

ВИВЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОЇ МАЗІ “БІОФЛОРИН” НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Фаді Алі Саллуб

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: вивчення лікувальної дії; мазь; асептична опікова травма

Наведені результати вивчення лікувального ефекту нової мазі “Біофлорин” при опіковій травмі, яку відтворювали в асептичних умовах на щурах. Препаратом порівняння служила відома ранозагоювальна мазь природного походження “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування опіків (ВАТ “ХФЗ “Червона Зірка”). За планіметричними показниками досліджуваній препарат сприяв скороченню строків загоєння на 3 дні у порівнянні з групою контрольної патології та на 2 дні — у порівнянні з групою тварин, яких лікували маззю “Альгофін”. Встановлено також, що мазь “Біофлорин” активніше за референт-препарат сприяла нормалізації гематологічних та біохімічних показників до рівня інтактного контролю. Отримані результати дозволяють прогнозувати перспективність подальших клінічних досліджень препарату та можливість використання мазі “Біофлорин” для прискорення загоєння ран різної етіології.

Значна кількість побутових, виробничих і дорожньо-транспортних травм створює необхідність пошуку ефективних репаративних засобів [7, 11]. Серед усіх травм біля 6% складають опіки, які нерідко викликають тяжке захворювання, що призводить до тривалої, а іноді і стійкої втрати працездатності [1, 6, 8-10].

На теперішній час до нових ранозагоювальних препаратів висувається ряд вимог: вони повинні відповідати патогенезу конкретної фази ранового процесу, забезпечувати багатодіючу дію (для I фази — антимікробну, протизапальну, дегідратаційну, знеболювальну), не проявляти побічних ефектів, бути фармакоеконімічно вигідними.

Із врахуванням цих вимог у комплексній терапії ранового процесу доцільно використовувати препарати, створені з використанням природної сировини. Найявністю цінних біологічно активних речовин у корі дуба широколистяного, а також достатня сировинна база стали передумовою для

виділення нової біологічно активної субстанції екстракту кори дуба (ЕКД), а також розробки і фармакологічного вивчення ефективності нової ранозагоювальної мазі “Біофлорин”, до складу якої входить ЕКД.

Метою даної роботи було вивчення лікувального ефекту нової мазі “Біофлорин” при опіковій травмі, яку відтворювали в асептичних умовах на щурах. Препаратом порівняння служила відома ранозагоювальна мазь природного походження “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування опіків (ВАТ “ХФЗ “Червона Зірка”).

Матеріали та методи

Досліди проводили на білих безпородних щурах масою 180-220 г. Термічні опіки відтворювали у тварин з дозволу комітету з біотетики на депільованій ділянці шкіри спини, відступивши від хребта 1,5 см, під барбаміловим наркозом (внутрішньоочеревинне введення 0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тва-

рини). Для моделювання опіків використовували прилад з установленою температурною шкалою та електропаяльником, на кінці якого кріпиться кругла металева пластина діаметром 2,5 см. Час експозиції нагрітої до 200°C контактної пластинки складав 4 с [4]. Даний метод дозволив сформувавши стандартні опіки, які за площею і глибиною ураження шкіри відповідали II ступеню клінічної класифікації опіків. Лікування маззю починали на 2-й день після відтворення опіків. Клінічні спостереження за процесом загоєння проводили через кожні 1-2 дні до повного загоєння ран. У ці терміни реєстрували стан рани, проводили вимірювання площі опікової рани (S). Крім того, про темпи загоєння опікових ушкоджень судили за швидкістю загоєння ран (V).

Про стан кровотворних органів, а також про інтенсивність запального процесу на моделі опікових ран судили за показниками периферичної крові у щурів (часом зсідання крові, концентрацією гемоглобіну, кількістю еритроцитів та лейкоцитів, лейкоцитарною формулою). Гематологічні показники реєстрували в ди-

Таблиця 1

Динаміка планіметричних показників на моделі асептичної опікової рани у щурів, n=6

