

УДК 615.24.244: 615.355

Г. О. СИРОВА

Харківський національний медичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН»

Препарат «Мігрепін» (внутрішньошлунково одноразово в дозі 12,5 мг/кг щурам) виявляє антиексудативну дію на моделях карагенінового та зимозанового запалення. Тому можна вважати, що механізм його дії реалізується як циклооксигеназним, так і ліпооксигеназним шляхом. На процеси альтерації і проліферації мігрепін впливає менш активно: уповільнює ступінь місцевого пошкодження на початковому етапі запалення та пригнічує проліферативну реакцію лише у вигляді тенденції.

Ключові слова: мігрепін; протизапальна дія; запалення

ВСТУП

Проблема фармакокорекції запалення є однією з найголовніших проблем фармакології. Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне [6]. Відомо, що в патогенезі гострого запалення бере участь медіаторний каскад: біогенні аміни (гістамін та серотонін), простагландини, лейкотрієни, кисневі радикали, гідроперекиси ліпідів, плазмові системи. У попередніх дослідженнях нами була встановлена наявність антиексудативних властивостей препарату «Мігрепін» у дозах 0,1; 1; 5; 12,5; 20 мг/кг та 0,6 г/кг (1/10 ДЛ₅₀) на моделі формалінового набряку у щурів [3]. Показано, що він у дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг, 0,6 г/кг пригнічує запалення значно більше, ніж референт-препарат диклофенак натрію (Д-На) в дозі 8 мг/кг (9,1%), що складає відповідно 25,2%, 65,3%, 84,4%, 78%, 22,9%. Максимальний відсоток пригнічення ексудативного запалення спостерігався при введенні мігрепіну в дозі 12,5 мг/кг. Підвищення дози не сприяло подальшому збільшенню антиексудативного ефекту, тому саме дозу 12,5 мг/кг вважаємо оптимальною.

З метою найбільш точного визначення механізму дії мігрепіну було вивчено його антиексудативну протизапальну активність на моделях карагенінового та зимозанового набряку щоп у лабораторних тварин [5]. Зіставлення протизапальної активності речовин на моделях карагенінового та зимозанового набряків дозволяє визначити механізм антиексудативної дії

[7–12]. Відомо, що інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) активні на моделі карагенінового набряку і слабко пригнічують зимозанове запалення, а інгібітори ліпооксигенази (ЛОГ) — навпаки. Інгібітори ліпази пригнічують обидва види запалення [5]. Тому для визначення механізму антиексудативної дії мігрепіну були використані моделі карагенінового і зимозанового запалення. З даних літератури відомо, що в патогенезі розвитку карагенінового набряку у щурів у перші 30–90 хвилин беруть участь гістамін та серотонін, в інтервалі 1,5–2,5 годин — кініни, а в межах 2,5–5 годин — простагландини [1,5,8]. Тому для вивчення антиексудативної дії найбільш інформативною є модель карагенінового набряку стопи у щурів [8]. Для вивчення механізму антиексудативної дії мігрепіну також було використано модель зимозанового запалення у щурів у зв'язку з тим, що наявність протизапальної дії препарату на моделі зимозанового набряку свідчить про антиліпооксигеназний компонент (шляхом пригнічення лейкотрієнів) у механізмі антиексудативної дії.

Метою роботи було вивчення антиексудативної дії мігрепіну на різних моделях ексудативного запалення і визначення можливих механізмів його дії, а також вивчення впливу мігрепіну на процеси альтерації і проліферації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення циклооксигеназного механізму антиексудативної дії мігрепіну використано модель карагенінового набряку. Досліди проведені на 24 щурах лінії WAG масою 180–200 г, яких було розподілено на 4 групи по 6 тварин

у кожній. До початку експерименту визначали вихідний об'єм стоп у щурів. Потім внутрішньошлунково вводили дослідні речовини, а через 1 годину — субплантарно-флоготропний агент 1 % розчин карагеніну об'ємом 0,1 мл. Об'єм стоп визначали в динаміці через 1, 2, 3, 24 та 48 годин за допомогою онкометра за О. С. Захаревським. Антиексудативну активність визначали у відсотках за здатністю зменшувати набряки стоп піддослідних тварин. Мігрепін вводили в дозі 12,5 мг/кг у вигляді 0,1 % завису на 3 % крохмальному слизу (I група). Препарати порівняння диклофенак натрію (Д–Na) та інгібітор ліпази дексаметазон (пригнічує обидва види запалення) було введено відповідно у дозах 8 мг/кг (II група) та 0,06 мг/кг (перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю. Р., виходячи з доз для людини) [4] (III група) в аналогічних умовах. Контрольні тварини одержували крохмальний слиз у кількості 2 мл на 100 г ваги щура (IV група) в тих же умовах.

