

УДК 615.015:615.454.122

Я. О. Бутко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХІМІЧНИХ РАН В УМОВАХ ВОЛОГОГО СЕРЕДОВИЩА З ВИКОРИСТАННЯМ КРЕМІВ, ЩО МІСТЯТЬ КЕРАМІДИ

Досліджено ефективність лікування хімічних ран в умовах вологого середовища з використанням кремів, що містять кераміди. Результати дослідження показали, що креми «Кераміди» та «Декспантенол з керамідами» сприяють загоєнню некротичних ран та зменшують строки лікування, у порівнянні з контрольною патологією. Порівняння виразності лікувальної дії препаратів показав, що загоєння, в групі яку лікували кремом «Декспантенол з керамідами» відбулося на 2 дні швидше ніж у груп, які лікували кремами «Кераміди» та «Бепантен». Тобто, додавання керамідів до складу крему з декспантенолом сприяло підвищенню виразності репаративних властивостей останнього, що підтверджує доцільність даної комбінації. При лікуванні ран кремом «Декспантенол з керамідами» також спостерігали найбільшу нормалізацію біохімічних маркерів запалення, зниження рівня перекисного окиснення ліпідів та відновлення антиоксидантного захисту в організмі тварин при рановому процесі. Отже, перспективним є подальше дослідження кремів з керамідами з метою вивчення їх механізмів впливу на процеси репарації.

Ключові слова: крем, кераміди, декспантенол, хімічні рани, репаративні властивості

ВСТУП

Ранові та запальні пошкодження шкіри займають одне з перших місць в структурі травм, тому їх лікування та профілактика лишається актуальною проблемою сучасної медицини [6]. Незважаючи на значну кількість лікарських засобів проблема лікування некротичних ран залишається не вирішеною. Це спричинено нераціональною місцевою терапією, яка сповільнює репаративні процеси та може сприяти розвитку рубцевих деформацій [6, 7]. У зв'язку з цим, одним з перспективних підходів до оптимізації процесів регенерації вважається забезпечення їх перебігу в умовах вологого середовища, які попереджають надлишкове висихання тканин і поглиблення некрозу, що запобігає розвитку рубцевих деформацій. У такій середі полегшується міжклітинна взаємодія, транспорт речовин (гістамін, серотонін, простагландини та ін), фактора росту (епідермального, фібробластного), гормонів (альдостерон, кортикоїди та ін.). У вологому середовищі імунокомпетентні клітини (нейтрофіли, ліфоцити, моноцити та ін) і клітини дерми легше здійснюють міжклітинну вза-

ємодію, екскрецію позаклітинного матриксу та цитокінів, також прискорюється проліферація кератиноцитів та ендотеліоцитів. У цілому, в умовах вологого середовища краще зберігається водний баланс шкіри, а також попереджається надлишкова перспірація [7, 9, 11, 12].

Для забезпечення перебігу ранового процесу у вологому середовищі запропоновані креми, що містять кераміди. Останнім часом кераміди отримали широке застосування тому що вони підтримують баланс вологи, поповнюють вміст ендогенних керамідів, заповнюють простір між клітинами епідермісу, скріплюють їх. Завдяки їм підвищується еластичність та пружність шкіри. Все це сприяє регенерації шкіри, відновленню гідро-ліпідної мантії та бар'єрних властивостей шкіри [10, 11, 12]. У зв'язку з цим були розроблені креми з вмістом комбінації керамідів та декспантенолу, який широко використовують для місцевого лікування ран.

Метою даного дослідження була оцінка ефективності лікування кремів, що містять кераміди на моделі хімічних ран з вираженими альтеративними процесами шкіри та підшкірної клітковини у щурів.

