

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КЕРАМІДІВ НА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ЗДАТНІСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

М.О.Ляпунов, С.М.Дроговоз, Я.О.Бутко*, А.М.Ляпунова*, М.І.Руденко**

Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції”
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: глюкокортикостероїди; протизапальна здатність; набряк; кераміди

Наведено результати експериментального дослідження впливу керамідів на вираженість протизапальних властивостей глюкокортикостероїдів: мометазону фууроат, бетаметазону дипропіонат, метилпреднізолону ацепонат. Вивчення виразності протизапальної дії комбінації керамідів з глюкокортикостероїдами було проведено в умовах гострого запалення у щурів. Проведені дослідження показали, що нові композиції кремів з різними ГКС та керамідами володіють протизапальними властивостями та здатні пригнічувати активність медіаторів запалення в умовах розвитку запального процесу. На моделях декстранового та аеросильного набряків встановлено, що введення до складу препарату керамідів не знижує протизапальну ефективність глюкокортикостероїдів, оскільки ефективність однокомпонентних кремів з глюкокортикостероїдами та комбінованих кремів з глюкокортикостероїдами та керамідами достовірно не відрізняється.

На теперішній час дерматити є одними з найбільш поширених захворювань шкіри [5, 7, 9, 12]. В дерматологічній практиці для місцевого лікування запальних захворювань шкіри традиційно застосовують топічні глюкокортикостероїди (ГКС) [1, 3, 4, 13]. Незважаючи на постійне удосконалення препаратів цієї групи, спрямоване на підвищення їх ефективності та безпечності, при їх тривалому застосуванні залишається ризик розвитку як системних, так і місцевих побічних ефектів. Одним із проявів місцевих побічних ефектів ГКС є атрофія епідермісу та дерми, що характеризується появою втягнутої, часто зморщеної шкіри світлого кольору, яка схожа на “сигаретний папір” [3, 4, 13]. Нині для уникнення небажаної дії ГКС рекомендують при тривалому застосуванні також використовувати зволожуючі засоби для шкіри

[1, 4, 6, 10, 11]. Враховуючи це, актуальним є створення нових комбінованих топічних ГКС засобів з метою підвищення безпеки місцевої кортикостероїдної терапії.

Виходячи з цього, були створені декілька комбінацій різних ГКС з керамідами, які широко застосовують у косметології як речовини, що допомагають підтримувати м'якість та гладкість шкіри, сприяють відновленню ліпідного балансу та підвищенню бар'єрних функцій епідермісу, завдяки чому зменшується трансдермальне випаровування води та усувається сухість, лущення шкіри та поліпшується її зовнішній вигляд [12].

Метою даної роботи стало вивчення впливу керамідів на протизапальні властивості різних ГКС.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень стали нові комбінації кремів з різними

ГКС та керамідами, технології яких розроблені в ДП “Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції” під керівництвом проф. М.О.Ляпунова (табл. 1).

Вивчення ефективності нових комбінацій кремів проводили за протизапальною дією з використанням різних за етіологією експериментальних моделей запалення: декстранового та аеросильного набряків у щурів.

На моделі декстранового набряку було проведено порівняльний аналіз протизапальної дії мометазону фууроату, бетаметазону дипропіонату, метилпреднізолону ацепонату та їх комбінацій з керамідами. Досліди проводили на 42 щурах вагою 170-210 г. Набряк викликали субплантарним введенням 0,08 мл 3% розчину декстрану на тварину [8]. Тварини були розділені на 7 груп по 6 щурів у кожній: перша група — контрольна патологія; друга — тварини, яких лікували кремом №1, третя — тварини, яких лікували кремом №2, четверта — тварини, яких лікували кремом №3, п'ята — тварини, яких лікували кремом №4, шоста — тварини, яких лікували кремом №5,

М.О.Ляпунов — доктор фармац. наук, професор, головний науковий співробітник Державного підприємства “Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції” (м. Харків)

С.М.Дроговоз — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Склад досліджуваних препаратів

| Серія кремів | Склад |
|--------------|--|
| Крем №1 | Мометазону фуроат, кераміди, емульсійна основа I типу |
| Крем №2 | Мометазону фуроат, емульсійна основа I типу |
| Крем №3 | Бетаметазону дипропіонат, кераміди, емульсійна основа I типу |
| Крем №4 | Бетаметазону дипропіонат, емульсійна основа I типу |
| Крем №5 | Метилпреднізолону ацепонат, кераміди, емульсійна основа I типу |
| Крем №6 | Метилпреднізолону ацепонат, емульсійна основа I типу |

