глюкокортикоїдів, який в останніх опосередкований як через адренергічні механізми впливу на гладенькі м'язи, так і через вплив на вазоактивні медіатори запалення (простагландини, брадікінін) [14].

Мета дослідження – вивчення протизапальної та аденоміметичної активності комбінованого назального спрею мометазону з оксиметазоліном.

Матеріали та методи. Дослідження виконане в зимовий період на 49 білих щурах-самцях масою 220–330 г і 6 кролях масою 1,6–3,2 кг, яких утримували на стандартному раціоні за умов вільного доступу до питної води, за постійної вологості та температурного режиму відповідно до «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин» [15].

Дослідження, схвалені Комітетом з біоетики ДП «ДНЦЛЗ», виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [16] та Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються для наукових цілей [17].

У дослідженні використовували розроблений у Лабораторії технології і аналізу лікарських засобів ДНУ «НТК «ІМК» НАНУ» спрей назальний дозований, який містить мометазону фуроат (50 мкг/100 мкл = 50 мкг/доза) й оксиметазоліну гідрохлорид (50 мкг/100 мкл = 50 мкг/доза).

Для порівняння використовували Назонекс®, спрей назальний («Schering-Plough Labo N.V.») і Називін, краплі назальні («Merck KGaA»), що містять такі самі концентрації активних речовин.

Досліджувані препарати вводили щурам інтраназально у вигляді розчинів, що становлять уміст відповідних спрею/крапель, за допомогою шприца, що забезпечувало індивідуальне дозу-

вання лікарських речовин відповідно до маси тіла кожної експериментальної тварини.

Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими в фармакології методами [18, 19].

Протизапальну активність порівнюваних препаратів оцінювали за впливом на гістоструктуру слизової носових ходів щурів на моделях катаральних ринітів: гострого формалін-індукованого [20] і хронічного декстран-індукованого з алергічним компонентом [21]. Контролем були інтактні (загальний контроль) і неліковані щури з патологією.

Гострий формалін-індукований риніт викликали одноразовим введенням в кожну ніздрю 0,02 мл 7,5 % розчину формаліну. Щурам дослідних груп відразу після індукції патології вводили в кожну ніздрю по 0,02 мл розчину препаратів «Мометазон з оксиметазоліном» і «Назонек®», 1 раз/добу протягом 7 днів. На 8 добу експерименту проводили евтаназію щурів усіх груп, виділяли верхньобокові ділянки носової порожнини разом з перегородками, які піддавали гістологічному дослідженню згідно з [22]. Світлооптичне дослідження мікропрепаратів проведено з використанням мікроскопа Magnum-TPL і цифрової камери для мікроскопа SIGETA. Для перегляду, збереження та обробки статичних зображень камери для мікроскопа використовували програмне забезпечення TourView. Оскільки характерною ознакою катарального запалення слизової носа є зростанням числа келихоподібних клітин в епітеліальних шарах [23, 24], підраховували число келихоподібних клітин у респіраторному епітелії в полі зору.

Хронічний декстран-індукований риніт з алергічним компонентом викликали в щурів введенням в кожну ніздрю 0,02 мл 6 % розчину декстрану 1 раз/добу на 2, 3, 4, 8, 9 і 10 добу експерименту. Щурам дослідних груп на тлі введення декстрану вводили в кожну ніздрю по 0,02 мл розчину препаратів «Мометазон з оксиметазоліном» і «Назонек®», 1 раз/добу з 2 доби експерименту. На 18 добу проводили евтаназію щурів усіх груп, виділяли

верхньобокові ділянки носової порожнини разом з перегородками. Зразки для гістології готували та вивчали, як описано вище.

Адренергічну активність порівнюваних препаратів оцінювали за збільшенням діаметра зіниці (мідріаз) кролів після інстиляції одноразово в кожне око по 0,06 мл (= 2 краплі), який рестрували за допомогою виміральної шкали на щілинній лампі ШЛ-2Б [25]: до початку дослідження (вихідний рівень) і через 15, 30, 45 хв, 1, 2, 3, 4, 5 і 6 год після інстиляції. Мідріатичний ефект розраховували в кожного кроля за формулою: $(D_t - D_0)/D_t \cdot 100\%$, де D_0 і D_t – діаметри зіниці до інстиляції (вихідний рівень) і в певний час t після інстиляції. Розраховували сумарний мідріатичний ефект препаратів як площу під кривою «час-ефект» методом трапецій.

Результати та їх обговорення.

Протизапальна активність за гострого формалін-індукованого риніту в щурів

Інтактний контроль. Пристінок носа вистелено багатшаровим плоским зроговілим епітелієм. Роговий шар тонкий, компактний, ядра епітеліоцитів лежать, як правило, у 2–3 ряди. Тонка власна пластинка містить незначну кількість судин і залоз (рис. 1а). Дистальніше від ороговілого епітелію лежить невисокий кубічний респіраторний мікрворсинчастий епітелій (перехідний) без війчастих клітин з невеликим числом келихоподібних клітин та слизових включень (рис. 1б). Кубічний респіраторний мікрворсинчастий епітелій поступово переходить у багаторядний циліндричний війчастий з добре вираженою облямівкою та достатнім вмістом келихоподібних клітин ($5,26 \pm 0,28$ екз.; табл. 1), рівномірно розподілених по всій довжині епітеліального пласта (рис. 1в). Сполучна тканина містить численні залози з помірною функціональною активністю, протоки вистелені кубічними клітинами, просвіти вільні.

