

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОТЕКОВ: ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫ ЛИ МОДЕЛИ?

Конг Хонг Хань, В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина<sup>1</sup>

Моделирование воспалительных отеков субплантарным введением каррагинина и формалина широко используется для оценки противовоспалительной активности новых потенциальных лекарственных средств. Результаты систематического поиска в литературных источниках показали, что для оценки противовоспалительного действия в основном используют модель каррагининового отека лап крыс, но не мышей. Формалиновый же отек лап мышей и крыс применяют преимущественно в качестве модели для оценки анальгетической активности препаратов. В совокупности опубликованные результаты позволяют рекомендовать использование каррагининового отека лапы крысы и формалинового отека лапы мыши как взаимодополняющие, но не взаимозаменяющие модели.

**Ключевые слова:** каррагининовый отек; формалиновый отек; мыши; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является универсальной реакцией организма на действие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов [9]. Оно лежит в основе многих заболеваний, различных по клиническим проявлениям, и является одной из центральных проблем патологии на протяжении истории учения о болезни. Для контроля воспалительного процесса применяют стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. Также могут быть использованы представители других фармакологических групп [1, 2, 8]. Важную роль в подавлении воспаления, боли и лихорадки играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Однако длительное их использование сопряжено с риском развития тяжелых нежелательных реакций, поэтому изыскание новых менее опасных противовоспалительных средств по-прежнему остается актуальной задачей, несмотря на обилие традиционных НПВС на рынке.

Одним из методов, используемых для скрининга новых потенциальных противовоспалительных молекул, является моделирование воспалительного отека лапы лабораторных животных различными флогогенными агентами, такими как каррагинин, нафтоилгепарамин, декстран, яичный альбумин, каолин, аэросил и др. [36]. Каррагининовый отек лап мышей используется для изучения, как новых потенциальных противовоспалительных средств, так и механизмов развития воспалительного процесса [48]. При этом кардинальные признаки воспаления — отек, гипералгезия, эритема — развиваются сразу после субплантарной инъ-

екции без повреждения тканей воспаленной лапы [25], что принципиально отличает эту модель от модели с формалиновым отеком. Формалиновый отек является моделью для изучения анальгетического эффекта потенциальных лекарственных средств [26, 77]. Кроме того, этот прием используют в качестве модели артрита у грызунов, поскольку она напоминает артрит у человека [51, 43].

Многие авторы предлагают в качестве альтернативы каррагининовому отеку использовать формалиновый отек лапы грызунов (крысы, мыши) [1, 6] при разработке новых потенциальных противовоспалительных средств.

В связи с этим представляется целесообразным провести систематический поиск литературы по указанным моделям отеков и сравнить флогогены — каррагинин и формалин. Таким образом, целью исследования стало сравнительное изучение развития во времени формалинового и каррагининового отеков лап грызунов при длительном наблюдении (по данным литературы).

### МЕТОД ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Проведен систематический поиск по базе данных “Pubmed” с ограничением поиска — журнальные статьи и исследования на животных, без ограничения по давности исследований и языку публикации, по базе данных “e-library” с ограничением поиска — журнальные статьи и поиск в полном тексте публикаций с 1991 г. по январь 2015 г. Использовали ключевые слова: “формалиновый отек лап мышей”, “каррагининовый отек лап крыс”, “каррагининовый отек лап мышей”, “formalin-induced paw edema”, “carrageenan-induced paw edema”. Обнаружено 636 источников в базе данных “Pubmed” с 1975 по 2014 гг. и 284 источ-

<sup>1</sup> НОЦ фармацевтики ФГАОУ ВПО “Казанский (Приволжский) федеральный университет”, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: conghonghanh@yahoo.com

Показатели развития каррагенинового и формалинового отеков лап мышей и крыс по данным литературы

