

Влияние диметилсульфоксида на выраженность противовоспалительного и анальгетического действия гелей гимантана

А.И. Матюшкин¹, Е.А. Иванова¹, Т.А. Воронина¹,
Е.В. Блынская¹, К.В. Алексеев¹, А.И. Марахова²

¹НИИ фармакологии им. В.В. Закусова;

Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

²Российский университет дружбы народов;

Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матюшкин Александр Иванович – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова. Тел.: 8-985-834-59-22. E-mail: matyushkin.alex@gmail.com

Иванова Елена Анатольевна – старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, кандидат фармацевтических наук. Тел.: 8 (495) 601-24-14 E-mail: iwanowaea@yandex.ru

Воронина Татьяна Александровна – заведующая лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Тел.: +7 (495) 601-24-14. E-mail: voroninata38@gmail.com

Блынская Евгения Викторовна – заведующая лабораторией готовых лекарственных форм ОТОНИИ фармакологии им. В.В. Закусова, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (495) 601-24-16. E-mail: mrsaugueussnape@yandex.ru

Алексеев Константи Викторович – заместитель директора по инновационной работе НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (495) 601-21-56. E-mail: convieck@yandex.ru

Марахова Анна Игоревна – профессор Института биохимической технологии и нанотехнологии Российского университета дружбы народов, доктор фармацевтических наук, доцент. Тел. +7 (916) 600-65-95. E-mail: agentcat85@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Диметилсульфоксид (ДМСО) широко применяется для улучшения проникновения наружных лекарственных средств (ЛС) в ткани, что позволяет снизить терапевтическую дозу. Это свойство ДМСО стало одной из причин включения его в качестве активатора всасывания в состав гелей гимантана для наружного применения.

Цель исследования – оценка противоболевой и противовоспалительной активности гелей гимантана с составами, отличающимися наличием активатора всасывания ДМСО.

Материал и методы. Объектами исследования служили 5% гели гимантана и формы-плацебо различного состава. Анальгетическую активность гелей оценивали в формалиновом тесте на крысах-самцах.

Результаты. Установлено, что 5% гели гимантана проявляют сопоставимое анальгетическое действие в отношении боли, вызванной воспалительным процессом. Гель гимантана, содержащий в качестве активатора всасывания ДМСО, снижает выраженность острой фазы формалиновой боли, характеризующейся воздействием альгогена на первичные афференты боли, и проявляет противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектом 1% геля диклофенака натрия.

Заключение. Добавление ДМСО в качестве активатора всасывания в состав 5% геля гимантана усиливает противоболевой и противовоспалительный эффект действующего вещества.

Ключевые слова: гели для наружного применения, активатор всасывания, формалиновая боль, формалиновый отек.

Для цитирования: Матюшкин А.И., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Влияние диметилсульфоксида на выраженность противовоспалительного и анальгетического действия гелей гимантана. Фармация, 2019; 68 (6): 37–41. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-06-07>

EFFECT OF DIMETHYL SULFOXIDE ON THE MAGNITUDE OF THE ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITIES OF HYMANTANE GELS

A.I. Matyushkin¹, E.A. Ivanova¹, T.A. Voronina¹, E.V. Blynskaya¹, K.V. Alekseev¹, A.I. Marakhova²

¹V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Dimethyl sulfoxide (DMSO) is widely used to improve the penetration of topical drugs into tissues, allowing their therapeutic dose to be reduced. This property of DMSO has become one of the reasons for incorporating it as an absorption activator into the composition of hymanthane gels for topical application.

Objective: to evaluate the analgesic and anti-inflammatory activities of hymanthane gels with compositions characterized by the presence of the absorption activator DMSO.

Material and methods. The investigation objects were 5% hymanthane gels and placebos of various compositions. The analgesic activity of the gels was evaluated in a formalin test on male rats.

Results. 5% hymanthane gels were ascertained to have a comparable analgesic effect against pain caused by an inflammatory process. Hymanthane gel containing DMSO as an absorption activator reduced the intensity of acute-phase formalin pain characterized by the effect of allogen on primary afferents of pain and showed anti-inflammatory activity comparable to that of 1% sodium diclofenac gel.

