

28. Winkler B. S. Oxidative damage and age-related macular degeneration / B.S. Winkler, M. E. Boulton, J. D. Gottsch, P. Sternberg // *Mol. Vis.* - 1999. - № 5. - P. 32.

29. Young R. W. Pathophysiology of age-related macular degeneration / R. W. Young // *Surv. Ophthalmol.* - 1987. - Vol. 31. - P. 291-306.

Резюме

Савко В. В., Онищенко А. А. Влияние препаратов системной энзимотерапии на особенности развития дистрофического процесса сетчатки в эксперименте.

В эксперименте на кроликах, при моделировании дегенерации макулы при воздействии света высокой интенсивности (длина волны 350-1150 нм) на протяжении 28 недель изучали влияние препаратов системной энзимотерапии "Вобэнзим" и "Флогэнзим" на особенности развития дистрофического процесса сетчатки. Показано, что применение Флогэнзима, в отличие от Вобэнзима, имеет более выраженный защитный эффект, затормаживая развитие дистрофических изменений в сетчатке при действии света.

Ключевые слова: эксперимент, световое воздействие, дегенерация макулы, вобэнзим, флогэнзим.

Резюме

Савко В. В., Онищенко Г.О. Вплив препаратів системної ензимотерапії на особливості розвитку дистрофічного процесу сітківки в експерименті.

У експерименті на кролях, при моделюванні дегенерації макули за умов впливу світла високої інтенсивності (довжина хвилі 350-1150 нм) протягом 28 тижнів вивчали вплив препаратів системної ензимотерапії "Вобензім" та "Флогензім" на особливості розвитку дистрофічного процесу сітківки. Показано, що застосування Флогензіму, на відміну від Вобензіму, має більш виражений захисний ефект, стримуючи розвиток дистрофічних змін у сітківці за умов дії світла.

Ключові слова: експеримент, світловий вплив, дегенерація макули, вобензім, флогензім.

Summary

Savko V. V., Onishchenko A.A. Influence of the preparations of systemic enzyme therapy on peculiarities of development of retinal dystrophic process in the experiment.

The application of flogenzyme in the experiment on rabbits in modeling the aged degeneration of the macula exerts a protective reaction on development of pathological changes in the retina of the animals under long-term light exposure (350-1150 nm).

Key words: experiment, light influence, degeneration of macula, vobenzim, flogenzim.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М.Петруня

УДК 612.118.24:536.615.241.2

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ МАЗИ "ПРОЛИДОКСИД" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

О.В. Ткачева, Л.В. Яковлева

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Введение

Лечение ран, возникающих вследствие бытового, транспортного, производственного, спортивного травматизма являются одной из проблем современной медицины. Независимо от этиологии раны, характеризуются болью, повреждением и воспалением тканей, наличием гнойного экссудата [1, 9, 10, 11]. На фармацевтическом рынке существует большой перечень ранозаживляющих средств, однако узконаправленное фармакологическое действие одних и недостаточная эффективность у других требует поиска новых эффективных препаратов, которые имеют корректирующее воздействие на основные звенья раневого процесса: инфекцию, боль, воспаление, повреждение тканей [3].

Издавна для лечения ран используются продукты пчеловодства, а чаще всего - прополис, на основе которого учеными разных стран разработан ряд лекарственных препаратов. Под руководством академика А.И. Тихонова учеными кафедры аптечной технологии лекарств НФаУ был разработан и внедрен в медицинскую практику фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП), основными компонентами которого являются фенольные соединения (до 81,3%): флавоны кверцетин, кемпферол, апигенин, лютеолин, хризин, акацетин, рамноцитрин и флавонолы робиданол, робиданол-3-галат, кейякинин [7]. Благодаря широкому спектру фармакологической активности ФГПП (противовоспалительная, антиоксидантная, антимикробная, репаративная) и относительной безвредности, на его основе была создана комбинированная мазь "Пролидокси́д". Вторым действующим веществом мази является лидокаин, который обеспечил обезболивающее действие препарату, что важ-

но при лечении ран и ожогов, а полиэтиленоксидная основа обеспечила мази дегидратацию гнойного содержимого раны.

