

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

## О ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ВОДОРАСТВОРИМОГО ПРОИЗВОДНОГО ГОССИПОЛА МЕБАВИНА

Ф. М. Сабирова, А. А. Мадаминов<sup>1</sup>

Изучено влияние мебавина на течение адьювантного артрита. Препарат в дозе 100 мг/кг обладает противовоспалительной активностью и в этом отношении сопоставим с преднизолоном.

**Ключевые слова:** производные госсипола, мебавин, преднизолон, адьювантный артрит, противовоспалительный эффект

### ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных агентов, в том числе аллергических. Производные госсипола, помимо основного иммунодепрессивного действия обладают также противовоспалительным эффектом. В связи со сказанным, в работе исследовали противовоспалительное действие нового, водорастворимого производного госсипола мебавина на модели адьювантного артрита (АА), которая по данным большинства авторов является одной из наиболее адекватных моделей воспаления [3, 4].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованный водорастворимый мебавин создан в Институте биоорганической химии АН Республики Узбекистан и представляет собой комплексное соединение 1 ч. липофильного батридена [2] и 9 ч. гидрофильного носителя — поливинилпирролидона, с молекулярной массой 12600. Это аморфный порошок оранжевого цвета со слабым специфическим запахом, гигроскопичен, хорошо растворим в воде и спирте, что способствует увеличению его биодоступности.

Опыты проводили на 104 половозрелых крысах Вистар, массой 200 – 250 г и 150 половозрелых инбредных мышах 3 – 4 месячного возраста линий СВА с исходной массой тела 18 – 25 г. Содержание животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986).

Адьювантный артрит (АА) воспроизводили у животных с помощью полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) фирмы “Sigma” (США). У крыс АА вызывали однократным внутривенным введением в основание хвоста крыс 1 мл ПАФ, содержащего 5 мг БЦЖ в 1 мл (1 мл/крыса). У мышей АА воспроизводили однократным введением 0,1 мл ПАФ в подушечки задних лап (0,2 мл/мышь).

Артрит оценивали объективным (волюметрическим) и субъективным (визуальным) способом до индукции АА и затем через каждые 7 суток после начала заболевания в течение 28 – 60 суток. Волюметрический метод заключался в погружении пораженных лап крыс в сосуд с ртутью. Изменения регистрировали в условных единицах (усл. ед.) в зависимости от величины перемещения воздушного шарика в капилляре, соединявшего два сосуда. Затем рассчитывали ингибирование припухлости

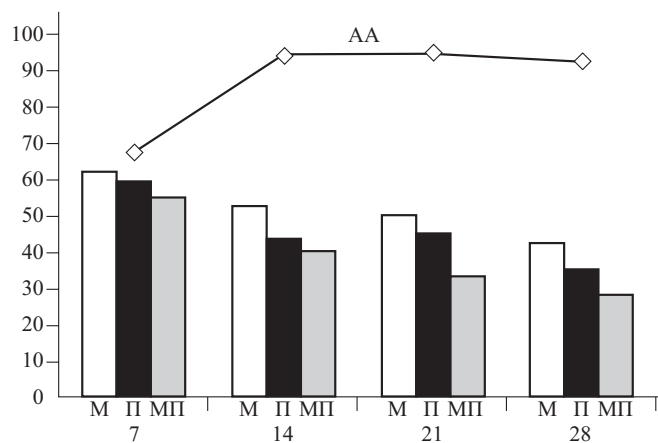
в соответствующие с АА сроки. Визуально степень отечности конечностей животных оценивали по следующей схеме: — - отсутствие припухлости; + краснота, небольшая припухлость; ++ - краснота, средняя отечность, кожа натянута; +++ - краснота, сильная отечность, переходящая в коленные суставы, ногти растопырены.

Изучали эффекты мебавина, преднизолона, а также их комбинированного использования у животных с АА. Препараты животным вводили через день со дня индукции патологического процесса и до конца эксперимента в следующих дозах: мебавин — 100 мг/кг/через день внутрь, преднизолон — 30 мг/кг/через день подкожно. Поскольку целью комбинированной терапии является достижение терапевтического синергического эффекта и снижения токсичности, дозы каждого из препаратов снижались в 2 раза и составляли соответственно 50 и 15 мг/кг. О токсичности комбинированного применения судили по их влиянию на общий вес и смертность.

Результаты экспериментов были обработаны статистически с использованием критерий Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, у крыс с АА без лечения средний объем задней пораженной конечности составил



Влияние мебавина, преднизолона и их комбинаций на степень отечности (%) задней конечности мышей СВА с адьювантным артритом (оцениваемое на “+++”).

АА — адьювантный артрит; М — АА + мебавин; П — АА + преднизолон; МП — АА + мебавин + преднизолон. По оси абсцисс — дни наблюдений; по оси ординат — степень отечности, %.

<sup>1</sup> Отдел экспериментальной медицины и патологической анатомии (зав. — проф. М. Д. Уразметова) Государственного научного центра экстренной медицинской помощи Республики Узбекистан, Ташкент, 700107, ул. Фархадская, 2.

323,3 усл. ед. и во все дни наблюдения был статистически достоверно увеличен по сравнению с группой здоровых животных, с наибольшей выраженностью на 14–28 дни заболевания —  $299,7 \pm 6,2 \div 377,1 \pm 5,5$  усл. ед. ( $p_1 < 0,05$ ).

