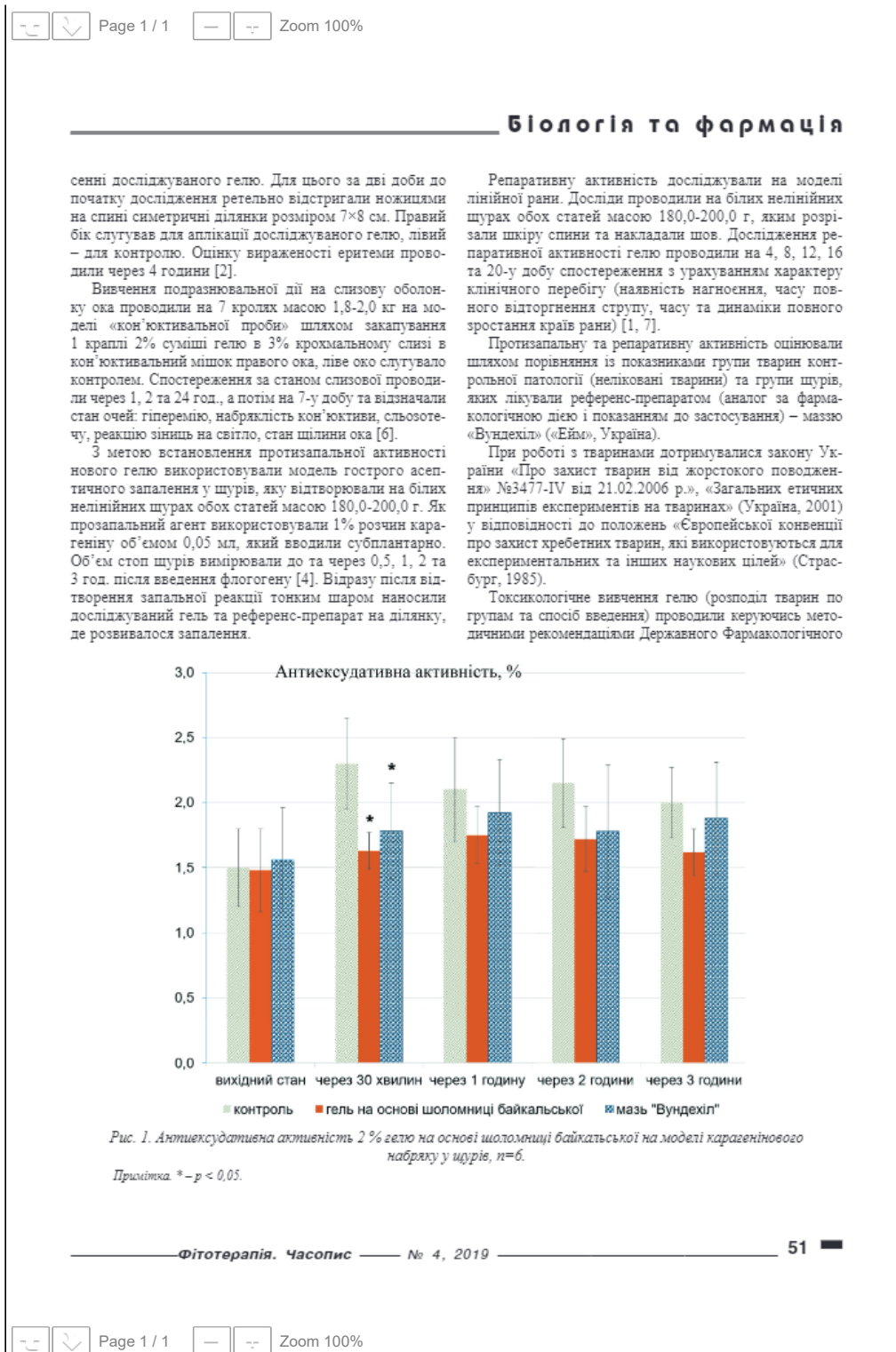


Експериментальне вивчення токсикологічних характеристик та фармакологічної активності нового гелю на основі шоломниці байкальської. Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Р. Ф. Єрьоменко, М. О. Остапець

03/02/2020

Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Р. Ф. Єрьоменко, М. О. Остапець. Експериментальне вивчення токсикологічних характеристик та фармакологічної активності нового гелю на основі шоломниці байкальської.



Біологія та фармація

Центру України. Експериментальні дослідження проводили на двох видах лабораторних тварин (білих неплінних мишах масою 18,0-20,0 г обох статей та білих неплінних щурах обох статей масою 180,0-230,0 г) при двох шляхах введення: таким, що забезпечує системну дію (внутрішньошлунковий) та тим, який передбачається для клінічного використання (нашкірний шлях). Дослідження токсикологічних характеристик також включали вивчення місцево-подразнювальної дії на шкіру та слизову оболонку ока [4, 5].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «STATISTICA 8.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Ст'юдента. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При нашкірному нанесенні досліджуваного гелю в максимальній дозі 2810 мг/кг маси тварин загибелі тварин не відмічалось, шкірний покрив залишався без змін.

При проведенні макроскопічного дослідження внутрішніх органів по закінченню терміну токсикологічних досліджень патологічні зміни були відсутні.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу гелю на основі шоломниці байкальської за умов короткотривалої дії при двох шляхах введення (внутрішньошлунковому та нашкірному нанесенні) на двох видах лабораторних

тварин. Відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова досліджуванийгель можна віднести до IV класу токсичності – малотоксичних речовин ($LD > 2810$ мг/кг).

При дослідженні місцево-подразнювальної дії встановлено, що в першу годину після нанесення на шкіру досліджуваного гелю відмічали слабо-рожеву еритему, інші ознаки (гіперемія, набряклість) були відсутні.

Дослідження подразнювальної дії на слизову оболонку ока показали, щогель у концентрації 2% викликав слабку гіперемію та слізотечу, що зникали протягом декількох хвилин та характеризувалися як відповідь слизової оболонки ока на чужорідну сполуку. Одержані дані можуть свідчити про відсутність місцево-подразнювальної дії гелю на основі шоломниці байкальської при контакті зі шкірою та слизовою оболонкою ока.

При вивченні гострого антиексудативного запалення встановлено, що нанесення досліджуваного гелю призводить до зменшення набряку вже через 30 хв. у 1,4 рази відносно групи контрольної патології, через 1 год – у 1,2 рази; через 2 год – у 1,2 рази; через 3 год – у 1,3 рази. Антиексудативна активність 2% гелю на основі шоломниці байкальської перевищувала аналогічні показники референс-препарату – мазі «Вундехіл» (рис. 1).

У механізмах розвитку запальної реакції, викликаной карагенином, можна відзначити певний «каскад запуску» БАР: у перші 30-90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін та серотонін; в інтервалі між 1,5-2,5 год.

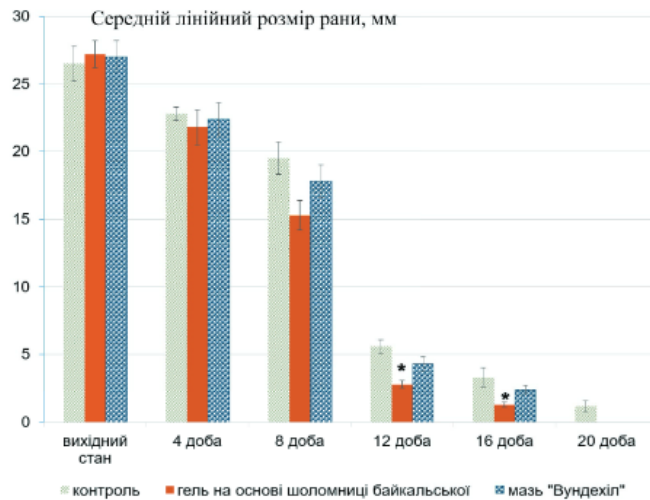


Рис. 2. Репаративна активність 2% гелю на основі шоломниці байкальської на моделі лінійної рани, $n=6$. Примітка. * – $p < 0,05$.

Біологія та фармація

– кінні, а між 2,5-5,5 год. – простагландини [4, 8]. Оскільки протизапальна активність 2% гелю на основі шоломниці байкальської була найбільш вираженою через 3 год, це може свідчити про вплив досліджуваного гелю на виділення простагландинів, що пояснюється зниженням проникності судинно-тканинних мембран та бар'єрною дією фенолів. Також доведено, що на фоні застосування лікарських засобів, які містять у своєму складі феноли, значно зменшується ексудація та набряк за рахунок антагонізму фенолів до кінінів, серотоніну та інших біологічно-активних продуктів запалення [9].

Отже, новий 2% гель на основі шоломниці байкальської за рахунок БАР, які входять до його складу (а саме, фенолів), здатний впливати на 2-у стадію запалення – ексудацію, можливо, за рахунок опосередкованого зменшення медіаторів запальної реакції (зокрема, простагландинів).

При вивченні ранозагоювальних властивостей досліджуваного гелю наносили на рану 1 раз на добу протягом 20 днів, а референс-препарат 2-3 рази на добу.

Відомо, що на 2-й стадії ранового процесу (6-14-а доба) у рани відбуваються два основних процеси: колагенізація та інтенсивне збільшення кількості кровоносних і лімфатичних судин (заповнення порожнини рани новоутвореною тканиною) [1, 2].

Проведені дослідження вказують на те, що загоєння лінійної рани було найбільш інтенсивним у групі тварин, яких лікували 2% гелем на основі шоломниці байкальської. На 12-у добу дослідження відмічалася статистично достовірне зниження середнього розміру лінійної рани в 2 рази. Одержані результати можна пояснити наявністю у складі шоломниці байкальської мікроелементів, таких як кальцій (80 мг/100 г) та калій (410 мг/100 г), які можуть опосередковано впливати на утворення колагену у фазі регенерації, для якої характерним є зменшення кислотності, збільшення вмісту іонів Ca^{2+} і зменшення концентрації іонів K^+ , зниження загального обміну речовин [2, 9]. Запальний процес затихає, зменшується або зовсім зникає набряк (дегідратація), кількість виділень зменшується [8] (рис. 2).

Референс-препарат проявив менш виражену репаративну активність порівняно з досліджуваним гелем.

На 20-у добу (15-20 доба відповідає 3 фазі загоєння рани – фазі формування рубця та його епітелізації) у групі тварин, яких лікували гелем на основі шоломниці байкальської та референс-препаратом, рани повністю були очищені від струпу, рубць повною мірою був епітелізований та покритий волоссяним покривом на відміну від контрольної групи. У контрольній групі тварин повне загоєння спос-

терігалось лише на 24 добу.

Отже, одержані результати по вивченню репаративної активності нового гелю на основі шоломниці байкальської свідчать про виражену ранозагоювальну дію починаючи із 2-ї стадії ранового процесу, що пояснюється наявністю біологічно-активних речовин (зокрема, мікроелементів), які входять до складу гелю.

При проведенні токсикологічних досліджень 2% досліджуваного гелю встановлено, що при його внутрішньошлунковому введенні в максимальній дозі 5000 мг/кг щурам і мишам середньосмертельну дозу встановити не вдалося. Протягом 14 днів загибелі тварин не відмічалася, клінічних проявів інтоксикації не виявлено, загальний стан тварин був задовільним, що підтверджувалося відсутністю змін у поведінці, координаті рухів, інтенсивності та характеру рухової активності, реакції на подразники; шерсть була охайною і сухою, слизові оболонки біло-рожевого кольору.

Одержані дані дозволяють вважати 2% гель на основі шоломниці байкальської перспективним протизапальним та репаративним засобом для лікування ран та опіків різного генезу та рекомендувати його для подальшого клінічного вивчення з метою впровадження в практичну медицину.

Висновки

1. При вивченні протизапальної активності 2% гелю на основі шоломниці байкальської встановлено, що гель здатний впливати на 2-у стадію запалення, можливо, за рахунок зменшення вмісту простагландинів, що підтверджується зменшенням набряку з найвищим піком антиексудативної активності на 3-у год. після відтворення запалення.

2. Одержані дані дослідження репаративної активності вказують на те, що загоєння лінійної рани у групі тварин, яких лікували 2% гелем на основі шоломниці байкальської, було найбільш інтенсивним на 12-у добу дослідження, що підтверджувалося статистично достовірним зниженням середнього розміру лінійної рани в 2 рази відносно нелікованих тварин.

3. Проведені дослідження вказують на відсутність токсичного впливу досліджуваного гелю за умов короткотривалої дії та місцево-подразнювальної дії гелю при нашкірному нанесенні та нанесенні на слизову оболонку ока. Згідно класифікації Сидорова К. К., з урахуванням шляху введення досліджуваного засіб відноситься до IV класу токсичності – малотоксичних речовин ($LD_{50} > 2810$ мг/кг).

Література

1. Исследование эффективности производных хитозана на процесс репаративной регенерации ожоговых ран в эксперименте / А. К. Байкулов [и др.] // *Internat. Sci. and Practic. Conf. «WORLD SCIENCE»*. – 2016. – № 3 (9). – С. 53-58.

2. Олифирова О. С. Способ оптимизации лечения ран различного генеза / О. С. Олифирова, А. А. Козка // *Тисоокеан. мед. журн.* – 2019. – № 2. – С. 80-83.

3. Куркин В. А. Флавоноиды как биологически активные соединения

Біологія та фармація

лекарственных растений / В. А. Куркин, А. В. Куркина, Е. В. Аедеева // *Фундамент. иссл.* – 2013. – № 11. – С. 1897-1901.

4. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації – Київ: Авіцена, 2001. – 316 с.

5. Березовская И. В. Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов / И. В. Березовская, Т. А. Гуськова, А. Д. Дурьев // *Биомед.* – 2011. – № 3. – С. 78-80.