Доклиническое изучение фармакологической активности и токсичности мази "Пролидоксид", проведено в ЦНИЛ НФаУ под руководством проф. Л.В. Яковлева [8].

Цель работы - токсикологическое изучение мази "Пролидоксид": аллергизирующее, местнораздражающее действие и кожно-резорбтивного влияние при длительном накожном нанесении у животных.

Материалы и методы исследования

Для выявления аллергизирующего действия мази "Пролидоксид" при наружном применении вызывали контактную сенсибилизацию животных. Эксперимент проводили на 12 морских свинках светлой масти массой 350-505 г, разделенных на две группы: опытную и контрольную. Животные основной группы получали мазь "Пролидоксид", а контрольной группы - основу мази. Мазь и ее основу наносили животным на выстриженный участок кожи 4x4 см в количестве 0,5 г на животное [2]. Через 10 и 20 дней накожной сенсибилизации проводили тестирование на участках интактной и скарифицированной кожи. В месте введения разрешающей дозы отмечали состояние кожи в 1-й час, а затем через 24 ч и выражали в баллах, согласно методике. Кроме того, с целью оценки выраженности воспалительной реакции, до и после нанесения разрешающей дозы определяли температуру кожи и толщину кожной складки, а также подсчитывали количество лейкоцитов в периферической крови. В течение всего эксперимента наблюдали за массой животных и состоянием кожных покровов в месте нанесения мази.

Изучение возможного местнораздражающего влияния мази "Пролидоксид" на слизистую оболочку проводили на 6 кролях в соответствии с методическими указаниями [6]. Мазь наносили в количестве 50 мг в конъюнктивальный мешок правого глаза животных однократно и на 1 мин прижимали слезно-носовой канал у внутреннего угла глаза. Левый глаз служил контролем. Оценку повреждающего действия проводили по балльной шкале через 5, 15 мин, 1 час; а затем ежедневно в течение 5-ти дней.

Эксперименты по оценке кожно-резорбтивного действия мази "Пролидоксид" проводили на белых крысах с учетом половых различий в течение 1-го и 3-х месяцев, что обусловлено требованиями Фармакологического комитета [5]. Мазь и ее основу наносили животным ежедневно на выстриженный участок кожи 2x2 см в количестве 0,5 г на животное. Комплекс исследований дерматотоксического действия мази "Пролидоксид" включал измерение толщины кожной складки и влажности кожи. Для оценки степени повреждающего действия мази при ее проникновении через кожный барьер изучали влияние препарата на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, функции печени и почек, изменение показателей периферической крови, коэффициентов массы внутренних органов. Все показатели исследовали в динамике до начала эксперимента, через 1 и 3 мес. Белковосинтетическую функцию печени определяли по показателям общего белка сыворотки крови и белковых фракций, учитывали также время свертывания крови, содержание фибриногена и протромбиновое время. О ферментосинтетической функции печени судили по активности аланин- и аспартаминотрансфераз, церулоплазмينا. Экскреторную функцию печени оценивали с помощью бромсульфалеиновой пробы. Для определения состояния монооксигеназной системы печени использовали медикаментозный сон. Состояние углеводного и липидного обмена в печени оценивали по количеству глюкозы, холестерина и общих липидов в крови. Для оценки функционального состояния почек определяли относительную плотность мочи, хлориды и мочевины сыворотки крови и мочи, ЦНС - использовали интегральный тест "открытое поле". Функциональное состояние сердца оценивали по показателям ЭКГ на аппарате ЭКГ-ОЗМ при скорости движения ленты 50 мм/с.

По окончании исследований животных декапитировали по легким эфирным наркозом, их внутренние органы (печень, почки, сердце, легкие, селезенку, надпочечники, семенники) подвергали микроскопическому и гистологическому исследованию с окраской гематоксилин-эозином.