Дні лікування	Показник	Контрольна патологія	Мазь "Альгофін"	Мазь "Біофлорин"
2-й	S, см ²	3,41±0,18	3,46±0,15	3,27±0,14
4-й	S, см ²	3,71±0,14	3,50±0,12	3,00±0,13*
	V	-	-	0,09
6-й	S, см ²	3,44±0,09	3,65±0,11	2,65±0,14*
	V	0,08	-	0,23
8-й	S, см ²	3,28±0,12	3,52±0,10	2,55±0,12*
	V	0,13	0,04	0,28
10-й	S, см ²	3,14±0,13	2,91±0,12	2,21±0,14*
	V	0,18	0,26	0,48
13-й	S, см ²	2,35±0,23	1,90±0,20	1,39±0,26*
	V	0,58	0,92	1,35
15-й	S, см ²	1,35±0,15	1,24±0,19	0,57±0,16*
	V	1,75	1,94	4,74
	% тварин з рубцями	-	-	20
16-й	S, см ²	0,53±0,12	0,66±0,29	0,10±0,10
	V	6,0	4,53	31,7
	% тварин з рубцями	-	40	60
17-й	S, см ²	0,27±0,09	0,32±0,18	0,02±0,01
	V	13,7	10,4	162,5
	% тварин з рубцями	20	40	80
18-й	S, см ²	0,13±0,06	0,14±0,10	0,0±0,0
	V	27,5	25,07	-
	% тварин з рубцями	40	60	100
19-й	S, см ²	0,06±0,03	0,04±0,04	-
	V	60,8	90,25	-
	% тварин з рубцями	40	80	-
20-й	S, см ²	0,02±0,01	0,0±0,0	-
	V	184,5	-	-
	% тварин з рубцями	60	100	-
21-й	S, см ²	0,0±0,0	-	-
	V	-	-	-
	% тварин з рубцями	100	-	-

Примітки:

- 1) S — площа опікових ран;
- 2) V — швидкість загоєння ран;
- 3) * — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, p<0,05;
- 4) n — кількість тварин у групі.

наміці 2 рази: на 2-й день — розвиток патології та на 10-й день експерименту.

Про інтенсивність білкового обміну у тварин робили висновок за рівнем загального білка та рівнем азотистого метаболіту в крові — сечовини за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом [3]. Для оцінки стану мембранодеструктивних процесів проводили визначення маркерних ферментів цитолізу — АЛАТ і АсАТ у сироватці крові, вміст яких, як відомо з літератури, значно збільшується при некротичних процесах та травмах скелетних м'язів [2, 3]. Біохімічні показники реєстрували в динаміці 3 рази: на 2-й день (розвиток патології), 10-й і 15-й день експерименту. Отримані результати досліджень обробляли за спеціальною програмою Statistica 5,0 for Windows на ПК Pentium 200 за допомогою коефіцієнта Стьюдента (t) [5].

Результати та їх обговорення

Після нанесення опікової травми II ступеня у дослідних щурів утворився щільний струп сіро-бурого кольору з чітко обмеженою зоною некрозу і з вираженими запальними змінами навколишніх тканин. Спостереження за процесом загоєння ран показали, що з 2-го по 10-й дні експерименту площа ран тварин у групах контрольної патології та референт-препарату — мазі "Альгофін" майже не змінювалась, а в групі тварин, яких лікували маззю "Біофлорин", площа ран активно зменшувалась. Починаючи з 10-го дня після нанесення опікової травми, у тварин усіх груп первинний струп почав відділятися. Під струпом відмічались соковиті грануляції. З початком грануляцій активно відбувався процес контракції (стягування рани), про що свідчило зменшення площі опікової рани. На 13-й день досліджень площа ран під впливом мазі "Біофлорин" зменшилась в 1,7 рази в порівнянні з площею ран у групі контрольної патології та в 1,4 рази в порівнянні з площею ран у тварин, яких лікували маззю

Таблиця 2

**Біохімічні показники впливу мазей
на загоєння опікової рани, n=5**

Групи тварин	Біохімічні показники сироватки крові			
	АсАТ, ммоль/ч·л	АлАТ, ммоль/ч·л	Сечовина, ммоль/л	Загальний білок, г/л
Інтактний контроль	0,58±0,03	0,20±0,01	6,32±0,25	82,36±7,08
2-й день експерименту				
Контрольна патологія	0,71±0,03*	0,30±0,06	10,43±1,39*	62,22±3,51*
10-й день експерименту				
Контрольна патологія	0,57±0,05**	0,17±0,02	7,19±2,38	61,14±2,29*
Мазь "Біофлорин"	0,59±0,01**	0,17±0,01**	6,66±0,64	72,01±7,03
Мазь "Альгофін"	0,61±0,02	0,17±0,02	6,98±1,31	63,92±4,60
15-й день експерименту				
Контрольна патологія	0,58±0,03**	0,18±0,01	5,59±0,75	66,69±8,87
Мазь "Біофлорин"	0,55±0,03**	0,18±0,02	3,90±0,47	70,12±5,09
Мазь "Альгофін"	0,55±0,02**	0,17±0,02	5,63±1,55	58,12±5,09*

Примітки:

- 1) * — відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення достовірне по відношенню до 2-го дня експерименту, $p \leq 0,05$;
- 3) n — кількість тварин у групі.

