

## ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У II ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

О.С. Кран, І.А. Зупанець, О.Г. Башура  
Національний фармацевтичний університет (Харків)

### Вступ

Важливим критерієм оцінки дії лікарського засобу є біологічні дослідження, які включають вивчення специфічної активності розробленого засобу, що допомагає визначити спектр фармакологічної дії препарату. У II фазі ранового процесу разом з пригніченням мікроорганізмів, що залишаються в невеликій кількості, препарат повинен забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції, чинити репаративну і протизапальну дію. Це досягається завдяки комбінації активних субстанцій, як природного та синтетичного походження. Потреба одночасно у декількох терапевтичних ефектах вимагає створення комбінованих препаратів. [1, 3, 6]

Нами було розроблено та досліджено гель для лікування ран у II фазі ранового процесу, до складу основи якого за результатами технологічних, структурно-механічних та фізико-хімічних досліджень увійшли наступні компоненти: гелеутворювач, органічний луг та ін. [4, 5, 8]. В якості активних речовин було додано алантоїн, глюкозамін та ефірну олію лаванди [4, 5, 9]. На підставі мікробіологічних досліджень було обрано консервант – гермабен.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету та є фрагментом НДР «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (№ держреєстрації 0108U009174).

**Мета роботи** - вивчення біологічних властивостей розробленого гелю на лабораторних тваринах.

### Матеріали та методи дослідження

Для визначення терапевтичної концентрації активних інгредієнтів, що обумовлюють дію препарату, був проведений фармакологічний скринінг п'яти зразків гелю з різним кількісним вмістом аланто-

їну, глюкозаміну та ефірної олії лаванди. З цією метою проводили дослідження антиальтеративної активності експериментальних зразків на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів [2]. Дослідження репаративної активності гелю проводили на моделі лінійної різаної рани у щурів [7].

Модель асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів дозволяє простежити захисну дію препарату при альтеративному процесі та вплив препарату на загоєння рани [2]. Дослідження проводили на щурах, масою 200-250 г. Асептичні виразки викликали підшкірним введенням 9% розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на кожну тварину разом із внутрішньоочеревинною ін'єкцією декстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини [2]. Лікування починали з того дня, коли шкірні виразки були сформовані та мали максимальну площу (на 6-8 день). Лікування продовжували до повного рубцювання ран. Основними показниками антиальтеративної дії препарату служили: площа виразок (S), швидкість загоєння (V) і відсоток щурів з рубцями. Площу некрозу вимірювали у см<sup>2</sup> за методом Л.Н.Попової (1942), прикладаючи до рани прозорий трафарет і обмальовуючи краї. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = \frac{S_{\text{макс}} - S_{\text{досл}}}{S_{\text{досл}}},$$

де  $S_{\text{макс}}$  - максимальна площа рани;

$S_{\text{досл}}$  - площа рани в день вимірювання.

Тварини були розподілені на наступні групи: 1 група – тварини з контрольною патологією (неліковані щури); 2 група – тварини, ліковані зразком гелю № 1 (алантоїн – 0,5; глюкозамін – 1; ефірна олія лаванди – 0,5); 3 група – тварини, ліковані зразком гелю № 3 (алантоїн – 1; глюкозамін – 1; ефірна олія лаванди – 0,5); 4 група – тварини, ліковані зразком гелю № 4 (алантоїн – 1,5; глюкозамін – 1; ефірна олія лаванди – 0,5); 5 група – тварини, ліковані зразком гелю № 5 (ефірна олія лаванди – 0,5); 6 група – тварини, ліковані зразком гелю № 6 (глюкозамін – 1; ефірна олія лаванди – 0,5); 7 група – тварини, ліковані гелевою основою; 8 група – тварини, ліковані препаратом порівняння «Алантан плюс» (мазь для зовнішнього застосування по 30 г у тубах; "UNIA" Pharmaceutical Plant Co-op, Польща).

