

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

А.Е. Позднякова

аспирант, кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
E-mail: gybalkonastya95@yandex.ru

З.Д. Хаджиева

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
e-mail: zara-farm@mail.ru

Н.С. Загорская

аспирант, кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
E-mail: zara-farm@mail.ru

Д.И. Поздняков

к.фарм.н., зав. лабораторией живых систем, ст. преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии,
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Цель. В условиях эксперимента оценить противоаллергические свойства нового комбинированного назального спрея состава фексофенадина гидрохлорид + аммония глициризинат.

Материал и методы. Работа выполнена на 70 мышах-самцах линии BALB/c, которым воспроизводили овалбумин-индуцированный аллергический ринит. Животных иммунизировали на протяжении 14 дней, после чего осуществляли провокацию острого ринита путем интраназального введения овалбумина. Далее у мышей производили забор крови с последующим получением сыворотки и определением концентрации проаллергических маркеров: гистамина, ИФН- γ , ИЛ-6, IgE и ФНО- α методом ИФА. Исследуемый спрей в дозах 2,5; 5 и 7,5 мкг/ноздря и препараты сравнения левокабастин в дозе 5 мкг/ноздря и беклометазон в дозе 3,5 мкг/ноздря вводили интраназально за 30 мин до провокации острого аллергического ринита.

Результаты. При введении животным изучаемого спрея в дозах 2,5, 5 и 7,5 мкг/ноздря отмечено уменьшение выраженности аллергической реакции у мышей с экспериментальным аллергическим ринитом, о чем свидетельствовало снижение сывороточной концентрации гистамина, ИФН- γ , ИЛ-6, IgE, и ФНО- α . При этом на фоне интраназальной инстилляцией исследуемого спрея в дозе 5 мкг/ноздря содержание гистамина, ИФН- γ , ИЛ-6, IgE, и ФНО- α в сыворотке крови снизилось на 69,1% ($p < 0,05$); 38,1% ($p < 0,05$); 130,8% ($p < 0,05$); 248,2% ($p < 0,05$); 53,8% ($p < 0,05$) соответственно, что было сопоставимо с эффектом беклометазона и превосходило терапевтическое действие левокабастина.

Выводы. На основании полученных данных можно предполагать эквивалентную терапевтическую эффективность исследуемого спрея с интраназальными глюкокортикоидами (беклометазон), что обуславливает актуальность дальнейшего изучения данного состава.

Ключевые слова: противоаллергические средства, аллергический ринит, фексофенадин, аммония глициризинат.

Для цитирования: Позднякова А.Е., Хаджиева З.Д., Загорская Н.С., Поздняков Д.И. Противоаллергическое действие нового комбинированного назального спрея в условиях экспериментального аллергического ринита. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(9): 47–51. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-08>

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, аллергический ринит (АР) является основной ранней формой прогрессирующего гипертрофического ринита, на долю которого приходится 10–20% случаев первичного поражения носовой полости [1]. Ежегодно регистрируется до 400 млн случаев АР, при этом данная патология является ведущей аллергической нозологией как у взрослых, так и у детей [2]. Типичная симп-

томатика АР, как правило, ограничивается носовыми симптомами и включает в себя: ринорею, чихание, зуд околоносовых пазух, отек слизистой оболочки и заложенность носа [3]. Несмотря на топическую форму течения АР, данное заболевание вызывает существенное ухудшение качества жизни населения, что усиливает социально-экономическую нагрузку на системы здравоохранения развитых и развивающихся стран. Так, в ря-

де исследований доказана прямая взаимосвязь между наличием АР и последующим развитием аллергического нейродермита или бронхиальной астмы, при этом немало важно, что АР является ведущим неблагоприятным прогностическим признаком аллергической гиперреактивности бронхолегочной системы [4]. Помимо осложнений дыхательной системы, АР способствует развитию ряда не респираторных патологических сдвигов. При этом обструкция носовых ходов, мелких бронхов и сопряженная с этим гиповентиляция легких способствуют развитию апноэ во сне и нарушению структуры сна, ухудшению общего состояния организма, снижению умственной и физической работоспособности, депрессии [5]. При этом психоневрологические расстройства у людей, страдающих респираторными аллергиями, отмечаются в возрасте 20–40 лет, т.е. у лиц наиболее трудоспособного возраста [6]. Кроме психических расстройств, АР непосредственно связан и с обострением соматических патологий. Показано, что у пациентов с АР, наблюдается повышенная активность парасимпатической нервной системы, что в свою очередь может привести к обострению гастроэзофагального рефлюкса, пептической язвы желудка, аритмиям и ожирению [7].

