

І.В. Кучинська

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МАЗІ З ЛІПОФІЛЬНИМ КОМПЛЕКСОМ КОРИ ОСИКИ
ПРИ КОНТАКТНОМУ ДЕРМАТИТІ У ЩУРІВ***Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Ключові слова: алергічний контактний дерматит, ліпофільний комплекс кори осики, кислотно-лужний стан, окисно-відновні потенціали.

Ключевые слова: аллергический контактный дерматит, липофильный комплекс коры осины, кислотное-основное состояние, окислительно-восстановительные потенциалы.

Key words: allergic contact dermatitis, lipophile complex from bark aspen, acidic-alkaline condition, oxidation-reduction potentials.

Вивчалась протизапальна дія мазі «Тремулін» (містить ліпофільний комплекс кори осики) та її ефективність при контактному дерматиті. На моделі алергічного контактного дерматиту у щурів показано, що застосування досліджуваної мазі сприяє скороченню термінів одужання тварин, нормалізації кислотно-лужного стану шкіри та підвищенню рівня окисно-відновних потенціалів.

Изучалось противовоспалительное действие мази «Тремулин» (содержит липофильный комплекс коры осины) и ее эффективность при контактном дерматите. На модели аллергического контактного дерматита у крыс показано, что применение исследуемой мази способствует сокращению сроков выздоровления животных, нормализации кислотно-основного состояния кожи и повышению величины окислительно-восстановительных потенциалов.

Has been studied anti-inflammatory effect of ointment "Tremulin" (with lipophile complex from bark aspen) and its effectiveness on contact dermatitis. As a result of experiment on model of allergic contact dermatitis at rats it's established, that ointment can improve therapeutic effect (initial parameters of an integument were restored), normalizes processes of the acidic-alkaline condition of leather and increase of value oxidation-reduction potentials.

Алергічний контактний дерматит (АКД) є реакцією гіперчутливості сповільненого типу на хімічні речовини, що контактують зі шкірою [1]. Перебіг протікання дерматозів визначає ступінь та пролонгованість процесів, що призводять до пошкодження мембран. Мембранодеструкція обумовлена ураженням ліпідів, задіяних в процесах перекисного окислення [2].

У теперішній час лікування АКД здійснюється комплексно, з обов'язковим застосуванням мазей, кремів, гелів. Але потрібно зазначити, що при їх використанні мають місце побічні явища та ускладнення [3].

З огляду на вищевказане, привертають увагу фахівців препарати рослинного походження, що знаходять широке застосування на ринку лікарських засобів. Широкий спектр дії цих препаратів посилюється багатоконпонентністю складу біологічно активних речовин та одночасною присутністю сполук різної природи. М'яка терапевтична дія, мала токсичність та низький рівень виникнення побічних явищ, економічна доступність – це тільки деякі з переваг препаратів на основі рослинної сировини [4, 5].

На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора Ковальова В.М. отриманий ліпофільний комплекс кори осики, на основі якого на кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом професора Дмитрієвського Д.І. розроблена м'яка лікарська форма – мазь даного комплексу з робочою назвою «Тремулін».

Populus tremula L. (тополя тремтяча або осика) родини вербові (Salicaceae Mirb) – відома рослина, досить поширена в Україні – використовується в народній медицині як протизапальний, антимікробний засіб з репаративною дією [6]. Застосовують кору, листя та бруньки осики, що містять

комплекс біологічно активних речовин: фенольні глікозиди, дубильні речовини, органічні кислоти, жирні кислоти, тритерпеноїди, флаваноїди, каротиноїди, токоферолі [7, 8].

Доклінічне вивчення фармакологічної активності мазі «Тремулін», головним діючим компонентом якої є ліпофільний комплекс кори осики, дозволило встановити наявність вираженої протизапальної, репаративної та антимікробної дії [9, 10, 11].

МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ стало вивчення механізмів протизапальної дії та ефективності при контактному дерматиті мазі з ліпофільним комплексом кори осики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент проводився на білих нелінійних щурах різної статі масою 180-200 г. АКД моделювали шляхом дворазових аплікацій 0,1 мл 5% спиртового розчину 2,4-динітрохлорбензолу (ДНХБ) на попередньо депільовані ділянки шкіри бокової поверхні тіла експериментальних тварин [12]. Динаміку рН та окисно-відновні потенціали шкіри визначали за методом С.В. Федоровича [13].

Критеріями ефективності дії мазі з ліпофільним комплексом кори осики були клінічні ознаки захворювання: загальний вигляд та поведінка тварин, динаміка перебігу, ступінь гіперемії ураженої ділянки, злущування та відторгнення некротизованих осередків, нормалізація локальної температури, а також динаміка гістоморфологічних змін шкіри хворих щурів при застосуванні та без лікування маззю з ліпофільним комплексом кори осики.

Шкіру інтактних та експериментальних тварин подрібнювали через 48 годин після другої аплікації, через 1, 3 та 7 діб лікування досліджуваною маззю.

