

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 615.017

Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей**Е.А. Иванова*** , **А.И. Матюшкин** , **А.Г. Васильчук** , **Т.А. Воронина** 

*Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова,
Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одна из наиболее востребованных фармакотерапевтических групп. Однако их прием может вызывать многочисленные побочные эффекты, поэтому разработка подходов применения этих препаратов, направленных на снижение выраженности побочных эффектов НПВП, является актуальной задачей. **Целью настоящего исследования** было изучение влияния мексидола на выраженность противовоспалительного действия двух НПВП: селективного ингибитора циклооксигеназы-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора циклооксигеназы диклофенака натрия. **Материалы и методы:** Действие препаратов при однократном пероральном введении оценивали на моделях каррагенанового отека лапы у крыс и мышей, регистрируя его выраженность в течение 4 и 6 ч соответственно. **Результаты:** Диклофенак натрия в дозах 1 и 10 мг/кг оказывает дозозависимое антиэкссудативное действие, эффект эторикоксиба в этих дозах сопоставим, тогда как мексидол в дозе 25 мг/кг эффекта не вызывает. Комбинация диклофенака натрия (1 мг/кг) и мексидола (25 мг/кг) на модели каррагенанового отека у мышей по выраженности эффекта не уступает диклофенаку натрия в дозе 10 мг/кг и превосходит диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг. На модели каррагенанового отека у крыс комбинация диклофенака натрия с мексидолом статистически значимо снижает выраженность отека через 4 ч после его индукции по сравнению с введением только НПВП в дозе 1 мг/кг. Комбинация эторикоксиба (1 мг/кг) и мексидола (25 мг/кг) на модели каррагенанового отека у мышей обладает большей эффективностью, чем эторикоксиб в дозах 1 и 10 мг/кг. На модели каррагенанового отека у крыс эторикоксиб в дозе 10 мг/кг и комбинация эторикоксиба (1 мг/кг) и мексидола (25 мг/кг) вызывают сходный эффект. **Заключение:** Мексидол в малой дозе (25 мг/кг) обладает способностью усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба, и, следовательно, уменьшение дозы НПВП в комбинации с мексидолом будет способствовать снижению нежелательных побочных эффектов этих препаратов.

Ключевые слова: мексидол, диклофенак натрия, эторикоксиб, экссудативное воспаление, каррагенановый отек, крысы, мыши

При воспалении повышается проницаемость сосудов, повреждаются клетки эндотелия сосудов, происходит интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активация мембранных фосфолипаз. Окисление липопротеинов низкой плотности приводит к образованию окисленных липидов и липопротеинов, обладающих иммуногенными и провоспалительными свойствами [1]; фрагменты, характерные для окисленных липопротеинов низкой плотности, распознаются сквэнджер-рецепторами макрофагов и участвуют в реакциях врожденного иммунитета [2].

Под действием фосфолипазы A2 из фосфолипидов образуются жирные кислоты, в частности — арахидоновая, и лизофосфолипиды [3], которые,

наряду с продуктами свободнорадикального окисления, повышают проницаемость мембран клеток для ионов и воды. Повреждение тканей приводит к индукции циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей образование обеспечивающих развитие воспалительной реакции простагландинов из арахидоновой кислоты [4, 5].

Ингибиторы ЦОГ зарекомендовали себя как наиболее широко используемые противовоспалительные и болеутоляющие лекарственные средства. Однако и селективные ингибиторы ЦОГ-2, которой принадлежит основная роль в развитии воспаления, и неселективные ингибиторы ЦОГ, включая ЦОГ-1, часто инициирующую воспалительный процесс, вызывают много-

численные побочные эффекты, обусловленные угнетением продукции участвующих в разнообразных физиологических функциях простатогландинов [6–11].