Имеющиеся на сегодняшний день стратегии лечения АР носят в основном симптоматический характер. Препаратами первой линии терапии являются топические глюкокортикоиды (беклометазон, мометазон, будесонид, флутиказон) для интраназального применения, проявляющие высокую степень терапевтической эффективности, в особенности у пациентов с отягощенным или резистентным АР [8]. Однако глюкокортикоиды в противовес эффективности не обладают оптимальным токсическим профилем, а их применение сопряжено с появлением значительного числа нежелательных лекарственных реакций, либо токсическое действие препаратов может носить непредсказуемый характер [9, 10]. Помимо глюкокортикоидов, в терапии АР применяют пероральные антигистаминные препараты (фексофенадин, дезлоратадин), не обладающие седативным и М-холиноблокирующим эффектом, но оральное применение данных средств также не исключает появления побочных реакций [11]. Таким образом, разработка новых противоаллергических лекарственных препаратов, действующих местно, может являться новым вектором фармакотерапии АР, сочетающим

в себе высокую степень эффективности и безопасности применения [12].

Цель работы – оценка противоаллергических свойств назальной аэродисперсной системы состава фексофенадина гидрохлорид + аммония глициризинат.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 70 мышах-самцах линии *BALB/c* с массой тела 20–22 гр. Первая группа животных являлась интактной (ИЖ, $n=10$). Оставшихся мышей иммунизировали 1%-ным раствором овальбумина (ОВА, Panreac, Испания) с добавлением гидроокиси алюминия в соотношении 1:1. Иммунизацию производили путем внутрибрюшинного введения полученного раствора ОВА в объеме 0,2 мл на протяжении 14 дней. Далее животные были распределены по экспериментальным группам ($n=10$, каждая группа), которым трехкратно (1 раз в день) производили провокацию острого АР, путем интраназального введения раствора ОВА (25 мкл/ноздря) [12]. При этом вторая группа мышей являлась группой негативного контроля (НК) и не получала фармакологическую поддержку. Третьей и четвертой группам мышей интраназально вводили референтные препараты левокабастин («Tyzine® Allergy», Johnson & Johnson) в дозе 5 мкг/ноздря [13] и беклометазон («Nasobec», IVAX Pharmaceuticals) в дозе 3,5 мкг/ноздря [14]. Группы животных №№ 5–7 интраназально получали исследуемый спрей (фексофенадина гидрохлорид + аммония глициризинат) в виде 0,05% раствора в дозах: 2,5; 5 и 7,5 мкг/ноздря.

Препараты сравнения и изучаемый спрей вводили с применением атравматичного аппликатора за 30 мин до провокации острого АР. После последней инстилляцией исследуемого состава и референтных препаратов у мышей производили забор крови с последующим получением сыворотки и определением концентрации маркеров аллергической реакции: интерферона гамма (ИФН- γ); интерлейкина-6 (ИЛ-6); иммуноглобулина Е (IgE); гистамина и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Содержание проаллергенов в сыворотке крови животных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением видоспецифичных наборов реактивов производства Cloud Clone, при этом пробоподготовка и ход анализа соответствовали инструкции, прилагаемой к каждому набору.

Результаты эксперимента подвергались статистической обработке в пакете статистического анализа «Statistica 6.0». Данные выражали в виде $M \pm SEM$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). Сравнение групп средних осуществляли методом ANOVA с post-hoc тестом Ньюмена–Кейсла, при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что у животных НК группы (таблица) в сравнении с группой интактных мышей наблюдалось повышение концентрации гистамина – на 169,7% ($p < 0,05$), ИФН- γ – 69,6% ($p < 0,05$) ИЛ-6 – на 128,3% ($p < 0,05$), IgE – в 4,8 раза ($p < 0,05$) и ФНО- α в 2,9 раза ($p < 0,05$), что согласуется с литературными источниками и подтверждает развитие аллергической реакции реактинового типа.