сьома — тварини, яких лікували кремом №6. Креми наносили на лапу тварин за 1 год до ін'єкції декстрану. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи у динаміці через 1, 3, і 5 год після введення декстрану. Об'єм набряку вимірювали за допомогою механічного онкометра А.С.Захаревського. Величину набряку обчислювали за різницею між вихідним і кінцевим розміром лапи в умовних одиницях. Ефективність кремів оцінювали за величиною зменшення набряку лапи у тварин із декстрановим набряком у порівнянні з групою конт-

ролю. Протизапальний ефект досліджуваних препаратів виражали у %. Розрахунок активності проводили за формулою:

$$PE=100\%-100\% \cdot [P_d/P_k]$$

де: P_d — середній приріст набряклої стопи в досліді, у.о.;

P_k — середній приріст набряклої стопи у контролі, у.о.;

PE — протизапальний ефект, %.

Наступним етапом дослідження було вивчення протизапальної дії нових комбінацій кремів на моделі аеросильного набряку. В експерименті було використано 42 білих безпородних шурів вагою

180-220 г. Набряк викликали субплантарним введенням 0,08 мл 2,5% розчину аеросилу на тварину [8]. Шури були розділені на 7 груп по 6 шурів у кожній: перша група — контрольна патологія; друга — тварини, яких лікували кремом №1, третя — тварини, яких лікували кремом №2, четверта — тварини, яких лікували кремом №3, п'ята — тварини, яких лікували кремом №4, шоста — тварини, яких лікували кремом №5, сьома — тварини, яких лікували кремом №6. Креми наносили на лапу тварин за 1 год до ін'єкції аеросилу. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи у динаміці через 1, 5, і 24 години після введення аеросилу. Об'єм набряку вимірювали за допомогою механічного онкометра А.С.Захаревського. Ефективність кремів оцінювали за величиною зменшення набряку лапи у тварин із аеросильним набряком у порівнянні з групою контролю. Протизапальну активність досліджуваних препаратів виражали у %. Розрахунок активності проводили за формулою 1.

Експериментальний матеріал оброблений методами варіативної статистики за допомогою коефіцієнта Стьюдента (t) ($p \leq 0,05$) [2].

Таблиця 2

Протизапальна активність кремів з різними глюкокортикостероїдами та їх комбінацій з керамідами на моделі декстранового набряку у шурів (n = 6)

| Час спостереження | $\Delta Vx \pm Sx, A, \%$ | | |
|---|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 1-а година | 3-я година | 5-а година |
| Контрольна патологія | 31,2±2,9* | 25,7±1,9* | 22,7±1,6* |
| Крем №1 (мометазону фуроат + кераміди) | 20,3±2,1*/** 34,9% | 17,7±1,6*/** 31,1% | 12,7±1,3*/** 44,1% |
| Крем №2 (мометазону фуроат) | 21,2±2,1*/** 32,1% | 18,3±1,5*/** 28,8% | 13,2±1,3*/** 41,9% |
| Крем №3 (бетаметазону дипропіонат + кераміди) | 22,2±1,3*/** 28,9% | 18,2±2,1*/** 29,2% | 12,0±1,5*/** 47,1% |
| Крем №4 (бетаметазону дипропіонат) | 23,2±1,9*/** 25,6% | 15,7±1,6*/** 38,9% | 11,3±1,0*/** 50,1% |
| Крем №5 (метилпреднізолону ацепонат + кераміди) | 22,7±1,9*/** 27,2% | 16,0±2,1*/** 37,7% | 11,0±1,0*/** 51,5% |
| Крем №6 (метилпреднізолону ацепонат) | 23,7±2,1* 24% | 17,0±1,8*/** 33,9% | 10,8±1,0*/** 52,4% |

Примітки:

- 1) * — відхилення достовірне по відношенню до вихідних даних, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
- 3) ΔV — різниця в об'ємі між набряклою лапою та її вихідним розміром, у.о.;
- 4) A — антиексудативна активність, %;
- 5) n — кількість тварин у групі.

Результати та їх обговорення

Результати фармакологічного аналізу протизапальної активності комбінацій мометазону фуроату, бетаметазону дипропіонату та метилпреднізолону ацепонату з керамідами на моделі декстранового та аеросильного набряків у шурів наведені у табл. 2, 3 і на рис. 1, 2.