В ходе проведения биохимических исследований использовали тест-системы фирмы "Lachema" (Чехия). Весь фактиче-

кий материал обработан методами вариационной статистики с использованием коэффициента Стьюдента [4].

Полученные результаты и их обсуждение

При изучении алергизирующего действия препарата через 10 и 20 дней накожных аппликаций каких-либо видимых изменений в виде гиперемии, инфильтрации, шелушения не возникало. В течение всего эксперимента морские свинки были подвижными и активными. Масса животных к концу опыта соответствовала возрастной физиологической норме. Введение разрешающей дозы препарата на 20-й день сенсibiliзации на неповрежденную и скарифицированную кожу не вызвало явлений гиперемии у морских свинок как в опыте, так и в контроле. Температура кожи, число лейкоцитов в периферической крови и толщина кожной складки на 21-й день соответствовали таковым в контроле. Следовательно, мазь "Пролидокси́д" не обладает алергизирующим действием.

При изучении возможного местнораздражающего влияния мази "Пролидокси́д" не выявлено видимой реакции со стороны слизистой оболочки глаза кроликов, что свидетельствует об отсутствии раздражительного действия препарата.

На протяжении всего периода изучения хронической токсичности мази "Пролидокси́д" животные имели гладкий шерстный покров, нормальный аппетит, равномерно увеличивали массу тела. Крысы по внешнему виду, поведению и отношению к пище не отличались от контрольных. Весовые коэффициенты внутренних органов крыс соответствовали таковым в контроле. Не зарегистрировано существенных изменений гематологических показателей, что свидетельствует об отсутствии влияния мази "Пролидокси́д" на систему кроветворения.

Комплекс исследований функционального состояния печени позволил установить достоверные изменения показателей в зависимости от пола животных. Так, у крыс самцов наблюдалось снижение уровня аланинаминотрансферазы после 1-го месяца применения мази и снижение длительности медикаментозного сна сравнительно с контролем на обоих сроках исследования (табл. 1). У крыс самок отмечена тенденция к снижению уровня церулоплазмينا. Однако, эти изменения не

выходят за пределы физиологических колебаний и не могут служить признаком токсического воздействия препарата. При изучении экскреторной функции печени, как у самцов, так и у самок установлено недостоверное, но стабильное уменьшение времени экскреции БСФ (табл. 1). Рассматривая этот показатель вместе с уменьшением длительности медикаментозного сна у самцов, можно полагать, что мазь хорошо проникает через кожу и оказывает некоторое влияние на процессы биотрансформации в печени.

Таблица 1

Показатели функционального состояния печени крыс при длительном накожном нанесении мази "Пролидокси́д"

Показатели	Сроки исследования	Самцы				Самки	
		контроль		опыт		контроль	опыт
		n	$\bar{X} \pm S^x$	n	$\bar{X} \pm S^x$	n	$\bar{X} \pm S^x$
АсАТ, ммоль/ч·л	Исход	6	0,63±0,04	6	—	6	0,74±0,08
	1 мес	6	0,62±0,05	6	0,57±0,09	6	0,58±0,06
	3 мес	7	0,52±0,04	7	0,60±0,04	7	0,56±0,03
АлАТ, ммоль/ч·л	Исход	6	0,53±0,04	6	—	6	0,63±0,12
	1 мес	6	0,53±0,05	6	0,21±0,03*	6	0,29±0,06
	3 мес	7	0,30±0,05	7	0,43±0,06	7	0,32±0,04
Медикаментозный сон, мин	Исход	6	54,8±12,2	6	—	6	64,67±3,26
	1 мес	6	85,5±1,06	6	48,67±2,46*	6	128,17±4,0
	3 мес	7	78,83±1,5	7	62,29±0,42*	7	90,00±2,49
БСФ, мг %	Исход	6	0,38±0,06	6	—	6	0,31±0,04
	1 мес	6	0,24±0,06	6	0,15±0,03	6	0,32±0,11

Примечание: * - $p < 0,05$ отклонение достоверно по отношению к контролю; n - количество животных в группе.