В условиях коррекции экспериментального АР левокабастином у мышей относительно НК группы животных отмечено уменьшение сывороточной концентрации гистамина – на 33,9% ($p < 0,05$); ИЛ-6 – на 23,3% ($p < 0,05$); IgE – на 91,9% ($p < 0,05$). В то же время применение левокабастина значимого влияния на изменение сывороточной концентрации ИФН- γ и ФНО- α не оказало (таблица).

При введении экспериментальным животным беклометазона наблюдалось уменьшение выраженности аллергической реакции, о чем может свидетельствовать уменьшение содержания гистамина – на 56,3% ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на 79,3% и IgE – на

234,1% ($p < 0,05$), а также снижение концентрации ИФН- γ и ФНО- α на 49,5% ($p < 0,05$) и 18,7% ($p < 0,05$) соответственно.

На фоне интраназального введения мышам исследуемого состава в дозе 2,5 мкг по отношению к НК группе животных (таблица) отмечено снижение содержания ИЛ-6, IgE и ФНО- α на 49,2% ($p < 0,05$), на 157,9% ($p < 0,05$) и на 26,5% ($p < 0,05$). При применении изучаемого состава в дозе 7,5 мкг относительно НК группы мышей наблюдалось уменьшение сывороточного содержания гистамина на 48,3% ($p < 0,05$); ИЛ-6 – на 25,9% ($p < 0,05$); IgE – на 210,9% ($p < 0,05$) и ФНО- α на 32,7% ($p < 0,05$). При этом статистически значимых отличий между группами животных, получавших референтные препараты и изучаемый состав в дозах 2,5 и 7,5 мкг, не установлено.

Применение исследуемого спрея в дозе 5 мкг способствовало снижению концентрации проаллергенов по отношению к группе мышей НК. Так, у мышей, получавших изучаемый спрей в дозе 5 мкг, отмечено снижение содержания гистамина – на 69,1% ($p < 0,05$); ИФН- γ – на 38,1% ($p < 0,05$); ИЛ-6 – на 130,8% ($p < 0,05$); IgE – на 248,2% ($p < 0,05$); и ФНО- α – на 53,8% ($p < 0,05$). При этом в сравнении с животными, которым вводили левокабастин, у мышей на фоне введения изучаемого состава в дозе 5 мкг наблюдалось уменьшение концентрации гистамина – на 26,2% ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на 81,2% ($p < 0,05$), IgE – на 81,4% ($p < 0,05$) и ФНО- α – на 52,1% ($p < 0,05$) (таблица).

Таблица. Изменение концентрации маркеров аллергической реакции в условиях коррекции экспериментального аллергического ринита исследуемым спреем в различных вариантах дозирования и референтными препаратами

Маркер	Группа					Левокабастин 5 мкг	Беклометазон 3,5 мкг
	ИЖ	НК	2,5 мкг	5 мкг	7,5 мкг		
Гистамин, пг/мл	20,57 \pm 1,464	55,47 \pm 4,126 [#]	53,23 \pm 3,354	32,81 \pm 0,955 ^{*Δ}	37,4 \pm 3,587 [*]	41,42 \pm 4,97 [*]	35,5 \pm 4,291 [*]
ИФН- γ , пг/мл	40,03 \pm 1,103	68 \pm 1,472 [#]	59,75 \pm 1,315	49,25 \pm 2,562 [*]	55,25 \pm 5,072	52,5 \pm 2,901	45,5 \pm 1,848 [*]
ИЛ-6, пг/мл	15,84 \pm 1,423	36,17 \pm 1,952 [#]	24,25 \pm 2,275 [*]	15,67 \pm 1,504 ^{*Δ}	28,72 \pm 0,665 [*]	29,33 \pm 2,072 [*]	20,17 \pm 1,363 [*]
IgE, пг/мл	9,89 \pm 1,313	47,04 \pm 1,001 [#]	18,24 \pm 1,452 [*]	13,51 \pm 0,699 ^{*Δ}	15,13 \pm 0,728 [*]	24,51 \pm 0,329 [*]	14,08 \pm 0,913 [*]
ФНО- α , пг/мл	56,43 \pm 1,322	165,84 \pm 9,882 [#]	131,08 \pm 2,434 [*]	107,8 \pm 4,291 ^{*Δ}	124,94 \pm 6,203 [*]	164,08 \pm 14,497	139,62 \pm 13,46 [*]