| Вид животного              | 1 ч                       | 2 ч                       | 3 ч                         | 3 ч<br>30 мин | 4 ч                       | 5 ч                             | 6 ч                  | 24 ч                  | Результат. Время развития максимального отека, ч | Лит. ссылка |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|-------------|
| <b>Каррагениновый отек</b> |                           |                           |                             |               |                           |                                 |                      |                       |                                                  |             |
| 1. Мыши                    |                           | $\Delta = 0,437$          |                             |               | $\Delta = 0,368$          |                                 |                      | $\Delta = 0,553$ (мм) | 24                                               | [91]        |
| 2. Крысы                   |                           |                           |                             | 72,5 %        |                           |                                 |                      |                       | 3,5                                              | [13]        |
| 3. Крысы                   |                           |                           | $\Delta = 0,550 \pm 0,105$  |               |                           | $\Delta = 0,550 \pm 0,105$ (мл) |                      |                       | 3                                                | [89]        |
| 4. Крысы                   | $1,38 \pm 0,035$          | $1,41 \pm 0,025$          | $1,32 \pm 0,104$            |               | $1,24 \pm 0,092$          | $1,21 \pm 0,095$ (мл)           |                      |                       | 2                                                | [90]        |
| 5. Крысы                   |                           |                           |                             |               | 95,8 %                    |                                 |                      |                       | 4                                                | [41]        |
|                            |                           |                           |                             |               | 104,3 %                   |                                 |                      |                       |                                                  |             |
|                            |                           |                           |                             |               | 67,9 %                    |                                 |                      |                       |                                                  |             |
| 6. Крысы                   |                           |                           |                             |               |                           | Максимальный отек               |                      | Минимальный отек      | 5                                                | [105]       |
| 7. Крысы                   |                           |                           | $\Delta = 1,49 \pm 0,01871$ |               |                           |                                 |                      |                       | 3                                                | [106]       |
| 8. Крысы                   | $1,34 \pm 0,1$            | $2,37 \pm 0,118$          | $3,64 \pm 0,147$            |               | $3,23 \pm 0,161$ (мл)     |                                 |                      |                       | 3                                                | [46]        |
| 9. Мыши                    |                           |                           |                             |               | Максимальный отек         |                                 |                      |                       | 4                                                | [83]        |
| 10. Мыши                   | $0,16 \pm 0,02$           | $0,20 \pm 0,02$           | $0,21 \pm 0,02$             |               | $0,20 \pm 0,02$           | $0,23 \pm 0,01$                 | $0,25 \pm 0,02$ (мл) |                       | 6                                                | [24]        |
| 11. Крысы                  | $2,7 \pm 0,28$            | $3,0 \pm 0,18$            | $3,1 \pm 0,006$             |               | $3,2 \pm 0,024$           | $3,7 \pm 0,28$ (мм)             |                      |                       | 5                                                | [102]       |
| 12. Крысы                  | $\Delta = 0,70 \pm 0,031$ | $\Delta = 0,69 \pm 0,040$ | $\Delta = 0,069 \pm 0,049$  |               | $\Delta = 0,70 \pm 0,067$ | $\Delta = 0,72 \pm 0,053$ (мл)  |                      |                       | 5                                                | [39]        |
| 13. Мыши                   | $0,36 \pm 0,01$           | $0,35 \pm 0,01$           | $0,34 \pm 0,01$             |               | $0,33 \pm 0,01$           | $0,31 \pm 0,01$ (см)            |                      |                       | 1                                                | [47]        |
| 14. Крысы                  | $0,49 \pm 0,013$          | $0,55 \pm 0,033$          | $0,59 \pm 0,022$ (мл)       |               |                           |                                 |                      |                       | 3                                                | [78]        |
| 15. Мыши                   | $0,6 \pm 0,2$             | $1,41 \pm 0,23$           | $1,59 \pm 0,47$ (см)        |               |                           |                                 |                      |                       | 3                                                | [104]       |
| 16. Крысы                  | $1,34 \pm 0,1$            | $2,37 \pm 0,118$          | $3,64 \pm 0,147$            |               | $3,23 \pm 0,161$ (мм)     |                                 |                      |                       | 3                                                | [69]        |
| 17. Крысы                  | $0,87 \pm 0,06$           | $1,08 \pm 0,02$           | $1,16 \pm 0,01$             |               | $1,212 \pm 0,037$ (мл)    |                                 |                      |                       | 4                                                | [40]        |
| 18. Крысы                  | $0,5 \pm 0,06$            | $0,63 \pm 0,04$           | $0,64 \pm 0,08$             |               |                           |                                 | $0,32 \pm 0,03$ (мл) |                       | 3                                                | [85]        |
| 19. Крысы                  | $6,25 \pm 0,147$          | $6,46 \pm 0,216$          |                             |               | $6,64 \pm 0,243$          |                                 |                      | $6,86 \pm 0,188$ (мм) | 24                                               | [38]        |
| 20. Крысы                  | $0,28 \pm 0,02$           | $0,76 \pm 0,04$           | $0,85 \pm 0,03$             |               | $0,90 \pm 0,04$           | $0,86 \pm 0,04$ (мл)            |                      |                       | 4                                                | [100]       |
| 21. Крысы                  |                           | $1,46 \pm 0,03$           |                             |               | $1,50 \pm 0,03$           |                                 | $1,42 \pm 0,04$ (мл) |                       | 4                                                | [12]        |
| 22. Крысы                  | $0,36 \pm 0,05$           |                           | $0,83 \pm 0,05$             |               |                           | $0,74 \pm 0,03$ (мл)            |                      |                       | 3                                                | [73]        |
| 23. Крысы                  | $117 \pm 9$               | $137 \pm 12$              | $152 \pm 12$                |               | $132 \pm 14$ (%)          |                                 |                      |                       | 3                                                | [59]        |
| 24. Крысы                  | $1,86 \pm 0,32$           | $2,63 \pm 0,10$           | $2,69 \pm 0,23$             |               | $1,82 \pm 0,21$           | $1,21 \pm 0,17$                 |                      |                       | 3                                                | [33]        |
| 25. Крысы                  | $0,377 \pm 0,062$         | $0,423 \pm 0,119$         | $0,443 \pm 0,127$           |               | $0,400 \pm 0,117$         | $0,284 \pm 0,091$ (мл)          |                      |                       | 3                                                | [111]       |
| 26. Крысы                  | $0,640 \pm 0,01$          |                           | $0,995 \pm 0,031$           |               |                           | $1,284 \pm 0,147$ (мл)          |                      |                       | 5                                                | [67]        |
| 27. Крысы                  | $1,25 \pm 0,08$           | $1,22 \pm 0,11$           |                             |               | $0,99 \pm 0,21$ (мм)      |                                 |                      |                       | 1                                                | [57]        |
| 28. Крысы                  | $0,58 \pm 0,06$           | $0,87 \pm 0,06$           | $0,91 \pm 0,06$             |               | $1,04 \pm 0,06$           | $1,01 \pm 0,13$                 | $0,67 \pm 0,08$ (см) |                       | 4                                                | [80]        |
| 29. Крысы                  | $34,63 \pm 1,18$          | $94,90 \pm 3,05$          | $122,26 \pm 2,24$           |               | $125,65 \pm 2,21$ (%)     |                                 |                      |                       | 4                                                | [103]       |
| 30. Мыши                   | $45,60 \pm 6,24$          | $54,16 \pm 8,92$          | $60,03 \pm 6,93$            |               | $57,63 \pm 3,77$          | $56,04 \pm 5,45$ (%)            |                      |                       | 3                                                | [116]       |
| 31. Крысы                  | $0,21 \pm 0,004$          | $0,25 \pm 0,006$          | $0,39 \pm 0,0135$ (мл)      |               |                           |                                 |                      |                       | 3                                                | [79]        |
| 32. Мыши                   | $0,058 \pm 0,019$         | $0,060 \pm 0,014$         | $0,107 \pm 0,016$           |               | $0,066 \pm 0,006$ (мл)    |                                 |                      |                       | 3                                                | [99]        |