Строма помірно інфільтрована лейкоцитами, судини рідко містять кров. Дорсальна поверхня носової перетинки вистелена нюховим епітелієм з

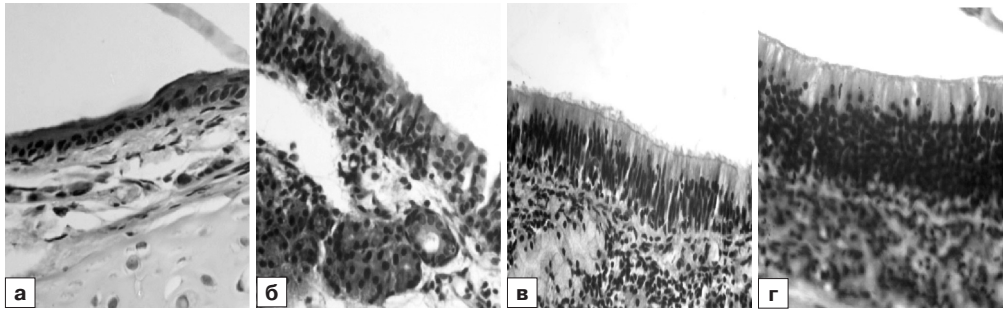


Рис. 1. Ділянки носових ходів інтактних щурів. Зроговілий епітелій пристінки носа (а). Кубічний мікрворсинчастий епітелій з незначним вмістом келихоподібних клітин (б). Респіраторний епітелій з вираженою облямівкою (в). Нюховий епітелій (г). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

декількома рядами густо розташованих ядер (рис. 1г). У власній пластинці визначаються Боуменові залози. Таким чином, носові ходи інтактних щурів не мають мікроскопічних ознак запалення.

Нелікований контроль. Інтраназальне введення щурам 7,5 % розчину формаліну викликає зміни морфологічної структури носових ходів, характерні для катарального риніту. Перш за все, достовірно зростає число ($18,08 \pm 1,10$) екз., або в 3,5 разу вище, ніж в інтактному контролі (табл. 1) і активність келихоподібних клітин, які починають переважати на деяких ділянках респіраторного епітелію; останній ослизнюється, втрачає вертикальну анізоморфність будови (рис. 2а). Зростає також активність залоз строми, секреторні відділи яких втрачають впорядкованість будови, їхні протоки розтягнуті, вистелені сплюсненим епітелієм, просвіти містять секрет. Результатом

гіперсекреції слизу келихоподібними клітинами й залозами є формування слизових кіст (рис. 2б), що на деяких ділянках призводить до оголення строми, так як епітелій «сповзає» разом зі слизом (рис. 2в).

Гіперпродукція слизу супроводжується зниженням числа війчастих клітин, вогнищевою редукцією та злипанням війок, що порушує кліренс носової порожнини (рис. 2а, 3в). У відповідь розвивається запальна реакція. Лейкоцитарні інфільтрати (переважно нейтрофіли) визначаються повсюдно: у вигляді гнійних мас – у просвіті носової порожнини (рис.3); у вигляді груп з 3–4 клітин – інтраепітеліально (рис. 3б); дифузно або у вигляді скупчень у кістозних розширеннях на місці залоз – у стромі (рис. 3б). Інстиляція формаліну викликає також варіабельні порушення структури перехідного, безвійчастого кубічного епітелію. Вогнищево відзначається слизова метаплазія з появою

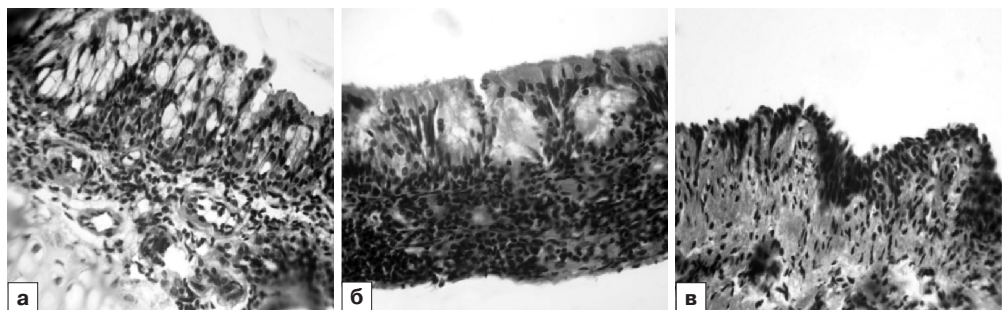


Рис. 2. Ділянки носових ходів щурів з гострим формалін-індукованим ринітом (нелікований контроль). Значне збільшення числа келихоподібних клітин у респіраторному епітелії, втрата анізоморфності, облямівка відсутня (а). Слизові кісти в респіраторному епітелії (б). «Сповзання» епітелію й оголення строми (в). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

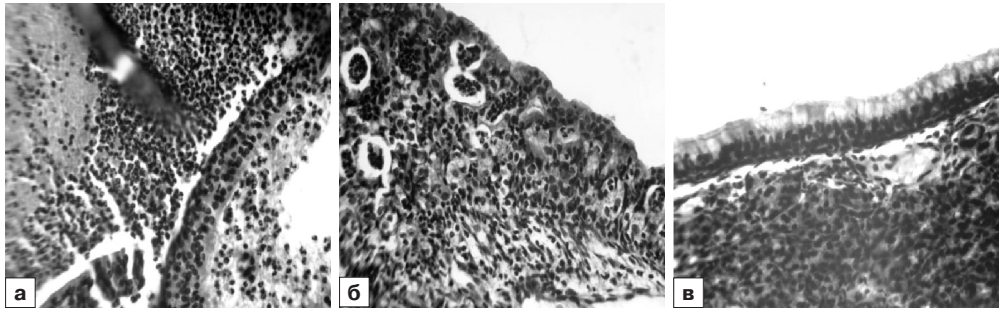


Рис. 3. Ділянки носових ходів щурів з гострим формалін-індукованим ринітом (нелікований контроль). Густі нейтрофільні інфільтрати субепітеліально й у порожнині носа (а). Невеликі скупчення нейтрофілів інтра- та субепітеліально (б). Слизова метаплазія кубічного миготливого епітелію (в). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

великого числа келихоподібних клітин, які в нормі відсутні чи поодинокі (рис. 3в).

На невеликих ділянках епітелій піддається плоскоклітинній метаплазії – на апікальній поверхні пласта з'являються сплюснені клітини з горизонтальними ядрами (рис. 4а).

Плоский зроговілий епітелій сильно гіперплазований за рахунок збільшення рядності клітин і потовщення рогового шару, крім того збільшується товщина власної пластинки слизової. В епітеліоцитах зустрічаються фігури мітозу та відзначаються дистрофічні зміни – перинуклеарна вакуолізація (рис. 4б). Інтраназальне введення формаліну не порушує структуру нюхового епітелію.

Назальний спрей мометазону з оксиметазоліном. Інтраназальні інстиляції щурам з гострим формаліновим ринітом назального спрею мометазону з оксиметазоліном чинять виразний протизапальний ефект: знижуються лейкоцитарна

інфільтрація та число келихоподібних клітин до інтактного рівня (табл. 1), нормалізується функціональна активність слизових залоз, вистилаючий епітелій має характерну структуру, облямівка зберігає цілісність протягом усього епітеліального пласта (рис. 5а, б). Вакуольна дистрофія клітин зроговілого епітелію ще зустрічається, але в поодиноких клітинах (рис. 5в).

Назонекс[®], спрей назальний. Повторні інтраназальні інстиляції щурам з формалін-індукованим ринітом препарату порівняння також чинять протизапальний ефект, подібний за виразністю до назального спрею мометазону з оксиметазоліном, який полягає в значному зменшенні порушень структури носових ходів тварин (рис. 6) і достовірному зниженні числа келихоподібних клітин до рівня інтактних щурів і без достовірних відмінностей з групою щурів, які отримували назальний спрей мометазону з оксиметазоліном (табл. 1).

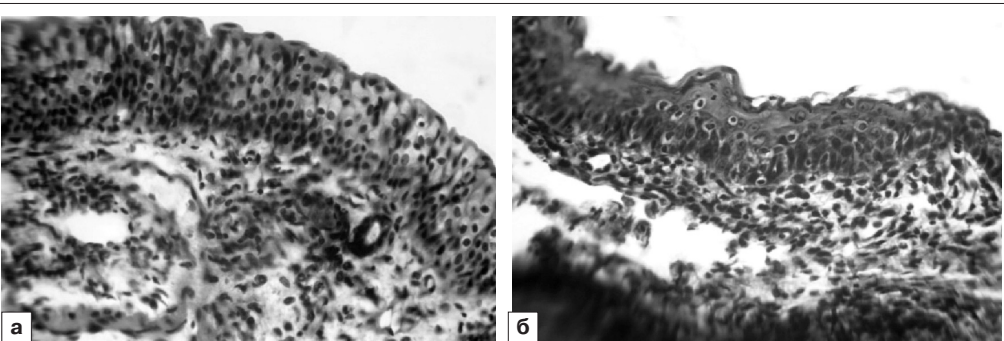


Рис. 4. Ділянки носових ходів щурів з гострим формалін-індукованим ринітом (нелікований контроль). Плоскоклітинна метаплазія епітелію (а). Гіперплазія зроговілого епітелію, вакуольна дистрофія епітеліоцитів (б). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

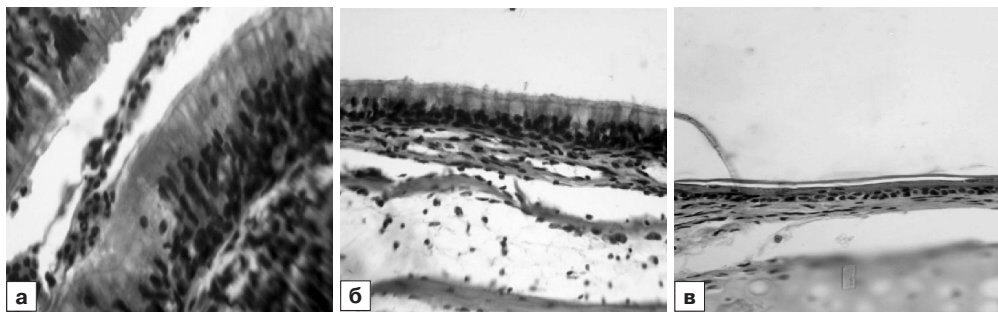


Рис. 5. Ділянки носових ходів щурів з гострим формалін-індукованим ринітом, лікованих назальним спреєм мометазону з оксиметазоліном. Респіраторний епітелій нормальної будови зі збереженою облямівкою, незначна лейкоцитарна інфільтрація на поверхні епітелію (а). Кубічний епітелій з низьким вмістом келихоподібних клітин (б). Нормальна будова плоского зроговілого епітелію (в). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