© Бутко Я. О., 2013

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослід проводили на 36 щурах, масою 180-210г, які були поділені на групи: 1-а група – інтактні тварини (ІТ), 2-га – пік патології (ПП) (утворення виразок), 3-а – контрольна патологія (КП), 4-а – ліковані кремом, що містить кераміди, 5-а – кремом «Декспантенол з керамідами», та 6-а – кремом «Бепантен» (препарат порівняння, фірма «baeyer», Германія). Технологія кремів з керамідами була розроблена у Державному науково-дослідному центрі лікарських засобів під керівництвом проф. М.О. Ляпунова. Асептичні оцтово-кислі виразки шкіри відтворювали за методикою [2]. Лікування препаратами проводили 1 раз на добу до повного загоєння. Ефективність лікування оцінювали за допомогою планіметричних та біохімічних показників крові тварин. Планіметричними показниками були площа виразки (S, мм²), швидкість загоєння ран (V, мм/добу) та коефіцієнт загоєння (k) [2].

У сироватці крові визначали біохімічні показники: загальний білок (ЗБ) та креатинін, використовуючи набори «Філісіст-Діагностік». Також оцінювали рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) (за концентрацією ТБК-продуктів за методом І.Д. Стальної) та стан антиоксидантної системи (АОС) за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) [3, 6].

Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно біоетичних норм поводження з лабораторними тваринами (Страстбург, 1986). Результати дослідів обробляли за допомогою програми «Statistica 8» при рівні вірогідності $p < 0,5$ [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Однчасне введення флогогену та оцтової кислоти призводило до утворення підшкірних виразок шкіри, прорив яких відбувся на 7-й день досліду, з якого й починали лікування. Вихідна площа виразок на шкірі становила 258,50–289,17 мм². Результати досліду показали, що швидкість загоєння на 5-у та 15-у добу в групі КП становила 2,70 та 14,48 мм/добу; у групі тварин, яких лікували кремом «Кераміди» – 6,63 та 16,76 мм/добу, кремом «Декспантенолом з керамідами» – 14,43 та 19,28 мм/добу, кремом «Бепантен» – 10,97 та 17,99 мм/добу, відповідно (табл.). Як свідчить коефіцієнт швидкості загоєння, скорочення площі ран на 5, 9 та 15 добу досліду відбулось для групи КП на 5; 18 та 29 %; для групи тварин, яким наносили крем «Кераміди» – 13, 48 та 97 %; крем «Декспантенол з керамідами» – 22, 40 та 100 % (тобто повне загоєння), крем «Бепантен» – 17, 20 та 80 %, відповідно. Таким чином, повне загоєння спостерігали у групі тварин, яких лікували кремом «Декспантенол з керамідами» на 15-у добу лікування, у решти груп, яких лікували на 17 добу.

Для оцінки системних змін в ході відтворення патології та лікування вивчали біохімічні показники крові (рис.)