Для визначення ліпооксигеназного механізму дії використано модель асептичного ексудативного зимозанового запалення у щурів у зв'язку з тим, що зимозан сприяє утворенню і виділенню лейкотрієнтів, тому провокує локальну гостру запальну реакцію. Його вводили субплантарно з розрахунку 0,1 мл на тварину у вигляді 2 % суспензії (Sigma). Об'єм стоп вимірювали онкометром за О. С. Захаревським до введення флогену і через 0,5; 1; 2; 3 години після цього. Як модельну речовину використано нордигідрогваяретову кислоту в дозі 400 мг/кг [5]. Антиексудативну активність визначали у відсотках за зменшенням набряків у дослідних тварин у порівнянні з контролем.

Досліди проведено на 30 щурах лінії WAG, яких було розподілено на V груп по 6 тварин у кожній. Тварини I групи одержували мігрепін (12,5 мг/кг), II групи — Д–Na (8 мг/кг), III групи — дексаметазон (0,06 мг/кг), IV групи — модельну речовину (400 мг/кг), а V група була контрольною (тваринам вводили 3 % крохмальний слиз об'ємом 2 мл на 100 г ваги щура).

Всім тваринам дослідні препарати було введено внутрішньошлунково одноразово у вигляді 0,01–1 % завису на 3 % крохмальному слизу.

Антипроліферативні властивості вивчали на моделі «ватної гранульоми», антиальтеративні — на моделі експериментального запалення шкіри та підшкірної клітковини. Досліди проведено на 36 (по 6 тварин у групі) статевозрілих щурах лінії WAG обох статей (на 18 вивчали антипроліферативні (I–III) груп та на 18 — антиальтеративні (IV–VI груп) властивості). «Мігрепін» у дозі 12,5 мг/кг вводили щурам I та IV груп у вигляді 0,1 % завису на 3 % крохмальному слизу. Як референт-препарат використано Д–Na (8 мг/кг) (II і V груп), як контроль — 3 % крохмальний слиз (III і VI груп), які було введено в аналогічних умовах.

Всі досліди виконано згідно з існуючими рекомендаціями [5]. Щури утримувалися в умовах віварію згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин. Усі втручання проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення наявності антициклооксигеназного компонента в механізмі антиексудативної дії. Результати дослідів свідчать про значну антиексудативну дію мігрепіну на моделі карагенінового набряку стоп у щурів. Спостерігаються плавні динамічні показники з максимумом на 2 годині спостереження. Виходячи з динаміки антиексудативної активності препарату «Мігрепін», можна вважати, що механізм дії дослідженого препарату пов'язаний з пригніченням простагландинів (3 год), кінінів (2 год), гістаміну і серотоніну (1 год) (табл. 1). Відміче-

Таблиця 1

ВИВЧЕННЯ ЦИКЛОКСИГЕНАЗНОГО МЕХАНІЗМУ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН» НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ (n = 6)

Група	Умови дослідів, доза	Антиексудативна активність, %				
		1 год	2 год	3 год	24 год	48 год
I	Мігрепін (12,5 мг/кг)	50,0	66,7	55,0	33,3	3,0
II	Д–Na (8 мг/кг)	53,3	70,0	58,3	25,0	3,0
III	Дексаметазон (0,06 мг/кг)	63,3	83,3	70,0	38,3	28,3

но (протягом 24 годин) антиексудативний ефект мігрепіну, аналогічний Д-На. Дексаметазон виявляє значну антиексудативну дію протягом 48 годин з максимумом на 2 годині спостереження. Одержані результати свідчать про те, що в механізмі антиексудативної дії мігрепіну має місце антициклооксигенний компонент.

Визначення наявності антиліпооксигеназного компонента в механізмі антиексудативної дії. Одержані дані свідчать про значну антиексудативну дію модельної речовини (III група) та дексаметазону (VI група). Д-На (II група) виявив незначну ліпооксигеназну активність, що пов'язано з його відомим механізмом дії (значне пригнічення циклооксигенази і незначне пригнічення ліпооксигенази).

При введенні препарату «Мігрепін» спостерігалася антиексудативна дія на рівні модельної речовини (протягом 1 та 2 годин спостереження) і дексаметазону (протягом 1,2 та 3 годин спостереження) (табл. 2). Значна антиексудативна дія мігрепіну на моделі зимозанового набряку свідчить про наявність антиліпооксигеназного компонента у механізмі його дії.

Антипроліферативний вплив мігрепіну на запальний процес виявився несуттєвим (табл. 3).

Вага ватної кульки з грануляційною тканиною статистично вірогідно не відрізняється від такої при застосуванні Д-На, виявляючи тенденцію до зниження, яке не досягало статистично вірогідного ступеня.

Протизапальна дія мігрепіну на моделі альтеративного запалення проявлялася в динаміці спостереження по-різному. У контролі на патологію (VI група) протягом перших 2,5 годин спостерігається гіперемія ділянки введення розчину сечовини, іноді ціаноз, деяке западання поверхні — у 100 % тварин, при введенні мігрепіну — у 50 % випадків (IV група), а при введенні Д-На — у 70 % (V група). Спостерігалася різниця у терміні появи початкового знешкодження: 2,5 години в контрольній групі і 24 години — в дослідній і групі порівняння. Під впливом мігрепіну спостерігалася максимальна площа некрозу ($0,26 \pm 0,03 \text{ мм}^2$), що статистично не відрізняється в першу добу від такої у контролі ($0,23 \pm 0,03 \text{ мм}^2$) і групі порівняння ($0,31 \pm 0,02 \text{ мм}^2$), але в наступні дні площа рани збільшувалася на 9 % у дослідній групі, а в контрольній групі — на 13 %, причому під впливом диклофенаку натрію — на 19,2 %. Загоєння у всіх трьох постановках дослідів закінчилося на 20-й день.