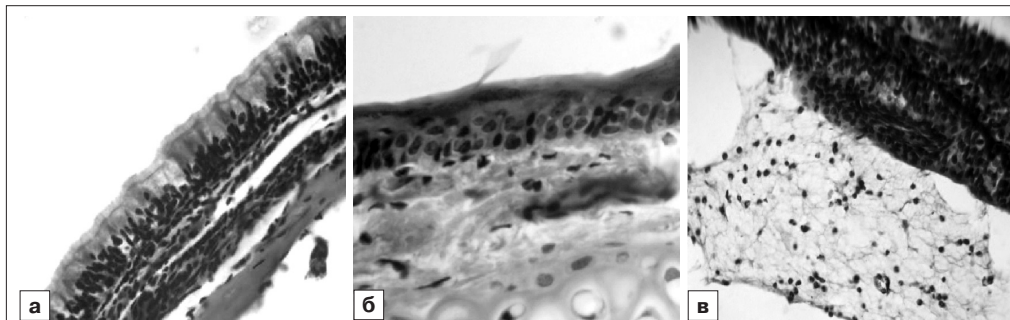


Рис. 6. Ділянки носових ходів щурів з гострим формалін-індукованим ринітом, лікованих назальним спреєм Назонекс®. Наближена до норми будова респіраторного (а) та плоского зроговілого (б) епітелію. Незначні лейкоцитарні інфільтрати в порожнині носа (в). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

Протизапальна активність за хронічного декстран-індукованого риніту з алергічним компонентом

Нелікований контроль. Інтраназальне введення щурам 6 % розчину декстрану викликає зміни структури носових ходів, характерні для хронічного алергічного риніту. Спостерігаються гіперпродукція слизу, зумовлена підвищенням числа келихоподібних клітин у покривному епітелії ($12,11 \pm 0,89$) екз., або в 2,3 рази вище, ніж в інтактному контролі (табл. 2) і гіпертрофією залоз власної пластинки, слизовою метаплазією миготливого та

перехідного епітелію, який у нормі містить незначну кількість слизових клітин. Як наслідок, епітелій сильно ослизнюється, збільшується у висоту, втрачає характерні ознаки будови. Формуються інтра- і субепітеліальні слизові кісти (рис. 7). Кровоносні судини власної пластинки слизової часто розширені, заповнені плазмою (рис. 7а).

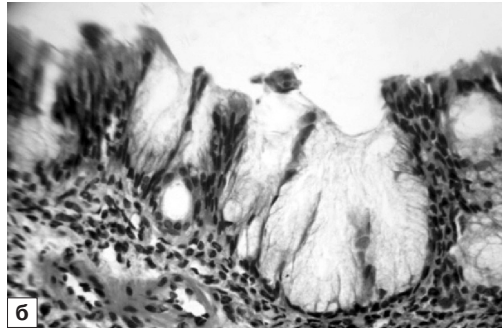
Залози нормальної будови зустрічаються рідко, знаходяться в стані дисбалансу. Вони або різко розширені, вистелені низьким епітелієм, їхні просвіти заповнені секретом (рис. 8а), або,

Таблиця 1

Число келихоподібних клітин у респіраторному епітелії щурів з гострим формалін-індукованим катаральним ринітом за впливу назальних спреїв мометазону з оксиметазоліном і Назонекс®, $M \pm m$

Інтактний контроль	Нелікований контроль (патологія)	Мометазон з оксиметазоліном	Назонекс®
$5,26 \pm 0,28$	$18,08 \pm 1,10^*$	$6,54 \pm 0,44^{**}$	$6,37 \pm 0,39^{**}$

Примітка. Тут і в табл. 2: * $p \leq 0,05$ порівняно з інтактним контролем, ** $p \leq 0,05$ порівняно з нелікованим контролем.



а

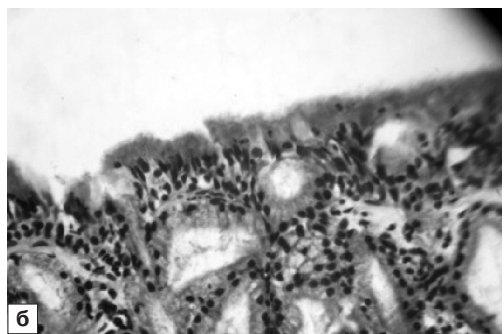
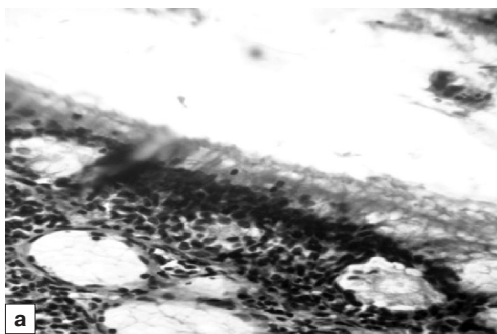
б

Рис. 7. Ділянки носових ходів щурів з хронічним декстран-індукованим ринітом (нелікований контроль). Слизова метаплазія кубічного безвійчастого епітелію, розширені й заповнені плазмою судини (а). Ослизнення респіраторного епітелію, порушення типової будови, формування слизових кіст, лімфоїдна інфільтрація власної пластинки (б). Гематоксилін/еозин, × 400

навпаки, гіперактивні, вистелені високими епітеліоцитами (рис. 8б). І те, й інше сприяє набряку та набухання слизової оболонки.

