

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОЙ АЭРОДИСПЕРСНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

**З.Д. Хаджиева**<sup>1\*</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор,  
**Д.Ю. Ивкин**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук, **Н.С. Алейникова**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт –

филиал Волгоградского государственного медицинского университета;  
Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;  
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

**Введение.** Общим патогенетическим механизмом повреждения слизистой оболочки при заболевании верхних дыхательных путей является индукция воспаления. Для успешного лечения необходимы лекарственные средства, ограничивающие очаг воспалительной реакции и оказывающие комплексное действие (противовоспалительное, местно-анестезирующее, иммуностимулирующее и антибактериальное). Такими свойствами обладают препараты растительного происхождения и их комбинации.

**Цель исследования** – изучение противовоспалительных свойств разработанной аэродисперсной системы на модели острого шейного лимфаденита в условиях эксперимента.

**Материал и методы.** Эксперимент выполнен на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 7 равных групп. Острый лимфаденит воспроизводили путем прямой инъекции противовоспалительного агента – бактериального липополисахарида в правый лимфатический узел. Препаратом сравнения – бензидамин. Определяли маркеры интенсивности воспалительной реакции: содержание С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Концентрацию СРБ определяли полуколичественным методом, содержание ФНО- $\alpha$  устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Проявление острого лимфаденита у крыс, получавших исследуемый спрей, носило менее выраженный характер по сравнению с таковым в контрольной группе животных, что отражалось в уменьшении концентрации СРБ, а также снижении содержания ФНО- $\alpha$ . Противовоспалительная активность изучаемого спрея проявляется за счет подавления образования цитокинов и снижения деструктивных процессов клеточных мембран.

**Заключение.** Изучаемый спрей в условиях эксперимента оказывает противовоспалительное действие, сопоставимое с фармакологическим эффектом препарата сравнения. Для спрея установлена оптимальная терапевтическая доза.

**Ключевые слова:** заболевания верхних дыхательных путей, воспаление, спрей, аэродисперсная система.

\*E-mail: zara-farm@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) остаются одной из серьезных проблем оториноларингологии [1–3]. Согласно статистике ВОЗ, ежегодно в мире от данных нозологий в той или иной форме страдает от 15 до 36% взрослого населения [1]. В Российской Федерации заболевания ВДП диагностируются практически на протяжении всего календарного года, но в период с сентября по апрель они приобретают массовый характер, что связывают с недостаточной реактивностью иммунной системы и повышенной склонностью к инфицированию слизистой оболочки ВДП [1, 3]. Самыми распространенными заболеваниями верхних дыхательных путей принято считать ринит, синусит, аденоидит, тонзиллит, ларингит и фарингит, при которых поражаются различные отделы респираторного тракта [3]. При этом общим

патогенетическим механизмом повреждения слизистой оболочки ВДП в условиях обострения указанных патологических процессов является индукция воспаления. Таким образом, одним из направлений лечения заболеваний ВДП по праву может считаться противовоспалительная терапия [1, 4, 5]. Экспериментальные и клинические исследования последних лет показывают, что без должного фармакотерапевтического вмешательства, ограничивающего очаг воспалительной реакции, об успешности проведенных лечебных мероприятий можно говорить лишь с малой долей вероятности. Это требует поиска новых лекарственных средств (ЛС), обладающих противовоспалительными свойствами, для терапии заболеваний ВДП [6].

Согласно проведенным клиническим исследованиям, для лечения воспалительных заболеваний ВДП предпочтительно использовать ЛС, действующие местно, а также оказывающие комплексное действие (противовоспалительное, местно-анестезирующее,

иммуностимулирующее и антибактериальное). Это может предотвратить развитие системных побочных эффектов, а также уменьшить вероятность хронизации заболевания и увеличивать эффективность проводимой фармакотерапии [4, 6]. Перечисленные свойства в той или иной мере присущи некоторым препаратам растительного происхождения и их комбинациям, что делает их перспективными объектами для изучения с целью создания на их основе ЛС для терапии заболеваний ВДП [4].

Цель исследования – изучение противовоспалительных свойств разработанного спрея на модели острого шейного лимфаденита в условиях эксперимента.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнялся на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, полученных из вивария Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, разделенных на 7 равных групп по 6 особей в каждой. 1-я группа – ложно-оперированные животные (ЛО). 2-я группа – животные негативного контроля (НК) с воспроизведенным лимфаденитом без фармакологической поддержки. 3-я группа – крысы с воспроизведенным лимфаденитом, получающие препарат сравнения – бензидамин в дозе 1,2 мг (1 распыление) [5]. 4-, 5-, 6- и 7-я группы животных с воспроизведенным лимфаденитом получали исследуемый спрей в дозах 0,5 мг (1 распыление), 1 мг (2 распыления), 1,5 мг (3 распыления) и 2 мг (4 распыления) соответственно.

