

містить метилурацил і НЧС. Через 2 години, 4 години і на 3-ю добу тварин виводили з експерименту, після чого забирали фрагменти тканини. Аналіз морфологічних змін виявив, що в групах з корекцією найбільш ефективним виявилось застосування мазі метилурацила з НЧС, що проявлялося слабо вираженими альтеративними змінами, зменшенням лейкоцитарної інфільтрації і меншою часткою осередкового пошкодження сполучнотканинних волокон

Ключові слова: ультрафіолетове опромінення, шкіра, метилурацил, наночастинки срібла

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE GUINEA PIGS SKIN IN THE ERYTHEMIC PERIOD AFTER LOCAL UV-IRRADIATION WITH THE USE OF METHYLURACYLUM OINTMENT WITH THE INCLUSION OF SILVER NANOPARTICLES

Zvyagintseva T.V., Mironchenko S.I., Naumova O.V.

The research was aimed to study the morphological features of the guinea pigs skin in erythematous terms after local

ultraviolet irradiation (UFR) and when correcting them with methyluracil ointment containing silver nanoparticles (NP). The investigation was performed on albino guinea pigs. Animals were divided into 3 groups: the 1st — control, without treatment (UFR); the 2nd — UFO + methyluracil ointment 10 %; the 3rd — UFR + ointment containing methyluracil and NP. After 2 hours, 4 hours and on 3rd day, the animals were withdrawn from the experiment and then tissue fragments were taken. The analysis of morphological changes revealed that in the correction groups the most effective was the use of the methyluracil ointment with NP, which was manifested by poorly expressed alterative changes, a decrease in leukocyte infiltration, and a smaller share of focal damage of connective tissue fibers.

Key words: ultraviolet irradiation, skin, methyluracil, silver nanoparticles

*Впервые поступила в редакцию 02.09.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.015.12: 616-002: 615.032

ЗАЛЕЖНІСТЬ ДОЗА-ЕФЕКТ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ ІБУПРОФЕНУ

¹Пристапа Б.В., ¹Гайзель М.В., ^{1,2}Кравченко І.А.

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Україна

²Одеський національний політехнічний університет, Україна

e-mail: bodernet@meta.ua

Була встановлена залежність доза-ефект етилового естеру ібупрофену на моделі каррагінанового запалення. Запальний процес викликали методом субплантарного введення 0,2 мл 0,2 % розчину каррагінану в задню кінцівку дослідних щурів. Після розвитку запалення проводили лікування маззю, яка містила етиловий естер ібупрофену в концентраціях: 5 %, 2,5 %, 1 % та 0,5 %.

Ключові слова: запалення, проліки, естери ібупрофену, НПЗС, ібупрофен, етиловий естер, доза-ефект, каррагінан.

Вступ

Переважає більшість захворювань включають в себе загальні патологічні

процеси, серед яких, найбільш відомим являється запалення [1], яке проявляється підвищенням температури, лейкоци-

тозом, порушенням усіх видів обміну речовин, а також гіпопротеїнемією.

До препаратів які активно використовуються для лікування запального процесу відносять нестероїдні протизапальні засоби (НПЗС), серед яких найбільш відомим є ібупрофен. Ібупрофен має велику кількість можливих побічних ефектів організму, до яких відноситься подразнювальна дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок та інші. Місцеве його застосування у вигляді м'якої лікарської форми потребує частого нанесення на шкіру (3-4 рази на день) [2], тому актуальним є створення похідних на основі ібупрофену, яким було б притаманно збільшення часу утримання активної молекули в організмі як за рахунок збільшення ліпофільності, так і за рахунок повільного гідролізу, який призводить до пролонгованості дії [3].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є розроблення методів хімічної модифікації молекули ібупрофену в результаті якої можливим було б отримати більш активні аналоги. Одними з таких лікарських форм є проліки. Найбільш широко поширеним зв'язком для створення проліків є естерний [4].

Метою роботи було встановлення залежності «доза-ефект» для етилового естеру ібупрофену на каррагінановій моделі запалення.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі фармацевтичної хімії ОНУ імені Мечникова було синтезовано етиловий естер ібупрофену.

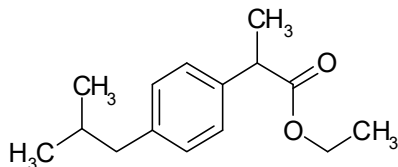


Рис. 1. Молекулярна структура етилового естеру ібупрофену

Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар, масою 150-210 г, отриманих

з віварію Одеського національного медичного університету. Тварини утримувалися на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі в умовах віварію. Експериментальні дослідження проводились відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України та комісії з біоетики ОНУ імені І.І.Мечникова МОН України (протокол №2 від 14 квітня 2009 р).