Строма інфільтрована лімфоцитами й еозинофілами. Лімфоцити визначаються також у просвіті носової

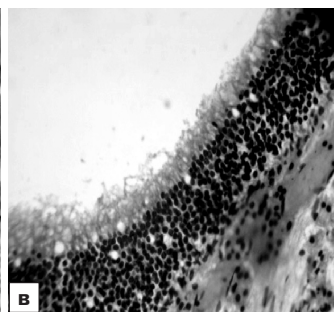
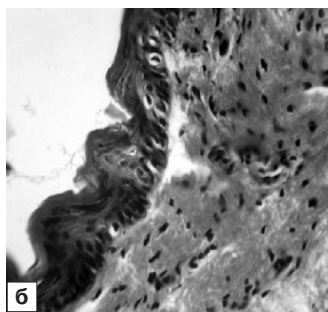
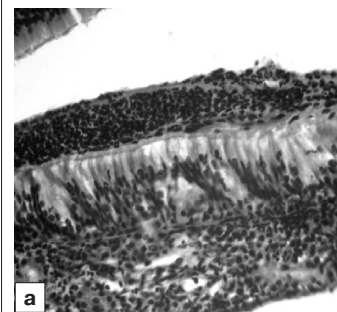
порожнини у вигляді поодиноких клітин і щільного скупчення на поверхні епітелію, облямівка якого місцями виражена нечітко або відсутня (рис. 8а, 9а). Зроговілий епітелій збільшує рядність клітин, зроговіває сильніше, ніж у нормі. Клітини базального ряду



а

б

Рис. 8. Ділянки носових ходів щурів з хронічним декстран-індукованим ринітом (нелікований контроль). Залози розтягнуті, вистелені сплюсненим епітелієм, у просвіті – секрет. Строма густо інфільтрована лімфоцитами, війки місцями склеєні (а). Залози вистелені високим активним епітелієм, просвіти зяють, облямівку не видно (б). Гематоксилін/еозин, × 400



а

б

в

Рис. 9. Ділянки носових ходів щурів з хронічним декстран-індукованим ринітом (нелікований контроль). Густа лімфоїдна інфільтрація на поверхні респіраторного епітелію та субепітеліально (а). Гіперплазія плоского епітелію та вакуольна дистрофія його епітеліоцитів (б). Розпушення апікальної поверхні нюхового епітелію (в). Гематоксилін/еозин, × 400

піддаються гідропічній дистрофії (рис. 9б). Спостерігається пошкодження й нюхового епітелію, апікальна поверхня якого є сильно розпушеною (рис. 9в).

Назальний спрей мометазону з оксиметазоліном. Інтраназальні інстиляції щурам з хронічним декстрановим ринітом назального спрею мометазону з оксиметазоліном чинять виразний протизапальний ефект, значною мірою попереджаючи патологічні процеси, викликані декстраном. Знижується число келихоподібних клітин (табл. 2) і слизу, що секретується ними, порівняно з нелікованим контролем; слизові кісти в миготливого епітелію не формуються. У залозах відсутні ознаки гіперфункції або застою. Мікросудини, як правило, мають нормальні розміри та помірне кровонаповнення. Війки миготливого епітелію місцями ще склеєні, але облямівка є добре вираженою протягом усього пласта (рис. 10а). Більш низький, кубічний епітелій також має

практично нормальну будову з невисоким вмістом слизових клітин, без ознак дистрофії (рис. 10б). Поодинокі клітини плоского зроговілого епітелію ще з ознаками вакуольної дистрофії, але рядність наближається до нормальної (рис. 11а). Нюховий епітелій також відновлюється, його апікальна поверхня є компактною (рис. 11б). Лімфоїдна інфільтрація стромы знижена порівняно з нелікованим контролем, але є більш помітною, ніж в інтактному контролі.

Назонекс®, спрей назальний. Повторні лікувально-профілактичні інтраназальні інстиляції щурам з декстран-індукованим ринітом назального спрею Назонекс® чинять протизапальний ефект, подібний за виразністю до назального спрею мометазону з оксиметазоліном, що полягає в значному зниженні порушень структури носових ходів тварин (рис. 12), у тому числі зменшенні числа келихоподібних клітин (табл. 2).

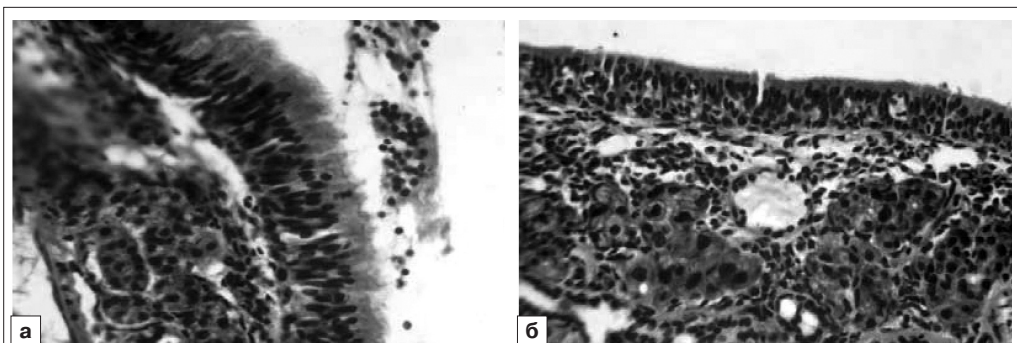


Рис. 10. Ділянки носових ходів щурів з хронічним декстран-індукованим ринітом, лікованих назальним спреєм мометазону з оксиметазоліном. Респіраторний епітелій нормальної будови, з вираженою облямівкою. Незначне скупчення лімфоцитів на поверхні епітелію (а). Нормальна будова кубічного епітелію й залоз (б). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

