

УДК 57.016.6

Сафронов Д.Ю., Стовбун С.В.

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (г. Москва)

Кучеров В.А., Фарзалиев Т.Н., Чекамеева В.Л.

ООО «Био Фарма» (г. Москва)

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ПАНАВИРА В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

S. Stovbun, D. Safronov

N.N. Semenov Institute of Chemical Physics of RAS (Moscow)

V. Kucheroov, T. Farzaliev, V. Chekameyeva

LLC "Bio Pharma" (Moscow)

ANTI-INFLAMMATORY PANAVIR EFFECT IN SIMULATION EXPERIMENTS AND CLINICAL PRACTICE

Аннотация. Показана необходимость проведения исследований вновь выявляемых свойств лекарственных препаратов. Описаны проведённые в рамках исследования противовоспалительного действия лекарственного препарата Панавир эксперименты на моделях острого и хронического воспаления. Экспериментально доказано наличие у противовирусного препарата Панавир собственного противовоспалительного действия, сравнимого с аналогичным действием диклофенака натрия. Рекомендовано проведение полномасштабных клинических исследований противовоспалительного действия Панавира с целью расширения показаний к применению в клинической практике.

Ключевые слова: панавир, воспаление, эксперимент, крыса, каррагинан, конканавалин, диклофенак, циклооксигеназа.

Abstract. The necessity of studying newly discovered properties of medical products has been shown. As a part of the exploration of anti-inflammatory effect of Panavir medication we have described the experiments on models of acute and chronic inflammation. It has been proved by experiment that Panavir viricide displays anti-inflammatory action which may be compared with the similar one of diclofenac sodium. It is recommended that full-scale clinical studies of anti-inflammatory Panavir effect should be carried out to extend the indications for clinical application.

Key words: Panavir, inflammation, experiment, rat, carrageenan, concanavalin, diclofenac, cyclooxygenase.

Постмаркетинговые исследования, проводимые после внедрения лекарственных препаратов в клиническую практику, обычно выявляют новые фармакологические свойства, демонстрируемые изучаемыми препаратами при лечении сочетанных заболеваний.

За 10 лет применения Панавира как противовирусного препарата были выявлены противовоспалительный, жаропонижающий, анальгетический, антиульцерогенный, гепатопротекторный, десенсибилизирующий, инсулин-потенцирующий, противоопухолевый, антипаркинсонический и ноотропный эффекты препарата.

В связи с отсутствием у Панавира ulcerогенного действия, а также системной и репродуктивной токсичности, особое внимание привлекло наличие у препарата выраженного

самостоятельного противовоспалительного эффекта.

Для верификации наличия у Панавира противовоспалительного действия, на базе НИИ физико-химической медицины Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ были проведены эксперименты на трёх моделях острого и хронического воспалительного процесса.

В качестве эталонного препарата с выраженной противовоспалительной активностью для всех трёх моделей был выбран диклофенак натрия. Использовался лекарственный препарат Диклофенак в форме раствора для инъекций.

Противовоспалительное действие диклофенака натрия основано на неизбирательном угнетении циклооксигеназы 1 и 2, в результате которого блокируются реакции арахидонового каскада и нарушается синтез простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, тромбоксана A_2 , простациклина, лейкотриенов и выброс лизосомальных ферментов в очаге воспаления.

Проверка возможного влияния Панавира на активность циклооксигеназы исследовалась на модели экссудативного отёка стопы крыс на каррагинан. В данной модели отёк развивается в результате последовательного выделения ряда провоспалительных медиаторов – гистамина, 5-окситриптамина, кинина и простагландинов.