| Вид<br>животно-<br>го | 1 ч                          | 2 ч                           | 3 ч                           | 3 ч<br>30 мин | 4 ч                              | 5 ч                            | 6 ч                                   | 24 ч                    | Результат.<br>Время<br>развития<br>максима-<br>льного<br>отека, ч | Лит.<br>ссылка |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------|
| 33. Крысы             | $1,03 \pm 0,032$             |                               | $1,18 \pm 0,012$              |               | $1,32 \pm 0,024$<br>(мл)         |                                |                                       |                         | 4                                                                 | [53]           |
| 34. Крысы             | $0,2667 \pm 0,0049$          | $0,3833 \pm 0,0030$           | $0,4167 \pm 0,0166$           |               | $0,4333 \pm 0,0021$              |                                |                                       |                         | 4                                                                 | [19]           |
| 35. Мыши              | $0,006 \pm 0,004$            | $0,004 \pm 0,002$             | $0,004 \pm 0,002$             |               | $0,002 \pm 0,002$<br>(мл)        |                                |                                       |                         | 1                                                                 | [81]           |
| 36. Крысы             | $3,65 \pm 0,21$              | $4,81 \pm 0,21$               | $5,23 \pm 0,13$<br>(мл)       |               |                                  |                                |                                       |                         | 3                                                                 | [22]           |
| 37. Крысы             |                              | $1,44 \pm 0,1$                | $1,71 \pm 0,1$                |               | $1,73 \pm 0,0$                   | $1,78 \pm 0,0$                 | $1,91 \pm 0,0$<br>(мл)                |                         | 5                                                                 | [86]           |
| 38. Мыши              | $0,06 \pm 0,01$              | $0,08 \pm 0,01$               | $0,13 \pm 0,02$               |               | $0,16 \pm 0,01$                  | $0,15 \pm 0,01$<br>(мл)        |                                       |                         | 4                                                                 | [58]           |
| 39. Мыши              | $0,006 \pm 0,004$            | $0,004 \pm 0,004$             | $0,006 \pm 0,004$             |               | $0,004 \pm 0,004$<br>(мл)        |                                |                                       |                         | 3                                                                 | [109]          |
| 40. Мыши              | $0,20 \pm 0,04$              | $0,28 \pm 0,03$               |                               |               | $0,56 \pm 0,05$<br>(мл)          |                                |                                       |                         | 4                                                                 | [118]          |
| 41. Крысы             | $0,87 \pm 0,03$<br>(93,33 %) | $1,06 \pm 0,02$<br>(135,55 %) | $1,15 \pm 0,02$<br>(155,55 %) |               | $1,28 \pm 0,02$<br>(184,44 %)    |                                | $1,28 \pm 0,02$<br>(мл)<br>(184,44 %) |                         | 4 и 24                                                            | [74]           |
| 42. Крысы             | $0,36 \pm 0,10$              |                               | $0,47 \pm 0,07$               |               |                                  | $0,50 \pm 0,01$<br>(мл)        |                                       |                         | 5                                                                 | [28]           |
| 43. Крысы             | $35,71 \pm 7,06$             | $42,8 \pm 9,64$               | $50,0 \pm 12,95$              |               | $60,7 \pm 20,82$                 | $71,5 \pm 19,72$               | $83,0 \pm 21,85$                      | $114,3 \pm 15,0$ (%)    | 24                                                                | [29]           |
| 44. Крысы             | $0,91 \pm 0,03$              | $1,12 \pm 0,03$               | $1,21 \pm 0,04$<br>(мл)       |               |                                  |                                |                                       |                         | 3                                                                 | [87]           |
| 45. Крысы             | $\Delta = 0,05 \pm 0,01$     | $\Delta = 0,04 \pm 0,01$      | $\Delta = 0,04 \pm 0,01$      |               | $\Delta = 0,02 \pm 0,02$         |                                | $\Delta = 0,01 \pm 0,01$              |                         | 1                                                                 | [35]           |
| 46. Крысы             | $\Delta = 0,20 \pm 0,07$     | $\Delta = 0,29 \pm 0,04$      | $\Delta = 0,36 \pm 0,06$      |               | $\Delta = 0,47 \pm 0,07$         | $\Delta = 0,52 \pm 0,08$       |                                       |                         | 5                                                                 | [62]           |
| 47. Крысы             | $2,26 \pm 0,18$              | $2,38 \pm 0,07$               | $3,37 \pm 0,05$               |               | $4,22 \pm 0,06$                  | $2,77 \pm 0,47$                |                                       | $2,02 \pm 0,09$<br>(мм) | 4                                                                 | [112]          |
| 48. Крысы             | $\Delta = 0,25 \pm 0,03$     | $\Delta = 0,49 \pm 0,06$      | $\Delta = 0,49 \pm 0,02$      |               | $\Delta = 0,43 \pm 0,02$<br>(мл) |                                |                                       |                         | 2 и 3                                                             | [42]           |
| 49. Крысы             | $20,08 \pm 6,5$              |                               | $60,49 \pm 1,3$               |               |                                  | $59,99 \pm 0,8$<br>(10 – 2 мл) |                                       |                         | 3                                                                 | [11]           |
| 50. Крысы             | $9,36 \pm 2,66$              | $59,57 \pm 3,10$              | $76,28 \pm 2,24$              |               | $76,14 \pm 2,52$<br>(%)          |                                |                                       |                         | 3                                                                 | [60]           |
| 51. Крысы             | $57,99 \pm 5,34$             | $43,80 \pm 5,38$              |                               |               | $36,96 \pm 5,80$                 |                                | $30,87 \pm 3,32$<br>(%)               |                         | 1                                                                 | [50]           |
| 52. Крысы             | $26,8 \pm ,7$                | $35,4 \pm 10,2$               | $49,9 \pm 9,2$                |               | $66,1 \pm 13,6$                  | $81,7 \pm 10,9$ (%)            |                                       |                         | 5                                                                 | [75]           |
| 53. Крысы             | $11,58 \pm 0,35$             | $18,06 \pm 0,17$              | $20,59 \pm 1,06$              |               | $21,15 \pm 0,41$                 | $23,48 \pm 1,18$<br>(%)        |                                       |                         | 5                                                                 | [114]          |
| 54. Крысы             | $0,850 \pm 0,099$            | $1,063 \pm 0,033$             | $1,17 \pm 0,034$              |               | $1,24 \pm 0,032$                 | $1,21 \pm 0,030$<br>(мл)       |                                       |                         | 4                                                                 | [17]           |
| 55. Крысы             | $0,162 \pm 0,014$            | $0,166 \pm 0,032$             | $0,238 \pm 0,031$             |               | $0,158 \pm 0,031$<br>(см)        |                                |                                       |                         | 3                                                                 | [107]          |
| 56. Крысы             | $0,6767 \pm 0,2470$          | $1,3650 \pm 0,2369$           | $1,5750 \pm 0,1740$<br>(мл)   |               |                                  |                                |                                       |                         | 3                                                                 | [30]           |
| 57. Крысы             | $\Delta = 0,3 \pm 0,02$      | $\Delta = 0,42 \pm 0,02$      | $\Delta = 0,56 \pm 0,03$      |               | $\Delta = 0,68 \pm 0,01$         |                                |                                       |                         | 4                                                                 | [15]           |
| 58. Крысы             | $1,761 \pm 0,185$            | $2,370 \pm 0,127$             | $2,157 \pm 0,183$<br>(мл)     |               |                                  |                                |                                       |                         | 2                                                                 | [93]           |
| 59. Крысы             | $1,64 \pm 0,017$             | $1,94 \pm 0,009$              | $2,30 \pm 0,011$              |               | $2,52 \pm 0,01$<br>(мл)          |                                |                                       |                         | 4                                                                 | [98]           |
| 60. Мыши              | $47,74 \pm 9,38$             |                               | $64,10 \pm 11,00$             |               |                                  | $47,64 \pm 5,74$<br>(%)        |                                       |                         | 3                                                                 | [113]          |
| 61. Крысы             | $1,03 \pm 0,08$              | $1,10 \pm 0,07$               | $1,07 \pm 0,11$               |               | $1,00 \pm 0,09$                  | $0,81 \pm 0,12$<br>(мл)        |                                       |                         | 3                                                                 | [121]          |
| 62. Крысы             | $0,95 \pm 0,02$              | $1,07 \pm 0,03$               | $1,36 \pm 0,01$               |               | $1,25 \pm 0,01$                  | $1,207 \pm 0,016$<br>(мл)      |                                       |                         | 3                                                                 | [16]           |
| 63. Крысы             | $0,158 \pm 0,015$            | $0,311 \pm 0,021$             | $0,392 \pm 0,013$             |               | $0,459 \pm 0,025$                | $0,453 \pm 0,011$<br>(мл)      |                                       |                         | 4                                                                 | [119]          |

| Вид животного | 1 ч             | 2 ч             | 3 ч                      | 3 ч<br>30 мин | 4 ч                | 5 ч                | 6 ч                  | 24 ч                   | Результат. Время развития максимального отека, ч | Лит. ссылка |
|---------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-------------|
| 64. Крысы     | 0,30 ± 0,02     | 0,45 ± 0,02     | 0,53 ± 0,02              |               | 0,63 ± 0,02        | 0,69 ± 0,03        |                      | 0,83 ± 0,04 (мл)       | 4                                                | [32]        |
| 65. Крысы     | 1,35 ± 0,44     | 1,97 ± 0,47     | 2,67 ± 0,92              |               | 3,18 ± 1,01 (мл)   |                    |                      |                        | 4                                                | [20]        |
| 66. Мыши      |                 | 44,17 ± 12,34   |                          |               | 70,83 ± 10,44      |                    | 92,50 ± 11,38 (мл)   |                        | 6                                                | [31]        |
| 67. Мыши      | 0,31 ± 0,02     | 0,33 ± 0,03     | 0,35 ± 0,03              |               | 0,37 ± 0,04        | 0,34 ± 0,05 (мл)   |                      |                        | 4                                                | [66]        |
| 68. Крысы     | 0,18 ± 0,01     | 0,52 ± 0,06     | 0,58 ± 0,04              |               | 0,55 ± 0,02 (мл)   |                    |                      |                        | 3                                                | [71]        |
| 69. Крысы     | 0,43 ± 0,01     | 0,34 ± 0,05     |                          |               | 0,41 ± 0,01 (мм)   |                    |                      |                        | 4                                                | [61]        |
| 70. Крысы     | 0,58 ± 0,02     | 0,70 ± 0,04     | 0,75 ± 0,03              |               | 0,78 ± 0,02 (мл)   |                    |                      |                        | 4                                                | [27]        |
| 71. Мыши      | 0,288 ± 0,019   | 0,309 ± 0,027   |                          |               | 0,328 ± 0,043 (мл) |                    |                      |                        | 4                                                | [117]       |
| 72. Крысы     | 0,43 ± 0,06     | 0,53 ± 0,03     | 0,64 ± 0,02              |               |                    |                    | 0,67 ± 0,01 (мл)     |                        | 6                                                | [56]        |
| 73. Крысы     | 0,645 ± 0,042   |                 | 0,787 ± 0,048            |               |                    | 0,756 ± 0,065 (мл) |                      |                        | 3                                                | [108]       |
| 74. Крысы     | 0,46 ± 0,08     | 0,66 ± 0,11     | 0,78 ± 0,14              |               | 0,73 ± 0,21 (мл)   |                    |                      |                        | 3                                                | [88]        |
| 75. Крысы     | 15,00 ± 1,76    | 24,00 ± 2,66    | 49,00 ± 4,77 (10 – 2 мл) |               | 57,50 ± 5,56       | 59,50 ± 5,25       | 64,50 ± 8,20         | 32,50 ± 3,51           | 6                                                | [21]        |
| 76. Крысы     | 0,44 ± 0,10     | 0,72 ± 0,12     | 0,87 ± 0,10              |               |                    | 0,90 ± 0,09 (мл)   |                      |                        | 5                                                | [84]        |
| 77. Крысы     | 0,48 ± 0,05     | 0,57 ± 0,06     | 0,54 ± 0,03              |               | 0,43 ± 0,02 (мл)   |                    |                      |                        | 2                                                | R. [63]     |
| 78. Крысы     | 0,488 ± 0,05    | 0,478 ± 0,06    | 0,568 ± 0,05             |               | 0,478 ± 0,03       | 0,488 ± 0,04 (мл)  |                      |                        | 3                                                | [110]       |
| 79. Крысы     | 1,483 ± 0,070   | 2,017 ± 0,070   | 2,317 ± 0,095            |               | 2,683 ± 0,095 (мм) |                    |                      |                        | 4                                                | [52]        |
| 80. Крысы     | 29,88 ± 3,22    | 28,43 ± 4,46    | 23,52 ± 6,67             |               | 22,42 ± 5,95       | 20,58 ± 6,31       | 18,52 ± 6,89 (%)     |                        | 1                                                | [23]        |
| 81. Крысы     | 1,038 ± 0,07    | 1,108 ± 0,10    | 1,078 ± 0,11             |               | 1,008 ± 0,09       | 0,818 ± 0,12 (мл)  |                      |                        | 2                                                | [64]        |
| 82. Крысы     | 22,2 ± 5,7      | 38,4 ± 8,2      | 49,8 ± 10,7 (%)          |               | 65,0 ± 16,1        |                    |                      |                        | 4                                                | [49]        |
|               | 21,9 ± 7,8      | 47,6 ± 18,6     | 61,8 ± 21,4 (%)          |               | 75,4 ± 29,8        |                    |                      |                        |                                                  |             |
| 83. Крысы     | Δ = 0,81 ± 0,16 | Δ = 1,27 ± 0,23 | Δ = 1,90 ± 0,23          |               | Δ = 2,06 ± 0,21    | Δ = 1,99 ± 0,29    | Δ = 1,80 ± 0,22 (мл) |                        | 4                                                | [55]        |
| 84. Крысы     | 0,34 ± 0,05     |                 | 0,65 ± 0,07              |               |                    | 0,69 ± 0,03 (мл)   |                      |                        | 5                                                | [122]       |
| 85. Крысы     | 50,7 ± 3,62     | 61 ± 5,83       | 75,9 ± 5,02              |               | 91,5 ± 2,07        | 76,1 ± 2,12        | 71,3 ± 5,77 (%)      |                        | 4                                                | [44]        |
| 86. Крысы     | 0,32 ± 0,06     | 0,46 ± 0,06     | 0,51 ± 0,06              |               | 0,42 ± 0,06        | 0,32 ± 0,07        |                      |                        | 3                                                | [65]        |
| 87. Мыши      | 19,99 ± 1,97    |                 | 36,01 ± 4,49             |               | 33,21 ± 1,90 (%)   |                    |                      |                        | 3                                                | [72]        |
| 88. Крысы     | 0,44 ± 0,07     | 0,53 ± 0,07     | 0,45 ± 0,06              |               | 0,34 ± 0,08        | 0,30 ± 0,07        | 0,27 ± 0,07 (мл)     |                        | 2                                                | [120]       |
| 89. Крысы     | 22,11 ± 6,377   | 30,13 ± 10,75   | 37,69 ± 14,52            |               | 59,68 ± 16,0 (%)   |                    |                      |                        | 4                                                | [92]        |
| 90. Крысы     | 1,52 ± 0,036    | 1,84 ± 0,061    | 2,11 ± 0,008             |               | 2,14 ± 0,073 (мл)  |                    |                      |                        | 4                                                | [94]        |
| 91. Крысы     | 0,41 ± 0,024    | 0,70 ± 0,016    | 0,98 ± 0,046             |               | 0,99 ± 0,055       |                    |                      | 0,30 ± 0,030 (мл)      | 4                                                | [95]        |
| 92. Крысы     | 58,6 ± 1,5      | 70,9 ± 2,0      | 76,7 ± 2,2               |               | 89,0 ± 1,7         |                    |                      | 47,1 ± 1,5 (мл · 1000) | 3                                                | [70]        |
| 93. Крысы     | 1,31 ± 0,06     | 2,35 ± 0,07     | 2,96 ± 0,04              |               | 2,40 ± 0,03        | 1,93 ± 0,08 (мл)   |                      |                        | 3                                                | [37]        |
| 94. Крысы     | 0,37 ± 0,03     |                 | 0,46 ± 0,06              |               |                    | 0,39 ± 0,06 (мл)   |                      |                        | 3                                                | [45]        |
| 95. Крысы     | 8,00 ± 0,30     | 9,00 ± 0,40     | 9,20 ± 0,56              |               | 10,30 ± 0,90       | 10,80 ± 0,87 (%)   |                      |                        | 5                                                | [101]       |