В связи с вышеизложенным препараты, обладающие антиоксидантными, мембраностабилизирующими и нормализующими микроциркуляцию свойствами, способны воздействовать на развитие воспалительного процесса. Одним из таких препаратов является разработанный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова мексидол (сукцинат этилметилгидроксипиридина), который обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, в том числе стабилизирует мембранные структуры эритроцитов и тромбоцитов при гемолизе [12].

Целью данной работы является изучение влияния мексидола на выраженность противовоспалительного действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия. Для реализации этой цели было проведено исследование действия препаратов на каррагенановый отек лапы у крыс и мышей, являющийся моделью острого экссудативного воспаления, сопровождающегося значительным повышением в поврежденных тканях экспрессии ЦОГ-2, индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [13] и концентрации продуктов свободнорадикального окисления липидов [14–16].

Материалы и методы

В работе использованы половозрелые аутбредные белые мыши-самцы массой 24–29 г и половозрелые аутбредные белые крысы-самцы массой 245–280 г, полученные из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область, Россия). Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Животных содержали в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51, и правилами, утвержденными этической комиссией НИИ фармакологии имени В.В. Закусова.

Каррагенановый отек лапы у крыс вызывали субплантарным введением 0,1 мл 1%-ного раствора каррагенана (Sigma-Aldrich, США) в заднюю лапу животных [17]. Отек лапы регистрировали по разнице диаметра лапы в области плюсны, измеренного штангенциркулем (миллиметры), через 1, 2, 3 и 4 ч после индукции воспаления относительно диаметра до введения раствора каррагенана.

Каррагенановый отек лапы у мышей вызывали субплантарным введением 0,05 мл 2,5%-ного раствора каррагенана в заднюю лапу животных [13]. Отек лапы регистрировали по разнице диаметра лапы в области плюсны, измеренного штангенциркулем (миллиметры), через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч после индукции воспаления относительно диаметра до введения раствора каррагенана.

Диклофенак натрия (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) применяли в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг; эторикоксиб (Merck sharp & Dohme B.V., Нидерланды) — в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг; мексидол (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) — в дозе 25 мг/кг; использовали комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг, эторикоксиба в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг; физиологический раствор (контрольной группе) животным вводили перорально за 1 ч до индукции воспаления.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью языка программирования R версии 4.0.3. Нормальность распределения данных проверяли критерием Шапиро-Уилка с последующей оценкой межгруппового равенства дисперсий критерием Левена. При статистической обработке экспериментальных данных использовали параметрические и непараметрические методы анализа: дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Стьюдента, критерий Даннета, критерий Краскела-Уоллиса и критерий Манна-Уитни. По полученным в обоих опытах данным для каждой экспериментальной группы строили график зависимости изменения отека лап животных от времени, регистрируемого соответственно в течение 4 ч при моделировании каррагенанового отека у крыс и в течение 6 ч — при моделировании каррагенанового отека у мышей. Для каждого графика методом трапеций вычисляли площадь под кривой (мм²). Результаты на графиках представлены в виде среднего значения; в таблице — как среднее значение $\pm$ ошибка среднего (стандартное отклонение). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Каррагенановый отек у крыс нарастал в течение 3 ч после введения флогогена, достигая максимума, равного увеличению диаметра плюсны животных на 2,1 мм относительно фоновых значений, и снижался к 4 ч после индукции воспали-

