

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.262:593.4:615.454.1:593.4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ З БОДЯГОЮ

Є.О.Ковальова, І.І.Баранова, Є.М.Горбань, Т.М.Ковальова

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення специфічної активності гелю з бодягою з різним вмістом діючих речовин. У скринінгових дослідженнях впливу на тканинно-судинну проникність, поліпшення кровообігу у поверхневих судинах та підвищення місцевої температури встановлено, що найвиразнішу активність виявляє гель з вмістом бодяги 15% та гліцерину 7,5%. При вивчені впливу на перебіг експериментальної патології венозного застою у хвості щурів гель з бодягою виявив стійку та виразну антиексудативну активність (52%).

Бодяга (*Spongilla lacustris*) традиційно використовувалася у вигляді меленого порошку губки, що містить голочки, які потрапляючи у верхній шар епідермісу, викликають місцеве подразнення шкірних покривів, розширення підшкірних капілярів та більш глибоких кровоносних судин. Це сприяє активізації поверхневого кровопостачання, послабленню місцевого болю та забезпечує розсмоктування на уражених ділянках. Порошок бодяги широко використовується у косметологічній практиці, але застосування бодяги у формі гелю є більш практичним та зручним [2, 3].

Дослідження фармакологічної активності спрямоване на вивчення зразків гелю з бодягою з різним складом з метою вибору найоптимальнішого та підтвердження направленості дії досліджуваного зразка.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження були проведенні на білих нелінійних шурах, вирощених у віварії ЦНДЛ (99 особин) масою 200-230 г. Тварин утримували при кімнатній температурі (20 ± 2 °C), природному світловому режимі з вільним доступом до їжі та води; перед початком експерименту тварини проходили акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-и днів; за 12 год до початку експерименту їжу у тварин забирали. По звершенні експерименту тварин зневживлювали шляхом декапітації під легким інгаляційним наркозом [8, 9].

Об'єктом дослідження були наступні зразки: гель №1 — бодяга 5% та гліцерин 7,5%, гель №2 —

бодяга 15% та гліцерин 7,5%, гель №3 — бодяга 15% та гліцерин 20%, гель №4 — бодяга 20% та гліцерин 7,5%, гель №5 — бодяга 20% та гліцерин 20%. Склад та технологія зразків гелів розроблені на кафедрі косметології та аромології НФаУ канд. фарм. наук І.І.Барановою.

При проведенні досліджень використовували два препарати порівняння (далі РП — референс-препарат) в залежності від виду вивчуваної дії. Дослідження впливу на тканинно-судинну проникність, посилення місцевого кровообігу та зміну місцевої температури тіла проводили у порівнянні з місцевоподразнюючим препаратом есполом (ВАТ “Нижфарм”, м. Нижній Новгород, РФ), вивчення антиексудативної дії — на моделі венозного застою у порівнянні з косметичним засобом “Синяк off” (ТОВ “Медичне НВО “Біокон”, Україна). Скринінгові дослідження проводили на двох моделях: вплив на тканинно-судинну проникність, поліпшення мікроциркуляції поверхневих судин та вплив на зміну місцевої температури тіла тварин [10, 13].

При вивчені впливу на тканинно-судинну проникність наркотизованим тваринам (наркоз: тіопентал натрію у дозі 40 мг/кг) на задалегідь підстрижену ділянку шкіри розміром 2×3 см наносили на один бік зразки гелів №1-№5 у дозі 1,0 г/кг (що відповідає у середньому 30 мг/см²) та залишали на 30 хв, другий бік служив у якості інтактного контролю. РП — мазь “Еспол” застосовували за аналогічною схемою у дозі 1,0 г/кг. Тваринам усіх дослідних груп у кожен бік вводили внутрішньошкірно по 0,3 мл 1% розчину синього Еванса на фізіологічному розчині. Оцінку результатів проводили за різницею між діаметрами зафарбованих плям (мм) через 20 хв після ін’екції [1, 5].

Покращення кровообігу при застосуванні місцевоподразнюючих засобів обумовлює локальне підвищення температури тіла. Вивчення впливу на зміну місцевої температури тіла для зразків гелю №1-5 проводили за допомогою контактного цифрового термометра. Вихідну температуру вимірювали двічі та знаходили середнє значення. Зразки гелів з бодягою наносили у аналогічному режимі дозування, як у першому досліді. Вимірю-

