

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

М. Т. Азнабаев, А. Р. Имаева, С. А. Башкатов, А. Ф. Габдрахманова¹

На экспериментальных моделях *in vivo* показано, что гиалуроновая кислота оказывает антиэкссудативное действие, сопоставимое с эффектом нестероидных противовоспалительных средств. Гиалуроновая кислота проявляет антагонизм в отношении воспалительных эффектов гистамина.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, воспаление

ВВЕДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота — естественный кислый гетерополисахарид межклеточного матрикса организма. В последние годы соли и комплексы гиалуроновой кислоты применяют в различных областях медицины [11 – 13], показана перспективность их использования для терапии артритов [7], заживления ран кожи [10] и роговицы [1]. Известно, что гиалуроновая кислота увеличивает синтез протеогликанов, оказывает анаболическое и антиоксидантное действие [8, 9], стимулирует регенерацию [1, 4]. В патогенезе многих заболеваний существенная роль принадлежит воспалительной реакции. В связи с этим представляет интерес выяснение вклада противовоспалительного компонента в терапевтическую эффективность препаратов гиалуроновой кислоты.

Настоящая работа посвящена изучению антифлогистического действия гиалуроновой кислоты на различных моделях экспериментального асептического воспаления в сравнении с нестероидным противовоспалительным средством ортофеном и препаратом на основе сульфатированных гликозаминогликанов — балларпаном [3].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой серии экспериментов исследование противовоспалительной активности гиалуроновой кислоты проводили на 18 белых крысах массой 180 – 200 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу 0,1 мл 2 % водного раствора формалина. Гиалуроновую кислоту вводили внутривентриально в дозах 5; 10 и 25 мг/кг за 1 ч до введения флогогенного агента. Антиэкссудативную активность измеряли онкометрически через 4 ч после введения раствора формалина [6].

Во второй серии экспериментов на 84 белых крысах массой 180 – 240 г изучали эффективность гиалуроновой кислоты в сравнении с балларпаном и ортофеном с использованием следующих моделей воспаления: субплантарным введением в объеме 0,1 мл в заднюю лапу крысы растворов формалина (2 %), каррагинина (1 %), гистамина (0,3 %). Объем лапки измеряли с помощью онкометра до начала опыта и через 1, 2, 4 и 24 ч после введения флогогенных агентов. Исследуемые препараты вводили

внутрибрюшинно в дозе 15 мг/кг за 1 ч до введения флогогенного агента. Антиэкссудативную активность выражали в процентах угнетения отека [5]:

$$\text{Процент угнетения воспаления} = \frac{(V_k - V_o) \cdot 100}{V_k},$$

где V_k — среднее увеличение объема лапки в контроле, V_o — среднее увеличение объема лапки у леченных животных.

ЕД₅₀ рассчитывали по методу Литчфилда-Уилкоксона [5]. Статистическую обработку результатов проводили на ПЭВМ IBM “Pentium-100” с применением программного обеспечения Microsoft Excel. При указании в тексте на увеличение или уменьшение показателей подразумеваются статистически достоверные различия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При внутрибрюшинном введении гиалуроновой кислоты в дозе 5 мг/кг статистически достоверного антиэкссудативного действия не отмечалось (табл. 1). В дозе 10 мг/кг препарат снижал прирост отека на 46,9 %. Гиалуроновая кислота в дозе 25 мг/кг проявила выраженный антиэкссудативный эффект (64,7 %), сопоставимый с действием ортофена. ЕД₅₀ составила 15 мг/кг.

Профилактическое введение гиалуроновой кислоты ослабляло развитие формалинового отека через 4 ч после воспроизведения модели на 53,21 %. Балларпан и ортофен ингибировали развитие формалинового воспаления на 54,9 и 77,1 % соответственно (табл. 2). В ранние сроки (через 1 и 2 ч от начала развития отека) все препараты снижали прирост отека. Через 24 ч после введения формалина их фармакологический эффект сохранялся.

Таблица 1. Антиэкссудативная активность гиалуроновой кислоты (ГК) на модели формалинового воспаления у крыс

Вещество, доза	прирост отека (в %) через 4 ч	% угнетения воспаления
Контроль	53,33 ± 4,94	0
ГК, 5 мг/кг	43,32 ± 10,09	18,8
ГК, 10 мг/кг	28,27 ± 2,16	46,9
ГК, 25 мг/кг	18,75 ± 5,08	64,7
Ортофен, 15 мг/кг	12,23 ± 7,39	77,1

¹ Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Уфа, 450025, ул. Пушкина, 90.