З метою вивчення репаративної активності досліджуваного гелю на моделі лінійної рани щурам масою 170-220 г під барбаміловим наркозом (0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси

тварини) в асептичних умовах ножицями робили розріз довжиною 5,0 см на депільованій ділянці спини розміром 5x3 см<sup>2</sup>. Одразу накладали шви на відстані 1,0 см один від одного і обробляли шкіру 5% спиртовим розчином йоду [7].

З наступного дня починали лікування, яке тривало 5 діб. Тварин групи контрольної патології не лікували. На 6-й день досліду тварин декапітували і вирізали шкірний шматок з рубцем. На спеціальному приладі - ранотензіометрі проводили випробування міцності зростання країв рани. Для цього один край шва закріплювали в стаціонарному затиску, а другий - у затиску з вантажем (посудина з водою). Рівномірно наливаючи воду в посудину, відзначали масу при якій шов розходився. Міцність шва в дослідній та контрольній групах відповідала масі води, яка необхідна для розриву рубця. Репаративну активність розраховували за формулою:

$$A_p = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k) * 100\%}{\Delta M_k},$$

де  $A_p$  - репаративна активність, %;

$\Delta M_d$  - навантаження, при якому розходився шов у дослідних щурів;

$\Delta M_k$  - навантаження, при якому розходився шов у щурів групи контрольної патології.

Дослідження було проведене на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах самицях з масою тіла 190-220 г. Були сформовані 4 експериментальні групи по 8 тварин у кожній: 1 - позитивний контроль - неліковані тварини з відтвореною патологією; 2 група - тварини, у яких на тлі патології застосовували гель № 4; 3 група - тварини, у яких на тлі патології застосовували гель № 3; 4 група - тварини, у яких на тлі патології застосовували препарат «Алантан плюс».

Ці дослідження проводили на базі лабораторії кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ під керівництвом проф. Зупанця І.А.

#### Отримані результати та їх обговорення

Клінічні спостереження за тваринами показали, що на 6-й день після відтворення альтеративного запалення у всіх тварин були сформовані шкірні виразки з чітко обмеженими краями. Площа виразок у щурів різних груп була приблизно однаковою та складала 2,1-2,4 см<sup>2</sup> (таблиця 1). З цього дня почали лікування тварин гелями з різним кількісним вмістом активних інгредієнтів. Тварин групи контрольної патології не лікували.

Спостереження за процесом загоєння ран показали, що на 9-й день у тварин, яких лікували гелем № 4, була найменша площа ран і найбільша швидкість загоєння в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та інших дослідних груп. На 12-й день лікування в групі тварин, яких лікували гелем № 4, у 100 % спостерігали повне загоєння ран. На 15-й день досліду у щурів, яких лікували гелем № 3 та препаратом порівняння «Алантан плюс», рани зарубцювалися (100 %), у той час як у групі контрольної патології загоєння ран на цей день мало місце лише у 30 % тварин. У групах щурів, яких лікували гелем № 1, загоєння ран на 15-й день спостерігали також у 70 % тварин. У тварин, яких лікували гелем № 5 та № 6, загоєння відбулося у 60 % тварин. У тварин, яким наносили гелеву основу, щури з рубцями складали лише 50 %.

Отже, за виразністю ранозагойовальної активності наші досліджувані об'єкти можна розмістити наступним чином: гель № 4 → гель № 3 → гель № 1 → гель № 6 → гель № 5 → гелева основа

Тому для подальшого дослідження було відібрано гель № 4 та гель № 3.

Таблиця 2

#### Репаративна активність зразків гелю № 4 та гелю № 3 на моделі лінійних різаних ран у білих щурів, n=40

Групи тварин	Маса вантажу, який необхідний для розриву рубця, г	Репаративна активність, %
Позитивний контроль	324,82±9,67	-
Гель № 4	522,16±27,64*	60,75
Гель № 3	482,06±17,86*	48,57
Алантан плюс	460,68±18,18*	41,83

Примітка: \* - відхилення вірогідне по відношенню до позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ .

У таблиці 2 представлені результати порівняльного вивчення репаративної активності гелю № 4, гелю № 3 та препарату порівняння «Алантан плюс». Застосування препаратів привело до підвищення міцності зрощення країв ран, про що свідчить статистично значуще збільшення маси вантажу, необхідного для розриву рубця. У даному дослідженні тест-зразок гелю № 4 продемонстрував виразну репаративну активність на рівні 60,75% (статистично значущий результат щодо групи позитивного контролю), що свідчить про високу репаративну здатність об'єкта. Показники репаративної активності гелю № 3 та препарату «Алантан плюс» дещо поступалися зразку гелю № 4, виявляючи показники активності 48,57 та 41,83 % відповідно.

Таблиця 1

Антигальтеративна активність гелів з різним кількісним вмістом алантоїну, глюкозаміну та ефірної олії лаванди, n=80

Дні ліку-вання	Показник	Група контро-льної патології	Досліджувані гелі						Алантан плюс
			Гель № 1	Гель № 3	Гель № 4	Гель № 5	Гель № 6	Гелева основа	
1-й	S, см <sup>2</sup>	2,40±0,30	2,15±0,18	2,14±0,17	2,14±0,14	2,13±0,15	2,12±0,14	2,13±0,16	2,11±0,20
	S, см <sup>2</sup>	2,20±0,14	1,66±0,10*	1,63±0,12*	1,46±0,18*	1,82±0,12	1,72±0,16*	1,87±0,19	1,62±0,17*
3-й	V	0,09	0,30	0,32	0,47	0,17	0,23	0,14	0,30
	S, см <sup>2</sup>	1,71±0,17	0,96±0,15*	0,79±0,08*	0,68±0,08*	1,23±0,09*	1,04±0,09*	1,44±0,20	1,02±0,13*
6-й	V	0,41	1,23	1,72	2,13	0,74	1,03	0,47	1,07
	S, см <sup>2</sup>	0,76±0,10	0,48±0,04*	0,41±0,04*	0,30±0,04*	0,59±0,05	0,51±0,04*	0,61±0,06	0,50±0,04*
9-й	V	2,15	3,53	4,34	6,26	2,65	3,18	2,49	3,24
	% твар. з рубцями	0	0	20	30	0	0		

Продовження табл. 1

Дні ліку-вання	Показник	Група контро-льної патології	Досліджувані гелі						Алантан плюс
			Гель № 1	Гель № 3	Гель № 4	Гель № 5	Гель № 6	Гелева основа	
12-й	S, см <sup>2</sup>	0,20±0,02	0,10±0,01*	0,11±0,02*	0,00±0,00	0,15±0,04	0,12±0,03*	0,16±0,03	0,09±0,01*
	V	10,78	19,71	18,83	-	13,41	16,35	12,29	21,71
15-й	% твар. з рубцями	0	50	50	100	30	40	20	50
	S, см <sup>2</sup>	0,15±0,01	0,07±0,01*	0,00±0,00	0,00±0,00	0,10±0,01*	0,08±0,01*	0,11±0,02	0,00±0,00
17-й	V	15,24	30,22	-	-	21,22	24,82	19,07	-
	% твар. з рубцями	30	70	100	100	60	60	50	100
17-й	S, см <sup>2</sup>	0,07±0,01	0,02±0,01*	0,00±0,00	0,00±0,00	0,03±0,01*	0,03±0,01*	0,05±0,01	0,00±0,00
	V	31,49	88,75	-	-	75,18	77,41	44,26	-
17-й	% твар. з рубцями	70	90	100	100	90	80	60	100

Примітка. \* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, p≤0,05.

Таким чином, результати проведених фармакологічних досліджень демонструють чітку перевагу гелю № 4 над іншими дослідними зразками за показниками репаративної активності.

### Висновки

1. На підставі фармакологічного скринінгу п'яти зразків гелю з різним кількісним вмістом алантоїну, глюкозаміну та ефірної олії лаванди, на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів слід вважати гель № 4 найбільш перспективним об'єктом в плані створення м'якої лікарської форми для лікування ран у II фазі ранового процесу.