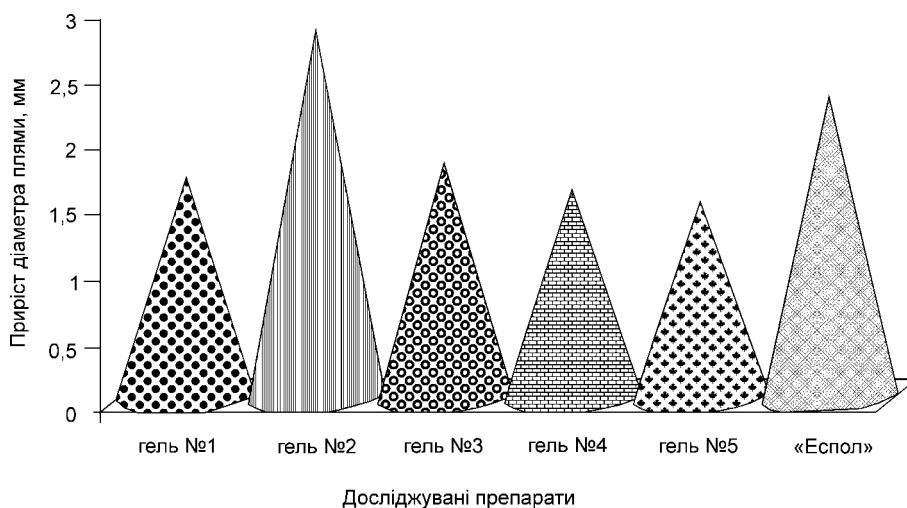


Рис. 1. Ефективність застосування гелю з бодягою у дозі 1,0 г/кг за умов нашкірного застосування у щурів при вивченні впливу на тканинно-судинну проникність.

вання проводили через 30 та 60 хв, розраховували різницю відносно вихідної температури тіла та порівнювали з групою інтактного контролю.

Вивчення антиексудативної дії для гелю в обраній концентрації проводили на моделі венозного застою у хвості щурів за модифікованою методикою [6, 11, 12]. Оклюзію викликали шляхом накладання лігатури на основу хвоста на 4 год з зусиллям 200 г. При цьому зберігається прохідність артеріальних судин, але гальмується венозний відтік, у результаті чого крововідтік з хвоста знижується на 2/3. Досліджувані препарати, рівномірно розподіляючи, наносили тонким шаром у дозі 1,0 г/кг на хвіст тварин та втирали протягом 1-2 хв. РП — гель “Синяк off” застосовували за аналогічною схемою у дозі 1,0 г/кг. Лікування здійснювали у профілактичному режимі — 3 дні до проведення експерименту та за 1 год до накладання лігатури. Про розвиток набряку судили за збільшенням об’єму хвоста відносно вихідних даних, який вимірювали в динаміці протягом 4-х год після накладання лігатури. Об’єм хвоста вимірювали за допомогою механічного онкометра Захаревського. Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваного препарату та РП при даній патології розраховували показник їх антиексудативної активності (АА).

Розрахунок АА проводили за формулою:

$$\text{АА, \%} = \frac{(\Delta V_d - \Delta V_k) \cdot 100}{\Delta V_k},$$

де: ΔV_k — приріст об’єму хвоста у тварин групи позитивного контролю, у.о; ΔV_d — приріст об’єму хвоста у тварин, які отримували лікування, у.о.

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методами варіаційної статистики [4, 7].

Результати та їх обговорення

Вивчення впливу гелю з бодягою з різним складом дозволило встановити наявність стійкої фармакологічної дії, яка характеризувалась покра-

щенням кровообігу поверхневих судин та більш інтенсивним розповсюдженням барвника по капілярах шкіри. При розширенні судин зменшується опір кровотоку в артеріях, а через мікроциркуляторне русло, яке вони забезпечують, протікає більше крові, ніж зазвичай. У мікросудинах підвищується кров'яний тиск, збільшується кількість функціонуючих капілярів, за рахунок чого покращується трофіка тканин.

Діаметр плям у контролі (на інтактному боці) лежав у межах 5,3-5,5 мм. При застосуванні препаратів спостерігали збільшення плям у середньому на 1,5-2 мм. Встановлено статистично значуще збільшення розповсюдження барвника відносно показника інтактного контролю у всіх зразків гелю з бодягою та РП мазі “Еспол”. Найбільш виразну дію встановлено у гелю №2 з бодягою у концентрації 15% та гліцерину 7,5%, яка статистично значуще відрізнялась від інших зразків (включаючи тенденцію відносно гелю №1 $p=0,051$) та не відрізнялась від РП мазі “Еспол”. Застосування зразків №1 і №4 поступалося за ефективністю гелю №2 приблизно на 40% (рис. 1).

Таким чином, з представлених зразків найбільш ефективним є гель №2 зі вмістом бодяги 15% та гліцерину 7,5%.

З метою підтвердження ефективності обраної концентрації було проведено спостереження за зміною температури на поверхні тіла після одноразового застосування гелю з бодягою у різних концентраціях.

