

УДК 615.453 : 615.218.3

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163

Сабельникова Н.Н.,  
Писарева Н.А.,  
Кочкаров В.И.,  
Жилякова Е.Т.,  
Новиков О.О.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУБМИКРОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СУБСТАНЦИИ ЛОРАТАДИНА

**Сабельникова Наталья Николаевна**, ассистент кафедры фармацевтической технологии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: [sabelnikova@bsu.edu.ru](mailto:sabelnikova@bsu.edu.ru)

**Писарева Наталья Андреевна**, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия;

e-mail: [pisareva@bsu.edu.ru](mailto:pisareva@bsu.edu.ru)

**Кочкаров Владимир Исаакович**, профессор кафедры фармакологии, доктор биологических наук, профессор Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

**Жилякова Елена Теодоровна**, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: [ezhilyakova@bsu.edu.ru](mailto:ezhilyakova@bsu.edu.ru)

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор Медицинского института,

НИУ «БелГУ»; 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: [novikov@bsu.edu.ru](mailto:novikov@bsu.edu.ru)

### Аннотация

Поиск новых веществ с фармакологической активностью чрезвычайно важен. Сам подход к приобретению нового спектра лекарственных агентов за счет существующего набора биологически активных соединений представляется чрезвычайно перспективным. И это достижимо с помощью методов нанотехнологии и механохимии. В нашей работе сравнительное изучение фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина и базовой субстанции лоратадина проводилось на модели экспериментального аллергического контактного дерматита. Животных сенсibilizировали по методу Залкан и Иевлевой. В качестве аллергена использовали 5%-ный спиртово-ацетоновый раствор 2,4-динитрохлорбензола. Развитие контактного аллергического дерматита определяли по общему состоянию и поведению животных, а также наблюдали за изменениями состояния кожи на месте аппликации. Моделирование аллергического контактного дерматита в течение 5 суток приводило к увеличению кожных проявлений аллергической реакции, также отмечалось увеличение толщины кожной складки на месте аппликации аллергена. Как показали результаты исследования субмикроструктурированной и базовой субстанций лоратадина, они эффективно предотвращали кожные проявления аллергической реакции. У групп животных, где применялись субмикроструктурированная и базовая субстанции лоратадина, на фоне моделирования контактного аллергического дерматита наблюдалось снижение толщины кожной складки. Применение субмикроструктурированной субстанции лоратадина имело тенденцию к большей эффективности в сравнении с базовой субстанцией лоратадина.

**Ключевые слова:** контактный аллергический дерматит; фармакологическая активность; субмикроструктурированная субстанция лоратадина.

UDC 615.453 : 615.218.3

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163

*Sabelnikova N.N.,  
Pisareva N.A.,  
Kochkarov V.I.,  
Zhilyakova E.T.,  
Novikov O.O.*

**THE RESULTS OF A COMPARATIVE  
ANALYSIS OF THE PHARMACOLOGIC  
ACTIVITY OF THE LORATADINE  
SUBMICROSTRUCTURED SUBSTANCE**

**Sabelnikova Natalya Nikolaevna**, *Assistant Lecturer*

*Department of Pharmaceutical Technology*

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: [sabelnikova@bsu.edu.ru](mailto:sabelnikova@bsu.edu.ru)

**Pisareva Natalya Andreevna**, *Assistant Lecturer*

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy*

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: [pisareva@bsu.edu.ru](mailto:pisareva@bsu.edu.ru)

**Kochkarov Vladimir Iskhakovich**, *Doctor of Biology, Professor Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

**Zhilyakova Elena Teodorovna**, *Doctor of Pharmacy, Professor*

*Head of Department of Pharmaceutical Technology,*

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: [ezhilyakova@bsu.edu.ru](mailto:ezhilyakova@bsu.edu.ru)

**Novikov Oleg Olegovich**, *Doctor of Pharmacy, Professor*

*Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,*

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: [novikov@bsu.edu.ru](mailto:novikov@bsu.edu.ru)