Аналіз експериментальних даних показав, що протизапальна активність досліджуваних кремів з різними ГКС на моделях декстранового та аеросильного набряків достовірно зменшують набряклість уражених лап експериментальних тварин. Так, на моделі декстранового набряку протизапальна дія однокомпонентних кремів (№2, №4, №6) на 1-шу годину була на рівні 24,0%-32,1%; на 3-тю годину — 28,8-38,9%; на

Антиексудативна активність комбінованих кремів з різними глюкокортикостероїдами та керамідами на моделі аеросильного набряку у щурів (n = 6)

| Час спостереження | $\Delta V \pm S_x$, A, % | | |
|---|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1-а година | 5-а година | 24-а година |
| Контрольна патологія | 16,7±1,0* | 29,7±0,8* | 31,0±0,3* |
| Крем №1 (мометазону фуроат + кераміди) | 10,6±1,1**/*** 36,5% | 18,2±0,7**/*** 38,7% | 17,7±1,0**/*** 42,9% |
| Крем №2 (мометазону фуроат) | 10,0±1,1**/*** 40,1% | 16,2±1,8**/*** 45,5% | 18,3±1,0**/*** 41% |
| Крем №3 (бетаметазону дипропіонат + кераміди) | 9,5±1,0**/*** 43,1% | 15,2±1,5**/*** 48,8% | 13,8±1,6**/*** 55,5% |
| Крем №4 (бетаметазону дипропіонат) | 10,5±1,1**/*** 37,1% | 16,2±1,6**/*** 45,5% | 15,2±1,1**/*** 45,2% |
| Крем №5 (метилпреднізолону ацепонат + кераміди) | 11,2±1,8**/*** 32,9% | 15,0±1,5**/*** 49,5% | 17,8±1,5**/*** 42,6% |
| Крем №6 (метилпреднізолону ацепонат) | 10,2±1,1**/*** 38,9% | 14,3±1,1**/*** 51,9% | 19,8±1,8**/*** 36,1% |

Примітки:

- 1) * — відхилення достовірне по відношенню до вихідних даних, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
- 3) ΔV — різниця в об'ємі між набряклою лапою та її вихідним розміром, у.о.;
- 4) A — антиексудативна активність, %;
- 5) n — кількість тварин у групі.

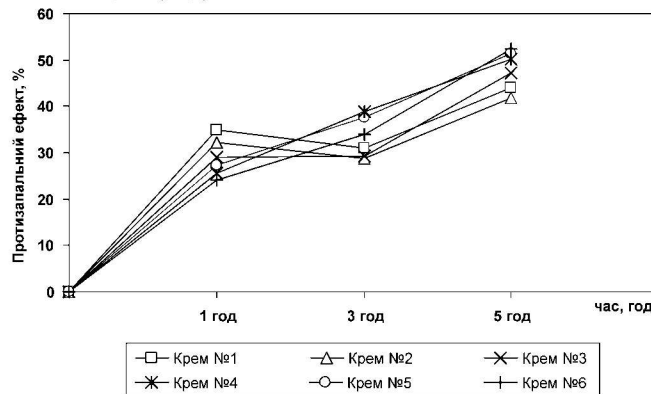


Рис. 1. Динаміка протизапального ефекту кремів з різними ГКС та керамідами при декстрановому запаленні лапи у щурів

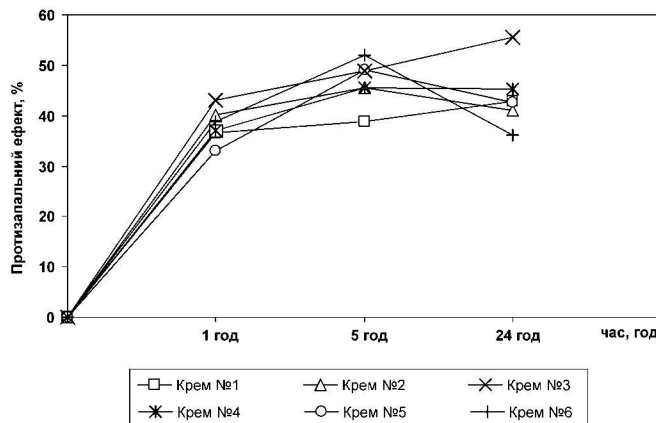


Рис. 2. Динаміка протизапального ефекту кремів з різними ГКС та керамідами при аеросильному запаленні лапи у щурів