Таблица 2. Влияние гиалуроновой кислоты, ортофена и баларпана на интенсивность формалинового, каррагенинового и гистаминового воспаления (% прироста отека)

Препарат	Время после введения											
	формалина				каррагенина				гистамина			
	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч	30 мин	60 мин	120 мин	180 мин
Контроль	21,71 ± 8,35	31,23 ± 3,91	48,27 ± 12,77	30,05 ± 1,34	21,71 ± 8,35	31,23 ± 3,91	48,27 ± 12,77	30,05 ± 1,34	37,63 ± 12,58	31,1 ± 11,47	20,71 ± 9,7	10,02 ± 8,36
Гиалуроновая кислота	12,2 ± 6,59*	17,62 ± 8,41**	24,99 ± 13,36**	19,4 ± 5,41**	12,2 ± 6,59*	17,62 ± 8,41**	24,99 ± 13,36**	19,4 ± 5,41**	19,6 ± 10,63**	25,23 ± 6,64	11,10 ± 5,2*	1,28 ± 1,5**
Баларпан	14,55 ± 2,23	22,67 ± 6,97	30,96 ± 6,44**	20,65 ± 2,89**	14,55 ± 2,23	22,67 ± 6,97	30,96 ± 6,44**	20,65 ± 2,89**	22,22 ± 1,75**	11,44 ± 3,25**	9,09 ± 3,03**	1,23 ± 2,14**
Ортофен	13,44 ± 7,14	18,14 ± 11,8**	12,23 ± 7,39**	10,59 ± 10,21**	13,44 ± 7,14	18,14 ± 11,8**	22,81 ± 9,34**	10,59 ± 10,21**	21,36 ± 3,88**	17,66 ± 1,87**	14,72 ± 2,6	5,35 ± 5,14

Примечание. * — $p = 0,07$ — тенденция; ** — $p < 0,05$.

Регистрация величины отека через 1 ч после произведения каррагенинового воспаления показала, что препараты проявили антиэкссудативное действие (табл. 2). Через 2 ч гиалуроновая кислота и ортофен снижали отек, тогда как под действием баларпана отмечалась только тенденция к уменьшению воспаления. При этом достоверных различий между группами “ортофен”, “гиалуроновая кислота” и “баларпан” не наблюдалось. Величина отека через 4 ч после введения каррагенина у всех препаратов была меньше, чем в контроле. На каррагениновой модели гиалуроновая кислота, баларпан и ортофен через 24 ч угнетали отек на 35, 31 и 64,8 % соответственно.

Профилактическое введение всех препаратов подавляло развитие гистаминового отека через 30 мин. после введения этого медиатора воспаления (табл. 2). При регистрации величины отека выявлена антигистаминная активность гиалуроновой кислоты через 30 мин и 3 ч. Баларпан ослаблял воспаление во все сроки опыта. Ортофен не был эффективен в поздние сроки (2 и 3 ч) гистаминового воспаления.

Антифлогистическое действие гиалуроновой кислоты, вероятно, связано с ее способностью как полианиона сорбировать в межклеточном матриксе медиаторы воспаления, а также разнообразные токсические вещества [2, 4]. Это соображение подтверждается показанным в настоящей работе антагонизмом гиалуроновой кислоты в отношении воспалительных эффектов гистамина и эффективностью в ранние сроки развития отеков. Существенную роль, по-видимому, также играет ранее показанная нами стимуляция гиалуроновой кислотой внутриклеточного метаболизма [2].

ВЫВОДЫ

1. Гиалуроновая кислота оказывает антиэкссудативное действие, сопоставимое с эффектом ортофена и баларпана.

2. Гиалуроновая кислота проявляет антагонизм в отношении воспалительных эффектов гистамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Т. Азнабаев, А. Ф. Габдрахманова, С. А. Башкатов, А. Р. Имаева, *Новые технологии офтальмологии*, Уфа (2000), сс. 28 – 30.
2. С. А. Башкатов, *Гликозаминогликаны в механизмах адаптации организма*, Башкирский университет, Уфа (1996).
3. *Государственный реестр лекарственных средств*, Том. 1, Фонд Фармацевтической информации, Москва (2001).
4. Г. Лабори, *Регуляция обменных процессов*, Медицина, Москва (1970).
5. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Здоровья, Киев (1975).
6. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк и др., *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных веществ*, Москва (1983).
7. J. S. Comer, S. A. Kincaid, A. N. Baird, et al., *Am. J. Vet. Res.*, **57**(10), 1488 – 1496(1996).
8. K. Fukuda, H. Dan, M. Takayama, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**(3), 1672 – 1675(1996).
9. K. Fukuda, M. Takayama, M. Ueno, et al., *Inflamm. Res.*, **46**(3), 114 – 117 (1997).
10. K. L. Goa and P. Benfield, *Drugs*, **47**(3), 536 – 566 (1994).
11. S. Miyauchi, K. Horie, M. Morita, et al., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **12**(1), 27 – 34(1996).
12. K. E. Rodgers, D. B. Johns, W. Girgis et al., *Fertil. Steril.*, **67**(3), 553 – 558 (1997).
13. J. M. Seeger, L. D. Kaelin, E. M. Staples et al., *J. Surg. Res.*, **68**(1), 63 – 66 (1997).

Поступила 04.09.02.

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF HYALURONIC ACID

M. T. Aznabaev, A. R. Imaeva, S. A. Bashkatov, and A. F. Gabdrakhmanova

Ufa Research Institute of Eye Diseases, ul. Pushkina 90, Ufa, Bashkortostan, 450025 Russia

The results of *in vivo* experiments showed that hyaluronic acid possesses antiexudative activity comparable with that of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Hyaluronic acid exhibits antagonism with respect to histamine-induced inflammation.