"Альгофін". Паралельно із зменшенням площі ран у тварин відбувалось зростання швидкості загоєння. Починаючи з 15-го дня досліджу швидкість загоєння активно зростала. З даних, наведених у табл. 1, видно, що найбільша швидкість загоєння спостерігалась у групі тварин, яких лікували маззю "Біофлорин". Показники швидкості загоєння в цій групі перевищили контрольну патологію на 15-й день — у 2,7 рази, на 16-й день — у 5,3 рази, а на 17-й день — у 11,9 рази. По відношенню до препарату порівняння швидкість загоєння мазі "Біофлорин" перевищила швидкість загоєння ран, лікованих маззю "Альгофін", на 15-й день — у 2,5 рази, на 16-й день — у 7 разів та на 17-й день — у 15,6 рази.

На 15-й день досліджу в групі тварин, яких лікували маззю "Біофлорин", у 20% шурів спостерігали повне загоєння опікових ран. На 16-й день лікування відсоток тварин з рубцями становив 60%, на 17-й день — 80%, а на 18-й день — 100%. Досліджуванний препарат сприяв скороченню строків загоєння на 3 дні порівняно з групою контрольної пато-

логії та на 2 дні у порівнянні з групою тварин, яких лікували маззю "Альгофін".

Дослідження біохімічних показників у тварин контрольної патології показало, що після відтворення патології відбулося вірогідне до інтактного контролю підвищення рівня маркерного ферменту цитолізу — АсАТ та збільшення рівня ферменту АлАТ (табл. 2), що свідчить про вихід амінотрансфераз у кров'яне русло з ушкоджених при опіковій травмі клітин дерми та епідермісу. Другою причиною гіперферментемії може бути збільшення каталітичної активності цих ферментів як безпосередньо в місці ушкодження, так і при надходженні їх до кров'яного русла. До того ж відомо, що фермент АсАТ у значній кількості міститься не тільки в серцевих м'язах, але й у скелетній мускулатурі [2], а фермент АлАТ у значній кількості міститься в гепатоцитах печінки, на яку при опіковій травмі у зв'язку з інтоксикацією організму продуктами розпаду некротичних тканин збільшується навантаження [3]. На розпад некротичних тканин в організмі тварин також вказує віро-

гідне, порівняно з інтактним контролем, збільшення рівня сечовини — кінцевого продукту розпаду білків та зниження рівня загального білка у сироватці крові тварин на 2-й день, що свідчить про перебіг катаболічних процесів у тварин контрольної патології, пов'язаних з опіковою травмою.

При дослідженні біохімічних показників у сироватці крові тварин контрольної патології на 10-й та 15-й дні експерименту встановлено значне зменшення кількості внутрішньоклітинного ферменту АлАТ та вірогідне зниження рівня АсАТ відносно показника контрольної патології на 2-й день дослідження. Динаміка біохімічних показників при загоєнні ран показала, що в групі контрольної патології відбувалося поступове зниження рівня сечовини та незначне підвищення показників загального білка в сироватці крові тварин на 10-й день експерименту та відновлення вказаних біохімічних показників на 15-й день досліджу, що свідчить на перевагу анаболічних процесів над катаболічними у тварин контрольної патології у ці терміни дослідження.

Лікування маззями також вплинуло на всі виучувані метаболічні показники та сприяло зниженню рівня сечовини, внутрішньоклітинних ферментів АлАТ і АсАТ у сироватці крові відносно контрольної патології на 2-й день. Мазь "Біофлорин" на відміну від мазі "Альгофін" сприяла вірогідному зниженню рівня АсАТ на 10-й та 15-й дні експерименту та вірогідному зниженню рівня АлАТ на 10-й день по відношенню до контрольної патології на 2-й день досліджень. Крім того, лікування досліджуванним препаратом сприяло підвищенню рівня загального білка у сироватці крові тварин (табл. 2). Вказана динаміка біохімічних показників на 10-й та 15-й дні експерименту як у групі контрольної патології, так і в групах тварин, що отримували лікування, свідчить про припинення розпаду некротичних тканин та підвищення синтезу сполучної тканини у ці строки дослідження.

Таблиця 3

Динаміка гематологічних показників на моделі опікової рани у щурів, $n=6$

Групи тварин	Гематологічні показники			
	Час зсідання крові, с	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$
Інтактний контроль	229,67±10,33	103,27±2,72	3,68±0,10	13,33±1,09
2-й день експерименту				
Контрольна патологія	181,67±12,23*	103,27±4,80	3,70±0,19	18,13±1,65*
10-й день експерименту				
Контрольна патологія	177,83±2,82*	108,73±5,39	3,82±0,04	19,04±2,20*
Мазь "Біофлорин"	190,83±11,06	103,33±1,96	3,73±0,13	13,46±1,93***
Мазь "Альгофін"	184,33±9,05	100,77±2,79	3,52±0,08	21,00±1,91*
Групи тварин	Деякі показники лейкоцитарної формули, %			
	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити
Інтактний контроль	5,33±0,49	11,33±0,95	79,67±1,31	0,67±0,33
2-й день експерименту				
Контрольна патологія	7,67±1,05	11,33±0,42	77,83±1,89	0,50±0,34
10-й день експерименту				
Контрольна патологія	6,17±0,95	9,83±1,35	80,33±2,23	0,50±0,34
Мазь "Біофлорин"	6,00±0,86	10,50±0,76	80,00±1,37	0,33±0,21
Мазь "Альгофін"	6,00±0,82	9,33±0,88	81,17±0,65	0,50±0,34

Примітки:

- 1) * — відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення достовірне по відношенню до 2-го дня експерименту, $p \leq 0,05$;
- 3) *** — відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології на 10-й день експерименту, $p \leq 0,05$;
- 4) n — кількість тварин у групі.

Дослідження гематологічних показників виявило, що перебіг ранового процесу у тварин контрольної патології на 2-й день (під патології) після відтворення опіків (табл. 3) супроводжувався деякими змінами: достовірним до інтактного контролю зниженням часу зсідання крові та підвищенням рівня лейкоцитів. У лейкоцитарній формулі вірогідних відмінностей між тваринами інтактної групи та групи контрольної патології не спостерігали. На фоні лейкоцитозу в лейкоцитарній формулі тварин контрольної патології на 2-й день експерименту був підвищений по відношенню до інтактної групи рівень паличкоядерних нейтрофілів, але їх кількість на 10-й день дещо знизилась. На 10-й день експерименту картина крові у тварин групи контрольної патології майже не змінилась, про що свідчило вірогідне по відношенню до інтактного кон-

тролю зменшення часу зсідання крові та підвищення рівня лейкоцитів.

Під впливом мазі "Альгофін" на 10-й день лікування у тварин дещо збільшився час зсідання крові у порівнянні з контрольною патологією на 2-й та 10-й дні досліджень, але цей показник був низьким у порівнянні з даними інтактного контролю. У тварин цієї групи виявлено вірогідне підвищення кількості лейкоцитів по відношенню до інтактного контролю, що вказувало на виразність запального процесу. В лейкоцитарній формулі тварин, яких лікували маззю "Альгофін" вірогідних відмінностей від показників груп інтактного контролю та контрольної патології не встановлено.

Лікування маззю "Біофлорин" сприяло подовженню часу зсідання крові у тварин та вірогідному по відношенню до контрольної патології на 2-й та 10-й дні дослід-

жень зниженню рівня лейкоцитів. Показники лейкоцитарної формули тварин цієї групи знаходились на рівні інтактного контролю.

Отже, отримані дані планіметричних, біохімічних та гематологічних показників на моделі опікової травми показали, що мазь "Біофлорин" виявила лікувальний ефект, який не поступався референт-препарату — мазі "Альгофін", а за впливом на швидкість загоєння та метаболічні процеси перевищила ефект вказаного препарату.

ВИСНОВКИ

1. На моделі асептичної опікової травми у щурів мазь "Біофлорин" за лікувальною дією (планіметричними, гематологічними та біохімічними показниками) виявила перевагу над дією референт-препарату — маззю "Альгофін".

2. Встановлена виразна рано-загоювальна активність мазі "Біофлорин" свідчить про перспек-

тивність подальших клінічних досліджень та можливість використання препарату для прискорення загоєння поверхневих ран шкіри в першій та другій фазах раннього процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анощенко Ю.Д. //Здравоохранение Рос. Федерации. — 1993. — №8. — С. 16-17.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — 2000. — Т. 2. — 463 с.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — М.: Элиста "Джангар", 2001. — 216 с.
4. Мищук И.И., Нагайчук В.И., Гомон Н.Л. //Клин. хирургия. — 1994. — №4. — С. 21-22.
5. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
6. Donati L., Periti P., Andreassi A. et al. //J. Chemother. — 1998. — Vol. 10, №1. — P. 47-57.
7. Edwards-Jones V., Dawson M.M., Childs C. A. //Burns. — 2000. — №4. — P. 323-333.
8. Hart D.W., Wolf S.E., Chinkes D.L. et al. //Ann. Surg. — 2000. — Vol. 232, №4. — P. 455-465.
9. Lad A.R., Alaghebandan R., Nikui R. //Iran Burns. — 2001. — №26. — P. 49-53.
10. Ryan C.M., Schoenfeld D.A., Thorpe W.P. et al. //N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 33, №5. — P. 362-366.
11. Sheridan R.L., Ryan C.M., Yin L.M. et al. //Burns. — 1998. — Vol. 24, №4. — P. 307-311.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.05.2005 р.