| Вид животного     | 1 ч          | 2 ч          | 3 ч          | 3 ч<br>30 мин | 4 ч                  | 5 ч                 | 6 ч | 24 ч | Результат.<br>Время<br>развития<br>максимального<br>отека, ч | Лит.<br>ссылка |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------------|-----|------|--------------------------------------------------------------|----------------|
| 96. Мыши          | 0,15 ± 0,01  | 0,20 ± 0,013 | 0,27 ± 0,013 |               | 0,22 ± 0,014<br>(мл) |                     |     |      | 3                                                            | [34]           |
| 97. Мыши          | 10,42 ± 2,41 | 25,83 ± 9,50 | 34,03 ± 8,80 |               | 24,72 ± 14,54<br>(%) |                     |     |      | 3                                                            | [18]           |
| Формалиновый отек |              |              |              |               |                      |                     |     |      |                                                              |                |
| 1. Мыши           |              |              |              |               | 52,1 %               |                     |     |      | 4                                                            | [5]            |
| 2. Крысы          | 0,78 ± 0,05  | 0,99 ± 0,05  | 1,20 ± 0,06  |               | 1,25 ± 0,07          | 1,40 ± 0,05<br>(мл) |     |      | 5                                                            | [97]           |
| 3. Крысы          | 0,56 ± 0,02  | 0,61 ± 0,01  |              |               | 0,80 ± 0,02<br>(мл)  |                     |     |      | 4                                                            | [76]           |
| 4. Крысы          | 0,48 ± 0,01  | 0,55 ± 0,01  | 0,78 ± 0,01  |               | 0,78 ± 0,005<br>(мл) |                     |     |      | 3 и 4                                                        | [14]           |
| 5. Крысы          | 0,53 ± 0,01  | 0,65 ± 0,01  | 0,69 ± 0,01  |               | 0,72 ± 0,02<br>(мл)  |                     |     |      | 4                                                            | [82]           |

ника в “e-library”. Из них вручную были выбраны результаты экспериментальных исследований по изучению противовоспалительной активности в условиях моделирования отеков лап грызунов с помощью каррагенина и формалина. Использовали как полнотекстовые электронные версии публикаций, так и резюме в тех случаях, когда в них содержалась информация о сроках регистрации отеков и величине отеков при измерении объема лап животных на плетизмометре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Каррагениновый отек ассоциирован с выработкой медиаторов воспаления — гистамина, простагландинов, кининов, оксида азота, цитокининов и др. Воспалительная реакция, возникающая после введения каррагенина в лапу мыши, также связана с ноцицептивными изменениями и миграцией клеток воспаления к месту инъекции. Установлено, что провоспалительные цитокины играют важную роль в формировании отека, механической аллодинии и миграции нейтрофилов после введения каррагенина в лапу мыши. Внутривенная инъекция каррагенина у мышей может также представлять полезную модель для оценки эффектов потенциальных ингибиторов, связанных с TNF-α путями [10]. Механизм провоспалительного действия каррагенина связан с участием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — индуцируемым изоферментом ЦОГ, которая, в отличие от конституциональной ЦОГ-1, экспрессируется в клетках и тканях в основном при развитии воспалительной реакции [123].

Максимальное развитие отека при введении формалина, по данным литературы, наблюдается у животных через 4 ч после введения флогогена [5]. Субплантарная инъекция формалина вызывает развитие пролиферативного воспаления лапы мышей [96], которое развивается в результате повреждения клеток, что провоцирует выделение эндогенных медиаторов (гистамина, серотонина, простагландинов, брадикинина)

[102]. Это формалин-индуцированное повреждение тканей лап животного приводит к развитию хронической и локализованной воспалительной боли [115, 54]. При этом отмечается двухфазный ноцицептивный эффект формалина — нейрогенный компонент в первый час патологического процесса с последующим воспалительным ответом тканей в более поздний период [68].