Не выявлено отрицательного влияния изучаемого препарата на экскреторную функцию печени, показатели белкового обмена. В результате длительного применения мази "Пролидокси́д" достоверно увеличилась длительность времени свертывания крови у крыс самок. Однако указанное изменение не выходит за пределы физиологических колебаний данного показателя.

У крыс самок выявлено достоверное повышение уровня холестерина после 3 мес. применения изучаемой мази (табл. 2), но данное изменение характеризует вариабельность нормы и не может рассматриваться как признак нарушения функции печени. Возможно, что увеличение синтеза холестерина явля-

ется одним из механизмов репаративного действия мази, так как холестерин входит в структуру клеточных мембран.

Таблица 2

Показатели липидного и углеводного обмена белых крыс при длительном накожном нанесении мази "Пролидокси́д"

Показатели	Сроки исследования	Самцы				Самки			
		контроль		опыт		контроль		опыт	
		п	$\bar{X} \pm S^x$	п	$\bar{X} \pm S^x$	п	$\bar{X} \pm S^x$	п	$\bar{X} \pm S^x$
Холестерин, ммоль/л	Исход	6	2,50±0,16	—	—	6	2,41±0,19	—	—
	1 мес	6	2,27±0,12	6	2,35±0,09	6	2,33±0,11	6	2,12±0,11
	3 мес	7	2,25±0,21	7	2,90±0,32	7	1,68±0,06	7	2,70±0,18*
Общие липиды, г/л	Исход	6	2,84±0,23	—	—	6	2,83±0,21	—	—
	1 мес	6	3,28±0,42	6	3,63±0,60	6	3,55±0,31	6	3,15±0,42
	3 мес	7	4,30±0,21	7	3,95±0,36	7	4,41±0,14	7	3,95±0,37
Глюкоза, ммоль/л	Исход	6	3,93±0,16	—	—	6	4,79±0,76	—	—
	1 мес	6	3,11±0,41	6	3,64±0,78	6	4,50±0,54	6	4,74±0,71
	3 мес	7	3,56±0,26	7	3,77±0,19	7	4,30±0,29	7	4,47±0,13

Примечание: * - $p < 0,05$ отклонение достоверно по отношению к контролю; п - количество животных в группе. На протяжении всего эксперимента не было выявлено изменений показателей, которые характеризуют концентрационную, реабсорбционную и азотовыделительную функции почек.

Изучение поведенческих реакций животных в интегральном тесте "открытое поле" позволило выявить тенденцию к некоторым половым различиям в чувствительности крыс к препарату. Так, у самцов после 1-го месяца применения мази "Пролидокси́д" отмечено достоверное снижение эмоциональной реактивности, а также ориентировочно-исследовательской активности после 3-х месяцев применения препарата. На интегральном показателе эти отклонения не отразились, что свидетельствует об отсутствии существенного влияния мази "Пролидокси́д" на функциональное состояние ЦНС. При исследовании показателей ЭКГ у самцов после 3-х месяцев эксперимента выявлена тенденция к увеличению вольтажа зубца Р. У самок после 1-го месяца применения мази, напротив, наблюдалась тенденция к снижению вольтажа зубца Р по сравнению с контролем. Однако, эти отклонения были сопоставимы с динамикой показателей в контроле. Отсутствие дерматотоксического эффекта мази "Пролидокси́д" подтвердили показатели толщины кожной складки и влажности кожи, которые находились в пределах контрольных величин.

Анализ гистоструктуры внутренних органов и кожи крыс показал, что аппликации мази "Пролидокси́д" как на протяжении 1-го, так и 3-х месяцев не вызывали каких-либо нарушений.

Выводы

1. Мазь "Пролидокси́д" не оказывает местнораздражающего и аллергизирующего действия, при длительном накожном нанесении (1 и 3 месяца) не проявляет дерматотоксического эффекта и не нарушает функции жизненно важных органов и систем крыс.