В эксперименте на модели экссудативного отёка на каррагинан исследовались четыре опытные группы и одна контрольная. За 60 минут до введения каррагинана животным вводили внутривенно: 1 группе – панавир в дозе 0,02 мг/кг; 2 группе – панавир в дозе 0,5 мг/кг; 3 группе – панавир в дозе 2,5 мг/кг; 4 группе – диклофенак натрия в дозе 6,75 мг/кг, что в пересчёте на крыс по E.J.Freireich et al. соответствует суточной дозе для человека – 75 мг. Контрольной группе аналогично вводили физиологический раствор. Через час всем животным в подушечку правой задней стопы вводили 0,1 мл 1% раствора каррагинана, а в подушечку левой задней стопы (контроль) 0,1 мл физиологического раствора. Далее, в течение 5 часов у всех животных

каждый час измеряли микрометром отёк стоп задних конечностей. Через 5 часов опыта, сразу после забоя животных, стопы обеих задних лап отрезали по линии голеностопного сустава и оценивали выраженность острого экссудативного воспаления по разнице масс опытной и контрольной лап.

Выраженность воспалительной реакции в контрольной группе достигала максимума на 2-3 час эксперимента и затем незначительно снижалась. В 4 группе (диклофенак) максимум реакции приходился на 1-2 час и затем выраженность отёка резко снижалась. В 1 группе (панавир 0,02 мг/кг) максимум реакции достигался к 1 часу эксперимента и по выраженности совпадал с контролем, а затем медленно снижался. В третьей (панавир 0,5 мг/кг) и четвёртой (панавир 2,5 мг/кг) группах максимум также достигался к 1 часу, но был достоверно менее выражен, чем в 4 группе (диклофенак), а затем выраженность реакции плавно снижалась, достигая к окончанию эксперимента тех же значений, что и в 4 группе.

Дополнительно воспалительная реакция оценивалась по индексу реакции острого экссудативного воспаления через 5 часов после введения каррагинана. Индекс рассчитывался делением разности средних масс правых (опытных) и левых (контрольных) лап на среднюю массу контрольных лап и выражался в процентах.

Для контроля и 1 группы (панавир 0,02 мг/кг) индексы были сопоставимы (40,0% и 40,9% соответственно), так же как сопоставимы были вдвое меньшие индексы третьей (панавир 2,5 мг/кг) и четвёртой (диклофенак) групп (19,1% и 19,6% соответственно). Индекс 2 группы (панавир 0,5 мг/кг) занимал промежуточное положение (23,8%).

Эксперимент показал выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект панавира, сопоставимый с действием диклофенака. Сроки максимальной выраженности и динамика воспалительной реакции свидетельствуют о влиянии панавира на этапы воспалительной реакции, предшествующие синтезу простагландинов.

Также для исследования противовоспалительного действия Панавира было изучено его влияние на модель конканавалин А – индуцированного воспаления у мышей. Реакция воспаления на конканавалин А (псевдоаллергическая реакция) основана на способности конканавалина А неспецифически, т. е. без участия реагинов с аллергенами на мембранах клеток-мишеней, в результате прямого действия на рецепторы мембранных тучных клеток и базофильных лейкоцитов высвобождать медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, лейкотриены и др.).

Здесь также исследовались четыре опытные группы и одна контрольная. За 60 мин. до введения конканавалина А животным первых трёх опытных групп вводили панавир внутривенно: 1 группе – в дозе 0,02 мг/кг; 2 группе – в дозе 0,5 мг/кг; 3 группе – в дозе 2,5 мг/кг. А 4 группе вводили диклофенак натрия внутримышечно в дозе 6,75 мг/кг, что в пересчёте на крыс по E.J.Freireich et al. соответствует суточной дозе для человека – 75 мг. Контрольной группе внутривенно вводили физиологический раствор. Через час всем животным в подушечку правой задней стопы вводили 0,02 мл 5мг/мл раствора конканавалина А, а в подушечку левой задней стопы (контроль) 0,02 мл физиологического раствора. Через 1 час после введения конканавалина А животных забивали, стопы обеих задних лап отрезали по линии голеностопного сустава и оценивали выраженность острого экссудативного воспаления по индексу реакции острого экссудативного воспаления. Индекс рассчитывался делением разности средних масс правых (опытных) и левых (контрольных) лап на среднюю массу контрольных лап и выражался в процентах.

Внутривенное введение панавира в дозах 0,02 мг/кг, 0,5 мг/кг и 2,5 мг/кг приводило к подавлению конканавалин А – индуцированной воспалительной реакции на 41,6%, 47,5% и 52,5% соответственно. Для четвертой опытной группы (диклофенак) индекс составил 38,4%

Эксперимент показал выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект

панавира, сопоставимый и превышающий соответствующее действие диклофенака. Полученный результат свидетельствует о влиянии панавира на этапы воспалительного процесса, предшествующие синтезу простагландинов.

Для определения влияния панавира на экссудативную и пролиферативную фазы воспалительного процесса эксперимент проводился на модели хронического пролиферативного воспаления. Также исследовались четыре опытные группы и одна контрольная.

Хроническое пролиферативное воспаление вызывали подкожным вживлением двух ватных шариков массой 10 мг в межлопаточную область спины. Операция проводилась в асептических условиях под лёгким эфирным наркозом.

Животным первой опытной группы в день операции однократно внутривенно вводили панавир в дозе 0,5 мг/кг. Животным второй и третьей опытных групп ежедневно в течение 7 дней, начиная со дня операции, вводили панавир внутримышечно: 2 группе – в дозе 0,02 мг/кг; 3 группе – в дозе 0,5 мг/кг. Четвёртой опытной группе ежедневно в течение 7 дней, начиная со дня операции, внутримышечно вводили диклофенак натрия в дозе 6,75 мг/кг, что в пересчёте на крыс по E.J.Freireich et al. соответствует суточной дозе для человека – 75 мг. Контрольной группе внутримышечно вводили физиологический раствор. На 8 день после операции ватные шарики с образовавшейся вокруг них грануляционной тканью извлекали, взвешивали на электронных весах и высушивали при температуре 70°C в течение суток, после чего вновь взвешивали.

Пролиферативную реакцию оценивали по разнице между массой высушенной гранулёмы и исходной массой ватного шарика. Экссудативную реакцию оценивали по разнице между массой сырой и высушенной гранулёмы.

Зарегистрировано подавление экссудативной реакции по сравнению с контролем: в 1 группе – на 34,5%, во 2 группе – на 39,2%, в 3 группе – на 34,7%. В группе препарата срав-

нения (группа 4, диклофенак) экссудативная реакция подавлялась на 41%.

Пролиферативная реакция подавлялась (по сравнению с контролем) на 43% в первой группе, на 51% – во второй и на 43,8% – в третьей. В группе препарата сравнения (группа 4, диклофенак) пролиферативная реакция подавлялась на 53%.

В исследовании установлен выраженный противовоспалительный эффект панавира на модели хронического пролиферативного воспаления, сравнимый с аналогичным действием диклофенака. Максимальный противовоспалительный эффект панавира в отношении экссудативного и пролиферативного компонентов хронического воспаления достигнут при ежедневном внутримышечном введении панавира в дозе 0,02 мг/кг.

Выводы

Проведённые эксперименты убедительно доказали наличие у Панавира ярко выраженного собственного противовоспалительного действия, обусловленного, вероятно, не

подавлением активности циклооксигеназы, а общим регуляторным оптимизирующим влиянием на воспалительный процесс.

Полученные результаты, с учётом известной безопасности препарата Панавир, позволяют рекомендовать его к проведению клинических исследований как противовоспалительного препарата.

Практическому же врачу полученные данные позволят более осмысленно и целенаправленно назначать Панавир в комбинации с другими лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Регистр лекарственных средств России, РЛС Энциклопедия лекарств. Вып. 17 Вып./гл.ред. Вышковский Г.Л. Москва, 2009.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/под ред. Р.Ю. Хабриева. Москва. 2005.
3. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P., et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, guinea pig, rabbit, cat, dog, monkey and man. *Cancer Chemother. Res.*, 1966. Vol. 50. No. 4.