ния (рис. 1). Неселективный ингибитор ЦОГ диклофенак натрия при пероральном введении оказывал дозозависимое противовоспалительное действие. Этот препарат в дозе 1 мг/кг статистически значимо снижал степень отечности лап крыс через 1, 3 и 4 ч после введения раствора каррагенена — на 28,0%, 37,1% и 21,4 % соответственно; в дозе 10 мг/кг его эффект характеризовался значимым уменьшением экссудации на 52,0%, 33,0%, 50,5% и 35,9% через 1, 2, 3 и 4 ч соответственно после введения раствора каррагенана по сравнению с контрольной группой. Площади под кривой для групп диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и 10 мг/кг были ниже показателя контрольной группы на 27,9% и 42,5% соответственно. Мексидол при пероральном введении в дозе 25 мг/кг не вызывал снижения выраженности экссудативного воспаления у крыс. Введение мексидола в дозе 25 мг/кг в комбинации с диклофенаком натрия в дозе 1 мг/кг повышало антиэкссудативную эффективность диклофенака натрия. Значимое снижение отека лапы крыс относительно показателей контрольной группы наблюдалось на протяжении всего эксперимента: через 1 ч после введения каррагенана оно составляло 42,4%, через 2 ч — 34,5%, через 3 ч — 60,0%, через 4 ч — 82,4%. Это приводило к уменьшению площади под кривой изменения каррагенанового отека у крыс, которым вводили комбинацию диклофенака натрия и мексидола, на 49,3% по сравнению с контрольной группой (рис. 1, таблица). При этом комбинация мексидола в дозе 25 мг/кг и диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг заметнее снижала показатель отечности лап крыс через 4 ч после индукции воспаления по сравнению с использованием только диклофенака: увеличение диаметра плюсны животных, которым вводили комбинацию, было статистически значимо в 4,5 раза меньше, чем при введении препарата в дозе 1 мг/кг. Площади под кривой в группах диклофенака натрия в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг и его комбинации с мексидолом значимо не различались.

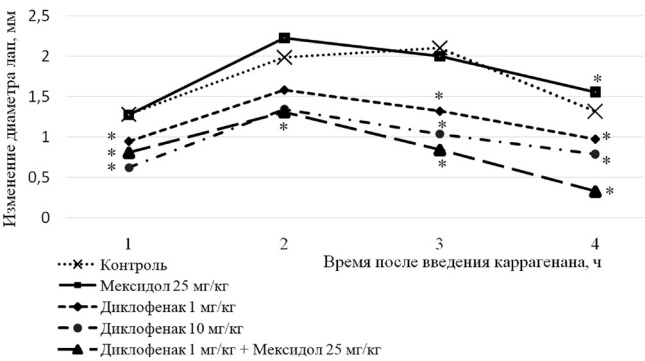


Рис. 1. Влияние диклофенака натрия и комбинации диклофенака натрия с мексидолом на выраженность каррагенанового отека у крыс. Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, в каждой группе 9–10 крыс.

Эторикоксиб в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг, как и диклофенак натрия в этих дозах, снижал выраженность экссудативного воспаления у крыс с каррагенановым отеком лапы, статистически значимой разницы в эффективности этих НПВП не зафиксировано. В отличие от диклофенака натрия, при применении эторикоксиба не наблюдалось выраженной дозозависимости антиэкссудативного эффекта. Эторикоксиб в дозе 10 мг/кг чуть сильнее снижал отек лап животных через 1 и 4 ч после введения раствора каррагенана, чем в дозе 1 мг/кг. При его применении по сравнению с контрольной группой снижение отека составляло 51,2%, 29,5%, 33,8% и 36,6% через 1, 2, 3 и 4 ч соответственно после индукции воспаления, уменьшение площади под кривой — 33,1%. Эторикоксиб в дозе 1 мг/кг по сравнению с контрольной группой статистически значимо снижал отек через 1, 2 и 3 ч после введения раствора каррагенана на 24,8%, 38,0% и 40,0% соответственно, площадь под кривой — на 36,1% (рис. 2, таблица). Комбинация эторикоксиба в дозе 1 мг/кг с мексидолом в дозе 25 мг/кг сильнее подавляла отечность через 1 и 4 ч после введения каррагенана: разница по сравнению с контрольной группой через 1 ч составляла 58,4%, через 4 ч — 58,8% (рис. 2).