Острый лимфаденит воспроизводили путем прямой инъекции противовоспалительного агента – бактериального липополисахарида в правый лимфатический узел в объеме 20 мкл из расчета 0,1 мг/кг [5]. Время экспозиции составляло 72 ч. По истечении указанного времени у животных производили забор крови, с последующим получением сыворотки и определением маркеров интенсивности воспалительной реакции: С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Концентрацию СРБ определяли полуколичественным методом с использованием стандартного набора реактивов

«Арбис+» (Россия). Содержание ФНО- $\alpha$  устанавливали методом твердофазного иммуоферментного анализа с применением видоспецифичных наборов для ИФА (США) и системы микропланшетного ИФА – ридера Infinite F50 (Австрия). Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У ложно-оперированных крыс содержание С-реактивного белка и ФНО- $\alpha$  составляло  $1,280 \pm 0,095$  мг/л и  $20,270 \pm 1,398$  пг/мл соответственно (см. таблицу). У крыс группы негативного контроля в условиях острого лимфаденита отмечено повышение концентрации СРБ по сравнению с группой ложно-оперированных животных в 14,2 раза. Содержание ФНО- $\alpha$  в крови у крыс НК-группы превосходило аналогичный показатель ложно-оперированных животных в 10,8 раза. У животных, получавших терапию бензидамином, наблюдалось уменьшение концентрации СРБ и ФНО- $\alpha$  (см. таблицу) по сравнению с показателями в НК-группе на 44,1 и 43,5% соответственно, что подтверждает высокую противовоспалительную активность данного соединения [7].

Проявление острого лимфаденита у крыс, получавших исследуемый спрей во всех оцениваемых дозах, носило менее выраженный характер по сравнению с НК-группой животных, что отражается в уменьшении концентрации СРБ при применении спрея в дозах 0,5; 1; 1,5 и 2 мг/кг на 43,2, 58,1, 62 и 49,2% соответственно. Содержание ФНО- $\alpha$  также имело тенденцию к уменьшению (данный показатель относительно группы крыс негативного контроля уменьшился на 44,7, 28,5, 27,2 и 32,7% при применении изучаемого спрея в дозах 0,5, 1, 1,5 и 2 мг/кг соответственно. Таким образом, установлено, что изучаемый спрей может проявлять противовоспалительную активность за счет подавления образования цитокинов (ФНО- $\alpha$ ) и снижения деструктивных процессов клеточных мембран, о чем свидетельствует снижение концентрации

### ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФАДЕНИТА

Маркеры	Группы животных						
	ЛО-группа	НК-группа	Бензидамин 1,2 мг/кг	Исследуемый спрей, вводимая доза, мг/кг			
				0,5	1	1,5	2
СРБ, мг/л	$1,280 \pm 0,095$	$18,230 \pm 1,817^*$	$12,650 \pm 0,972^{\#}$	$12,730 \pm 0,731^{\#}$	$11,530 \pm 0,985^{\#}$	$11,250 \pm 1,177^{\#}$	$12,220 \pm 0,998^{\#}$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$20,270 \pm 1,398$	$218,280 \pm 5,679^*$	$152,060 \pm 8,426^{\#}$	$150,830 \pm 15,172^{\#}$	$169,890 \pm 5,637^{\#}$	$171,570 \pm 4,746^{\#}$	$164,550 \pm 9,159^{\#}$

*Примечание.* \* – статистически значимо относительно ЛО-группы животных ( $p < 0,05$ ); # – статистически значимо относительно НК-группы животных ( $p < 0,05$ ).

C-реактивного белка [8, 9]. Так как с увеличением дозы исследуемого спрея не происходит роста фармакологической активности, оптимальной дозой для изучаемого спрея можно считать 1 мг, что эквивалентно 2 распылениям. При этой дозировке и сопоставимом содержании ФНО- $\alpha$  концентрация СРБ наиболее значимо снижалась относительно показателей в НК-группе крыс.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучаемый спрей в условиях экспериментального воспаления верхних дыхательных путей (шейный лимфаденит) оказывал противовоспалительное действие, сопоставимое по фармакологическому эффекту с препаратом сравнения – бензидамином. Таким образом, его целесообразно включать в дальнейшую разработку с целью создания нового ЛС для терапии заболеваний ВДП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуломов З.С., Симбирцев А.С., Яснгов Ю.К. и др. Роль цитокинов при лечении острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Российская оториноларингология, 2008, 6: 200–5.

2. Новикова И.А., Петренко Т.С. Активность перекисного окисления липидов в биологическом материале пациентов с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Клиническая лабораторная диагностика, 2012; 5: 22–5.

3. Челенкова И.Н., Утешев Д.Б., Бунятян Н.Д. Острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. РМЖ, 2010; 80 (30): 1878–82.

4. Хаджиева З.Д., Алейникова Н.С., Лежнева Л.П., Рыбалко А.Е. Перспективы применения препаратов растительного происхождения в терапии заболеваний верхних дыхательных путей. Успехи современной науки и образования, 2016; 4 (11): 1546.

5. Ходько С.В. Эффективность лекарственных препаратов природного происхождения в экспериментальных моделях воспаления верхних дыхательных путей. Дис. канд. мед. наук. СПб, 2015; 170.