2. Высокая безопасность мази "Пролидокси́д" свидетельствует о перспективности дальнейших ее исследований в качестве препарата, стимулирующего заживление ран кожи.

Литература

1. Абаев Ю. К. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. - Ростов н/Д : Феникс, 2006. - 427 с.
2. Алексеева О. Г. К методике определения аллергенных свойств химических веществ / О. Г. Алексеева, А. И. Петкевич // Гигиена и санитария. - 1972. - № 3. - С. 64-67.
3. Крутиков М. Г. Местное лечение ран и ожогов / М. Г. Крутиков, А. Э. Бобровников // Российские аптеки. [Электронный ресурс]. - 2006. - № 5. - Режим доступа: <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/dermatology/detail.php?ID=17466>
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - Киев: "Морион", 2001. - 408 с.
5. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины. - Киев, 1993. - 36 с.
6. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних, В. П. Черных [и др.] - Харьков: Основа, 1998. - 384 с.
7. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнений кожи: Метод. указания МЗ СССР. - М., 1980. - 23 с.
8. Яковлева Л. В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази "Пролидокси́д" / Л. В. Яковлева, С. С. Кальф-Калиф, О. В. Ткачева // Провизор. - 1999. - № 1. - С. 44-45.
9. Diegelmann R. F. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing / R. F. Diegelmann, M. C. Evans // Front. in Biosci. - 2004. - Vol. 9, № 1. - P. 283-289.

10. Grazul-Bilska A.T. Wound healing: the role of growth factors / A. T. Grazul-Bilska, M. L. Johnson, J. J. Bilski // *Drugs Today*. - 2003. - Vol. 39, № 10. - P. 787-800.

11. Hedlund C. S. Large trunk wounds / C. S. Hedlund // *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* - 2006. - Vol.36, № 4. - P. 847-872.

Резюме

Ткачева О. В., Яковлева Л.В. Токсикологическая характеристика новой мази "Пролидоксид" для лечения гнойных ран.

В статье приведены результаты изучения аллергизирующего, местно-раздражающего и кожно-резорбтивного влияния мази "Пролидоксид" при длительном накожном нанесении у животных. На основании полученных результатов сделан вывод, что мазь "Пролидоксид" не оказывает местно-раздражающего и аллергизирующего действия, при длительном накожном нанесении (1 и 3 месяца) не проявляет дермотоксического эффекта и не нарушает функции жизненно важных органов и систем крыс.

Ключевые слова: мазь, аллергизирующее действие, местно-раздражающее действие, хроническая токсичность.

Резюме

Ткачова О. В., Яковлева Л.В. Токсикологічна характеристика нової мазі "Пролідоксид" для лікування гнійних ран.

У статті наведені результати вивчення алергізуючого, місцевопоздражуючого і шкірно-резорбтивного впливу мазі "Пролідоксид" при тривалому нашкірному нанесенні у тварин. На підставі отриманих результатів зроблений висновок, що мазь "Пролідоксид" не чинить алергізуючої і місцевопоздражуючої дії, при тривалому нашкірному нанесенні (1 і 3 місяці) не виявляє дермотоксичного ефекту і не порушує функції життєво важливих органів і систем шурів.

Ключові слова: мазь, алергізуюча дія, місцевопоздражуюча дія, хронічна токсичність.

Summary

Tcacheva O. V., Yacovleva L.V. Toxicological characteristics of the new ointment "Prolidoxyd" for treatment of purulent wounds.

The article presents the results of studying the allergic, local irritating and skin-resorbitive influence of the ointment "Prolidoxyd" in the condition of long term application on the skin in animals. Based on the obtained results it was concluded that the ointment "Prolidoxyd" does not have local irritating and allergic actions with long-term application on the skin (1 and 3 months), does not have dermatotoxic effect and does not violate the functions of vital organs and systems of rats.

Key words: ointment, allergic action, local irritating action, chronic toxicity.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