Таблица

Значения площади под кривой для графиков изменения отечности лап крыс и мышей с каррагенановым отеком при действии НПВП и их комбинаций с мексидолом; среднее значение $\pm$ ошибка среднего (стандартное отклонение)

Группы	Площадь под кривой, мм ²	
	крысы	мыши
Каррагенан + физиологический раствор	5,37 $\pm$ 0,36 (1,12)	7,14 $\pm$ 0,62 (1,74)
Мексидол 25 мг/кг	5,65 $\pm$ 0,31 (0,99)	6,02 $\pm$ 0,49 (1,38)
Диклофенак 1 мг/кг	3,87 $\pm$ 0,44 (1,41)*	6,12 $\pm$ 0,43 (1,36)#
Диклофенак 10 мг/кг	3,09 $\pm$ 0,42 (1,27)*	4,66 $\pm$ 0,53 (1,59)*
Диклофенак 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	2,72 $\pm$ 0,34 (1,03)*	3,91 $\pm$ 0,30 (0,95)*
Эторикоксиб 1 мг/кг	3,43 $\pm$ 0,29 (0,88)*	5,17 $\pm$ 0,45 (1,35)*#
Эторикоксиб 10 мг/кг	3,59 $\pm$ 0,31 (0,92)*	5,17 $\pm$ 0,45 (1,34)*#
Эторикоксиб 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	3,25 $\pm$ 0,44 (1,31)*	3,94 $\pm$ 0,38 (1,19)*

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Даннета;
— $p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующей комбинацией НПВП и мексидола, критерий Даннета

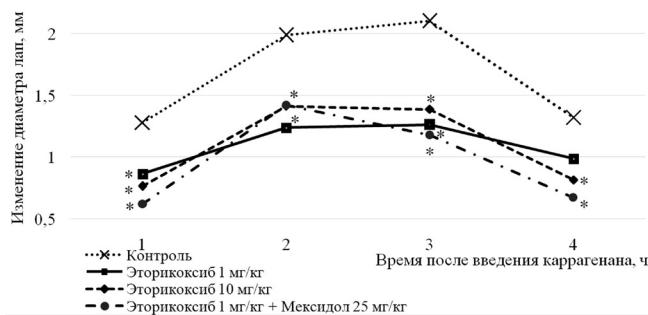


Рис. 2. Влияние эторикоксиба и комбинации эторикоксиба с мексидолом на выраженность каррагенанового отека у крыс. Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, в каждой группе 9–10 крыс.

Максимальная отечность лап у мышей с каррагенановым отеком зарегистрирована через 2 ч после индукции воспаления и соответствовала увеличению диаметра плюсны животных на 1,75 мм; с 3 по 6 ч наблюдения она постепенно снижалась до показателя, равного 0,99 мм (рис. 3). Мексидол в дозе 25 мг/кг на отечность лап мышей влияния не оказывал. Дозозависимость антиэкссудативного эффекта диклофенака на этой модели наблюдалась ярче, чем при введении препарата крысам. Так, при применении неселективного ингибитора ЦОГ в дозе 1 мг/кг статистически значимое снижение отека лап животных зафиксировано только через 1 ч (на 30,0%) после введения флоггена, показатель площади под кривой значимо не снижался по сравнению с контрольной группой (рис. 3, таблица). Диклофенак в дозе 10 мг/кг статистически значимо подавлял отечность лап мышей через 1, 3, 4, 5 и 6 ч после индукции воспаления относительно показателей контрольной группы на 37,1%, 34,7%, 28,1%, 36,1% и 49,5% соответственно, площадь под кривой уменьшалась на 34,7% (рис. 3, таблица). Диклофенак в дозе 1 мг/кг в комбинации с мексидолом в дозе 25 мг/кг оказывал наиболее выраженное антиэкссудативное действие: значимое снижение диаметра плюсны животных на 42,9%–60,6% по сравнению с контрольной группой зарегистрировано на протяжении всего опыта, площадь под кривой была ниже на 45,2% (рис. 3, таблица). При этом эффект комбинации диклофенака и мексидола не отличался от эффекта диклофенака в дозе 10 мг/кг и статистически значимо превышал эффект препарата в дозе 1 мг/кг со 2 по 6 ч опыта на 21,3%–54,7% (площадь под кривой при этом снизилась на 36,1%).