6. Thiebes A.L., Reddemann M.A., Palmer J. et al. Flexible Endoscopic Spray Application of Respiratory Epithelial Cells as Platform Technology to Apply Cells in Tubular Organs. Tissue Engineering Part C. Methods, 2016; 22: 322–31.

7. Рискаль Т.А. Применение «Тантум Верде» в клинической практике лечения фарингитов и хронических тонзиллитов. Новости медицины и фармации, 2013; 5 (449): 10–1.

8. Наумов А.В., Арцименья Л.Т., Биндич Е.Ю., Наумова Н.В. C-реактивный белок. Журнал ГрГМУ, 2010; 4 (32): 3–11.

9. Malaviya R., Sunil V.R., Venosa A. et al. Attenuation of Nitrogen Mustard-Induced Pulmonary Injury and Fibrosis by Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antibody. Toxicological Sciences, 2015; 148: 71–88.

Поступила июня 2017 г.

### ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A NEW AERODISPERSE SYSTEM IN AN EXPERIMENT

Professor Z.D. Khadzhieva<sup>1</sup>, PhD<sup>1</sup>; D.Yu. Ivkin<sup>2</sup>, PhD; N.S. Aleinikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Pr., Pyatigorsk 357532, Russian Federation;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

### SUMMARY

**Introduction.** Induction of inflammation is a common pathogenic mechanism of mucosal injury in upper respiratory tract diseases. Successful treatment requires medicines that limit the focus of an inflammatory reaction and have a complex (anti-inflammatory, local anesthetic, immunostimulant, and antibacterial) effect. Herbal medications and their combinations have these properties.

**Objective:** to investigate the anti-inflammatory properties of a developed aerodisperse system on a model of acute cervical lymphadenitis in an experiment.

**Material and methods.** An experiment was performed on 42 adult male Wistar rats divided into 7 equal groups. Acute lymphadenitis was reproduced by direct injection of an anti-inflammatory agent, such as bacterial lipopolysaccharide, into the right lymph node. Benzylamine was a comparison drug. The markers for the intensity of an inflammatory response, such as C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), were identified. The concentration of CRP was determined by semi-quantitative method; that of TNF- $\alpha$  was estimated by solid-phase enzyme immunoassay.

**Results.** The manifestation of acute lymphadenitis in rats treated with the test spray was less pronounced than that in the control animal group, which was shown in the reductions in the levels of CRP and TNF- $\alpha$ . The anti-inflammatory activity of the test spray was manifested by inhibiting the formation of cytokines and reducing the destructive processes in the cell membranes.

**Conclusion.** The spray tested in experiments has an anti-inflammatory effect that is comparable to the pharmacological one of the comparison drug. The optimal therapeutic dose has been established for the spray.

**Key words:** upper respiratory tract diseases, inflammation, spray, aerodisperse system.

### REFERENCES

1. Gulomov Z.S., Simbircev A.S., Jasnov Ju.K. Rol of cytokines at treatment of acute and chronic diseases of the top respiratory tracts. Rossiyskaya otorinolaringologiya, 2008; 6: 200–5 (in Russian).

2. Novikova I.A., Petrenko T.S. Aktivnost of perekisny oxidation of lipids in biological material of patients with recurrent diseases of the top respiratory tracts. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika, 2012; 5: 22–5 (in Russian).

3. Chelenkova I.N., Uteshev D.B., Bunyatjan N.D. Acute and chronic inflammatory diseases of the top respiratory tracts. RMZh., 2010; 80 (30): 1878–82 (in Russian).

4. Hadzhieva Z.D., Aleinikova N.S., Lezhneva L.P., Rybalko A.E. The prospects of use of drugs of a plant origin in therapy of diseases of the top respiratory tracts/Progress of modern science and education. Uspeshi sovremennoy nauki i obrazovaniya, 2016; 4 (11): 154–6 (in Russian).

5. Hodko S.V. Efficiency of medicinal preparations of a natural parentage in experimental models of an inflammation of the top respiratory tracts. Dis. kand. med. nauk. SPb, 2015; 170 (in Russian).

6. Thiebes A.L., Reddemann M.A., Palmer J. et al. Flexible Endoscopic Spray Application of Respiratory Epithelial Cells as Platform Technology to Apply Cells in Tubular Organs. Tissue Engineering Part C. Methods, 2016; 22: 322–31.

7. Riskal T.A. Use «Tantum Verde» in clinical practice of treatment of pharyngitises and adenoid diseases. Novosti mediciny i farmacii, 2013; 5 (449): 10–1 (in Russian).

8. Naumov A.V., Arcimenja L.T., Bindich E. Ju., Naumova N.V. C-reactive protein. Zhurnal GrGMU, 2010; 4 (32): 3–11 (in Russian).

9. Malaviya R., Sunil V.R., Venosa A. et al. Attenuation of Nitrogen Mustard-Induced Pulmonary Injury and Fibrosis by Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antibody. Toxicological Sciences, 2015; 148: 71–88.