Таблиця 3

5-ту годину — 41,9-52,4%. Протизапальна активність комбінованих кремів ГКС з керамідами (№1, №3, №5) на даній моделі складала: на 1-шу годину — 27,2-34,9%, на 3-тю годину — 29,2-37,7%, на 5-ту годину — 44,1-51,5% (табл. 2). Сумарний протизапальний ефект однокомпонентних кремів, розрахований як площа під кривою "час — ПЕ", на моделі декстранового набряку становив: крем №2 — 131,6, крем №4 — 153,5, крем №6 — 144,2, а комбінованих кремів: крем №1 — 141,2, крем №3 — 134,4, крем №5 — 154,1 (рис. 1). Отже, різниця між сумарними ефектами кремів ГКС з керамідами та без керамідів була в межах 7,3-14,7%, що свідчить про відсутність впливу керамідів на протизапальну дію ГКС при декстрановому запаленні лапи у щурів.

На моделі аеросильного набряку протизапальна активність однокомпонентних кремів (№2, №4, №6) складала: на 1-шу годину — 37,1-40,1%, на 5-ту годину — 45,5-51,9%, на 24-ту годину — 36,1%-45,2%. Протизапальна дія комбінованих кремів (№1, №3, №5) була на рівні: на 1-шу годину 32,9-43,1%, на 5-ту годину 38,7-49,5%, на 24-ту годину 42,6%-55,5% (табл. 3). Сумарний протизапальний ефект однокомпонентних кремів на моделі аеросильного набряку становив: крем №2 — 996,8, крем №4 — 1026,9, крем №6 — 1017,6, а комбінованих кремів: крем №1 — 935,4, крем №3 — 1074,7, крем №5 — 1039,8 (рис. 2). Різниця між сумарними ефектами кремів ГКС з керамідами та без керамідів була в межах 2,8-6,6%, що свідчить про відсутність впливу керамідів на протизапальний ефект ГКС в умовах аеросильного запалення.

Таким чином, результати дослідження показали, що на моделях декстранового та аеросильного набряків вірогідних відмінностей між протизапальною активністю мометазону фуроату, бетаметазону дипропіонату, метилпреднізолону ацепонату та їх комбінацій з керамідами встановлено не було.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали, що нові композиції кремів з різними ГКС та керамідами володіють протизапальними властивостями та здатні пригнічувати активність медіаторів запалення в умовах запального процесу.

2. Досліджено, що на моделях декстранового та аеросильного набряків протизапальна дія одно-

компонентних кремів з ГКС вірогідно не відрізняється від лікувальної дії комбінацій з ГКС та керамідами.

3. На моделях гострого запалення доведено, що введення до складу препаратів керамідів не має значного впливу на протизапальні властивості глюкокортикостероїдів, оскільки рівень ефективності однокомпонентних кре-

мів з ГКС та комбінованих кремів з ГКС та керамідами достовірно не відрізняється між собою.

4. Отже, перспективним є подальше вивчення запропонованих комбінацій ГКС з керамідами з метою зменшення місцевої побічної дії ГКС та їх подальшого медичного використання для лікування запальних захворювань шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 460 с.
2. Данилов С.И., Пирятинская В.А. //Рус. мед. журн. — 2000. — №6. — С. 257-260.
3. Дубенский В.В., Бобрик А.В. Основы наружной терапии дерматозов: Метод. указ. — Тверь, 1999. — 19 с.
4. Львов А.Н., Иванов О.Л. //Рос. журн. кожн. и венерол. бол. — 2007. — №3. — С. 17-22.
5. Коржокова Т.П., Степаненко В.И., Сологуб Л.В., Пуришкина О.Д. //Дерматол. и венерол. — 2001. — №3 (13). — С. 3-7.
6. Селицкий Г.Д., Изомерова Н.И. //Вестник дерматол. и венерол. — 2008. — №3. — С. 25-30.
7. Фицпатрик Т. Дерматология: атлас-справочник / Пер. с англ. — М.: Практика, Мак-Грау-Хилл, 1999. — 1044 с.
8. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Медицина, 2005. — С. 695-709.
9. Altemeyr P. Wound Healing and Skin Physiology. — Berlin: Spriger, 1995. — 717 p.
10. Evans D., Land L. //Br. J. Plast. Surg. — 2001. — Vol. 54, №8. — P. 238-242.
11. Paul C., Graber M., Stuetz A. //Expert. Opin. Invest. Drugs. — 2000. — Vol. 69, №9. — P. 69-77.
12. Radin N. //Biochem J. — 2003. — Vol. 371, №2. — P. 243-56.
13. Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q. et al. //J. Invest. Dermatol. — 2003. — Vol. 120, №8. — P. 456-464.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 17.03.2011 р.