Эторикоксиб на модели каррагенанового отека у мышей, как и на модели каррагенанового отека у крыс, в дозах 1 и 10 мг/кг вызывал сопоставимый антиэкссудативный эффект, о чем свидетельствуют равные значения площадей под кривой для этих групп. При этом противовоспалительный эффект препарата в этих дозах был не таким значительным, как при применении диклофенака в дозе 10 мг/кг. По сравнению с контрольной груп-

пой при применении эторикоксиба в дозе 10 мг/кг статистически значимое снижение отека наблюдалось только через 2 и 6 ч после введения флоггена на 20,6% и 44,4% соответственно, в дозе 1 мг/кг — через 1 и 6 ч на 54,3% и 37,4% соответственно, площадь под кривой была ниже на 27,6% (рис. 4, таблица). Мексидол (25 мг/кг) усилил антиэкссудативное действие эторикоксиба (1 мг/кг) на модели каррагенанового отека у мышей: площадь под кривой при применении этой комбинации препаратов была ниже показателя групп, которым вводили только селективный ингибитор ЦОГ-2 в обеих изучаемых дозах, на 23,8% (таблица). При этом отек лап мышей, которым вводили комбинацию препаратов, также был статистически значимо менее выраженным по сравнению с отеком в группе эторикоксиба в дозе 1 мг/кг через 2 (на 40,6%) и 3 (на 27,9%) ч после индукции воспаления и по сравнению с отеком в группе эторикоксиба в дозе 10 мг/кг — через 1 (на 42,4%) и 2 (на 38,8%) ч после введения раствора каррагенана.

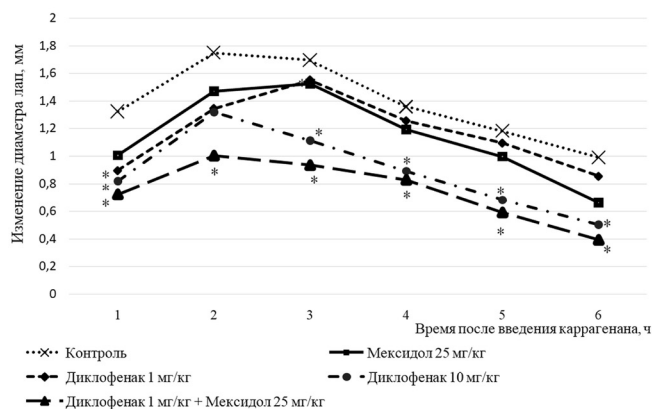


Рис. 3. Влияние диклофенака натрия и комбинации диклофенака натрия с мексидолом на выраженность каррагенанового отека у мышей. Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, в каждой группе 8–10 мышей.

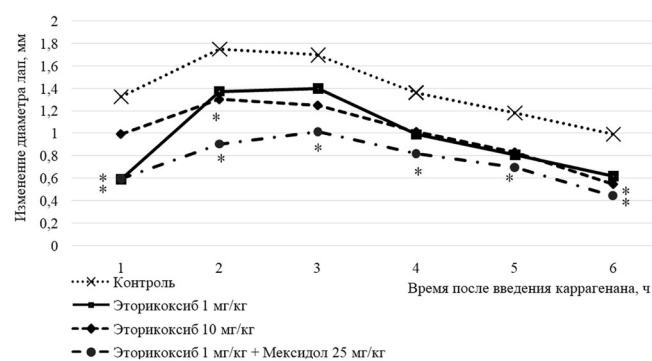


Рис. 4. Влияние эторикоксиба и комбинации эторикоксиба с мексидолом на выраженность каррагенанового отека у мышей. Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, в каждой группе 8–10 мышей.