Примечание: [#] – статистически значимо относительно ИЖ группы мышей ($p < 0,05$, критерий Ньюмена–Кейсла); ^{*} – статистически значимо относительно НК группы животных ($p < 0,05$, критерий Ньюмена–Кейсла); ^{Δ} – статистически значимо относительно группы мышей, получавших левокабастин ($p < 0,05$, критерий Ньюмена–Кейсла).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что применение изучаемого спрея в дозе 5 мкг/ноздря способствовало уменьшению концентрации в сыворотке крови мышей маркеров аллергической реакции: гистамина, ИЛ-6, IgE, ФНО- α и ИФН- γ . При этом эффект от введения исследуемого спрея в дозе 5 мкг был сопоставим с таковым у беклометазона («Насобек») и превосходил действие левокабастина («Tyzine® Allergy»).

ВЫВОДЫ

1. В условиях ОВА-индуцированного аллергического ринита у мышей наблюдалось повышение содержания гистамина, ИФН- γ , ИЛ-6, IgE, и ФНО- α в сыворотке крови на 169,7% ($p < 0,05$); 69,6% ($p < 0,05$); 128,3% ($p < 0,05$); в 4,8 раза ($p < 0,05$) и в 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно.
2. Интраназальное введение референтных препаратов беклометазона («Насобек») в дозе 3,5 мкг/ноздря и левокабастина («Tyzine® Allergy») в дозе 5 мкг/ноздря уменьшало концентрацию маркеров аллергической реакции, при этом наиболее выраженный фармакологический эффект отмечен при применении беклометазона.
3. На фоне введения мышам изучаемого спрея (фексофенадина гидрохлорид + аммония глициризинат) в дозах 2,5, 5 и 7,5 мкг/ноздря отмечено уменьшение выраженности аллергической реакции у мышей, о чем может свидетельствовать снижение сывороточной концентрации гистамина, ИФН- γ , ИЛ-6, IgE, и ФНО- α . При этом эффект от применения исследуемого спрея в дозе 5 мкг был сопоставим с действием беклометазона («Насобек») и превосходил терапевтическое действие левокабастина («Tyzine® Allergy»).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: 103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
2. World Health Organization [internet]. Global Surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases: A

- Comprehensive approach 2007. [Last accessed on 2018 Dec 22]. Available from: <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>.
3. Poddige D., Licari A., Caimmi S., Marseglia G.L. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis: The clinical evidence // *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):47–56. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.47.
 4. Kim S.H., Won H.K., Moon S.D. Impact of self-reported symptoms of allergic rhinitis and asthma on sleep disordered breathing and sleep disturbances in the elderly with polysomnography study // *PLoS One.* 2017;12(2):e0173075. doi:10.1371/journal.pone.0173075
 5. Wilhelm C.P., deShazo R.D., Tamanna S., Ullah M.I., Skipworth L.B. The nose, upper airway, and obstructive sleep apnea. *ANAI.* 2015;115(2):96–102.
 6. Wheatley L.M., Togias A. Allergic rhinitis // *N Engl J Med.* 2015; 372(5):456–63.
 7. Prasad B., Nyenhuis S.M., Weaver T.E. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sl. med. rev.* 2014;18(2):165–71. doi: 10.1016/j.smr.2013.04.004.
 8. Yanez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(5):479–484. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62085-6.
 9. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F., Philpot E.E., Faris M.A., Kral K.M., Prillaman B.A., Rickard K.A. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year // *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23(6):407–413.
 10. Yilmaz Sahin A.A., Corey J.P. Rhinitis in the elderly // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6:125–131. doi: 10.1007/s11882-006-0050-3.
 11. Lee T.A., Pickard A.S. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacotherapy.* 2007; 27:852–9.
 12. Rudack C. Actual therapeutic management of allergic and hyperreactive nasal disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 3:Doc04.
 13. Tonelli L.H., Katz M., Kovacsics C.E. et al. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents // *Brain Behav Immun.* 2009; 23(6):784–93.
 14. Mösges R., Spaeth J., Klimek L. Efficacy and tolerability of levocabastine and azelastine nasal sprays for the treatment of allergic rhinitis. *Mediators Inflamm.* 1995;4(7):S11–5.
 15. Li Q., Zhang Y.D., Sun C.W., Chen Y.L., Du Y.H., Zhao G.J., & Zhang D.L. Treatment of allergic rhinitis rats by intranasal interferon gamma. *Chinese j. otorhinol. head neck surg.* 2008, 43(2), 134–138.