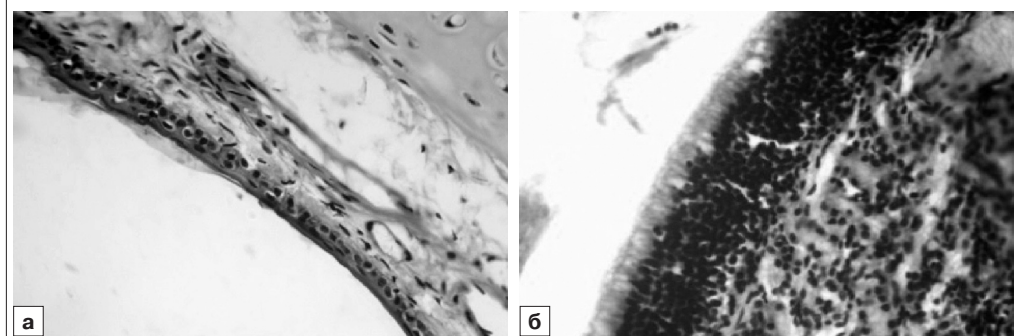


Рис. 11. Ділянки носових ходів щурів з хронічним декстран-індукованим ринітом, лікованих назальним спреєм мометазону з оксиметазоліном. Зроговілий епітелій нормальної товщини та будови, у деяких клітинах – вакуольна дистрофія (а). Нюховий епітелій нормальної будови (б). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

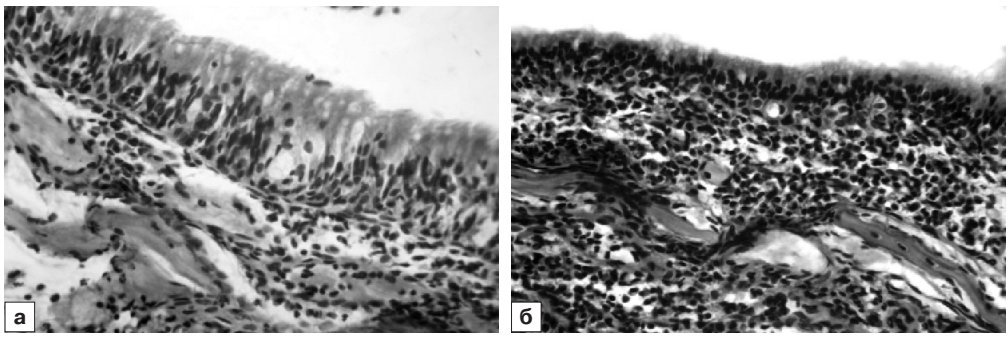


Рис. 12. Ділянки носових ходів щурів з хронічним декстран-індукованим ринітом, лікованих назальним спреєм Назонекс®. Нормальна будова респіраторного епітелію (а). Кубічний епітелій нормальної будови, посилена лімфоїдна інфільтрація строми (б). Гематоксилін/еозин, $\times 400$

Таблиця 2

Число келихоподібних клітин у респіраторному епітелії щурів з хронічним декстран-індукованим катаральним ринітом за впливу назальних спреїв мометазону з оксиметазоліном і Назонекс®, $M \pm t$

Інтактний контроль	Нелікований контроль (патологія)	Мометазон з оксиметазоліном	Назонекс®
5,26 \pm 0,28	12,11 \pm 0,89*	6,41 \pm 0,40**	6,46 \pm 0,32**

Адреноміметична (мідріатична) активність

Вихідний (до інстиляції препаратів) розмір зіниці в кролів обох груп склав 5,38–5,53 мм (рис. 13). Очні інстиляції порівнюваних назальних спреїв мометазону з оксиметазоліном і Називін викликають розширення зіниці в результаті скорочення радіальних м'язів райдужної оболонки, зумовлене дією α_2 -адреноміметика оксиметазоліна

[26, 27]. Мідріатичний ефект препаратів «Мометазон з оксиметазоліном» і «Називін» проявлявся через 0,25 год після інстиляції, склавши відповідно 8,3 і 16,7 % (рис. 13), далі достовірно зростав до 32,5 і 31,0 % через 0,5 год, 56,4 і 50,7 % через 0,75 год, 69,5 і 63,1% через 1,0 год.

Максимальний ефект в групі мометазон з оксиметазоліном (92,8 %) спостерігався через 3 год, у групі Називіну

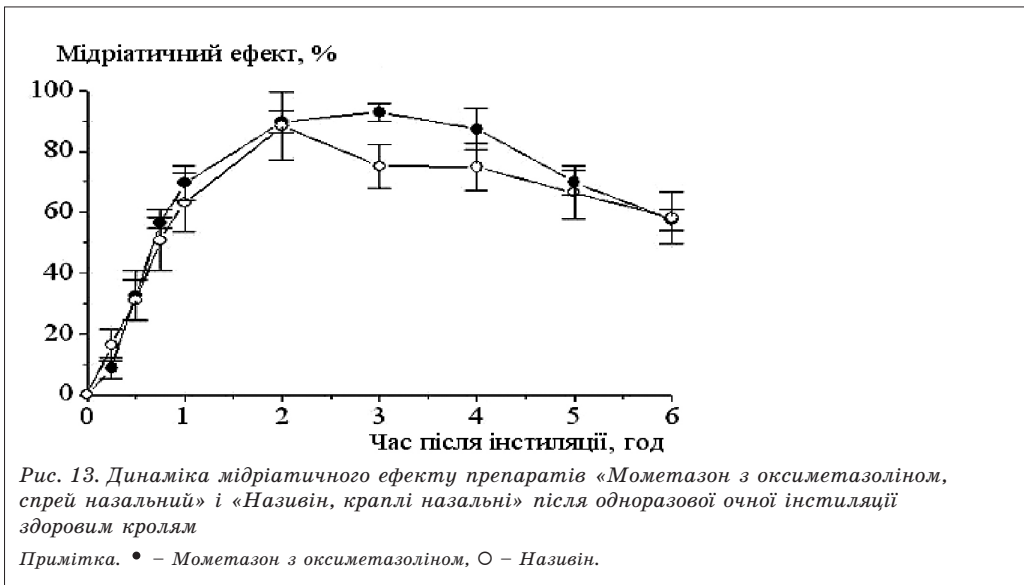


Рис. 13. Динаміка мідріатичного ефекту препаратів «Мометазон з оксиметазоліном, спрей назальний» і «Називін, краплі назальні» після одноразової очної інстиляції здоровим кролям

Примітка. • – Мометазон з оксиметазоліном, ○ – Називін.