Динаміка температурної реакції шурів при контактному дерматиті, ($M \pm m$; $n=10$)

Групи тварин (щури)	Термін дослідження					
	Вихідні дані	1 доба (24 години після 2-ї аплікації)	3 доба	5 доба	7 доба	13 доба
Інтактні	34,0±0,1	34,0±0,1	34,0±0,1	33,8±0,1	33,8±0,1	34,0±0,1
Неліковані (контроль)	33,9±0,1	34,5±0,1	34,6±0,1	34,5±0,1	34,4±0,1	34,2±0,1
Ліковані мазю «Тремулін»	34,0±0,1	34,6±0,1	34,4±0,1	34,2±0,1	34,0±0,1	34,0±0,1
Ліковані димедроловою мазю, 0,5%	34,0±0,1	34,4±0,1	34,4±0,1	34,1±0,1	34,1±0,1	34,0±0,1

Примітки: $p \leq 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Шматочки шкіри фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи забарвлювали гематоксин-еозином за Ван-Гізеном та основним коричневим за М.Г. Шубичем.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням показників: середнього значення (M), стандартного відхилення (σ), похибки середнього (m), достовірності відмінностей між групами порівняння з врахуванням критерію Ст'юдента (t), рівня значимості (α), довірчого інтервалу (p); відмінності вважали достовірними при $p \leq 0,05$ [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування клінічно та гістологічно було констатовано наявність контактного дерматиту в експериментальних групах тварин.

Після другої аплікації 0,1 мл 2,5% спиртового розчину ДНХБ шкіра тварин була гіперемійована, набрякла, місцями спостерігалися масивні серозно-гнійні корки, локальна температура шкіри підвищувалась у середньому на 0,2-0,3°C (табл. 1). Мікроскопічно були виявлені різко виражені деструктивні зміни епідермісу аж до некрозу. Між епідермісом та власне шкірою наявна лімфо-лейкоцитарна інфільтрація, набряк дерми, у власне шкірі – велика кількість кровоносних судин зі значною периваскулярною лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією, макрофагами та активними фібробластами.

Під час лікування мазю з ліпофільним комплексом кори осики було встановлено, що вже на 1 добу лікування зменшився набряк тканин шкіри. На 3 добу повністю зникла гіперемія шкіри, нормалізувалася місцева температура, почали зменшуватися некротизовані осередки. Мікроскопічно на фоні вираженого запального процесу був відмічений початок регенерації епідермісу під струпом.

У шкірі щурів, що не отримували лікування, на 7 добу дерма продовжувала бути набряклого, колагенові волокна розпушені, визначалася велика кількість екстравазатів,

дифузна інфільтрація лімфоїдними та гістоцитарними клітинами з наявністю еозинофілів та фібробластів. Над поверхнею епідермісу були відмічені серозно-гнійні корки, роговий шар був відсутній, зернистий шар у стані деструкції: ядра його зруйновані, межі між клітинами не визначаються, місцями наявний гіпергранулоз.

Разом з тим, у ці ж терміни, на фоні лікування мазю з ліпофільним комплексом кори осики спостерігали практично повне одужання тварин. Зовнішньо шкіра не відрізнялася від шкіри інтактних щурів, зникли серозно-гнійні корки, злущування. Шкіра набула звичайного кольору. Мікроскопічно епідерміс мав нормальну товщину, роговий та зернистий шари – без особливостей. У дермі видно волосся та волосяні фолікули, переважно у нормальному стані. В сосочковому та підсосочковому шарах судини розширені, але менше, ніж у тварин контрольної групи. Інфільтрація виражена незначно, межа базального шару чітка, зруйнованих тучних клітин не виявлено. Ознаки одужання тварин без лікування відмічені на 13 добу дослідження, при використанні 0,5% димедролової мазі (референс-препарат) – на 9 добу.

Аналіз результатів свідчить про те, що мазь з ліпофільним комплексом кори осики ефективна при контактному дерматиті. При її використанні терміни одужання тварин зменшуються на 4-5 діб порівняно з групою лікованих щурів та на 2 доби порівняно з щурами, яких лікували 0,5% димедроловою мазю. Враховуючи відсутність повної нормалізації гістоморфологічної структури шкіри при очевидному одужанні, доцільно продовжувати нанесення мазі ще протягом 1-2 діб після клінічного одужання.

Протягом лікування дерматиту також досліджували динаміку рН та окисно-відновних потенціалів шкіри (табл. 2).