В таблице представлены результаты исследований разных авторов, использовавших модели каррагенинового и формалинового отека для оценки противовоспалительной активности различных средств. Заданным критериям поиска соответствовали 102 исследования. Результаты поиска по базе данных “e-library” содержали только 1 источник, соответствующий указанным критериям. Обращает на себя внимание разнообразие единиц измерения отека — мл, мм, см, %, и преобладание числа исследований по каррагениновому отёку у крыс над таковыми по формалиновому отеку (97 против 5). Максимальный отек лап у разных животных наблюдался в разные сроки после индукции отека: на 3 – 5 ч после введения каррагенина (наибольшее число исследований), и на 4 – 5 ч после введения формалина. Это, вероятно, связано с зависимостью интенсивности каррагенинового отека лап от вида животного (мыши или крысы), от возраста, массы тела и пола животного [51], а также от типа каррагенина [41, 46]. Результаты систематического поиска показали, что для оценки противовоспалительного действия, в основном, используется модель каррагенинового отека лап крыс, а не мышей. Формалиновый отек лап мышей и крыс используется преимущественно в качестве модели для оценки анальгетической активности препаратов. Обзор литературы по моделированию отеков показал, что каррагенин вызывает существенно больший прирост объёма лап крыс (66 – 180 % и более), что мы наблюдали в наших исследованиях [7]. В то же время мыши существенно менее чувствительны

к флогогенному действию каррагинина с максимальным приростом объема лап на 41 % от исходного и более чувствительны к действию формалина с максимальным приростом объема лапы до 80 %.

Таким образом, систематический обзор литературы обосновывает целесообразность дифференцированно-го использования 2 моделей отеков.

Каррагининовый отек лап крыс следует использовать для оценки противовоспалительной, преимущественно антиэкссудативной, активности потенциальных лекарственных средств. Эта модель может быть использована как для тестирования веществ, эффективность которых развивается в течение первых часов после введения, так и соединений длительного действия или пролекарств. Формалиновый отек следует применять для оценки потенциального антипролиферативного действия, а также в экспериментах на мышах по изучению антиноцицептивного действия с использованием “горячей пластины” (“hotplate”) [3].

## ВЫВОД

Мы предлагаем использование каррагининовой (крысы) и формалиновой (мыши) моделей воспалительных отеков как взаимодополняющих, но не взаимозаменяющих методов оценки потенциальных противовоспалительных и анальгетических средств.

Работа выполнена за счет субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

Авторы выражают благодарность Ю. Г. Штырлину, директору НОЦ фармацевтики КФУ, сотрудникам отдела медицинской химии за предоставленную возможность работать в НОЦ фармацевтики КФУ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Москва (2012).
2. Н. П. Денисенко, *Профилактик. и клин. мед.*, **42**(1), 129 – 133 (2012).
3. Об утверждении Правил лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н: зарегистрир. в Минюсте Рос. Федерации 13 октября 2010 г. № 18713, Рос. газ (2010), 22 октября.
4. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Здоровье, Киев (1975).
5. О. А. Судакова, М. А. Демидова, *Исследование противовоспалительной активности новых производных гидрохинонсульфокислоты*, электронный ресурс: <http://www.science-education.ru/102-5786>, дата обращения 06.12.2013.
6. Р. У. Хабриев, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2005).
7. В. Н. Хазиахметова, И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(12), 19 – 22 (2011).
8. В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(11), 38 – 43 (2012).
9. Д. А. Харкевич, *Фармакология: Учебник*, 9-е изд., перераб., доп. и испр., ГЕОТАР-Медиа, Москва (2006).
10. A. C. C. Rocha, E. S. Fernandes, N. L. M. Quintao, et al., *British J. Pharmacol.*, **148**, 688 – 695 (2006).
11. A. Dellai, M. Deghrigue, A. Laroche-Clary, et al., *Cancer Cell Int.*, **12**, 18 (2012).
12. A. George, S. Chinnappan, M. Chintamaneni, et al., *BMC Complement Altern Med.*, **14**(1), 355 (2014).
13. A. H. Roslida, H. K. Teoh, O. Fezah, *Pharmacognosy Res.*, **5**(2), 129 – 133 (2013).
14. A. M. Youssef, M. S. White, *Bioorgan. & Med. Chem.*, **18**, 2019 – 2028 (2010).
15. A. P. Chaturvedi, Y. B. Tripathi, *Inflammopharmacol.*, **19**, 273 – 281 (2011).
16. A. Purnima, B. C. Koti, A. H. Thippeswamy, et al., *Indian J. Pharm. Sci.*, **72**(4), 480 – 485 (2010).
17. A. S. Shah, K. R. Alagawadi, *J. Ethnopharmacol.*, **137**(3), 1504 – 1509 (2011).
18. A. Subarnas, H. Wagner, *Phytomedicine*, **7**(5), 401 – 405 (2000).
19. B. Bhatt, M. Koland, K. P. Shama, *Int. J. Pharm. Investig.*, **3**(2), 105 – 111 (2013).
20. B. Jiang, Y. Zeng, M. J. Li, et al., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **9**, 500 – 508 (2010).
21. B. Marzouk, Z. Marzouk, E. Haloui, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **128**(1), 15 – 19 (2010).
22. B. Rath, S. Bodhankar, V. Mohan, et al., *Sci. Pharm.*, **81**(2), 567 – 589 (2013).
23. B. Sripanidkulchai, J. Junlatat, N. Wara-aswapati, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **124**(3), 566 – 570 (2009).
24. B. Wanvisa, S. Suchada, T. Pasarapa, *Pharmacol., Biochem. Behav.*, **124**, 67 – 73 (2014).
25. C. J. Morris, *Methods Molec. Biol.*, **225**, 115 – 121 (2003).
26. C. Ma, J. M. Jang, *Neuromethods*, **49**, © Springer Science + Business Media, LLC (2011).
27. C. S. Shreedhara, V. P. Vaidya, H. M. Vaqdevi, et al., *Indian J. Pharmacol.*, **41**(2), 75 – 79 (2009).
28. D. Buapool, N. Mongkol, J. Chantimal, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **146**(2), 495 – 504 (2013).
29. D. M. Panchaxari, S. Pampana, T. Pal, et al., *Daru*, **21**(1), 6 (2013).
30. E. C. Pereira, N. H. Silva, R. A. Santos, et al., *Pharmacognosy Res.*, **2**(4), 205 – 210 (2010).
31. E. F. Garcia, M. A. Oliveira, A. M. Godin, et al., *Phytomedicine*, **18**(1), 80 – 86 (2010).
32. E. Hossain, D. Sarkar, A. Maiti, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **132**(2), 525 – 528 (2010).
33. G. Morales, A. Paredes, A. Olivares, et al., *Biol. Res.*, **47**(1), 6 (2014).
34. G. S. Viana, M. A. Bandeira, F. J. Matos, *Phytomedicine*, **10**, 189 – 195 (2003).
35. H. Fan, D. Qi, M. Yang, et al., *Phytomedicine*, **20** (3 – 4), 319 – 323 (2013).
36. H. G. Vogel, W. H. Vogel, B. A. Scholkens, *Analgesic, Drug Discov. Evaluation*, 670 – 773 (2002).
37. H. J. Jung, J. H. Nam, J. Choi, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **28**(1), 101 – 104 (2005).
38. H. K. Solank, D. A. Shahc, P. M. Maheriya, et al., *Int. J. Biological. Macromolecules*, **72**, 1277 – 1282 (2015).
39. H. Khan, M. Saeed, M. H. Mehmood, et al., *BMC Complementary and Alternative Med.*, **13**(1), 1 – 8 (2013).
40. H. M. Reza, M. Shohel, *Indian J. Pharm. Sci.*, **76**(5), 455 – 458 (2014).
41. H. Suleyman, Z. Halici, E. Cadirci, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **59**(4), 661 – 672 (2008).
42. H. Uzkeser, E. Cadirci, Z. Halici, et al., *Mediators Inflamm.*, 2012, 438912 (2012).

43. H. Vashist, A. Gupta, A. Jindal, et al., *Int. J. Recent Advances Pharm. Res.*, **2**(1), 20 – 25 (2012).
44. H. Y. Karasulu, Z. E. Şanal, S. Sözer, et al., *AAPS PharmSciTech.*, **9**(2), 342 – 348 (2008).
45. I. Oviedo-Chávez, T. Ramírez-Apan, M. Soto-Hernández, et al., *Phytomedicine*, **11**(5), 436 – 445 (2004).
46. I. Posadas, M. Bucci, F. Roviezzo, et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **142**, 331 – 338 (2004).
47. J. E. Okokon, A. E. Udoh, S. G. Frank, et al., *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **2**(2), 144 – 148 (2012).
48. J. Necas, L. Bartosikova, *Veterinari Med.*, **58**(4), 187 – 205 (2013).
49. J. R. Wang, H. Zhou, Z. H. Jiang, et al., *Chem. Biodiversity*, **5**, 1369 – 1376 (2008).
50. J. Zhang, W. Gao, S. Yan, et al., *Iran J. Pharm. Res.*, **11**(2), 601 – 609 (2012).
51. K. Hemamalini, O. P. Naik, P. Ashok, *Int. J. Pharm. Biomed. Res.*, **1**(3), 98 – 101 (2010).
52. K. M. Amin, M. M. Hanna, H. E. Abo-Youssef, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **44**(11), 4572 – 4584 (2009).
53. K. M. Shams-Ud-Doha, Z. A. Mahmud, S. C. Bachar, et al., *Pharmacognosy Res.*, **5**(4), 233 – 240 (2013).
54. K. L. Schmidt, V. R. Ott, G. Rocher, H. Schaller, *Z. Rheumatol.*, **38**, 391 – 404 (1979).
55. L. A. Tapondjou, K. B. Ponou, R. B. Teponno, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **31**(5), 653 – 658 (2008).
56. L. R. Nath, K. P. Manjunath, R. V. Savadi, et al., *J. Basic Clin. Pharm.*, **1**(2), 93 – 96 (2010).
57. M. C. Toffoli-Kadr, C. A. Carollo, L. D. Lourenço, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **153**, 461 – 468 (2014).
58. M. Franchin, M. G. Cunha, C. Denny, et al., *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2013, 907041 (2013).
59. M. H. Helal, S. A. El-Awdan, M. A. Salem, et al., *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **135**, 764 – 773 (2015).
60. M. H. Lee, H. M. Choi, D. H. Hahm, et al., *Molecular Med. Reports*, **6**(4), 791 – 796 (2012).
61. M. J. Jince, S. Kandhasamy, M. Sellamuthu, *Food Chem. Toxicol.*, **48**(7), 1876 – 1880 (2010).
62. M. M. Sitonio, C. H. Carvalho, A. Campos, et al., *Inflamm. Res.*, **62**, 107 – 113 (2013).
63. M. R. Sulaiman, Z. A. Zakaria, A. Abdul Rahman, et al., *Biol. Res. Nursing*, **11**(3), 293 – 301 (2010).
64. M. R. Sulaiman, Z. A. Zakaria, H. S. Chiong, et al., *Med. Princ. Pract.*, **18**, 272 – 279 (2009).
65. M. R. Sulaiman, Z. A. Zakaria, I. A. Daud, et al., *J. Nat. Med.*, **62**, 221 – 227 (2008).
66. M. R. Sulaimana, E. K. Perimala, M. N. Akhtar, et al., *Fitoterapia*, **81**(7), 855 – 858 (2010).
67. M. S. Katakai, B. B. Kakoti, B. Bhuyan, et al., *Chinese J. Nat. Med.*, **12**(3), 0172 – 0179 (2014).
68. M. Shibata, T. Ohkubo, H. Takahashi, et al., *Pain*, **38**, 347 – 352 (1989).
69. M. Singh, V. Kumar, I. Singh, et al., *Pharmacognosy Res.*, **2**(6), 364 – 367 (2010).
70. M. Taufiq-Ur-Rahman, J. A. Shilpi, M. Ahmed, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **99**(2), 203 – 209 (2005).
71. M. W. Careya, N. V. Rao, B. R. Kumar, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **130**(1), 179 – 182 (2010).
72. M. Zhou, H. Wang, Suolangjiba, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **117**(2), 345 – 350 (2008).
73. N. Hanprasertpong, S. Teekachunhatean, R. Chaiwongsa, et al., *Biomed. Res. Int.*, 978582 (2014).
74. N. K. Saini, M. Singhal, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **2**(11), 870 – 874 (2012).
75. N. Loganayakia, P. Siddhurajub, S. Maniana, *J. Ethnopharmacol.*, **140**(2), 230 – 233 (2012).
76. O. G. Shaaban, O. H. Rizk, A. E. Bayad, et al., *Open Med. Chem. J.*, **7**, 49 – 65 (2013).
77. O. I. Lee, G. Crosby, *J. Korean Med. Sci.*, **14**, 34 – 38 (1999).
78. P. Mondal, M. Banerjee, S. Jana, et al., *J. Young Pharm.*, **2**(2), 169 – 172 (2010).
79. P. Vasigar, M. Batmanabane, *J. Pharmacol. Pharmacother.*, **4**(4), 238 – 242 (2013).
80. Q. Xua, Y. Wang, S. Guo, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **152**(3), 540 – 545 (2014).
81. R. O. Silva, F. B. Sousa, S. R. Damasceno, et al., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **28**(4), 455 – 464 (2013).
82. S. A. F. Rostom, I. M. El-Ashmawy, A. H. A. Razik, et al., *Bioorgan. Med. Chem.*, **17**(2), 882 – 895 (2009).
83. S. Abdala, S. Devora, M. H. Domingo, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **155**, 626 – 632 (2014).
84. S. Ananthia, H. R. Raghavendran, A. G. Sunil, et al., *Food Chem. Toxicol.*, **48**(1), 187 – 192 (2010).
85. S. B. Dhoble, A. S. Majumdar, *J. Ayurveda Integr. Med.*, **5**(3), 154 – 161 (2014).
86. S. Debnath, S. Ghosh, B. Hazra, *Food Chem. Toxicol.*, **59**, 485 – 491 (2013).
87. S. Ghildiyal, M. K. Gautam, V. K. Joshi, et al., *Anc. Sci. Life*, **31**(3), 117 – 122 (2012).
88. S. Gupta, M. George, M. Singhal, et al., *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, **1**(1), 68 – 77 (2010).
89. S. Haider, S. Nazreen, M. M. Alam, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **138**, 741 – 747 (2011).
90. S. Jothi, S. Vetriselvan, S. Gayathiri, et al., *Int. J. Biol. Pharm. Res.*, **3**(4), 538 – 544 (2012).
91. S. Juhas, D. Bujnakova, P. Renak, et al., *Acta Vet. Brno*, **77**, 327 – 334 (2008).
92. S. K. Jo, H. J. Lee, S. R. Kim, et al., *Phytother. Res.*, **21**, 625 – 628 (2007).
93. S. Kumar, V. Kumar, O. M. Prakash, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **1**(3), 177 – 181 (2011).
94. S. Lingadurai, L. K. Nath, P. K. Kar, et al., *Afr. J. Tradit. Complement Altern Med.*, **4**(4), 411 – 416 (2007).
95. S. M. Souza, L. C. Aquino, A. C. Milach, et al., *Phytother. Res.*, **21**, 220 – 225 (2007).
96. S. Mendoza, M. Noa, M. Valle, et al., *R. Mas, J. Pharm.*, **3**(7), 09 – 12 (2013).
97. S. P. Archana, S. V. Girija, R. Ramu, et al., *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.*, **4**(3), 1412 – 1423 (2013).
98. S. Patil, S. Anarthe, R. Jadhav, et al., *Iran J Pharm Res.*, **10**(2), 253 – 259 (2011).
99. S. R. Damasceno, F. R. Oliveira, N. S. Carvalho, et al., *Life Sciences*, **94** (1), 58 – 66 (2014).
100. S. S. Lee, N. H. Tan, S. Y. Fung, et al., *BMC Complement. Altern. Med.*, **14**(1), 359 (2014).
101. S. S. Nayaka, A. K. Ghosh, B. Debnath, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **93**(2 – 3), 397 – 402 (2004).
102. S. Sachan, M. P. Singh, *J. Chem. Pharm. Res.*, **5**(7), 152 – 155 (2013).
103. S. Saha, T. Guria, T. Singha, et al., *ISRN Pharmacol.*, **2013**, 789613 (2013).
104. S. Su, Y. Hua, Y. Wang, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **139**(2), 649 – 656 (2012).
105. S. Z. Hussein, K. M. Yusoff, S. Makpol, et al., *Complement. Altern. Med.*, 1 – 6 (2012).
106. T. Patel, A. Dudhpejya, N. Sheath, *Anc. Sci. Life*, **30**(4), 100 – 103 (2011).
107. T. S. Ahmed, M. G. Magaji, A. Yaro, et al., *J. Young Pharm.*, **3**(3), 237 – 242 (2011).
108. T. Yi, Z. Z. Zhao, Z. L. Yu, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **128**(2), 405 – 411 (2010).
109. V. G. Silva, R. O. Silva, S. R. Damasceno, et al., *J. Nat. Prod.*, **76**, 1071 – 1077 (2013).

110. W. M. Shaik Mossadeq, M. R. Sulaiman, T. A. Tengku Mohamad, et al., *Med. Princ. Pract.*, **18**, 378 – 384 (2009).
111. X. Li, J. Jiang, S. Shi, et al., *PLoS One.*, **9**(6), e99697 (2014).
112. X. Niu, W. Xing, W. Li, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **14**(2), 164 – 171 (2012).
113. X. Shang, J. Wang, M. Li, et al., *Fitoterapia*, **82**(4), 716 – 721 (2011).
114. Y. C. Lia, Y. F. Xian, S. P. Ip, et al., *Fitoterapia*, **82**(8), 1295 – 1301 (2011).
115. Y. Hong, F. V. Abbott, *Neuroscience*, **63**, 827 – 836 (1994).
116. Y. Wang, P. Chen, C. Tang, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **151**(2), 944 – 950 (2014).
117. Y. Wang, X. Yang, X. Zheng, et al., *Fitoterapia*, **81**(6), 627 – 631 (2010).
118. Y. Ye, H. Xing, X. Chen, *Arch. Pharm. Res.*, **36**, 941 – 951 (2013).
119. Z. A. Zakaria, A. S. Mohamad, M. S. Ahmad, et al., *Biol. Res. Nursing*, **13**(4), 425 – 432 (2011).
120. Z. A. Zakaria, L. Y. Wen, N. I. Abdul Rahman, et al., *Med. Princ. Pract.*, **16**, 443 – 449 (2007).
121. Z. A. Zakaria, M. K. Hussain, A. S. Mohamad, et al., *Biol. Res. Nursing*, **14**(1), 90 – 97 (2012).
122. Z. Zhang, P. Luo, J. Li, et al., *Yakugaku Zasshi*, **128**(5), 805 – 810 (2008).
123. K. Seibert, Y. Zhang, K. Leahy, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **400**(A), 167 – 170 (1997).

Поступила 23.05.13

## MODELING INFLAMMATORY EDEMA: ARE THE MODELS INTERCHANGEABLE

Cong Hong Hanh\*, V. N. Khaziakhmetova, and L. E. Ziganshina

Pharmacy Research and Education Center, Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, Tatarstan, 420008 Russia

\* e-mail: conghonghanh@yahoo.com

Experimental modeling of inflammatory edema by sub-plantar injection of carrageenan and formalin in mice and rats is widely used to evaluate potential anti-inflammatory activity of new drugs. This systematic analysis of published data showed that carrageenan induced paw edema model is used for evaluating the anti-inflammatory activity mostly in rats rather than mice. Formalin induced paw edema in rats and mice is used primarily for evaluation of the analgesic activity of drugs. Taken together, the results of this systematic review of available literature on edema modeling substantiate recommendation to use carrageenan paw edema in rats and formalin paw edema in mice as complementary, but not interchangeable models of inflammation.

**Keywords:** paw edema; carrageenan induced edema model; formalin induced edema model; mice; rats.