Таблиця 2

**ВИВЧЕННЯ ЛІПООКСИГЕНАЗНОГО МЕХАНІЗМУ
АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН»
НА МОДЕЛІ ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ (n = 6)**

Група	Умови дослідів, доза	Антиексудативна активність, %				
		0,5 год	1 год	2 год	3 год	6 год
I	Мігрепін (12,5 мг/кг)	22,1	47,4	57,9	44,2	38,9
II	Д-На (8 мг/кг)	24,2	28,4	36,8	30,5	28,4
III	Нордигідрогваяретова кислота (400 мг/кг)	38,9	49,5	56,8	52,6	44,2
IV	Дексаметазон (0,06 мг/кг)	26,3	51,5	57,9	44,2	46,3

Таблиця 3

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МІГРЕПІН»
НА ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ (n = 6)**

Досліджувані показники	I група — мігрепін	II група — диклофенак натрію	III група — контроль на патологію
Вага ватної кульки на 7 добу, мг	29,8±1,1	34,2 ±2,5	38 ±4,9

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Мігрепін» (внутрішньошлунково одноразово в дозі 12,5 мг/кг щурам) виявляє антиексудативну дію на моделях карагенінового і зимозанового запалення. Тому можна стверджувати, що механізм дії мігрепіну реалізується і циклооксигеназним і ліпооксигеназним шляхами.
2. На процеси альтерації і проліферації мігрепін впливає менш активно: уповільнює виразність місцевого ушкодження на початковому етапі запалення і пригнічує проліферативну реакцію лише у вигляді тенденції.
3. Перспективно провести біохімічні дослідження для підтвердження механізму антиексудативної дії мігрепіну.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Герасимова О.О., Яковлева О.М., Шаповал О.М. Порівняльний аналіз антиексудативної дії нового препарату «Анальбен» та нестероїдних протизапальних засобів різних поколінь // Фармаком. — 2004. — №4. — С. 24–26.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т., Сирова Г.О. та ін. Вивчення специфічної активності нової комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбозепіну в експерименті // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2008. — №1. — С. 102–105.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. Т. 1. — Мн: Беларусь, 2000. — 495 с.
5. Стефанов О.В. Доклінічне дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2001. — 528 с.
6. Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Максимов Ю.М. Порівняння протиексудативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів // Ліки. — 2004. — №3–4. — С. 34–40.
7. Catella-Lawson F. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase 2 on sodium balance thermodynamics and vasoactive eicosanoids // J. of Pharmacol. and Experimental Therapeutics. — 1999. — №289. — P. 735–741.
8. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine // J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
9. Jannedohloand E.-L., Yue Q.-Y. Coxibs and the repating of reporting reactions // Med. Products Agency. — 2000. — №11. — P. 74–77.
10. Kolaczowska E. Cyclooxygenases I Role in Intlamation // Cell Biol. — 2002. — №29. — P. 533–554.
11. Kolaczowska E. Cyclooxygenases II Non-steroidae antiinflammotory drugs as ther inhibitor // Cell Biol. — 2002. — №29. — P. 555–578.
12. Vane I.R., Bakhle I.S., Botting R.M. Cyclooxygenases I and II // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. — 1998. — №38. — P. 97–120.

УДК 615.24.244: 615.355

А. О. Сырова

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «МИГРЕПИН»**

Препарат «Мигрепин» (внутрижелудочно однократно в дозе 12,5 мг/кг крысам) проявляет антиэкссудативное действие на моделях карагенинового и зимозанового воспаления. Поэтому можно считать, что механизм действия мигрепина реализуется и циклооксигеназным, и липооксигеназным путями. На процессы альтерации и пролиферации препарат влияет менее активно: замедляет степень местного повреждения на начальном этапе воспаления и угнетает пролиферативную реакцию лишь в виде тенденции.

Ключевые слова: препарат «Мигрепин»; противовоспалительное действие; воспаление

UDC 615.24.244: 615.355

G. O. Syrova

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF MIGREPINE

Migrepine (intragastrically, once 12,5 mg/kg for rats) possesses anti-exudative effect on the models of karageninic and zymosanin inflammation. The action of «Migrepine» is thought to be based on cyclooxygenase and lipooxygenase mechanisms. The influence of «Migrepine» on alteration and proliferation processes is less active. «Migrepine» decreases the extent of local injury on the initial stage of inflammation and shows proliferative reaction only as a tendency.

Key words: preparation «Migrepine»; anti-inflammatory effect; inflammation

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра товарознавства НФаУ
Тел: (0572) 67–91–80

Надійшла до редакції: 03.11.09