Conclusion. Addition of DMSO as an absorption activator to 5% hymanthane gel enhances the analgesic and anti-inflammatory effects of the active ingredient.

Key words: gels for topical application; absorption activator; formalin pain; formalin-induced edema.

For citation: Matyushkin A.I., Ivanova E.A., Voronina T.A., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I. Effect of dimethyl sulfoxide on the magnitude of the anti-inflammatory and analgesic activities of hymanthane gels. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (6): 37–41. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-06-07>

Введение

В современной фармацевтической технологии диметилсульфоксид (ДМСО) широко применяется для улучшения проникновения наружных лекарственных средств (ЛС) в ткани. Это обусловлено тем, что данное вещество способно увеличивать проницаемость клеточных мембран для многих ЛС (стрептоцида, кислоты салициловой, бутадiona, гепарина, антибиотиков, нитроглицерина и др.). Например, всасывание преднизолона из мазей, содержащих ДМСО, настолько велико, что позволяет в 10 раз снизить терапевтическую дозу [1, 2]. Кроме того, ДМСО обладает противовоспалительной активностью, благодаря чему в неразведенном виде применяется в качестве лекарственного препарата «Димексид» [3]. Способность ДМСО увеличивать всасывание активного вещества была одной из причин включения его в качестве активатора всасывания в состав наружной гелевой формы гимантана – соединения, обладающего противовоспалительным и анальгетическим действием [4, 5].

Цель данного исследования – оценка противобололевой и противовоспалительной активности 5% гелей гимантана с составами, отличающимися между собой наличием активатора всасывания ДМСО, в сравнении с соответствующими им гелями-плацебо и препаратом сравнения 1% гелем диклофенака натрия.

Материал и методы

Объекты исследования – гелевые лекарственные формы гимантана и формы-плацебо (табл. 1). Для приготовления гелей гимантана предварительно отщипывали растворитель – воду очищенную 60,00 г и при нагревании на водяной

бане вводили консерванты – нипагин и нипазол при перемешивании до полного растворения, затем раствор остужали при комнатной температуре. В него добавляли усилитель всасывания ДМСО (в технологическом процессе приготовления геля гимантана состава №2 без содержания ДМСО эта стадия отсутствовала). Затем вводили гимантан [N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорида], перемешивали до полного растворения и вводили гелеобразующий полимер ГПМЦ, довели полученную смесь водой очищенной до массы 100,00 г. Перемешивали в течение 15 мин, оставляли для набухания ГПМЦ и образования геля. Технология приготовления гелей-плацебо составов №3 и №4 отличалась отсутствием стадии дозавления гимантана.

Оценку противобололевого и противовоспалительного действия гелей проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 270–300 г. Животные были получены из Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (филиал «Столбовая»). Крысы содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме, что соответствовало указаниям нормативного документа СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденного 29 августа 2014 г. № 51. Организация и проведение работы выполнялись в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и «Европейской конвенцией о защите

позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. (Страсбург). Проведение опытов одобрено этическим комитетом НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (протокол №1 от 20 января 2017 г.).

Анальгетическую активность оценивали в формалиновом тесте, позволяющем выявить выраженность противоболевой активности соединений в отношении двух отличающихся по механизму развития фаз боли: ранней острой и поздней тонической. Острая фаза боли развивается сразу после субплантарного введения раствора формалина и характеризуется воздействием формалина на первичные афференты боли; тоническая фаза боли опаздывает во времени и вызвана воспалительной реакцией [6]. Формалиновая боль моделировалась путем субплантарного введения крысам 100 мкл 2% раствора формалина [7]. Животные были распределены на 6 групп (табл. 2).