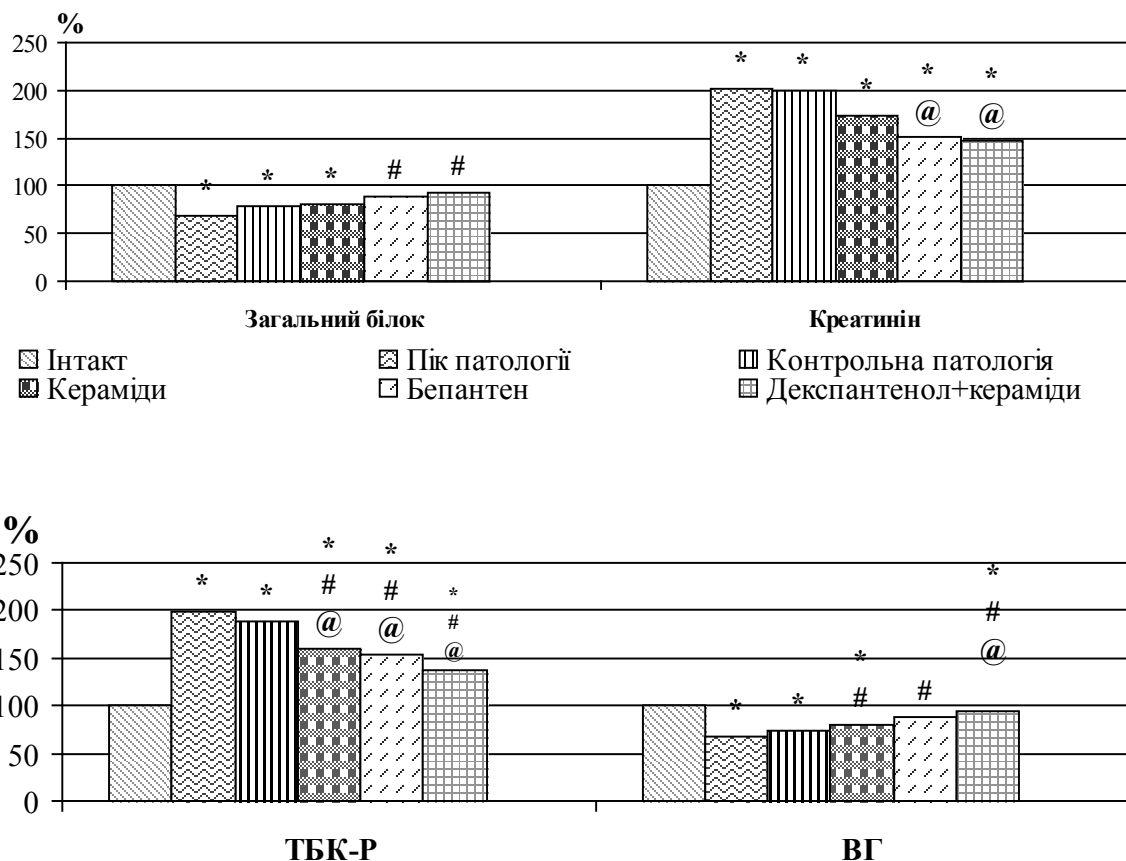
За даними літератури відомо, що зниження рівня ЗБ свідчить про інтенсивне запалення в організмі. Це було підтверджено і в нашому експерименті. Після моделювання патології відбувалось достовірне зниження рівня ЗБ у 1,4 разу в порівнянні з інтактом. Після лікування

Таблиця

ШВИДКІСТЬ ТА КОЕФІЦІЄНТ ЗАГОЄННЯ ПІД ВПЛИВОМ ДОСЛІДЖУВАНИХ КРЕМІВ НА МОДЕЛІ ОЦТОВО-КИСЛОЇ РАНИ, (N=6)

Дні лікування	Показник	КП	Кераміди	Декспантенол з керамідами	Бепантен
3-й	<i>k</i>	0,00	0,04	0,04	0,03
	<i>V_{заж.}</i> , мм/сут	0,06±0,44	3,11±0,95*	4,22±0,63*	3,17±1,42
5-й	<i>k</i>	0,05	0,13	0,22	0,17
	<i>V_{заж.}</i> , мм/сут	2,70±1,27	6,63±0,40*	14,43±1,84*	10,97±1,60*
9-й	<i>k</i>	0,18	0,48	0,40	0,20
	<i>V_{заж.}</i> , мм/сут	8,50±1,29	13,70±0,55*	20,17±0,53*	14,57±0,88*
15-й	<i>k</i>	0,29	0,97	1,00	0,80
	<i>V_{заж.}</i> , мм/сут	14,48±0,99	16,76±0,62	19,28±0,55*	17,99±0,90*
17-й	<i>k</i>	0,36	1,00	–	1,00
	<i>V_{заж.}</i> , мм/сут	13,75±0,77	15,20±0,55	–	16,09±0,84*

Примітки: 1.* відмінності вірогідно значущі по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$ критерій Мана-Уїтні); 2. *k* – коефіцієнт загоєння; 3. *V_{заж.}* – швидкість загоєння, мм/добу; 4. *n* – кількість тварин у групі.



Примітки: * достовірно по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,05$, критерій Мана -Уїтні); # достовірно по відношенню до піка патології ($p < 0,05$); @ достовірно по відношенню до контрольної патології ($p < 0,05$); Значення інтактних показників прийнято за 100 %.