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про те, що при контактному дерматиті спостерігається значне зрушення рН шкіри в бік лугу [1, 3]: рН шкіри у нелікованих тварин $6,12 \pm 0,02$, в 1 добу розвитку патології – $7,22 \pm 0,02$, на 5 добу – $7,03 \pm 0,05$ ($p \leq 0,05$). Зміни показників

Кислотно-лужний стан та окислювально-відновні потенціали шкіри щурів при лікуванні маззю з ліпофільним комплексом кори осики, ($M \pm m$; $n=45$)

Показники	Вихідні дані	Термін дослідження, доба		
		1	3	5
Інтактні тварини				
Кислотно-лужний стан	6,12±0,02	6,12±0,02	6,12±0,04	6,12±0,02
Окисно-відновні потенціали, мВ	183,67±3,89	282,51±3,92	285,58±3,72	284,48±3,81
Неліковані тварини (контроль)				
Кислотно-лужний стан	6,12±0,02	7,22±0,02	7,13±0,10	7,03±0,05
Окисно-відновні потенціали, мВ	289,50±2,10	216,01±4,91	228,22±4,53	231,27±2,40
Тварини, ліковані маззю з ліпофільним комплексом кори осики				
Кислотно-лужний стан	6,13±0,06*	7,22±0,08*	6,03±0,11*	6,13±0,11*
Окисно-відновні потенціали, мВ	287,65±3,78*	214,10±4,33*	232,66±3,66*	285,33±3,27*

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$; n – кількість тварин у групі.

корелюють зі змінами окисно-відновних потенціалів шкіри. Останні зменшилися на 3 та 5 добу дерматиту (при 289,50±2,10 мВ в контролі та 231,27±2,40 мВ на 5 добу захворювання, $p \leq 0,05$). На такому ж рівні вони утримувались протягом всього періоду спостереження.

Таким чином встановлено, що мазь з ліпофільним комплексом кори осики сприяє нормалізації кислотно-лужного стану шкіри і підвищує показники окисно-відновних потенціалів. Вже на 3 добу лікування маззю рН шкіри становила 6,03±0,11 порівняно з 7,22±0,08 в 1 добу розвитку дерматиту ($p \leq 0,05$). Окисно-відновні потенціали на «вершині» розвитку клінічної картини захворювання становили 214,10±4,33 мВ ($p \leq 0,05$), після 3 діб лікування маззю з ліпофільним комплексом кори осики піднялися до 232,66±3,66 мВ, через 5 діб – визначалися на рівні 285,33±3,27 мВ ($p \leq 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Мазь з ліпофільним комплексом кори осики чинить значну протизапальну дію на моделі контактного дерматиту, скорочуючи терміни одужання тварин на 4-5 діб порівняно з контрольною групою щурів та на 2 доби порівняно з референс-препаратом.

2. Використання мазі з ліпофільним комплексом кори осики при контактному дерматиті сприяє нормалізації кислотно-лужного стану шкіри та підвищенню значень окисно-відновних потенціалів.

ЛІТЕРАТУРА

- Кулага В.В., Романенко И.М. Аллергические заболевания кожи. К.: Здоровье, 1997.
- Коган А.Х., Кудрин А.Н., Николова С.М. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М., 1986.
- Бутов Ю.С., Тарасова М.В., Родина Ю.А. Антигистаминная

терапия – основа современного лечения аллергодерматозов // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2006. – №4. – С. 46-57.

4. Юрьев К.Л. Новый противовоспалительный фитопрепарат ассаликс: «назад в будущее» // Український медичний часопис. – 2005. - №4(48). – С.113- 131.

5. Энциклопедия лекарств (Регистр лекарственных средств). М.: ООО «РЛС-2005», 2005. – 1600с.

6. Бородіна Н.В., Ковальов В.М. Вивчення ліпофільної фракції листя Populus alba L. // Матеріали Всеукраїнського наук.-практ. семінару «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованої дії» - Х.: Вид-во НФаУ, 2004. – С. 282-286.

7. Бородіна Н.В., Ковальов В.М., Ковальов С.В., Рудник А.М. Біологічно активні речовини роду Populus L. (огляд) // Фармаком. – 2006.– №1-2. – С. 110-119.

8. Волковой В.А., Кучинська І.В., Сілаєв А.О., Альхуссейн В.В. Вивчення протимікробної активності нової мазі з кори осики // Матеріали XXV Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Лекарства - человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств»: Тезисы докладов. – Харьков, 2008. – С. 33-34.

9. Граценкова О.Г., Кучинська І.В., Волковой В.А. Вивчення репаративної дії нової мазі ліпофільного комплексу з кори осики // Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів»: Тези доповідей. – Харків, 2009. – С. 215.

10. Кучинська І.В., Волковой В.А., Альхуссейн В.В., Рудник А.М. Протизапальна дія мазі з кори осики // Всеукраїнський конгрес «Сьогодення та майбутнє фармації»: Тези доповідей. – Харків, 2008. – С. 407.

11. Залкан П.М., Иевлева Е.А. Экспериментальная модель аллергического дерматита. // В кн. Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. – М.,– 1965. – 106 с.

12. Федорович С.В. К методике определения рН поверхности кожи // Вестн. дерматол. и венерол. – 1983. – №3. – С. 74-76.

13. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). – за редакцією: член. кор. АМП О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. - 528с.

Відомості про автора:

Кучинська Ірина Вікторівна, аспірант каф. біології, фізіології та анатомії людини, НФаУ, м.Харків.

Адреса для листування:

03150, м. Київ, вул. Ульянових, 15, кв. 46
тел.: (044) 529-35-95, (067) 244-00-64, e-mail: midnight.12@mail.ru