Гостру запальну реакцію викликали методом субплантарного введення 0,2 мл 0,2 % розчину каррагінану [5] в задню кінцівку дослідних щурів. Після розвитку запального процесу проводили лікування щурів шляхом трансдермального введення етилового естеру ібупрофену (рис 1) маззю, яка містила естер в різних концентраціях — 5 %, 2,5 %, 1 % та 0,5 %. До складу гідрофільної основи входить ПЕГ– 1500: ПЕО–400: 1,2–пропіленгліколь, у співвідношенні 4: 2: 3, відповідно. Основа не викликає алергічних проявів та не має протипоказань до застосування [6]. Оцінку результатів експериментального дослідження проводили на підставі динаміки зміни товщини та об'єму ураженої кінцівки (товщину визначали електронним штангенциркулем, а об'єм — методом волюметрії). Статистичні показники обчислювали за допомогою програмного пакету Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення.

Вивчення залежності дози-ефект на моделі каррагінанового запалення показало, що у груп дослідних тварин, де використовували етиловий естер ібупрофену для лікування запального процесу, спостерігається значне зменшення показників товщини (рис. 2А) та об'єму (рис. 2Б) осередку запалення, це свідчить про те, що даний естер ібупрофену має значну протизапальну активність.

Показано, що у контрольній групі де лікування не проводилось, розвиток товщини уражених кінцівок значно перевищував показники розвитку набряку у груп тварин, яких лікували, та досяг свого максимального значення вже на 4-й

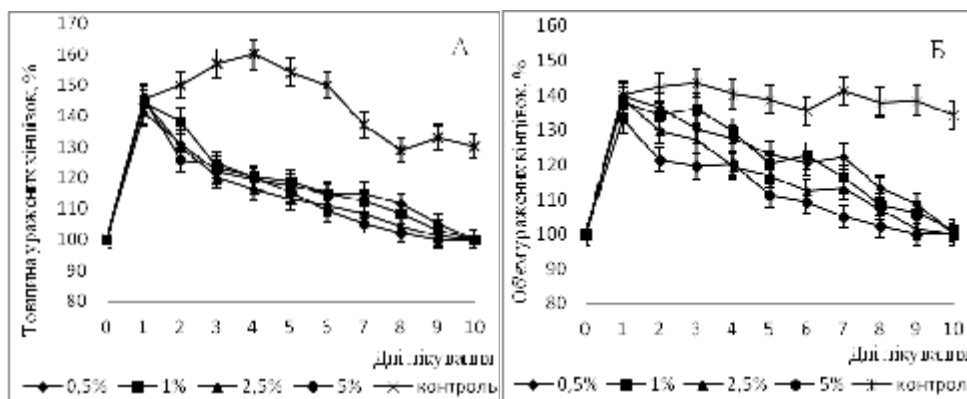


Рис. 2. Протизапальна активність етилового естеру ібупрофену на моделі каррагінанового запалення залежно від концентрації ($M \pm m$) ($n = 5$)
 А — товщина ураженої кінцівки, Б — об'єм ураженої кінцівки

день експерименту. Показано, що на тлі використання етилового естеру ібупрофену різної концентрації, показники товщини уражених кінцівок достовірно не відрізнялись один від одного та досягають меж фізіологічної норми вже на 9-й день експерименту.

На рис 2 Б. відмічено, що у груп шурів де використовували етиловий естер в концентрації 5 % та 2,5 % динаміка зменшення об'єму осередку запалення демонструє дещо кращу тенденцію, ніж у груп де лікували естером ібупрофену, концентрація якого становила 0,5 % та 1 %, відповідно, але дана перевага була не значною та становила в середньому 10 %. На 10-й день лікування показники товщини та об'єму уражених кінцівок у тварин, яких лікували етиловим естером ібупрофену, досягли інтактних показників, тоді як група тварин, де не проводили лікування, перевищувала початкові результати на 30-35 %. Доведено, що мазь етилового естеру ібупрофену має значну протизапальну активність на моделі каррагінанового запалення та діє в великому діапазоні концентрацій — 0,5-5 %.