Рис. 1. Динаміка біохімічних показників у тварин з хімічними ранами при лікуванні кремами, які містять кераміди

кремом «Кераміди» спостерігали нормалізацію рівня ЗБ, однак інтактних значень він не набув. В групах, яким наносили креми «Декспантенол з керамідами» та «Бепантен» рівень ЗБ достовірно підвищився в 1,3 разу в порівнянні з піком патології та наближався до інтактних значень, що свідчить про пригнічення процесу запалення.

Про інтенсивність деструктивних змін у ході розвитку запалення (пік патології) свідчить достовірне підвищення в 2 рази рівня креатиніну в сироватці крові щурів. На 15-й день досліджу в групі КП даний показник майже не змінився, що свідчить про збереження некротичних процесів.

Після лікування тварин спостерігали зниження рівня креатиніну, що підтверджує про завершення некротичної фази ранового процесу. Наприкінці досліджу рівень креатиніну максимально знизився у тварин, яким наносили креми «Декспантенол з керамідами» та «Бепантен» – в 1,3 разу у порівнянні з піком патології та був

достовірно нижчим, ніж у групі тварин, яких не лікували.

Процеси ПОЛ характеризують інтенсивність руйнування цитоплазматичних мембран клітин та переважання катаболічних процесів. Так, рівень ТБК-Р на піку патології зріс в двічі. У групах, яким лікували, рівень ТБК-Р знизився в 1,2 разу та був достовірно нижчим, ніж в групі КП, однак інтактних значень він не набув. Таким чином, найбільшу антиоксидантну активність виявив крем «Декспантенол з керамідами», оскільки в даній групі був найнижчий рівень ТБК-Р.

Підвищення рівня ПОЛ супроводжувалось компенсаторним підвищенням рівня ВГ, що свідчить про виснаження системи антиоксидантного захисту АОС [8]. Так, після розкриття виразок шкіри рівень ВГ зменшився в 1,5 разу. Після лікування тварин у всіх групах спостерігали нормалізацію рівня ВГ. У тварин, яким лікували кремом «Декспантенолом з керамідами», значен-

ня рівня ВГ достовірно перевищував у 1,3 разу значення групи КП та набув інтактних значень.

Таким чином, за результатами планіметричних та біохімічних досліджень встановлено, що додавання керамідів до складу кремів, які зволожують шкіру та створюють вологе середовище у рані дозволяє оптимізувати перебіг репаративних процесів та скоротити термін загоєння. Найшвидша епітелізація некротичних ран та найбільша нормалізація біохімічних показників: зниження рівня ПОЛ та відновлення системи АОС при рановій патології у тварин спостерігали при лікуванні кремом «Декспантенол з керамідами». Лікувальна дія крему «Кераміди» не поступалася дії референс-препарату крему «Бепантен» – епітелізація ран відбувалась в однакові терміни.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що використання кремів, які містять кераміди, на моделі хімічних ран створює сприятливі умови для перебігу загоєння ран в умовах вологого середовища та прискорює епітелізацію дефектів шкіри.
2. Крем «Декспантенол з керамідами» найбільш сприяв скороченню термінів загоєння рани та нормалізації біохімічних показників (ЗБ, креатинін, ВГ та ТБК-Р).
3. Таким чином, креми, які містять кераміди є перспективними засобами для прискорення загоєння та доцільно їх використовувати для фармакокорекції ранового процесу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аравийская Е.Р. Руководство по дерматокосметологии / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский. – СПб : Фолиант, 2008. – 632 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рекомендації] / під ред. Стефанова О.В. – К., 2001 – 527 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лаборатор-

ной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-инф., 2009. – 889 с.