Спостереження, проведені через 30 хв після застосування зразків, показали, що температура тіла значно не змінюється у тварин інтактного контролю, у той час як препарати викликають помірне підвищення температури. Статистично значуще підвищення спостерігали при першому вимірюванні лише у тварин, які отримували гель №2 та РП мазь “Еспол”. Максимальне підвищення температури встановлено при другому вимірю-

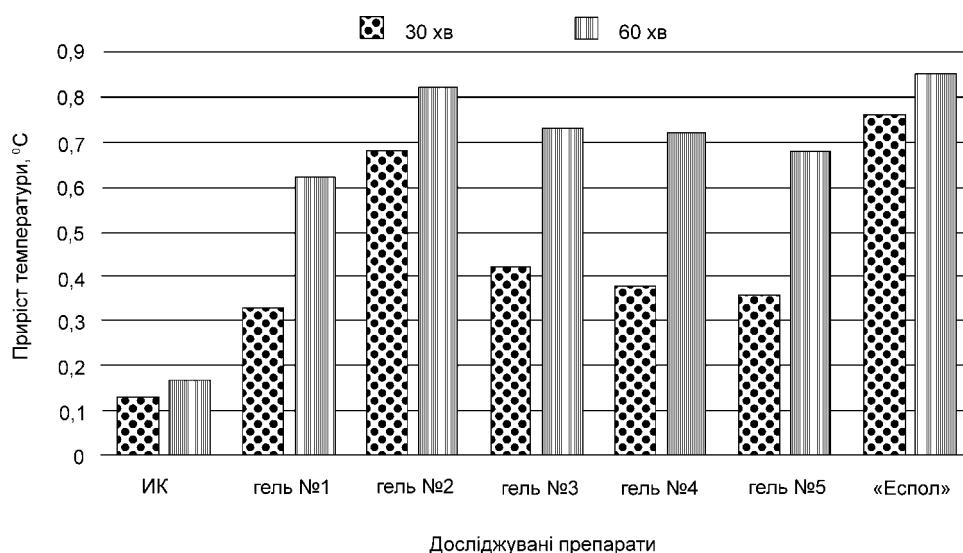


Рис. 2. Підвищення температури шкіри під впливом гелю з бодягою та мазі "Еспол" у дозі 1,0 г/кг при нашкірному застосуванні у щурів.

ванні через 60 хв. На даному терміні усі дослідні групи тварин, які отримували зразки гелів та РП, мали статистично значуще підвищення температури тіла відносно вихідних даних та інтактного контролю.

При застосуванні гелю №2 та РП мазі "Еспол" приріст температури був стійкішим та виразнішим, що свідчить про більш виразну дію даних препаратів (рис. 2). Результати двох проведених тестів дозволяють зробити висновок, що за основним напрямком дії найбільшу ефективність виявив зразок №2, який було обрано для подальших досліджень.

З метою вивчення антиексудативної дії гелю з бодягою використовували модель венозного застою у хвості щурів. Данна модель обрана з огляду на відсутність екзогенних компонентів, що викликають ексудацію, та характеризується перерозподілом рідини між судинним руслом та міжклітинним простором внаслідок оклюзії хвосто-

вих вен шляхом накладання лігатури. Оклюзія хвоста щурів групи позитивного контролю впродовж 4-х годин викликає веностаз, який супроводжується розвитком транссудативного набряку м'яких тканин. Протягом всього експерименту приріст об'єму хвоста у тварин, яким на уражену ділянку наносили гель №2 та РП "Синяк off", статистично значуще відрізняється від аналогічного показника у тварин групи позитивного контролю, що не отримували лікування. При цьому застосування гелю з бодягою супроводжувалося виразною антиексудативною активністю впродовж усієї тривалості оклюзії хвоста. Дія РП "Синяк off" в першу годину експерименту була вдвічі нижчою, ніж у гелю з бодягою, що свідчить про більш швидкий розвиток антиексудативної дії гелю з бодягою. При подальших вимірюваннях розвитку набряку не встановлено відмінностей поміж досліджуваним зразком та РП, їх активність на 2 та 3-ю

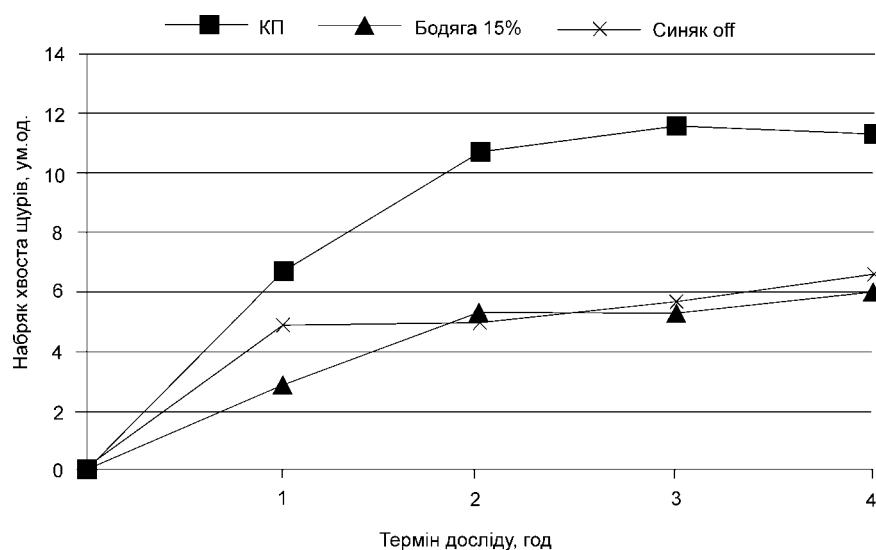


Рис. 3. Антиексудативна активність гелю з бодягою та РП "Синяк off" у дозі 1,0 г/кг при нашкірному застосуванні на моделі венозного застою у хвості щурів.

години досліду склада близько 52%. Інтегральна місцево-рефлекторна дія місцевоподразнюючих засобів супроводжується розширенням судин (покращує трофіку тканин та відтік рідини) у ділянці аплікації. Застосування гелю з бодягою у лікувально-профілактичному режимі дозволило стабілізувати проникність судин та захистити від значного ураження стінку вени в умовах тривалого веностазу. Такі дані свідчать, що застосування гелю призводить не тільки до покращення кровообігу, але й може підвищувати захисні властивості.

Отримані дані свідчать, що як за динамікою розвитку, так і за величиною показників антиексудативної активності гель з бодягою та РП "Синяк off"

за умов експериментальної патології продемонстрували високу ефективність (рис. 3).

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень встановлено виразну фармакологічну активність у гелю з бодягою та обрані оптимальні концентрації — бодяги 15% та 7,5% глицерину.

2. Встановлено, що гель з бодягою при місцевому застосуванні покращує кровообіг, сприяє притоку крові, розширює поверхневі судини, що забезпечує поліпшення трофіки тканин; сприяє відтоку надмірної рідини з міжклітинного простору через мікроциркуляторне русло в умовах патологічного набряку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — К.: Наукова думка, 1976. — С. 61-79.
2. Баранова І.І., Башура О.Г., Гладух Є.В. // Вісник фармації. — 2010. — №4 (64). — С. 15-17.
3. Баранова І.І., Башура О.Г., Осолодченко Т.П. // Клінічна фармація. — 2010. — Т. 14, №3. — С. 50-53.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292.
6. Лакіза Т.Ю., Омельченко З.П., Могирикова Л.А. // Фармац. вісник. — 2000. — №6. — С. 31-33.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
8. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances // The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. — 1991. — Vol. 1. — P. 145-146.
9. Европейское соглашение о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. — Страсбург, 1986. — P. 53.
10. Humbert P., Sainthillier J. // J. of Cosmetic Dermatol. — 2005. — Vol. 4, №32. — P. 153-162.
11. Nordman S., Dumont J. / J. Swiss Med. — 1984. — Vol. 6, №40. — P. 63-66.
12. Uwe W. // Intern. J. of Lower Extremity Wounds. — 2006. — Vol. 5, №23. — P. 169-180.
13. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, №3. — P. 27-36.

УДК 615.262:593.4:615.454

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ С БОДЯГОЙ
Е.А.Ковалёва, И.И.Баранова, Е.Н.Горбань, Т.Н.Ковалёва
Приведены результаты изучения специфической активности геля с бодягой. В скрининговых исследованиях по влиянию на тканево-сосудистую проницаемость, улучшение поверхностного кровообращения и повышение местной температуры установлено, что самую высокую активность проявляет гель с содержанием бодяги 15% и глицерина 7,5%. При изучении влияния на течение экспериментальной патологии венозного застоя в хвосте крыс гель с бодягой имеет стойкую и выразительную антиэксудативную активность (52%).

UDC 615.262:593.4:615.454

THE EXPERIMENTAL RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY A GEL WITH A FRESHWATER SPONGE
Ye.O.Kovalyova, I.I.Baranova, Ye.M.Gorban, T.M.Kovalyova
The research results of the specific activity of a gel with a freshwater sponge have been presented. It has been found in the screening research on the influence of the medicine on the tissue-vascular penetrability, improvement of the local blood circulation and increase of the local temperature that the gel with 15% of a freshwater sponge and 7.5% of glycerine reveals the highest activity. The gel with a freshwater sponge has been shown to possess a stable and marked anti-exudative activity (52%) while studying the effect on the course of the experimental venous congestion in rat's tail.