Висновки:

Таким чином, посилаючись на результати показників осередку запалення на каррагінановій моделі, можна стверджувати, що використання трансдермального введення етилового естеру

ібупрофену демонструє високу протизапальну активність в широкому діапазоні концентрацій. Це свідчить про те, що для досягнення бажаної фармакологічної відповіді організму на процес запалення, доцільно використовувати саме 0,5 % мазь естеру ібупрофену, яка майже не поступається за своєю ефективністю 5 % мазі. Такий феномен можливо пояснити тим, що при трансдермальному введенні кількість активної речовини, яка проникла крізь шкіряний бар'єр обмежена проникністю рогового шару та вивільненням активної речовини з шкіряного депо.

Література

1. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии // Интенсивная терапия. 2006. — Т.3, №1. — С.5-8.
2. Rainsford K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen // Inflammopharmacology. 2011, Dec; 19 (6): 293-297. PubMed PMID: 22120888
3. Насонов Е. Л. Применение НПВП: терапевтические аспекты / Е. Л. Насонов. РМЖ, -2003, т 10, №4, 212 с.
4. Головенко Н.Я., Кравченко И.А. Биохимическая фармакология пролекарств. — Одесса: Экология, 2007. — 358 с.
5. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol. — 2003. — V. 225. — P. 121.
6. И. А.Кравченко, А. С. Андронати, В. Б. Ларионов. Физико-химические основы

усиления трансдермального введения лекарственных препаратов, «Астропринт». Одесса (2002). 27 с.

References

1. Rudnov V.A. From local inflammation to the system: access to new concepts of the pathogenesis of critical conditions and prospects therapy // Intensive therapy. 2006 — Т 3, №1. — S.5-8.
2. Rainsford K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen // Inflammopharmacology. 2011, Dec; 19 (6): 293-297. PubMed PMID: 22120888
3. Nasonov EL The use of NSAIDs: therapeutic aspects / EL Nasonov. Breast cancer, - 2003, t 10, №4, 212.
4. Golovenko N.Y. Biochemical Pharmacology prodrugs / NY Golovenko, IA Kravchenko. — Odessa: Ekologiya. — 2007. — 358 p.
5. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol. — 2003. — V. 225. — P. 121.
6. I.A. Kravchenko, S.A. Andronati, V.B. Larionov, Physico-chemical basis of strengthening the transdermal delivery of drugs, "Astroprint" Odessa (2002), p.-27.

Резюме

ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ ПРИ ИСЛЕДОВАНИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ИБУПРОФЕНА

Приступа Б.В., Гайзель М.В., Кравченко И.А.

Была установлена зависимость доза-эффект сложного этилового эфира ибупрофена на модели каррагинанового воспаления. Воспалительный процесс вызывали методом субплантарного введения 0,2 мл 0,2 % раствора каррагина на в заднюю конечность лабораторных животных (крыс). После развития воспалительного процесса проводили лечение мазью, которая содержала сложный эфир ибупрофена в различных концентрациях — 5 %, 2,5 %, 1 % и 0,5 %.

Ключевые слова: воспаление, пролекарства, сложные эфиры ибупрофена, НПВС, ибупрофен, доза-эффект, каррагинан.

Summary

DEPENDING DOSE-EFFECT ETHYL ESTER OF IBUPROFEN IN THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Pristupa B.V., Gayzel M.V., Kravchenko I.A.

The inflammation is a protective reaction of the organism to the damaging agent. The ibuprofen has anti-inflammatory, antipyretic and anti-edema effect. The ibuprofen has side effects also. We were determined the dose-effect of ethyl ester of ibuprofen in carrageenan model of the inflammation after transdermal delivery. The inflammatory process was caused by the injection of 0.2 ml of 0.2 % carrageenan solution in hind limbs of experimental rats. Inflamed limbs were treated with ointment, containing ethyl ester of ibuprofen in different concentrations — 5 %, 2.5 %, 1 % and 0.5 %. The dynamics of change of the inflammatory process was determined by measuring the thickness and volume of the affected limbs. Was shown, that the anti-inflammatory activity ethyl ester of ibuprofen not dependent from the concentration and can be used the 0.5 % ointment of ibuprofen ester, which effect equal by their effectiveness of the 5 % ointment. The ethyl ester of ibuprofen reduces the thickness and volume of the inflammation limbs in animals and has high anti-inflammatory activity.

Keywords: ethyl ester of ibuprofen, anti-inflammatory activity, carrageenan, inflammation, prodrugs.

*Впервые поступила в редакцию 12.09.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*