4. Ковешенко Ю. Н. Кожа человека / Ю. Н. Ковешенко. – М. : Медицина, 2006. – 360 с.
5. Костромитинов Н. А. Определение глутатиона фотоколориметрическим методами исследования / Н. А. Костромитинов, Е. А. Суменкова // Вест. Росс. акад. сельскохоз. наук. – 2005. – № 5. – С. 69-70.
6. Соколовский Е. В. Дерматовенерология / Е. В. Соколовский. – М. : Изд. центр «Академия», 2005. – 528 с.
7. Сравнительная оценка эффективности способов лечения пострадавших с поверхностными ожогами кожи в условиях влажной среды / С. А. Еремеев, О. В. Чичиков, А. В. Коваленко [и др.] // Науч. ж-л. – 2010. – № 10. – С. 288-294.
8. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. 3-е изд. Учебник. — М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
9. Ceramides stimulate caspase-14 expression in human keratinocytes / Y. J. Jiang, P. Kim, Y. Uchida [et. al.] // *Exp Dermatol.* – 2013. – Vol. 2, № 22. – P. 113-118.
10. Ceramides and barrier function in healthy skin // Mutanu Jungersted, L. I. Hellgren, J. K. Høgh, T. Drachmann [et al.] // *Acta Derm Venereol.* 2010. – Vol. 4, № 90. – P.350-353.
11. Goldstein A. M. Ceramides and the stratum corneum:structure, function, and new methodsto promote repair / A. M. Goldstein, W. Abramovits // *Int. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 42, №4. – P. 256-59.
12. Kim H. Water extract of gromwell (*Lithospermum erythrorhizon*) enhances migration of human keratinocytes and dermal fibroblasts with increased lipid synthesis in an in vitro wound scratch model / H. Kim, J. Kim, J. Park // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2012. – Vol. 2, № 25. – P 57-64.

УДК 615.015:615.454.122

Я. А. Бутко

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ РАН В УСЛОВИЯХ
ВЛАЖНОЙ СРЕДЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРЕМОВ, СОДЕРЖАЩИХ КЕРАМИДЫ**

Исследована эффективность лечения химических ран в условиях влажной среды с использованием кремов, которые содержат керамиды. Результаты исследования показали, что кремы «Керамиды» и «Декспантенол с керамидами» способствуют заживлению некротических ран и уменьшают сроки лечения, по сравнению с контрольной патологией. Сравнение выраженности лечебного действия препаратов показало, что заживление, в группе, которую лечили кремом «Декспантенол с керамидами» происходило на 2 дня быстрее чем у групп, которых лечили кремами «Керамиды» и «Бепантен». То есть, добавление керамидов в состав крема с декспантенолом способствовало повышению выраженности репаративных свойств последнего, что подтверждает целесообразность данной комбинации. При лечении ран кремом «Декспантенол с керамидами» также наблюдали наибольшую нормализацию биохимических маркеров воспаления, снижение уровня перекисного окисления липидов и восстановление антиоксидантной защиты в организме животных при раневом процессе. Следовательно, перспективным является дальнейшее исследование кремов с керамидами с целью изучения их механизмов влияния на процессы репарации.

Ключевые слова: крем, керамиды, декспантенол, химические раны, репаративные свойства.

UDC 615.015:615.454.122

Y. O. Butko

**EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF TREATING CHEMICAL WOUNDS IN CONDITIONS
OF MOIST ENVIRONMENT WITH USING CREAMS THAT CONTAIN CERAMIDES**

It was investigated evaluation of treating chemical wounds in conditions of moist environment with using creams that consist ceramides. The results of study showed that creams "Ceramide" and "Dexpanthenol with ceramides" promote healing of necrotic wounds and reduce treatment time, in comparison to control pathology. Matching expression of therapeutic effect showed that healing, in group which was treated with cream "Dexpanthenol with ceramides", was in 2 days faster than in groups which were treated with creams "Ceramide" and "Bepanten". This addition ceramides to creams with dexpanthenol promoted increasing of expression of reparative properties of the latter, that confirms expediency of given combination. In treating wounds with creams "Dexpanthenol with ceramides", also we observed the most normalization of biochemical inflammation markers, reduction of the level of peroxidation lipids and restoration of antioxidant protection in organism animals with the process of wound. Thus, further study of this creams is perspective to study the mechanism of influence on the processes of repair.

Key words: cream, ceramides, dexpanthenol, chemical wounds, reparative properties.

Адреса для листування:
61168 м. Харків, вул. Мельникова, 12
Кафедра фармакології НФаУ
Тел. (057) 706-30-69

Надійшла до редакції:
22.04.2013