Волюметрические исследования показали, что мебавин в дозе 100 мг/кг во все сроки исследования ингибировал припухлость до 8,4–29,4 %, а преднизолон — 5,3–34,7 %. Наибольшего угнетения удавалось достичь при комбинированном применении мебавина и преднизолона (5,8–40,8 %) с максимальным подавлением припухлости на 35 сутки (стадия разгара болезни АА) ( $p_2 < 0,05$ ). Сопоставление в соответствующие сроки исследования объемов конечностей крыс с АА без лечения и при комбинированном применении мебавина и преднизолона выявило статистически достоверное различие между сравниваемыми показателями на 21, 28, 35 дни эксперимента ( $p_2 < 0,05$ ). Минимальная потеря веса тела и низкая смертность среди крыс данной группы свидетельствует о низкой токсичности исследуемых препаратов.

В следующей серии опытов изучали влияние препаратов в отдельности и в комбинации на степень отека задних конечностей мышей породы СВА. Препараты указанным видам животных с АА вводили в тех же дозах, что и в предыдущих экспериментах.

Визуальные наблюдения за состоянием конечностей животных (7–21 дни) показали, что АА развился у 100 % мышей. Средний показатель максимальной отека, оцениваемый на “+++” составил 87,5 %, с пиком на 21-е сутки (95 %), рисунок.

Мевавин ингибировал максимальную припухлость в среднем на 52,1 %, преднизолон — на 46,3 %, мебавин + преднизолон — на 39,4 %. Наибольшее подавление во всех группах отмечалось в конце наблюдения, т.е. на 28-е сутки. В этой серии наибольшего угнетения удастся достичь при комбинированном применении мебавина и преднизолона, что указывает на синергизм действия используемых препаратов.

## ВЫВОД

Мевавин обладает противовоспалительной активностью и в этом отношении сопоставим с преднизолоном. Комбинированное применение мебавина с преднизолоном приводит к синергизму их действия, снижению токсичности применяемых препаратов и потенцированию противовоспалительного эффекта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Гублер, *Вычислительные методы анализа в распознавании патологических процессов*, Медицина, Москва (1978).

## ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF MEBAVIN – A NEW WATER-SOLUBLE DERIVATIVE OF GOSSYPOL

F. M. Sabirova and A. A. Madaminov

Department of Experimental Medicine and Pathological Anatomy, State Center of Emergency Medicine, ul. Farhod 2, Tashkent, 700107 Uzbekistan

Investigation of the effect of mebavin on the adjuvant arthritis showed that this water-soluble derivative of gossypol possesses an antiinflammatory activity comparable with that of prednisolone.

## Объем конечности крыс с адьювантным артритом (АА) при лечении мебавином, преднизолоном, а также их комбинированном применении

Сроки исследования, дни	Число животных	Средний объем задних конечностей крыс, усл. ед.	Ингибция припухлости, %
Здоровые животные	16	174,6 ± 4,1	–
<i>АА</i>			
7	30	217,9 ± 4,4*	–
14	28	299,7 ± 6,2*	–
21	26	374,5 ± 5,4*	–
28	24	377,1 ± 5,5*	–
35	21	362,6 ± 7,9*	–
45	21	328,5 ± 8,9*	–
60	21	302,5 ± 10,5*	–
<i>АА + мебавин</i>			
7	29	209,0 ± 5,6*	8,4
14	26	279,0 ± 9,8*	20,7
21	24	351,3 ± 14,7*	23,2
28	24	350,0 ± 21,3*	27,1
35	24	333,6 ± 19,8*	29,0
45	24	300,3 ± 21,6*	28,2
60	24	273,1 ± 25,6*	29,4
<i>АА + преднизолон</i>			
7	29	212,6 ± 9,7*	5,3
14	29	281,3 ± 13,1*	18,4
21	28	348,4 ± 15,3*	26,1
28	28	347,5 ± 17,7*	29,6
35	28	329,4 ± 20,4*	33,2
45	28	293,8 ± 20,8*	34,7
60	28	269,7 ± 14,5*	32,8
<i>АА + мебавин + преднизолон</i>			
7	29	212,1 ± 7,4*	5,8
14	29	271,7 ± 16,5*	28,0
21	29	339,0 ± 14,9**,**	35,5
28	29	340,0 ± 16,6**,**	37,1
35	29	321,8 ± 18,3**,**	40,8
45	29	290,5 ± 21,8*	38,0
60	29	266,5 ± 19,3*	36,0

**Примечание.** Различия достоверны по отношению показателей: \* — здоровых животных (контроль) ( $p_1 < 0,05$ ); \*\* — крыс с АА в соответствующие сроки исследования ( $p_2 < 0,05$ ).

2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 13-е изд., Т. 2, Медицина, Ташкент (1998), с. 208.  
 3. А. Fossati, *Drugs Under Experimental & Clinical Research*, **25**(6), 263–270 (1999).  
 4. Е. Mazzon, I. Serraino, J. H. Li, L. Dugo, et al., *European Journal of Pharmacology*, **415**(1), 85–94 (2001).

Поступила 12.08.02