2. Біологічні дослідження специфічної активності розробленого гелю на моделі лінійної різаної рани у щурів встановили його високу репаративну дію в порівнянні з іншими дослідними зразками та препаратом порівняння «Алантан плюс».

### Література

1. Басарева О.И. Сравнительный анализ антимикробной активности новых биологически активных соединений и лекарственных форм на их основе / О.И. Басарева, С.В. Костров, Е.М. Букреева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2011. – № 5. – С. 15-19.

2. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С.М. Дроговоз, І.А. Зупанець, М.А. Мохорт [та ін.] // *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією О.В. Стефанова*. – Київ: Авіцена, 2001. – С. 272-306.

3. Новикова Н.Ф. Новые возможности лечения трофических язв, ран кожи и мягких тканей, пролежней и свищей / Н.Ф. Новикова, В.Н. Мордовцев, Т.В. Паренькова // *Consilium Provisorum*. – 2001. – Том 1, № 4. – С. 10-14.

4. Кран О.С. Обґрунтування вибору складових гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О.С. Кран, О.Г. Башура // *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: зб. матеріалів Всеукраїнської наук.- практик. конф. студентів та молодих вчених, 19-20 квітня 2012 р., м. Харків*. Том 1. – Харків: вид-во НФаУ, 2012. – С. 216.

5. Кран О.С. Перспективи розробки сучасного засобу у формі гелю для лікування II фази ранового процесу / О.С. Кран, О.Г. Башура // *Міжнародна наукова конференція студ. та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього»*, м. Одеса, 19-20 квітня 2012 р. – С. 97.

6. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под. ред. М.И. Кузина, Б.М. Косточенко. - [2 изд., перераб. и доп.]. - М. : Медицина, 1990. - 592 с.

7. Турищев С.Н. Методические подходы к изучению фармакологической регуляции процессов регенерации в эксперименте / С.Н. Турищев // *Фармаком*. – 1996. – № 4-5. – С. 25-36.

8. Ravi Kumar M.N.V. Chitosan- amine oxide: A new gelling system / M.N.V. Ravi Kumar, P.K. Dutta, S. Nakamura // *Indian J. Pharm. Sci.* - 2000. - Vol. 62, № 1. - P. 55-58.

9. *Surgery* / Ed. By Bruce E. Jarrell, R. Anthony Carabasi, III. - Philadelphia, Williams Wilkins. - ISBN 0-683-06271-9.

### Резюме

**Кран О.С., Зупанець І.А., Башура О.Г.** Вивчення біологічної дії гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу.

Проведені біологічні дослідження гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу виявили специфічну місцеву дію: антиальтеративну та репаративну, що підтверджено результатами вивчення експериментальних зразків на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини та на моделі лінійної різаної рани у лабораторних тварин.

**Ключові слова:** рани в II фазі ранового процесу, гель, антиальтеративна активність, репаративна активність.

### Резюме

**Кран А.С., Зупанець І.А., Башура А.Г.** Изучение биологического действия геля для лечения ран во II фазе раневого процесса.

Проведенные биологические исследования геля для лечения ран во II фазе раневого процесса выявили специфическое местное действие: антиальтеративное и репаративное, что подтверждено результатами изучения экспериментальных образцов на модели асептического воспаления кожи и подкожной клетчатки, а также на модели линейной резаной раны у лабораторных животных.

**Ключевые слова:** раны во II фазе раневого процесса, гель, антиальтеративная активность, репаративная активность.

### Summary

**Kran O.S., Zoupanets I.A., Bashura O.G.** Study of biological action of gel for treatment of wounds in II to the phase of process from wounds.

Conducted biological researches of gel for treatment of wounds in II a specific local action was exposed the phase of process from wounds: antialteration and reparation, that is confirmed the results of study of experimental standards on the model of aseptic inflammation of skin and subskins celluloses, and also on the model of linear sword-cut for laboratory zoons.

**Key words:** wounds, II the phase of process from wounds, gel, antialteration activity, reparation activity.

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

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії