

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.218.3:615.372:615.322:57.083.32

ВИВЧЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА НЕШКІДЛИВОСТІ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ “МАЗЬ ГЛЮКОРИБІНУ”

Л.В.Яковлева, В.В.Чікіткіна, О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення антиалергічних властивостей та нешкідливості рослинного препарату “Мазь глюкорибіну”. Встановлено, що на експериментальних моделях алергічного контактного дерматиту мазь глюкорибіну виявляє антиалергічну дію на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлану. Досліджуваний препарат не чинить токсичної шкірно-резорбтивної дії при нашкірному нанесенні щурам, мишам та кроликам. Отримані результати дозволяють рекомендувати новий антиалергічний препарат “Мазь глюкорибіну” як засіб для лікування алергічних захворювань шкіри.

Сучасність характеризується великою поширеністю алергічних захворювань, які завдяки їх розповсюдженості у дорослих та дітей все частіше називають “глобальною проблемою людства” [9, 11]. Близько 40% населення всього світу страждають на алергічні захворювання, у структурі яких питома вага належить алергодерматозам [10]. Відзначено, що кількість алергічних дерматозів в усьому світі має тенденцію до зростання в середньому на 5% на рік [3].

Фармакотерапія алергічних захворювань шкіри передбачає застосування загальнодіючих антиалергічних засобів, а також використання місцевого лікування. Місцеве лікування при алергічних дерматозах часто є провідною ланкою у купіюванні шкірного алергічного процесу та має симптоматичну спрямованість, що приводить до розсмоктування, розм'якшення клітинного інфільтрату, одночасно з чим зникає свербіж [8]. Це досягається використанням мазей з додаванням речовин, які розсмоктовують, дезінфікують, підсилюють регенерацію протизапальних, протисвербіжних засобів та ін. [8].

Одним з найбільш розповсюджених методів місцевої терапії хронічних алергодерматозів є ви-

користання кортикостероїдних мазей, кремів, гелів завдяки їх антиалергічній, епідермостатичній, протизапальній і місцевоанестезуючій дії [6]. Сучасні засоби цієї групи поряд з високим терапевтичним ефектом викликають місцеві побічні ефекти та чинять виражену системну побічну дію при аплікаціях на велику поверхню шкіри, особливо при тривалих строках застосування [7].

Викладене свідчить про актуальність пошуку і створення нових ефективних і нешкідливих засобів для зовнішньої терапії алергодерматозів. Враховуючи сучасні тенденції щодо розробки нових препаратів на основі рослинної сировини та дані літератури про антиалергічні властивості і використання у народній медицині смородини чорної, у НФаУ була отримана антиалергічна субстанція глюкорибіну та її лікарські форми у вигляді таблеток і гранул, які на теперішній час знаходяться на різних етапах вивчення та впровадження.

З огляду на актуальність створення антиалергічних засобів для зовнішнього застосування на основі субстанції глюкорибіну була розроблена зовнішня лікарська форма — мазь глюкорибіну 3%, яка проявляє виражену протизапальну активність [5].

Метою даної роботи стало дослідження антиалергічної дії мазі глюкорибіну на експериментальних моделях алергічного ураження шкірних покривів морських свинок та визначення параметрів токсичності препарату.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на морських свинках, кролях, білих безпородних щурах та мишах, які утримувалися на стандартному раціоні в розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ.

Вивчення антиалергічної дії мазі глюкорибіну проводили на двох експериментальних моделях алергічного контактного дерматиту, викликаного біхроматом калію та фенілгідразином [4]. Викор-

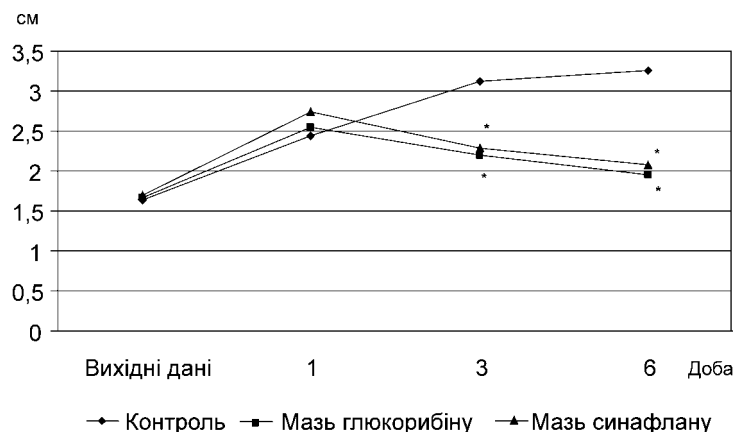


Рис. 1. Динаміка зменшення товщини шкірної складки у морських свинок з алергічним контактним дерматитом, викликаним біхроматом калію.
* — відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

ристані моделі відрізняються за тривалістю та ступенем тяжкості викликаного алергічного ураження шкіри. Як препарат порівняння використовували кортикостероїдну мазь “Синафлан” 0,025%, яка застосовується в терапії алергодерматозів.

Відомий алерген біхромат калію у вигляді 5% водного розчину щодня наносили та втирали на вистрижені ділянки правої половини тулуба морських свинок розміром 3x3 см. Термін сенсibilізації склав 7 днів. На 8-й день дослідження на ідентичні ділянки лівої половини тулуба тварин наносили розв’язувальну дозу алергену, яка провокувала розвиток алергічного дерматиту легкого ступеня, що характеризувався нетяжким та нетривалим перебігом. Наступного дня після оцінки ступеня ураження починали місцеве лікування маззю глюкокортикоїду 3% та препаратом порівняння. Лікування продовжували щодня протягом 9 днів до повного зникнення проявів реакції.

Алергічний контактний дерматит середнього ступеня тяжкості викликали насиченим (14%) спиртово-ацетоновим розчином фенілгідразину. Сенсibilізацію морських свинок проводили щодня аналогічним способом протягом 4-х днів. На 21-й день після сенсibilізації тваринам на ці ж ділянки шкіри наносили розв’язувальну аплікацію 3-ма краплями фенілгідразину, що призводило до розвитку більш тяжкого та тривалого алергічного ураження шкіри. Термін лікування маззю глюкокортикоїду та синафлану склав 15 днів.

В обох експериментах інтенсивність розвиненого дерматиту оцінювали візуально за виразністю запальної алергічної реакції шкіри за 5-бальною системою:

- 0 балів — відсутність видимої реакції;
- 1 бал — слабка еритема;
- 2 бали — чітка еритема;
- 3 бали — чітка еритема з ущільненням;
- 4 бали — різка еритема з вившиками геморагії, вираженою інфільтрацією;
- 5 балів — серозно-геморагічна кірка з виразками, а також за динамікою товщини шкірної

складки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля.

Оскільки мазь глюкокортикоїду є засобом для зовнішнього застосування, було вивчено її можливий токсичний вплив при шкірно-резорбтивній дії. Дослідження проведено на 3-х видах тварин (щури, миші і кролі) при однократному нашкірному нанесенні. Досліди на кролях поставлені на 3-х тваринах масою 3,2-3,6 кг. На вистрижену ділянку спини тварини розміром 4x7,5 см однократно наносили мазь глюкокортикоїду [10].

Шістьом білим щурам масою 180-200 г і шістьом мишам масою 22,0-22,5 г на вистрижену ділянку шкіри розміром більше 50% від загальної площі шкіри однократно наносили мазь глюкокортикоїду з розрахунку 6 г на 1 кг маси тіла щура і відповідно маси тіла миші. Спостереження за кролями, щурами та мишами вели протягом двох тижнів.

Результати та їх обговорення

Алергічний контактний дерматит, що формується у людини при контакті шкіри з екзогенними подразниками, характеризується поширеним запальним процесом, лущенням, появою везикульозних елементів та мокнуттям [1]. Аналогічна місцева запальна реакція з чіткою гіперемією та локальним набряком розвинулась на 1-шу добу в усіх піддослідних тварин після нанесення на інтактну ділянку шкіри розв’язувальної дози біхромату калію. Про це свідчить достовірне збільшення розміру шкірної складки у порівнянні з вихідними даними (рис. 1).

За наступний термін дослідження у тварин, яких лікували маззю глюкокортикоїду, відзначено виражене зменшення набряку тканин (рис. 1), а також зниження ступеня виразності еритеми на ураженій ділянці в 2,8 рази на 6-й день експерименту, що свідчить про антиалергічний ефект препарату. За вивченими показниками мазь глюкокортикоїду не поступається препарату порівняння мазі синафлану.

Враховуючи нетривалий та нетяжкий перебіг алергічного дерматиту, викликаного біхроматом

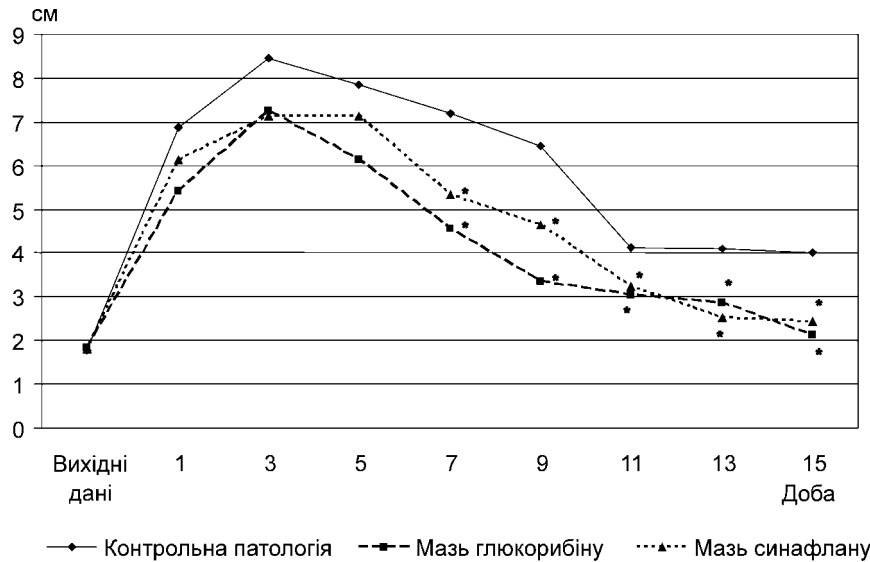


Рис. 2. Динаміка зменшення товщини шкірної складки у морських свинок з алергічним контактним дерматитом, викликаним фенілгідразиним.
* — відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

калю, доцільно було підтвердити виразність виявленої антиалергічної дії мазі глюкокортибуну на інших більш тяжких експериментальних моделях алергічної патології.

Клінічні прояви алергічного контактного дерматиту середнього ступеня тяжкості, викликаного фенілгідразиним, були більш вираженими, досягали максимальної інтенсивності на 3-ю добу та зберігалися у групі тварин контрольної патології протягом 15-ти днів (рис. 2, 3). Алергічне запалення шкіри характеризувалося набряком тканин, гіперемією з явищами геморагій, вираженою інфільтрацією, наявністю геморагічних кірок з виразками. Товщина шкірної складки у контрольних тварин на 3-ій день дослідження збільшилася в порівнянні з вихідними даними у 4,7 рази. Згасання запального процесу в цій групі тварин відзначене, починаючи з 9-го дня експерименту.

На фоні лікування маззю глюкокортибуну і препаратом порівняння маззю синафлану у дослідних тварин, починаючи з 7-го дня, спостерігали виражений терапевтичний ефект, підтверджений достовірним зменшенням товщини шкірної складки щодо контролю. Відзначено достовірне зникнення геморагій, набрякості, гіперемії, про що свідчить значне зниження інтенсивності ураження шкіри (рис. 2, 3).

Отже, мазь глюкокортибуну проявляє антиалергічну дію на моделі контактного дерматиту, викликаного фенілгідразиним. За виразністю лікувальної дії на цій моделі мазь глюкокортибуну також не поступається мазі синафлану.

З огляду на те, що рослинна мазь глюкокортибуну поряд з протизапальною активністю [5] чинить антиалергічний ефект на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлану в умовах найбільш легкого та

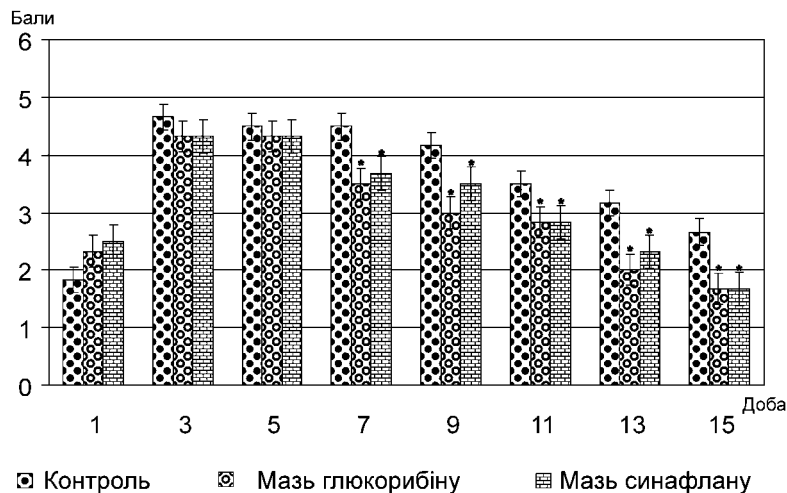


Рис. 3. Динаміка зменшення інтенсивності запалення у морських свинок з алергічним контактним дерматитом, викликаним фенілгідразиним.
* — відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

середнього ступеня тяжкості алергічного контакт-ного дерматиту, викликаного біхроматом калію і фенілгідразинном, її можна рекомендувати як антиалергічний засіб для місцевого застосування.

До суттєвих недоліків сучасних місцевих антиалергічних кортикостероїдних засобів належать виражені системні побічні ефекти, які розвиваються при аплікаціях на велику поверхню шкіри внаслідок високої проникаючої здатності цих препаратів [7].

Тому доцільно було дослідити можливий токсичний вплив мазі глюкорибіну при місцевому застосуванні.

Дослідження гострої токсичності полягало в однократному нанесенні мазі глюкорибіну на великі ділянки шкіри дослідних тварин: у кролів — 30 см², у щурів та мишей — більше 50% від загальної площі шкіри.

У перший день експерименту та протягом наступних двох тижнів спостереження не було виявлено токсичного ефекту мазі глюкорибіну. Всі тварини були активні, добре приймали їжу, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації відбувалися нормально,

шерстний покрив тварин був гладким, рефлекторна збудливість — збережена.

Отримані результати свідчать про відсутність токсичної шкірно-резорбтивної дії мазі глюкорибіну при однократному нашкірному нанесенні.

Таким чином, антиалергічна активність і відсутність токсичних проявів в експерименті дозволяють рекомендувати новий антиалергічний препарат “Мазь глюкорибіну” як засіб для лікування алергічних захворювань шкіри.

ВИСНОВКИ

1. Мазь глюкорибіну чинить антиалергічний ефект на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлану в умовах легкого та середнього ступеня тяжкості алергічного контактного дерматиту.

2. Дослідження гострої токсичності при нашкірному нанесенні щурам, мишам, кроликам показало відсутність токсичної шкірно-резорбтивної дії мазі глюкорибіну.

3. Встановлені антиалергічні властивості та нешкідливість мазі глюкорибіну дозволяють рекомендувати її як безпечний засіб при місцевій терапії алергічних уражень шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоньев А.А., Прохоренков В.И., Банников Е.А. Контактные аллергические дерматозы. — Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1992. — 190 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомен. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 292-306.
3. Пыцкий В.И. Современное состояние учения об аллергии // Вестник оториноларингол. — 1991. — №6. — С. 3-10.
4. Рабен А.С., Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Экспериментальный аллергический контактный дерматит. — М.: Медицина, 1970. — 191 с.
5. Яковлева Л.В., Чикиткина В.В. Противовоспалительные свойства мази глюкорибина: Матер. науч.-практ. конф. “Лекарства — человеку”. — 2003. — Т. XVIII, №1. — С. 211-215.
6. Barnes P.J. // Eur. Resp. Rev. — 2001. — Vol. 78, №11. — P. 15-22.
7. Brasch J. // Z. Hautkr. — 1991. — Vol. 66, №9. — P. 785-787.
8. Cork M. // Ann. Dermatol. Venerol. — 1998. — Vol. 11. — P. 54-58.
9. Williams H.C. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 103. — P. 125-138.
10. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinocconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Chldhood (ISAAC) Steering Committee // Lancet. — 1998. — №35. — P. 1225-3122.
11. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. // Brit. Med. J. — 2002. — Vol. 325. — P. 411-414.

УДК 615.218.3:615.372:615.322:57.083.32

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БЕЗВРЕДНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА “МАЗЬ ГЛЮКОРИБИНА”

Л.В.Яковлева, В.В.Чикиткина, Е.А.Рубан

Приведены результаты изучения противоаллергических свойств и безвредности растительного препарата “Мази глюкорибина”. Установлено, что на экспериментальных моделях аллергического контактного дерматита мазь глюкорибина проявляет противоаллергическое действие на уровне глюкокортикоидной мази синафлана. Исследуемый препарат не оказывает токсического кожно-резорбтивного действия при накожном нанесении крысам, мышам и кроликам. Полученные результаты позволяют рекомендовать новый противоаллергический препарат “Мазь глюкорибина” как средство для лечения аллергических заболеваний кожи.

UDC 615.218.3:615.372:615.322:57.083.32

THE STUDY OF ANTI-ALLERGIC PROPERTIES AND SAFETY OF THE PLANT MEDICINE — GLUCORIBIN OINTMENT

L.V.Yakovleva, V.V.Chikitkina, Ye.A.Ruban

The article gives the results of the study of anti-allergic properties and safety of the plant medicine — glucoribin ointment. Glucoribin ointment has proven to reveal the anti-allergic action at the level of corticosteroidal ointment — sinaflan in the experimental models of allergic contact dermatitis. The medicine studied does not show the toxic skin resorption action when applied on the skin of rats, mice and rabbits. The results obtained allow to recommend a new anti-allergic medicine — glucoribin ointment as a remedy for treating allergic skin diseases.