6. Григорьева Н. А. Определение раздражающего действия офтальмика // *Вест. Воронеж. гос. аграр. ун-вер.* – 2017. – № 3 (54). – С. 75-81.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Под. ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

8. Нестероидные противовоспалительные средства: ключевые механизмы действия и нейротропный потенциал / В. А. Кутляков [и др.] // *Эксперимент. и клин. фармакол.* – 2019. – № 2, Т. 82. – С. 38-46.

9. Баровой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений / В. А. Баровой. – К.: Наук. думка, 1976. – 260 с.

Надійшло до редакції 04.11.2019

УДК 615.32:615.453.6:658.562:543.544.943.3

DOI:10.33617/2522-9680-2019-4-50

Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Р. Ф. Єрьоменко, М. О. Остапеш
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ
 ХАРАКТЕРИСТИК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ
 АКТИВНОСТІ НОВОГО ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ШОЛОМНИЦІ
 БАЙКАЛЬСЬКОЇ**

Ключові слова: шоломниця байкальська, феноли, протизапальна дія, репаративна активність.

У статті наведено результати експериментального дослідження можливого токсикологічного впливу та фармакологічної активності нового гелю на основі шоломниці байкальської. Встановлено, що досліджуваний засіб за класифікацією Сидорова К. К. з урахуванням шляху введення відноситься до IV класу токсичності – малотоксичних речовин (LD>2810 мг/кг) та не проявляє місцево- подразнювальної дії при нашірному нанесенні та нанесенні на слизову оболонку ока.

При дослідженні антиексудативної активності доведено, що 2 % гелю на основі шоломниці байкальської здатний впливати на 2-у стадію запалення за рахунок опосередкованого зменшення медіаторів запальної реакції (зокрема, простагландинів).

Вивчення репаративної активності на моделі лінійної рани свідчить про виражену ранозагоєвальну дію починаючи із 2-ї стадії ранового процесу, що пояснюється наявністю мікроелементів, які входять до складу гелю (зокрема, кальцію). Таким чином, можна вважати 2 % гелю на основі шоломниці байкальської перспективним протизапальним та репаративним засобом для лікування ран та опіків різного генезу.

Г. Д. Сліпченко, Е. А. Рубан, Р. Ф. Ерьоменко, М. А. Остапеш
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ
 ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И
 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ГЕЛЯ
 НА ОСНОВЕ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО**

Ключевые слова: шлемник байкальский, фенолы, противовоспалительное действие, репаративная активность.

В статье представлены результаты экспериментальных исследований возможного токсикологического влияния и фармакологические свойства нового геля на основе шлемника байкальского. Установлено, что исследуемое средство по классификации Сидорова

К. К. с учетом пути введения относится к IV классу токсичности – малотоксичным веществам (LD>2810 мг/кг) и не проявляет местнораздражающего действия при наружном нанесении и нанесении на слизистую оболочку глаза.

При исследовании антиэкссудативной активности доказано, что 2 % геля на основе шлемника байкальского способен влиять на 2-ую стадию воспаления за счет опосредованного уменьшения медиаторов воспалительной реакции (в частности, простагландинов).

Изучение репаративной активности на модели линейной раны свидетельствует о выраженном ранозаживляющем действии начиная со 2-й стадии раневого процесса, что объясняется наличием микроэлементов, которые входят в состав геля (в частности, кальция). Таким образом, можно считать 2 % геля на основе шлемника байкальского перспективным противовоспалительным и репаративным средством для лечения ран и ожогов различной генеза.

G. D. Slipchenko, O. A. Ruban, R. F. Yeromenko, M. O. Ostapets
**THE EXPERIMENTAL STUDYING OF TOXICOLOGICAL
 CHARACTERISTIC AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES
 OF NEW GEL BASED ON SCUTELLARIA BAICALENSIS**

Keywords: Scutellaria baicalensis Georgi, phenols, anti-inflammatory action, reparative activity.

The article presents the results of experimental studies of the toxicological effect and pharmacological properties of a new gel based on Scutellaria baicalensis. It was established that the studied medicine, according to the classification of Sidorov K.K., taking into account the route of administration, belongs to the IV degree of toxicity - low toxic substances (LD>2810 mg/kg) and does not show local irritating effect at applied externally and applied to the mucous membrane of the eye.

In the study of antiexudative activity, it was proved that a 2% gel based on Scutellaria baicalensis can effects on the 2nd stage of inflammation due to an indirect decrease in mediators of the inflammatory reaction (in particular, prostaglandins).

The study of reparative activity on the model of a cut wound indicates a pronounced wound healing effect starting from the 2nd stage of the wound process, that is explained by the presence of trace elements that are part of the gel (in particular calcium). Thus, a 2 % gel based on Scutellaria baicalensis can be considered as anti-inflammatory and reparative agent for the treatment of wounds and burns of different etiology.