(88,3 %) – через 2 год. Надалі виразність мідріатичного ефекту препаратів знижується, склавши: через 4 год – 87,2 і 74,8%, 5 год – 69,7 і 66,4 %, 6 год – 57,3 і 58,1 %. Дещо більший мідріатичний ефект назального спрею мометазону з оксиметазоліном порівняно з краплями Називін на 3–4 год реєстрації вочевидь зумовлений синергізмом адренергічної дії його активних речовин. Сумарний мідріатичний ефект склав: Мометазон з оксиметазоліном – 435,8 % · год, Називін – 397,6 % · год. Загалом за виразністю мідріатичного ефекту порівнювані препарати суттєво не розрізняються.

Висновки

1. Назальний спрей мометазону з оксиметазоліном чинить виразні проти-запальний і адреноміметичний ефекти, що мають патогенетичну спрямованість за умов експериментального алергічного риніту та подібні за кількісною динамікою до ефектів препаратів «Назонекс[®], спрей назальний» і «Називін, краплі назальні».
2. Комбіноване застосування глюкокортикоїдів і деконгестантів в одній лікарській формі може підвищити ефективність, зручність і комплаєнтність інтраназальної терапії алергічних ринітів.

1. Юрочко Ф. Алергічний риніт: шість кроків разом із пацієнтом / Ф. Юрочко // Медицина світу. Український медичний портал. – 2007. – № 2. – Режим доступу: <http://msvitu.com/archive/2007/february/article-5.php>
2. Туровский А. Б. Аллергический ринит. Диагностика и лечение / А. Б. Туровский, Н. А. Мирошниченко // Русский мед. журнал. – 2011. – № 6. – С. 3–11.
3. Алергічний риніт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://empendium.com/ua/chapter/V27.II.17.3>.
4. Ушкалова Е. А. Интраназальные кортикостероиды в терапии аллергического ринита / Е. А. Ушкалова // Трудный пациент. – 2005. – № 6. – С. 18–23.
5. Mode of action of intranasal corticosteroids / N. Mygind, L. Nielsen, H. Hoffmann [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – V. 108. – P. 16–25.
6. Mygind N. The rationale for use of topical corticosteroids in allergic rhinitis / N. Mygind, R. Dahl // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – V. 26. – P. 2–10.
7. Туровский А. Б. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы / А. Б. Туровский // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 44–50.
8. Лопатин А. С. Кортикостероидная терапия в лечении заболеваний носа / А. С. Лопатин // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 4.
9. Сидоренко И. В. Опыт применения назонекса у больных аллергическим ринитом / И. В. Сидоренко, Т. В. Захаржевская // Рос. ринолог. – 1999. – № 1. – С. 53–56.
10. Эффективность назонекса в лечении аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита / А. С. Лопатин, И. В. Сидоренко, Т. В. Захаржевская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 4. – С. 60–63.
11. Державний Формуляр лікарських засобів. Вип. 10. – 2018. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>
12. Рязанцев С. В. Аллергический ринит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии. Методические рекомендации / С. В. Рязанцев. – Санкт-Петербург, 2006. – 28 с.
13. Протокол надання медичної допомоги хворим на алергічний риніт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.google.com/search?q=%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB+%D0%BB%D1%96%D0%BA%D1%83%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F+%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%80%D0%B8%D0%BD%D1%96%D1%82%D1%83&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b>
14. Ullian M. E. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone / M. E. Ullian // Cardiovascular Res. – 1999. – V. 41, Issue 1. – P. 55–64. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00230-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00230-2)
15. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якин, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ: Авіцена, 2002. – 156 с.
16. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.
17. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986: Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0%F0%E8%ED&x=10&y=5>.

18. Лапач С. Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН. – 2000. – 320 с.
19. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – Москва : Медицина, 1975. – 295 с.
20. Экспериментальная модель острого риносинусита у крыс для оценки терапевтической эффективности препаратов / С. В. Ходько, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 57–62.
21. Тимченко М. Д. Вибір оптимального флогогену при створенні моделі хронічного катарального риніту у щурів / М. Д. Тимченко // Фізика живого. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 106–112.
22. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Москва : Медицина, 1969. – 423 с.
23. Быкова В. П. Динамика катарального воспаления: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук / В. П. Быкова. – Москва, 1975. – 34 с.
24. Пискунов С. З. Функциональная диагностика и лечение различных форм ринита: диссертация докт. мед. наук / С. З. Пискунов. – Москва, 2000. – 369 с.
25. Экспериментальное изучение безвредности и фармакологической активности глазных лекарственных средств. Методические рекомендации / Л. А. Чайка, О. Г. Ципкун, Т. Б. Гайдамака [и др.]. – Киев : МЗ Украины, Государственный фармакологический центр, 2003. – 43 с.
26. α -Adrenoceptor agonists induce midriasis in the cat by an action within the central nervous system / T. Berridge, V. Gadie, A. Rouch [et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 1983. – V. 78. – P. 507–515.
27. Ocular Pharmacology / In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed. – P. 1619–1645.

**Л. О. Чайка, Т. В. Деева, Н. С. Нікітіна, О. В. Тимченко, В. В. Лібіна,
Т. В. Андріанова, О. П. Безугла**

Експериментальне дослідження фармакологічної активності назального спрею мометазону з оксиметазоліном

Алергічний риніт – запальний процес слизової носа – одне з найпоширеніших захворювань, яким страждають 20–30 % населення. Для його лікування застосовують місцеві глюкокортикоїди й α_2 -адреноміметики (деконгестанти) для більш значного зменшення набряку слизової носа завдяки синергізму вазоконстрикторного ефекту деконгестантів і глюкокортикоїдів, який у останніх опосередкований як через адренергічні механізми впливу на гладенькі м'язи, так і через вплив на вазоактивні медіатори запалення (простагландини, брадікінін).

Мета дослідження – вивчення протизапальної та адреноміметичної активності комбінованого назального спрею мометазону з оксиметазоліном.

Встановлено, що інтраназальне введення спрею мометазону з оксиметазоліном щурам з гострим формалін-індукованим ринітом і з хронічним декстран-індукованим ринітом з алергічним компонентом має виразний протизапальний ефект, попереджаючи запально-алергічне ушкодження гістоструктури слизової носа. Очна інстиляція кролям назального спрею мометазону з оксиметазоліном викликає характерний для α_2 -адреноміметиків мідріатичний ефект, що проявлявся через 0,25 год, зростав до 0,5 год, досягав максимуму через 3,0 год і дещо знижувався до 6,0 год після інстиляції.

Протизапальний й адреноміметичний ефекти назального спрею мометазону з оксиметазоліном мають патогенетичну спрямованість, і їхнє комбіноване застосування в одній лікарській формі підвищить ефективність, зручність і комплаєнтність інтраназальної терапії алергічних ринітів.

Ключові слова: мометазон, оксиметазолін, спрей назальний, гострий риніт, хронічний риніт, протизапальна активність, адреноміметична активність

**Л. А. Чайка, Т. В. Деева, Н. С. Никитина, О. В. Тимченко, В. В. Либина,
Т. В. Андрианова, Е. П. Безуглая**

Експериментальное исследование фармакологической активности назального спрея мометазона с оксиметазолином

Аллергический ринит – воспалительный процесс слизистой носа – одно из самых распространенных заболеваний, которым страдают 20–30 % населения. В его лечении применяют местные глюкокортикоиды и α_2 -адреноміметики (деконгестанты) для более значительного уменьшения отека слизистой носа благодаря синергизму вазоконстрикторного эффекта деконгестантов и глюкокортикоидов, который у последних опосредован как через адренергические механизмы воздействия на гладкие мышцы, так и через влияние на вазоактивные медиаторы воспаления (простагландини, брадикинин).

Цель исследования – изучение противовоспалительной и адреноміметической активности комбинированного назального спрея мометазона с оксиметазолином.

Установлено, что интраназальное введение назального спрея мометазона с оксиметазолином крысам с острым формалін-індуцированным ринітом і с хронічним декстран-індуцированным ринітом с алергічним компонентом оказывает выраженный противовоспалительный эффект,

предупреждая воспалительно-аллергическое повреждение гистоструктуры слизистой носа. Глазная инстилляція кролям назального спрея мометазона с оксиметазолином вызывает характерный для α_2 -адреномиметиков мидриатический эффект, который проявлялся через 0,25 ч, возрастал к 0,5 ч, достигал максимума через 3,0 ч и несколько снижался к 6,0 ч после инстилляции.

Противовоспалительный и адреномиметический эффекты назального спрея мометазона с оксиметазолином имеют патогенетическую направленность, и их комбинированное применение в одной лекарственной форме повысит эффективность, удобство и комплаентность интраназальной терапии аллергических ринитов.

Ключевые слова: мометазон, оксиметазолин, спрей назальный, острый ринит, хронический ринит, противовоспалительная активность, адреномиметическая активность

L. Chaika, T. Deeva, N. Nikitina, O. Tymchenko, V. Libina, T. Andrianova, O. Bezugla
Experimental study of the pharmacological activity of nasal spray with mometasone and oxymetazoline

Allergic rhinitis – an inflammatory process of the nasal mucosa is one of the most common diseases that affects 20–30 % of the population. For its treatment local glucocorticoids and α_2 -adrenomimetics (decongestants) are used for a more significant reduction in the edema of the nasal mucosa due to the synergism of the vasoconstrictive effect of decongestants and glucocorticoids, which in the latter is mediated both through adrenergic mechanisms of action on the smooth muscles and through the influence on the vasoactive mediators of inflammation (prostaglandins, bradykinin).

The aim of the study was to investigate the anti-inflammatory and adrenomimetic activity of the combined nasal spray of mometasone and oxymetazoline.

It was found that the intranasal application spray of mometasone and oxymetazoline to rats with acute formalin-induced rhinitis and chronic dextran-induced rhinitis with allergic component has a pronounced anti-inflammatory effect, preventing inflammatory and allergic hystostructure damage the nasal mucosa. The ocular instillation to rabbits of the spray of mometasone and oxymetazoline causes the midriatic effect characteristic of the α_2 -adrenomimetics, which manifested itself after 0,25 h, increased to 0,5 h, peaked at 3,0 h, and decreased fall slightly to 6,0 h after instillation.

The anti-inflammatory and adrenomimetic effects of the spray of mometasone and oxymetazoline have a pathogenetic orientation and their combined application in one dosage form will increase the efficacy, convenience and compliance of intranasal therapy for allergic rhinitis.

Key words: mometasone, oxymetazoline, nasal spray, acute rhinitis, chronic rhinitis, anti-inflammatory activity, adrenomimetic activity

Надійшла: 18 червня 2018 р.

Контактна особа: Чайка Л. О., кандидат медичних наук, лабораторія загальної фармакології, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», буд. 33, вул. Астрономічна, м. Харків, 61085. Тел.: +38 0 50 595 11 02, + 38 0 67 755 51 51. Електронна пошта: lachaika@ukr.net