

УДК 615.454.1:615.276:616-001

ДОСЛІДЖЕННЯ РАНОЗАГОЮЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ «ЛІПОВІТ» НА МОДЕЛІ ОПІКОВИХ РАН

Л.В. Яковлева, О.В. Ткачова

Національна фармацевтична академія України

Останнім часом спостерігається підвищення зацікавленості провідних фармацевтичних фірм і наукових установ до пошуку і виділення природних біологічно активних речовин з метою створення на їхній основі ефективних лікарських засобів.

На кафедрі АТЛ НФАУ з обніжжя бджолиного був виділений ліпофільний екстракт та розроблений на його основі новий препарат для лікування ран різної етіології у II фазі ранового процесу – мазь «Ліповіт». Ліпофільний екстракт у складі мазі «Ліповіт», завдяки наявності жиророзчинних вітамінів (А, Е, F), забезпечив репаративну і протизапальну дію мазі, що було встановлено при доклінічних дослідженнях препарату. Емульсійна основа мазі типу олія/вода розроблена із заданими фізико-хімічними властивостями, що сприятиме звільненню введених у мазь жиророзчинних компонентів та забезпечить мазі «Ліповіт» адсорбцію незначних серозних виділень при загоєнні ран [3, 6–7]. Дана робота присвячена фармакологічному вивченню ранозагоюючої дії мазі «Ліповіт» на моделі опікових ран.

Матеріали та методи

Вивчення ранозагоюючої активності препарату проводили на моделі опікової рани [5], що дозволила наочно простежити за лікувальною дією мазі на загоєння опіків середнього ступеня, швидкістю загоєння, клінічними та біохімічними показниками крові тварин. Дослід проводили на білих безпородних щурах, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФАУ. Препаратом порівняння слугував аналог за фармакологічною дією — ранозагоююча мазь «Вундехіл» (фірма «Aim», м. Харків). Цей препарат є ефективним засобом при опіках і травмах поверхні тіла, містить у своєму складі природні компоненти: обліпихову олію, бджолиний віск, каротилен, прополіс, екстракти лікарських рослин Алтаю, Криму та Східної України.

Термічні опіки відтворювали у тварин на спині, відступивши від хребта, за допомогою приладу з установленою температурною шкалою і електропаяльником, на кінці якого кріпиться кругла металева пластина діаметром 2,5 см. Час експозиції нагрітої до 200° С контактної пластинки складав 10 с. Даний метод дозволив одержати стандартні опіки за площею і глибиною ура-

ження шкіри, що відповідали III-A ступеню клінічної класифікації опіків.

Лікування мазями починали на 2-й день після відтворення опіків. Усі тварини були розподілені на 3 групи, по 9 тварин з масою тіла 200–220 г у групі. Тварин групи контрольної патології не лікували.

Про загальний стан тварин судили на підставі поведінки, апетиту, динаміки маси тіла. Тварин зважували щотижня. Клінічні спостереження за процесом загоєння проводили через кожні 1–2 дні до повного загоєння ран. Про темпи загоєння опікових ушкоджень судили за скороченням площі ран, швидкості загоєння та %-ту тварин із рубцями (табл. 1).

Про стан кровотворних органів, а також про інтенсивність запального процесу судили за показниками периферичної крові у щурів. Показники реєстрували 3 рази: до початку експерименту (вихідні дані), на 11-й і на 22-й день експерименту (табл. 2). Отримані результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій Стьюдента – t [2].

З метою оцінки впливу мазей на репаративні процеси на біохімічному рівні (табл. 3) проводили визначення загального білка в сироватці крові, використовуючи набір реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Для оцінки стану ферментосинтетичної функції печінки тварин проводили визначення маркерних ферментів цитолізу – АлАТ і АсАТ у сироватці крові. Про інтенсивність запалення в організмі тварин посередньо судили за рівнем сіалових кислот [8] у сироватці крові, оскільки їх вміст відображає стан клітинних мембран, пошкодження яких супроводжується помітним викидом у кровоносне русло.

Результати та їх обговорення

Спостереження за загоєнням опікових ран показали, що на 2-гу добу після нанесення опікової травми у всіх дослідних тварин утворився щільний струп сіро-бурого кольору з чітко обмеженою зоною некрозу і з вираженими запальними змінами навколишніх тканин. Протягом усього дослідження загинувло тварин як у дослідних, так і в групі контрольної патології не спостерігалось.

У тварин групи контрольної патології через 13 днів після нанесення опікової травми ніяких позитивних змін

Ранозагоююча дія мазей на моделі опікових ран у щурів у динаміці

Дні лікування	Контрольна патологія			Мазь «Ліповіт»			Мазь «Вундехіл»		
	S, см ²	V	% твар. із рубцями	S, см ²	V	% твар. із рубцями	S, см ²	V	% твар. із рубцями
1	5,88±0,06	–	–	5,77±0,15	–	–	5,93±0,13	–	–
3	5,25±0,06	0,12	–	4,88±0,11*	0,18	–	5,08±0,17	0,17	–
5	4,91±0,13	0,20	–	3,80±0,08*	0,52	–	4,25±0,09	0,40	–
7	4,36±0,12	0,35	–	3,36±0,07*	0,72	–	3,81±0,11*	0,56	–
9	3,89±0,12	0,51	–	3,09±0,08* **	0,87	–	3,49±0,12*	0,70	–
11	3,53±0,12	0,67	–	2,71±0,10* **	1,13	–	3,10±0,12*	0,91	–
13	3,20±0,12	0,84	–	2,27±0,11* **	1,54	–	2,61±0,10*	1,27	–
17	2,74±0,11	1,15	–	1,64±0,07* **	2,52	–	1,97±0,08*	2,01	–
21	2,03±0,10	1,90	–	0,75±0,07* **	6,69	–	1,17±0,08*	4,07	–
23	1,48±0,09	2,97	–	0,24±0,05* **	22,04	12,5	0,67±0,08*	7,85	–
25	0,95±0,07	5,19	–	0,06±0,03* **	95,17	55,6	0,26±0,07*	21,80	12,5
27	0,44±0,06	12,36	–	0,02±0,01* **	287,5	77,8	0,10±0,04*	58,3	44,5
28	0,23±0,04	18,8	–	0,0±0,0* **	–	100	0,05±0,02*	117,6	55,6
29	0,15±0,04	24,57	22,2	0,0±0,0*	–	100	0,02±0,01*	295,5	66,7
30	0,06±0,02	97,00	44,5	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100
31	0,04±0,02	146,00	55,6	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100
32	0,01±0,01	587,00	66,7	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100
33	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100	0,0±0,0	–	100

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$.

** – відхилення достовірне по відношенню до мазі «Вундехіл», $P \leq 0,05$.

у рані не відзначалося. Первинний струп був сухий, важко піддавався видаленню. Довкола нього відзначалося запалення м'яких тканин (почервоніння і набряклість країв рани). Поступове злушення струпа і початок грануляції наставало на 14–20-й день досліду. На місці відділення струпа ранова поверхня була покрита фібринозно-сукровичним, а у 3 тварин – фібринозно-гнійним утворенням. Процес крайової епітелізації проходив повільніше, ніж у дослідних групах, де застосовували лікування мазями. Повне загоєння ран у тварин контрольної групи відбулося на 33-й день.

У тварин дослідних груп протягом перших 12 днів струп поступово відділявся. На 13–15-й день струп цілком відпав, грануляції залишалися соковитими. На місці відділення струпа ранова поверхня була вкрита фібринозно-сукровичним утворенням. Відзначалися запальні зміни навколишніх м'яких тканин. Протягом 14–20-го днів лікування спостерігався активний ріст грануляційної тканини і епітелізація від країв рани, запалення нав-

колишніх м'яких тканин поступово зменшувалося. Починаючи з 17-го дня, швидкість загоєння ран збільшилася (табл. 1). На 21-й день лікування тварин маззю «Ліповіт», вона збільшилася в 3,5 раза, на 23-й – у 7,4 рази, а на 25-й день – у 18,3 раза порівняно з показниками групи контрольної патології. У тварин, лікування яких проводили маззю «Вундехіл», швидкість загоєння ран була менша в порівнянні з «Ліповітом», проте на 25-й день у 4,2 рази перевищувала показники групи контрольної патології. На 23-й день наступило повне загоєння опікової рани в 1-го щура, якого лікували маззю «Ліповіт» (табл. 1). На 27-й день відсоток зарубцьованих ран у тварин, яких лікували маззями «Ліповіт» і «Вундехіл», складав 77,8 % і 44,5 % відповідно. Повне загоєння ран у групі тварин, яких лікували маззю «Ліповіт» відбулося на 28-й день, а у тварин, яких лікували маззю «Вундехіл» – на 30-й день досліду.

З представлених у табл. 1 результатів видно, що площа ран у тварин, яких лікували маззю «Ліповіт», по-

чинаючи з 3-го дня досліду, була меншою відповідно до результатів групи контрольної патології, а з 9-го дня достовірно відрізнялась від площі опікових ран тварин, яких лікували «Вундехілом». Отже, отримані результати свідчать про перевагу у фармакологічній активності ранозагоюючої мазі «Ліповіт» над препаратом, використаним для порівняння, – маззю «Вундехіл».

Дослідження гематологічних показників тварин групи контрольної патології в динаміці показали, що запальний процес на даній моделі мав виражений характер. Про це свідчать зміни показників: достовірне зниження гемоглобіну, кількості еритроцитів і часу згорання, а також достовірне підвищення кількості лейкоцитів на 11-й і 22-й день у порівнянні з вихідними даними

в цій групі (табл.2). З боку лейкоцитарної формули у тварин групи контрольної патології також спостерігалися зміни, що виявлялися в невеликій нейтропенії і незначному збільшенні кількості лімфоцитів на 11-й день досліду та у різкому достовірному зростанні кількості моноцитів на 11-й та 22-й дні досліду.

У дослідних групах на 11-й день спостерігалось достовірне зниження показників еритроцитів, гемоглобіну та підвищення лейкоцитів. На 22-й день експерименту гематологічні показники у тварин дослідних груп відновились до рівня показників вихідних даних. Динаміка гематологічних показників щурів у дослідних групах дещо відрізнялася між собою. Це проявилось у достовірному підвищенні кількості еритроцитів і гемоглобіну

Таблиця 2

Динаміка гематологічних показників у щурів на моделі термічного опіку

Показник	Терміни дослідження	Контрольна патологія	Мазь «Ліповіт»	Мазь «Вундехіл»
Час згорання, с	Вихідні дані	204,00±10,68	193,40±11,4	207,00±3,94
	11-й день	166,67±4,29*	224,00±20,82**	209,00±26,1**
	22-й день	127,67±11,68*	158,33±16,90* **	164,67±5,36* **
Гемоглобін, г/л	Вихідні дані	146,48±3,20	153,88±5,43***	139,00±2,34
	11-й день	114,93±6,08*	127,67±1,45*	121,67±2,73*
	22-й день	135,33±2,36*	147,23±4,23** ***	131,47±6,28
Еритроцити, 10 ¹² /л	Вихідні дані	6,08±0,23	5,71±0,27	5,35±0,39
	11-й день	4,27±0,22*	5,20±0,08* **	5,19±0,08**
	22-й день	5,72±0,23*	5,93±0,16	5,30±0,17
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Вихідні дані	10,92±0,90	12,18±0,53	12,26±0,34
	11-й день	18,13±1,56*	15,47±0,64*	15,47±0,83*
	22-й день	17,77±0,95*	13,73±0,74**	14,20±0,79**
Деякі показники лейкоцитарної формули, %:				
Нейтрофіли:				
Паличкоядерні	Вихідні дані	2,00±0,32	2,00±0,32	1,80±0,37
	11-й день	1,33±0,33	2,00±0,58	1,33±0,33
	22-й день	2,67±0,33	2,67±0,33***	1,67±0,33**
Сегментоядерні	Вихідні дані	31,20±3,17	31,80±1,36	36,60±2,62
	11-й день	23,67±2,33	23,00±2,08	23,33±2,33
	22-й день	31,67±5,81	23,67±4,33***	42,67±3,48**
Лімфоцити	Вихідні дані	61,00±3,74	59,20±0,86	54,20±3,48
	11-й день	64,67±2,40	65,67±2,91	59,00±2,52
	22-й день	55,00±6,56	63,00±3,79***	49,00±1,15
Моноцити	Вихідні дані	3,80±0,73	5,40±0,81	5,60±1,03
	11-й день	9,33±1,76*	9,33±0,67*	10,33±0,33*
	22-й день	9,67±2,19*	10,00±1,00*	9,00±1,15*

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до вихідних даних, $P \leq 0,05$;

** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$;

*** – відхилення достовірне по відношенню до мазі «Вундехіл», $P \leq 0,05$.

Біохімічні дослідження впливу мазей на загоєння опікової рани у щурів у динаміці

Умови досліджу	Показники			
	Сіалові кислоти, ммоль/л	АлАТ, ммоль/чл	АсАТ, ммоль/чл	Загальний білок, г/л
Інтактний контроль	2,00±0,11	0,31±0,02	0,37±0,02	74,04±1,81
11-й день експерименту				
Контрольна патологія	3,47±0,18*	0,67±0,09*	0,73±0,08*	51,68±2,15*
Мазь «Ліповіт»	3,27±0,44*	0,64±0,03*	0,59±0,03*	54,13±1,60*
Мазь «Вундехіл»	3,43±0,13*	0,66±0,06*	0,67±0,03*	53,73±1,10*
15-й день експерименту				
Контрольна патологія	3,13±0,23*	0,49±0,04*	0,49±0,02*	60,67±1,16*
Мазь «Ліповіт»	2,63±0,32	0,41±0,04*	0,43±0,03*	63,11±0,70*
Мазь «Вундехіл»	2,93±0,23	0,45±0,04*	0,46±0,02*	60,23±1,46*
19-й день експерименту				
Контрольна патологія	2,67±0,15*	0,41±0,05*	0,50±0,02*	63,87±0,55*
Мазь «Ліповіт»	2,10±0,15**	0,27±0,03**	0,40±0,03**	67,72±0,75* **
Мазь «Вундехіл»	2,17±0,09**	0,37±0,04	0,44±0,03	67,81±1,13* **
22-й день експерименту				
Контрольна патологія	2,53±0,09*	0,47±0,02*	0,34±0,02	67,75±1,05*
Мазь «Ліповіт»	1,77±0,15**	0,31±0,01**	0,36±0,01**	72,40±1,23**
Мазь «Вундехіл»	2,20±0,15	0,39±0,01* **	0,36±0,01**	70,89±1,91

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;
 ** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$.

під впливом «Ліповіту» на 22-й день досліджу у порівнянні з групою тварин, лікованих «Вундехілом».

Динаміка показників лейкоцитарної формули у тварин дослідних груп достовірних відмінностей від показників групи контрольної патології не мала. Динаміка показників лейкоцитарної формули свідчить про те, що запальний процес у тварин усіх груп мав короткочасний характер і не перейшов у хронічну форму. Розвиток запалення в даному експерименті відбувався за рахунок активації лімфоцитарно-моноцитарного, а не нейтрофільного паростка, що характеризує значний імунний захист організму щурів [4].

Дослідження біохімічних показників (табл. 3) показало, що на 11-й день лікування опікових ран рановий процес у всіх тварин супроводжувався достовірним підвищенням показників внутрішньоклітинних ферментів АлАТ, АсАТ, сіалових кислот у сироватці крові та зни-

женням загального білка у порівнянні з показниками інтактних тварин.

Процес загоєння ран у групі контрольної патології відбувався повільніше і супроводжувався на всіх строках дослідження зниженням кількості загального білка, підвищенням показників сіалових кислот та маркерних ферментів цитолізу.

Процес загоєння ран у тварин дослідних груп на 15-й та 19-й дні лікування супроводжувався поступовим зниженням показників АлАТ і АсАТ та кількості сіалових кислот, а на 22-й день – нормалізацією всіх показників до рівня показників інтактної групи. Під впливом мазі «Ліповіт» на 19-й та 22-й день експерименту показники сіалових кислот, АлАТ, АсАТ та загального білка достовірно відрізнялись від отриманих показників контрольної патології, що свідчить про прискорення репаративних процесів у цій групі тварин. Мазь «Вунде-

хіл» за біохімічними показниками дещо поступалася «Ліповіту».

ВИСНОВКИ

1. Вивчення впливу мазі «Ліповіт» на загоєння опікових ран у щурів показало, що за результатами ранозагоюючої дії, гематологічних і біохімічних досліджень

досліджуваний препарат має перевагу над препаратом порівняння – ранозагоюючою маззю «Вундехіл».

2. Встановлена ранозагоююча дія мазі «Ліповіт» на моделі опікових ран дозволяє рекомендувати її для лікування термічних опіків легкого та середнього ступенів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин О.І., Піщак О.В., Сенюк Б.П. та ін. // Ліки.— 1998.— № 3.— С. 31–38.
2. Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.
3. Живора Н.В. Розробка складу та технології мазі з ліпо-фільним екстрактом обніжжя бджолиного: Автореф. дис... канд. фарм. наук.— Х., 1998.— 17 с.
4. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи и их клиническое значение.— М.: Триада-Х, 1998.— 104 с.
5. Сыров В.Н., Хумбактова З.А., Жмарко Т.Г., Глушенкова А.И. // Хим.-фарм. журнал.— 1994.— № 4.— С. 47–49.
6. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Котенко О.М., Живора Н.В., Азаренко Ю.В. // Вісник фармації.— 1999.— № 2 (20).— С. 53–58.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Курченко І.Н. та ін. // Вісник фармації.— 1996.— № 1–2.— С. 75–81.
8. Hess E.L., Coburn A.F., Bates R. C., Murphy P. // J. clin. Invest.— 1957.— Vol. 36.— P. 449–455.