## ABSTRACT

The search for new compounds with pharmacological activity is extremely important. The approach to the acquisition of a new range of medicinal agents by the existing set of biologically active compounds is extremely promising. This is achieved by using the methods of nanotechnology and mechanochemistry. In this paper, a comparative study of the pharmacological activity of loratadine submicrostructured substance and basic substance of loratadine was carried out on an experimental model of allergic contact dermatitis. The animals were sensitized by the method of Zalkan and Ievleva. The 5% ethanol-acetone solution of 2,4-dinitrochlorobenzene was used as an allergen. The development of contact allergic dermatitis was determined by the general condition and behavior of animals, as well as monitoring of the changes in the state of the skin at the site of application. The 5-day simulation of allergic contact dermatitis has resulted in an increase of cutaneous manifestations of allergic reactions. Besides, there has been noted an increase in the skinfold thickness at the site of allergen application. The results of the research of the basic and submicrostructured substance of loratadine have demonstrated the effectiveness in preventing cutaneous manifestations of allergic reactions. In groups of animals where submicrostructured and basic substance of loratadine were applied, in the setting of simulation of contact allergic dermatitis, there was observed a decrease in the thickness of the skin fold. The use of loratadine submicrostructured substance tended t

**Keywords:** allergic contact dermatitis; pharmacological activity; submicrostructured substance loratadine.

**Введение.** Современная медицина использует большой арсенал лекарств, но многие из них еще далеки от «идеальных средств» лечения тех или иных болезней, поиск новых веществ с фармакологической активностью чрезвычайно важен [1].

Сам подход к приобретению нового спектра лекарственных агентов за счет существующего набора биологически активных соединений представляется чрезвычайно перспективным. И это достижимо с помощью методов нанотехнологии и механохимии. Однако до настоящего времени не существует действенной системы оценки безопасности для макроорганизма применяемых в официальной медицине ксенобиотиков с измененными физико-химическими свойствами.

Возможность применения наночастиц для повышения эффективности воздействия фармакологических средств диагностики и терапии основана на том факте, что вещества в наноформе имеют свойства, отличные от свойств веществ в макродисперсной форме. В частности, высокая удельная поверхность наноматериалов приводит к тому, что поверхностные явления (адсорбция-десорбция, адгезия) начинают играть преобладающую роль в процессах их взаимодействия с макро веществами, с макромолекулами и биологическими объектами [1].

Систематическое изучение закономерностей действия лекарственных веществ в новом состоянии позволит определить как их терапевтический потенциал, так и возможные риски для здоровья человека.

Чтобы разработать адекватные подходы к прогнозу риска влияния нано- и субмикро частиц различной природы на здоровье человека, необходимо обязательно изучать фундаментальные закономерности проявления биологических эффектов этих частиц [2].

В свою очередь, недостаток оригинальных отечественных ЛС, соответствующих современному мировому уровню, является реальной экономической и национальной проблемой России, зависимость от импортных субстанций негативно влияет на лекарственную безопасность страны [3].

Тема механохимии и механоактивации достаточно широко рассматривается в исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [4]. В наиболее обобщающих трудах вопрос освещается в традиционном стиле и подходе характерном для литературы академической направленности [5-7]. Исследовате-

ли не ставят перед собой задачи практического воплощения полученных знаний.

Несмотря на то, что первые исследования механохимических воздействий связаны с превращениями органических соединений, до настоящего времени нет однозначных ответов на ряд вопросов о влиянии внешних механических полей на их структуру, свойства, химическую и биологическую активность [8].

**Материалы и методы.** Сравнительное изучение фармакологической активности субмикро структурированной субстанции лоратадина и базовой субстанции лоратадина проводились на модели экспериментального аллергического контактного дерматита [9]. Данная модель патологии является аллергической реакцией замедленного типа. Животных сенсибилизировали по методу Залкан и Иевлевой. В качестве аллергена применяли 5%-ный спиртово-ацетоновый раствор 2,4-динитрохлорбензола.

Очаг сенсибилизации моделировали на предварительно эпилированной боковой поверхности тела морской свинки. 2,4-динитрохлорбензол наносили на кожу 1 раз в сутки.

Развитие контактного аллергического дерматита определяли по общему состоянию и поведению животных, а также наблюдали за изменениями состояния кожи на месте аппликации. Тяжесть кожных проявлений аллергии обозначали в баллах: 0 – отсутствие реакции; 1-появление красных пятен; 2- умеренная гиперемия; 3-резкое покраснение и отек; 4-наличие эрозий; 5-образование корки и язв. Также измеряли толщину кожной складки для оценки противовоспалительного действия сравниваемых субстанций лоратадина.

Субмикро структурированную и базовую субстанции лоратадина вводили внутривентрикулярно в дозе 0,8 мг/кг/сут. Животным проводилось лечение на протяжении 5 суток на фоне аппликаций 2,4-динитрохлорбензолом.

Статистическую обработку результатов исследования фармакодинамики субстанций лоратадина проводили по общепринятым в фармакологии методам, рассчитывая средние значения показателей (M) и ошибку средней арифметической ( $\pm m$ ). Достоверность различий между средними определяли по критерию Стьюдента. Вероятность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

**Полученные результаты и их обсуждение.** Моделирование аллергического

контактного дерматита в течение 5 суток приводило к увеличению кожных проявлений аллергической реакции с 0 баллов до  $5,0 \pm 0,30$  по сравнению с интактными животными (таблица 1). Также отмечалось увеличение толщины

кожной складки на месте аппликации аллергена в течение 5 суток с  $5,3 \pm 0,3$  мм у интактной группы, до  $9,5 \pm 0,15$  мм у животных с моделированием аллергического контактного дерматита (таблица 1).

Таблица 1

**Результаты изучения противоаллергической активности субмикроструктурированной и базовой субстанции лоратадина на фоне моделирования контактного аллергического дерматита ( $M \pm m, n=10$ )**

Table 1

**The results of the study of anti-allergic activity of the submicrostructured and basic substance of loratadine in the setting of simulation of contact allergic dermatitis ( $M \pm m, n=10$ )**

Группы животных	Аллергические проявления кожи (баллы, 0-5)					Толщина кожной складки на месте аппликации аллергена, мм				
	1 сут.	2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.	1 сут.	2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.
Интактные	0	0	0	0	0	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$
Контактный аллергический дерматит	$1,5 \pm 0,10$	$3,4 \pm 0,30$	$4,8 \pm 0,20$	$5,0 \pm 0,20$	$5,0 \pm 0,30$	$6,8 \pm 0,50$	$7,5 \pm 0,30$	$8,8 \pm 0,20$	$9,1 \pm 0,18$	$9,5 \pm 0,15$
Контактный аллергический дерматит + базовая субстанция лоратадина	$0,5 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,10$	$2,8 \pm 0,30$	$3,7 \pm 0,13$	$4,0 \pm 0,18$	$5,9 \pm 0,15$	$6,3 \pm 0,11$	$6,9 \pm 0,13$	$7,4 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,16$
Контактный аллергический дерматит + субмикроструктурированная субстанция лоратадина	$0,4 \pm 0,11$	$1,4 \pm 0,13$	$2,7 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,17$	$3,9 \pm 0,12$	$5,7 \pm 0,14$	$6,1 \pm 0,16$	$6,8 \pm 0,14$	$7,1 \pm 0,18$	$8,2 \pm 0,12$

Как показали результаты исследования субмикроструктурированной и базовой субстанции лоратадина, в дозе 0,8 мг/кг/сут. эффективно предотвращали кожных проявления аллергической реакции. Так, на 1 сутки показатели кожных проявлений аллергии на фоне применения субмикроструктурированной и базовой субстанции лоратадина были ниже, чем у животных с патологией среднем  $1,0 \pm 0,10$  балла. Аналогичная картина наблюдалась и на 5 сутки (таблица 1). Также у групп животных, где применялись субмикроструктурированная и базовая субстанции лоратадина на фоне моделирования контактного аллергического дерматита наблюдалось к снижению толщины кожной складки в среднем на протяжении 5 суток на  $1,3 \pm 0,12$  мм.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективной противоаллергической активности исследуемых субстанций. В целом можно отметить, что применение субмикроструктурированной субстанции лоратадина имело тенденцию к большей эффек-

тивности в сравнении с базовой субстанцией лоратадина. Однако достоверности в значениях не наблюдалось. Для выявления таковой в перспективе необходимо проведение комплекса фармакокинетических и биофармацевтических исследований субстанций на людях в рамках клинических испытаний согласно разрешительной системы.

#### Выводы:

Изучение противоаллергической активности субстанции лоратадина, выполненная в условиях контактного аллергического дерматита выявило, что субмикроструктурированная субстанция лоратадина обладает противоаллергической активностью, в определенной степени превышающую таковую у базовой субстанции лоратадина.

Для получения доказательных данных необходимо проведение комплекса фармакокинетических и биофармацевтических исследований в рамках полномасштабного клинического изучения субстанции согласно требованиям разрешительной системы РФ.

**ЛИТЕРАТУРА:**

- 1 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Хабриева Р.У. М., 2005. 832 с.
- 2 Медицинская статья. Электронный ресурс: <http://medstatia.ru/nanotexnologii-v-medicine/> (дата обращения: 15.03.2012).
- 3 Медицинская газета. Электронный ресурс: <http://www.mgzt.ru/article/844/> (дата обращения: 15.03.2012).
- 4 Российская Бизнес-газета. Тонкая субстанция. Электронный ресурс: <http://www.rg.ru/2009/12/08/lekarstva.html> (дата обращения: 10.11.2015).
- 5 Наследие — механохимия и механоактивация. Электронный ресурс: <http://www.ibeton.ru/a22.php> (дата обращения: 10.11.2015).
- 6 Аввакумов Е.Г. Механические методы активации химических процессов. Новосибирск.: Наука, Сиб. Отд., 1986. 303 с.
- 7 Ходаков Г.С. Физика измельчения. М.: Наука, 1972. 240 с.
- 8 Лесин А.Д. Вибрационные машины в химической технологии. М.: Химия, 1968. 80 с.
- 9 Залкан П.М., Иевлева Е.А. Экспериментальная модель аллергического дерматита / В кн. Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. М., 1965. 106 с.

**REFERENCES:**

1. Manual on Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances / Ed. Habrieva R.U. M., 2005. 832 p.
2. Medical Articles. Electronic resource: <http://medstatia.ru/nanotexnologii-v-medicine/> (date of access: March 15, 2012).
3. Medical Newspaper. Electronic resource: <http://www.mgzt.ru/article/844/> (date of access: March 15, 2012).
4. Russian Business Newspaper. The Thin Substance. Electronic resource: <http://www.rg.ru/2009/12/08/lekarstva.html> (date of access: November 10, 2015).
5. Heritage – Mechanochemistry and Mechanical Activation. Electronic resource: <http://www.ibeton.ru/a22.php> (date of access: November 10, 2015).
6. Avvakumov E.G. Mechanical Methods of Activation of Chemical Processes. Novosibirsk.: Nauka, Sib. Dep., 1986. 303 p.
7. Hodakov G.S. The Physics of Grinding. M.: Nauka, 1972. 240 p.
8. Lesin A.D. Vibrating Machines in Chemical Technology. M.: Chemistry, 1968. 80 p.
9. Zalkan P.M. Ievleva E.A. The Experimental Model of Allergic Dermatitis / In. Current Issues of Professional Dermatology. M., 1965. 106 p.