Полученные результаты свидетельствуют о способности мексидола в малой дозе (25 мг/кг) усиливать противовоспалительное (антиэкссудативное) действие неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия (1 мг/кг) и селективного ин-

гибитора ЦОГ-2 эторикоксиба (1 мг/кг) при пероральном введении препаратов на модели каррагенанового отека у крыс и мышей. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными о том, что комбинация мексидола (100 мг/кг, внутривенно) с диклофенаком натрия (5 мг/кг, внутривенно) оказывает противовоспалительный эффект такого же уровня, что и при введении только этого НПВП в дозе 10 мг/кг [18]. Кроме того, известно, что совместное использование янтарной или липоевой кислоты, а также витаминов С и Е с рядом НПВП (ацетилсалициловой кислотой, индометацином, напроксеном, диклофенаком, нифлумовой кислотой, бутадиионом, пироксикамом) при пятидневной схеме применения (перорально) приводит к повышению их антиэкссудативной эффективности на модели каррагенанового отека у мышей [19], а при однократном внутривенном применении ацетилсалициловой кислоты (100 мг/кг) в комбинации с антигипоксантом/антиоксидантом гипоксеном (50 мг/кг) наблюдается снижение лейкоцитоза и СОЭ в крови крыс с каррагенановым отеком лапы [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang M.-K., Binder C.J., Miller Y.I., Subbanagounder G., Silverman G.J., Berliner J.A., Witztum J.L. Apoptotic cells with oxidation-specific epitopes are immunogenic and proinflammatory // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 200. N 11. P. 1359–1370.
2. Chou M.-Y., Hartvigsen K., Hansen L.F., Fogelstrand L., Shaw P.X., Boullier A., Binder C.J., Witztum J.L. Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 263. N 5. P. 479–488.
3. Leslie C.C. Cytosolic phospholipase A2: physiological function and role in disease // *J. Lipid. Res.* 2015. Vol. 56. N 8. P. 1386–1402.
4. Calder P.C. Eicosanoids // *Essays Biochem.* 2020. Vol. 64. N 3. P. 423–441.
5. Mitchell J.A., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R.J., Vane J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994. Vol. 90. N 24. P. 11693–11697.
6. Ricciotti E., Fitzgerald G.A. Prostaglandins and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. N 5. P. 986–1000.
7. McAdam B.F., Mardini I.A., Habib A., Burke A., Lawson J.A., Kapoor S., Fitzgerald G.A. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoeicosanoid production in inflammation // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. N 10. P. 1473–1482.
8. Smyth E.M., Grosser T., Wang M., Yu Y., Fitzgerald G.A. Prostanoids in health and disease // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50 (Suppl). P. S423–S428.
9. Crofford L.J., Wilder R.L., Ristimaki A.P., Sano H., Remmers E.F., Epps H.R., Hla T. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93. N 3. P. 1095–1101.
10. Schonbeck U., Sukhova G.K., Graber P., Coulter S., Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 155. N 4. P. 1281–1291.
11. Mardini I.A., Fitzgerald G.A. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: a growing class of anti-inflammatory drugs // *Mol. Interv.* 2001. Vol. 1. N 1. P. 30–38.
12. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепрогенные эффекты и механизм действия // *Фарматека*. 2009. Т. 180. № 6. С. 1–4.
13. Rafiee L., Hajhashemi V., Javanmard S.H. Maprotiline inhibits COX2 and iNOS gene expression in lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages and carrageenan-induced paw edema in rats // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2019. Vol. 44. N 1. P. 15–22.
14. Kuedo Z., Sangsuriyawong A., Klaypradit W., Tipmanee V., Chonpathompikunlert P. Effects of Astaxanthin from *Litopenaeus Vannamei* on carrageenan-induced edema and pain behavior in mice // *Molecules*. 2016. Vol. 21. N 3: 382.
15. Abd-Allah A.A.M., El-Deen N.A.M.N., Mohamed W.A.M., Naguib F.M. Mast cells and pro-inflammatory cytokines roles in assessment of grape seeds extract anti-inflammatory activity in rat model of carrageenan-induced paw edema // *Iran. J. Basic. Med. Sci.* 2018. Vol. 21. N 1. P. 97–107.
16. Mitrea D.R., Malkey R., Florian T.L., Filip A., Clichici S., Bidian C., Moldovan R., Hoteiuc O.A., Toader A.M., Baldea I. Daily oral administration of chlorogenic acid prevents the experimental carrageenan-induced oxidative stress // *J. Physiol. Pharmacol.* 2020. Vol. 71. N 1. P. 55–65.
17. Winter C.A., Risley E.A., Nuss G.W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962. Vol. 111. P. 544–547.

18. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах // Эксперим. клин. фармакол. 2020. Т. 83. № 8. С. 38–42.

19. Хазанов В.А. Фармацевтические композиции на основе нестероидных противовоспалительных средств. Патент на изобретение RU 2191582, Бюлл. № 30. 2002.

20. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при

остром воспалении // Эксперим. клин. фармакол. 2013. Т. 76. № 4. С. 32–35.

21. Smirnov L.D., Voronina T.A., Dyumaev K.M. Effect of a 3-hydroxypyridine derivative membrane modulator on pharmacological activity of some psychotropic drugs // Bull. Exp. Biol. Med. 1985. Vol. 99. N 5. P. 537–540.

Поступила в редакцию 21.01.2021 г.

После доработки 25.03.2021 г.

Принята в печать 28.04.2021 г.

RESEARCH ARTICLE

Ability of mexidol to enhance antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema

Е.А. Ivanova*, А.И. Matyushkin, А.Г. Vasilchuk, Т.А. Voronina

Zakusov Institute of Pharmacology, Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia

*e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are some of the most widely used drugs in existence. However, they can cause numerous side effects. Therefore, it is crucial to develop approaches to reducing the severity of their side effects. **The purpose of this study** is to investigate the effect of mexidol on the anti-inflammatory activity of NSAIDs, such as selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor etoricoxib and non-selective COX inhibitor diclofenac sodium. **Materials and methods.** Effect of a single oral dose of the drugs was evaluated in rats and mice with carrageenan-induced edema by measuring the severity of edema over a period of 4 and 6 hrs, respectively. **Results.** Diclofenac sodium at doses of 1 and 10 mg/kg exhibits a dose-dependent antiexudative effect, the effect of etoricoxib at these doses is comparable, mexidol at a dose of 25 mg/kg does not exhibit an antiexudative effect. In mice, the effect of a combination of diclofenac sodium at a dose of 1 mg/kg and mexidol at a dose of 25 mg/kg is non-inferior to diclofenac sodium at a dose of 10 mg/kg and superior the effect of diclofenac sodium at a dose of 1 mg/kg. In rats, the combination of diclofenac sodium and mexidol significantly reduces the severity of edema at 4 hrs after its induction compared with diclofenac sodium at a dose of 1 mg/kg only. In mice, a combination of etoricoxib at a dose of 1 mg/kg and mexidol at a dose of 25 mg/kg is more effective than etoricoxib at doses of 1 and 10 mg/kg. In rats, etoricoxib at a dose of 10 mg/kg and the combination of etoricoxib at a dose of 1 mg/kg and mexidol at a dose of 25 mg/kg have a comparable effect. **Conclusion.** Mexidol at a low dose (25 mg/kg) enhances the antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib. And, therefore, a decrease in the dose of NSAIDs in combination with mexidol will help to reduce the side effects of these drugs.

Keywords: mexidol, diclofenac sodium, etoricoxib, exudative inflammation, carrageenan-induced edema, rats, mice

Funding: This study was performed under the state assignment of Zakusov Institute of Pharmacology, project number 0521-2019-0007.

Сведения об авторах

Иванова Елена Анатольевна — канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14 e-mail: iwanowaea@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

Матюшкин Александр Иванович — мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: matyushkin.alex@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

Васильчук Анастасия Геннадьевна — мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: jimlev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

Воронина Татьяна Александровна — проф., докт. мед. наук, зав. лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: voroninata38@gmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-5097>