Гели наносили на правую заднюю лапу крыс за 1 ч до индукции формалиновой боли. Регистрировали изменение поведения животных, по времени соответствующее 2 фазам боли – ранней острой, которая длится в течение первых 5 мин теста, и поздней тонической фазе, которая регистрируется с 20-й по 60-ю минуту опыта [8]. Каждые 5 мин в течение обеих фаз боли в баллах регистрировали 4 типа поведенческих реакций: 0 – отсутствие реакции; 1 – лапа остается на земле, но животное на нее не опирается; 2 – лапа поднята; 3 – лапа облизывается, грызется или встряхивается. Для каждой группы подсчитывали сумму баллов в острую и тоническую фазы боли. Критерием анальгетического эффекта считали уменьшение числа болевых реакций в группах крыс, получавших гели гимантана, относительно контрольной группы.

На фоне субплантарного введения раствора формалина у животных развивается отек лапы, выраженность которого максимальна через 4 ч после инъекции [8, 9]. Однако в данном эксперименте выраженность отека у животных продолжала нарастать в течение 5 ч после введения флогогена, поэтому степень отека лап крыс оценивали через 5 ч после индукции воспаления. Отек лапы регистрировали по разнице диаметра лапы (в мм), измеренного штангенциркулем, через 5 ч после индукции воспаления относительно диаметра лапы до индукции воспаления. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отека у крыс на фоне изучаемых гелей относительно показателей в контрольной группе.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. При обработке

данных эксперимента по оценке противовоспалительной активности наружных лекарственных форм нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. Так как распределение в группах отличалось от нормального, и равенство дисперсий Левена не соблюдалось, использовали метод непараметрической статистики – критерий Ман-

Таблица 1

Составы 5% гелевых лекарственных форм гимантана и форм-плацебо

Table 1

Compositions of 5% gel dosage forms of himantane and placebo

Содержание, г	
Лекарственные формы гимантана	
Состав № 1	Состав № 2
Гимантан – 5,00	Гимантан – 5,00
ГПМЦ – 2,00	ГПМЦ – 2,00
Нипагин – 0,15	Нипагин – 0,15
Нипазол – 0,05	Нипазол – 0,05
ДМСО – 10,00	Вода очищенная до 100,00
Вода очищенная до 100,00	до 100,00
Формы-плацебо	
Состав № 3	Состав № 4
ГПМЦ – 2,00	ГПМЦ – 2,00
Нипагин – 0,15	Нипагин – 0,15
Нипазол – 0,05	Нипазол – 0,05
ДМСО – 10,00	Вода очищенная до 100,00
Вода очищенная до 100,00	до 100,00

Таблица 2

Схема определения анальгетической активности гелей

Table 2

Scheme for determining the analgesic activity of gels

Группа животных	Обработка лапы животного
Группа 1, контроль	Гели не наносили
Группа 2	Наносили 5% гель гимантана состава №1
Группа 3	Наносили 5% гель гимантана состава №2
Группа 4	Наносили гель-плацебо состава №3
Группа 5	Наносили гель-плацебо состава №4
Группа 6	Наносили препарат сравнения – 1% гель диклофенака натрия (Немофарм, серия N601209)

на–Уитни. Болевая реакция у крыс регистрировалась в баллах, поэтому при обработке данных этого опыта также использовался метод непараметрической статистики – критерий Манна–Уитни. Данные в таблицах представлены как медиана, 25%÷75%. Различия между группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Субплантарное введение раствора формалина вызывало выраженную двухфазную болевую реакцию. 1-я фаза боли – острая – развивалась сразу после введения альгогена и характеризовалась в группе контрольных животных максимальными 3 баллами (0 минута), снижаясь к 5-й минуте наблюдения до 2 баллов. Суммарный балл острой фазы в контрольной группе составил 5 баллов.

Из изучаемых лекарственных форм только гель гимантана состава №1 (с ДМСО) обнаружил способность на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$) на 20% снижать выраженность острой фазы боли по сравнению с таковой в контрольной группе (табл. 3).

Тоническая фаза боли в контрольной группе характеризовалась суммарным показателем, равным 19,8 баллам. Оба геля-плацебо не оказывали значимого влияния на выраженность тонической фазы формалиновой боли. Однако на их фоне от-

мечено незначительное снижение общего балла тонической фазы боли по сравнению с таковыми в группе контрольных животных. В группе крыс, которым наносили гель гимантана состава №1 (с ДМСО), было отмечено достоверное снижение суммарного балла тонической фазы боли на 11,6% по сравнению с таковым у контрольных животных и на 5,4% по сравнению с таковым в соответствующей группе плацебо состава № 3. В группе животных, получавших гель гимантана состава №2, также было достоверное снижение общего балла тонической фазы – на 12,6 и 6,5% по сравнению с указанными данными в группах контрольных животных и геля-плацебо состава № 4 соответственно. Оба состава геля гимантана достоверно уменьшали выраженность поведенческих реакций, свидетельствующих о боли, для отдельных временных интервалов только на 30-й и 55-й минутах после введения раствора формалина. Препарат сравнения 1% гель диклофенака натрия достоверно уменьшал показатели болевой реакции, зарегистрированные на 25-, 35- и 40-й минутах. Суммарный балл тонической фазы боли на фоне 1% геля диклофенака натрия достоверно уменьшался на 12,6% по сравнению с таковым в контрольной группе

Таким образом, в тесте формалиновой боли оба геля гимантана проявляли схожий противо-болевой эффект в отношении тонической боли, не уступая препарату сравнения – гелю диклофенака натрия. Однако только 5% гель гимантана состава №1, в который в качестве активатора всасывания был добавлен ДМСО, обнаружил анальгетическое действие в отношении острой боли.

Субплантарное введение раствора формалина приводило к развитию отека лапы крыс, выраженность которого через 5 ч после инъекции соответствовала увеличению диаметра лапы контрольных животных на 1,45 мм. Гели-плацебо составов №3 и №4 не оказывали влияния на развитие воспалительной реакции (табл. 4). 5% гель гимантана состава №1 (с ДМСО) уменьшал выраженность воспалительного процесса на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$) на 31% относительно контрольной группы и

Влияние 5% наружных гелевых лекарственных форм гимантана на острую фазу формалиновой боли, баллы (медиана, 25÷75%)

Таблица 3

Effect of 5% topical hymanthane gel dosage forms on acute-phase formalin pain, scores (median, 25%÷75%)

Table 3

Группа	Время после введения раствора формалина		Суммарный балл острой фазы
	0 мин	5 мин	
Контроль, n=10	3,0 (2,3 ÷ 3,0)	2,0 (1,3 ÷ 3,0)	5,0 (4,0 ÷ 5,0)
Гель-плацебо, состав №4, n=9	3,0 (2,1 ÷ 3,0)	3,0 (2,0 ÷ 3,0)	5,0 (4,1 ÷ 6,0)
Гель гимантана, состав №2, n=10	3,0 (1,3 ÷ 3,0)	2,0 (1,3 ÷ 2,0)	5,0 (3,6 ÷ 5,0)
Гель-плацебо (с ДМСО), состав №3, n=8	3,0 (1,8 ÷ 3,0)	2,0 (2,0 ÷ 3,0)	5,0 (4,3 ÷ 5,0)
Гель гимантана (с ДМСО), состав №1, n=8	2,5 (1,9 ÷ 3,0)	1,8 (1,0 ÷ 2,3)	4,0# (3,9 ÷ 5,0)
1% гель диклофенака натрия, n=8	3,0 (3,0 ÷ 3,0)	2,0 (2,0 ÷ 2,0)	5,0 (5,0 ÷ 5,0)

Примечание: # – $p \leq 0,1$ по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни.

Note: # – $p \leq 0.1$ compared with the control, Mann–Whitney test.

достоверно на 33% относительно соответствующего геля-плацебо. По выраженности эффекта противовоспалительное действие 5% геля гимантана с составом № 1 не отличалось от показателя, полученного в группе 1% геля диклофенака натрия, однако вследствие меньшего разброса регистрируемых показателей в группе препарата сравнения зафиксирована достоверность отличий относительно контроля. На фоне 5% геля гимантана состава №2 было зарегистрировано незначительное снижение отечности лап животных (см. табл. 4).

Заключение

Согласно результатам экспериментов, 5% гели гимантана проявляют противоболевое действие в отношении боли, вызванной воспалительной реакцией, не уступая противоболевому эффекту 1% геля диклофенака натрия. Добавление ДМСО в качестве активатора всасывания в состав 5% геля гимантана усиливает противоболевой и противовоспалительный эффект действующего вещества.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Patent of Enhancing tissue penetration of physiologically active agents with DMSO. US 3551554 A.
2. Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А. и др. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов). Химико-фармацевтический журнал, 2005; 39 (9): 45–8. [Semkina O.A., Dzhevakhyan M.A., Levchuk T.A. et al. Auxiliary substances used in the technology of soft dosage forms (ointments, gels, linimentov, creams). Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2005; 39 (9): 45–8 (in Russian)].
3. Справочник Видаль 2015. Лекарственные препараты в России. Vidal 2015. [Directory Vidal 2015. Medications in Russia. Moscow, Vidal 2015 (in Russian)].
4. Иванова Е.А., Капица И.Г., Непоклонов А.В. и др. Противовоспалительная активность гимантана на моделях периферического воспаления и нейровоспаления, индуцирован-

Таблица 4

Влияние 5% гелей гимантана и гелей-плацебо на выраженность воспаления в тесте формалинового отека у крыс

Table 4

Effect of 5% himantane gel and placebo gels on the intensity of inflammatory edema in the rat formalin test

Группа	Увеличение диаметра лапы, мм	Уровень значимости относительно контроля
Контроль, n=10	1,45 (1,3÷1,6)	–
Гель-плацебо, состав №4, n=9	1,3 (1,2÷2,0)	p=0,643
Гель гимантана, состав №2, n=10	1,2 (0,9÷1,3)	p=0,135
Гель-плацебо (с ДМСО), состав №3, n=8	1,5 (1,4÷1,5)	p=0,768
Гель гимантана (с ДМСО), состав №1, n=8	1,0 (0,6÷1,4)	p=0,058
1% гель диклофенака натрия, n=8	1,0 (0,9÷1,0)	p=0,005

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой плацебо состава №3, критерий Манна-Уитни.

Note. * – $p \leq 0.05$ compared with the group of placebo of composition No. 3, Mann-Whitney test.

ного липополисахаридом. Химико-фармацевтический журнал, 2013; 10: 2–15. [Ivanova E.A., Kapitsa I.G., Nepoklonov A.V. et al. Anti-inflammatory activity of himantane on models of peripheral inflammation and neuroinflammation induced by lipopolysaccharide. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2013; 10: 2–15 (in Russian)].

5. Ivanova E.A., Kapitsa I.G., Valdman E.A., Voronina T.A. Comparison of the analgesic activity of antiparkinsonian amino-adamantane derivatives amantadine and hemantane. Advances in Parkinson's Disease, 2016; 3: 50–60.

6. Il-Ok Lee, You-Seong Jeong. Effects of different concentrations of formalin on paw edema and pain behaviors in rats. J. Korean. Med. Sci., 2002; 17: 81–5.

7. Воронина Т.А., Гузевых Л.С. Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: ГрифиК, 2012; 197–218. [Voronina T.A., Guzevatikh L.S. Guidelines for the study of the analgesic activity of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. Moscow: GrifiK, 2012; 197–218 (in Russian)].

8. Brown J.H., Kissel J.W., Lish P.M. Studies on the acute inflammatory response. I. Involvement of the central nervous system in certain models of inflammation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968; 160: 231–42;

9. Leel. O., Crosby G. Halothane effect on formalin-induced paw edema and flinching in rats. J. Korean. Med. Sci. 1999; 14: 34–8.

Поступила 27 октября 2018 г.

Received 27 October 2018

Принята к публикации 7 февраля 2019 г.

Accepted 7 February 2019