Поступила 2 апреля 2019 г.

ANTI-ALLERGIC EFFECT OF THE NEW COMBINED NASAL SPRAY IN EXPERIMENTAL ALLERGIC RHINITIS MODEL

© Authors, 2019

A.E. Pozdnyakova

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology with Medical Biotechnology Course,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
E-mail: rybalkonastya95@yandex.ru

Z.D. Khadzieva

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology with Medical Biotechnology Course,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
E-mail: zara-farm@mail.ru

N.S. Zagorskaya

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology with Medical Biotechnology Course,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
E-mail: zara-farm@mail.ru

D.I. Pozdnyakov

Ph.D. (Pharm.), Head of living System Laboratory, Senior Lecturer of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology Course,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute

The aim of the study: to evaluate the anti-allergic properties of the new combined nasal spray in experiment.

Materials and methods: the study was performed on 70 male mice of the BALB/c line, which reproduced ovalbumin-induced allergic rhinitis. The animals were immunized for 14 days, after that they provoked acute rhinitis by intranasal administration of ovalbumin. Further, blood sampling was performed in mice with subsequent serum and determination of the concentration of proallergic markers: histamine, IFN- γ , IL-6, IgE and TNF- α by ELISA. The test-spray in doses of 2.5; 5 and 7.5 μ /nostril and the reference drugs levocabastine at a dose of 5 μ /nostril and beclomethasone in the dose of 3.5 μ /nostril was administered intranasally 30 min before provocation of acute allergic rhinitis.

Results: when administered to the animals of the test-spray in doses of 2.5, 5 and 7.5 μ g/nostril, a decrease in the severity of the allergic reaction in mice with experimental allergic rhinitis was noted, which may be evidenced by a decrease in serum concentrations of histamine, IFN- γ , IL-6, IgE, and TNF- α . At the same time, against the background of intranasal administration of the test-spray at a dose of 5 μ g/nostril, the content of histamine, IFN- γ , IL-6, IgE, and TNF- α in serum decreased by 69.1% ($p < 0.05$); 38.1% ($p < 0.05$); 130.8% ($p < 0.05$); 248.2% ($p < 0.05$); 53.8% ($p < 0.05$), respectively, which was comparable to the effect of beclomethasone, and exceeded the therapeutic effect of levocabastine.

Conclusions: based on the obtained data, assume the equivalent therapeutic efficacy of the test-spray with intranasal glucocorticoids (beclomethasone), which determines the relevance of further study of this composition.

Key words: anti-allergic drugs, allergic rhinitis, fexofenadine, ammonium glycirizinate.

For citation: Pozdnyakova A.E., Khadzieva Z.D., Zagorskaya N.S., Pozdnyakov D.I. Anti-allergic effect of the new combined nasal spray in experimental allergic rhinitis model. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(9):47-51. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-07>



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»
приглашает к сотрудничеству
фармпроизводителей и сельхозпредприятия
для совместного продвижения наших научных разработок.
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru