

УДК 615.454.1:616-001.4:-001.17:616-003.9:616-08:612.398.193:665.327.2|.3

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.126>

Н. М. Кононенко, А. М. Шейхали

*Національний фармацевтичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ ДЕРМАЛІПОІН НА ПРОНИКНІСТЬ СУДИННОЇ СТІНКИ

**Актуальність.** Проблема лікування ран, зокрема опікових, залишається актуальною в сучасній медицині. На теперішній час в арсеналі лікарів є великий вибір лікарських препаратів для лікування ранового процесу, однак жоден з них не є універсальним, а їх ефекти далекі від оптимальних. Це зумовлює необхідність пошуку і розробки нових лікарських препаратів для фармакотерапії ранового процесу.

**Мета** роботи полягала у вивченні капіляророзміцнювальної активності нового крему на моделі підвищеної проникності судин черевної стінки у щурів, викликаній різними флогогенами.

**Матеріали та методи.** З метою поглибленого вивчення впливу крему на ексудативний компонент запальної реакції проводили експерименти з визначення його впливу на проникність судин черевної стінки, підвищення якої викликали введенням розчинів гістаміну, формаліну, карагеніну, яєчного білка. За різницею в часі профарбовування папул після введення барвника робили висновок про вплив крему на судинну проникність.

**Результати та їх обговорення.** Встановлена наявність у нового комбінованого крему судиностабілізуючої дії за рахунок стабілізації мембрани клітин та пригнічення активності медіаторів запалення, що утворюються внаслідок цикло- та ліпооксигеназного метаболізму арахідонової кислоти та завдяки цьому знижувати проникність судинної стінки, що є важливою складовою фармакодинаміки досліджуваного фармакологічного препарату як засоба, який пропонується при запально-деструктивних процесах.

**Висновки.** Здатність досліджуваного крему зменшувати судинну проникність при введенні різноманітних флогогенних речовин свідчить про багатоконцентну протизапальну дію, пов'язану з антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями діючих речовин крему.

**Ключові слова:** *рани; запалення; капіляророзміцнювальна активність; крем*

**N. Kononenko, A. Sheikhali**

### Investigation of new combined cream Dermalipoin effect on the vascular wall permeability

**Topicality.** The problem of treating wounds, including burns, remains relevant in modern medicine. For today in the arsenal of doctors there is a wide choice of medicines for treatment of wound process, however none of them is universal, and their effects are far from optimal. This makes it necessary to search for and develop new drugs for pharmacotherapy of the wound process.

**Aim.** To study the capillary-firming activity of new cream on the model of increased permeability of the vessels of the abdominal wall in rats caused by various phlogogens.

**Materials and methods.** With the purpose of in-depth study of the effect of the cream on the exudative component of the inflammatory reaction, experiments were conducted to determine its effect on the permeability of the vessels of the abdominal wall, which was caused by the administration of solutions of histamine, formalin, carrageenan, egg protein. By the difference in time of staining of the papules, after the introduction of the dye, the conclusion was made about the effect of the cream on vascular permeability.

**Results and discussion.** The presence of new vascular stabilizing action in the new combined cream has been established due to the stabilization of the cell membranes and suppression of the activity of the inflammatory mediators that are formed as a result of cyclo- and lipoxygenase metabolism of arachidonic acid and, thereby, reduce the permeability of the vascular wall, which is an important component of the pharmacodynamics of the investigational pharmacological preparation, which is proposed for inflammatory-destructive processes.

**Conclusions.** The ability of the test cream to reduce vascular permeability when introducing various phlogogenic substances indicates a multicomponent anti-inflammatory effect, which is associated with the antioxidant and membrane-stabilizing properties of the active substances of the cream.

**Key words:** *wounds; inflammations; capillary-strengthening activity; cream*

**Н. Н. Кононенко, А. М. Шейхали**

### Исследование влияния нового комбинированного крема Дермалипоин на проницаемость сосудистой стенки

**Актуальность.** Проблема лечения ран, в том числе ожоговых, остается актуальной в современной медицине. На сегодняшний день в арсенале врачей есть большой выбор лекарственных препаратов для лечения ранового процесса, однако ни один из них не является универсальным, а их эффекты далеки от оптимальных. Это обуславливает необходимость поиска и разработки новых лекарственных препаратов для фармакотерапии ранового процесса.

**Цель работы** заключалась в изучении капилляроукрепляющей активности нового крема на модели повышенной проницаемости сосудов брюшной стенки у крыс, вызванной различными флогогенами.

**Матеріали і методи.** С целью углубленного изучения влияния крема на экссудативный компонент воспалительной реакции проводили эксперименты по определению его влияния на проницаемость сосудов брюшной стенки, повышение которой вызывали введением растворов гистамина, формалина, карагенина, яичного белка. По разнице во времени окрашивания папул после введения красителя делали вывод о влиянии крема на сосудистую проницаемость.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено наличие у нового комбинированного крема сосудистостабилизирующего действия за счет стабилизации мембраны клеток и подавления активности медиаторов воспаления, которые образуются в результате цикло- и липооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты и благодаря этому снижать проницаемость сосудистой стенки, что является важной составляющей фармакодинамики исследуемого фармакологического препарата как средства, который предлагается при воспалительно-деструктивных процессах.

**Выводы.** Способность исследуемого крема уменьшать сосудистую проницаемость при введении различных флогогенных веществ свидетельствует о многокомпонентном противовоспалительном действии, которое связано с антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами действующих веществ крема.

**Ключевые слова:** раны; воспаление; капилляроукрепляющая активность; крем

## ВСТУП

Проблема раціональної місцевої терапії захворювань шкіри є однією з актуальних у дерматології. Впродовж кількох десятиліть як вітчизняними, так і закордонними дослідниками інтенсивно вивчаються питання патогенезу ранового загоєння гострих і хронічних ран. Установлено, зокрема, що всі без винятку рани загоюються через запалення, а переважна більшість ран, якщо вони не піддавалися хірургічній обробці, – через нагноєння. Гостра фаза запалення характеризується змінами з боку судинного русла та розвитком екссудативної реакції [1]. Підвищення проникності стінок кровоносних судин призводить до виходу рідкої частини та клітин крові, клітинної інфільтрації та набряку оточуючих тканин [1]. Набряк тканин супроводжується розвитком ацидозу, гіпоксії, а також призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів, що зумовлює вторинну деструкцію тканин у вогнищі запалення [2]. Багато аспектів загоєння ускладнених ран людини ще мало з'ясовані: механізми гальмування росту і дозрівання грануляційної тканини, диференціювання сполучнотканинних клітин, взаємовідносин між запаленням, регенерацією та фіброзом в ускладнених ранах.

Традиційні засоби та методи лікування ускладнених ран часто малоефективні та не завжди попереджують розвиток різних ускладнень. На теперішній час в арсеналі лікарів є великий вибір лікарських препаратів для лікування ранового процесу, однак жоден з них не є універсальним, а їх ефекти далекі від оптимальних [3, 4]. Це зумовлює необхідність пошуку і розробки нових лікарських препаратів для фармакотерапії ранового процесу.

У Національному фармацевтичному університеті розроблено новий комбінований препарат у формі крему для лікування запальних і мікробних захворювань шкіри умовно названий «Дермаліпоїн», до складу якого увійшли:  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева, ПЕГ-400. Кислота  $\alpha$ -ліпоева – потужний антиоксидант і ефективний проти-запальний засіб, при місцевому застосуванні чинить кератолітичну, кератопластичну, бактеріостатичну

і фунгіцидну дію. Оливкова олія чинить знеболуючу та протизапальну дію, сприяє загоєнню ран, виразок і опіків. Олія чайного дерева чинить сильну бактерицидну, протизапальну, протинабрякову і репаративну дію, що успішно застосовується в боротьбі з такими патогенними мікроорганізмами як: *Staphylococcus (aureus, eridermidis, pneumoniae, faecalis pyogenes* та ін.), *Propionibacterium acnes*, *Beta haemolytic streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis*, *Legionella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* та ін. ПЕГ-400 – розчинник з вираженою осмотичною активністю, що зумовлює його широке застосування у виробництві кремів для лікування інфікованих ран, де він забезпечує осмотичну і дегідратаційну дію, що, у свою чергу, прискорює термін загоєння рани [5].

Враховуючи вищезазначене, метою даної роботи стало вивчення капіляррозміщувальної активності крему на моделі підвищеної проникності судин черевної стінки у щурів, викликаній різними флогогенами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою поглибленого вивчення впливу крему на екссудативний компонент запальної реакції проводили експерименти з визначення його впливу на проникність капілярної стінки [6]. В експерименті було використано 24 нелінійних статевозрілих білих щурів-самців масою 180-220 г. Піддослідним тваринам на правій задній кінцівці оголювали стегнову вену, в яку за допомогою туберкулінового шприца вводили барвник (1 % розчин трипанового синього в дозі 2 мл/кг на фізіологічному розчині). Через 10 хв після внутрішньовенного введення барвника піддослідним тваринам підшкірно на попередньо депільованій черевній ділянці шкіри з метою підвищення проникності судин черевної стінки вводили різні флогогенні агенти: 0,02 мл 0,1 % розчину гистаміну, 0,02 мл 3 % розчину формаліну, 0,02 мл яєчного білка, 0,02 мл 0,1 % розчину карагеніну. За різницею в часі профарбовування папул робили висновок про вплив крему на судинну проникність. Досліджуваний крем та препарат порівняння мазь тіотриазоліну («Червона зірка», Україна)

Таблиця

**ВПЛИВ КРЕМУ ДЕРМАЛІПОІН НА СУДИННУ ПРОНИКНІСТЬ, (n = 6)**

Умови досліджу	Час профарбовування папул, хв			
	гістамін	білок	карагенін	формалін
Контрольна патологія	5,3 ± 0,5	5,7 ± 0,4	5,9 ± 0,4	6,5 ± 0,3
Крем Дермаліпоін	7,5 ± 0,6*	8,1 ± 0,4*	9,7 ± 0,6*	11,8 ± 0,7*
Капіляррозміцнювальна активність крему, %	41,5	42,1	64,4	81,5
Мазь тіотриазоліну	6,8 ± 0,3*	7,9 ± 0,4*	9,2 ± 0,5*	10,6 ± 0,8*
Капіляррозміцнювальна активність мазі, %	28,3	38,6	55,9	63,1

Примітки: \* – достовірно відносно контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

наносили на місце ін'єкції в дозі 0,1 мл/см<sup>2</sup> за 40 хв до постановки експерименту. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері Pentium III за допомогою програми «Statistica 6», використовуючи t-критерій Стьюдента для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності  $p \leq 0,05$  [7, 8].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Введення флогогенних речовин (формаліну, карагеніну, гістаміну) призводить до стійкої вазодилатації та підвищення проникності судинної стінки, що спричиняє уповільнення кровообігу, утворення набряку, а надалі ускладнюється згущенням крові. Розвивається ацидоз, порушується вуглеводний і білковий обмін у тканинах. При розпаді клітинних білків (протеоліз) із зруйнованих клітин вивільнюються іони калію, натрію, водню, які підвищують осмотичний тиск у тканинах, у результаті чого відбувається затримка рідини і подальший розвиток набряку тканин [3]. Все це призводить до порушення цілісності клітинних структур мембран та підвищення судинно-тканинної проникності. У цій фазі запалення також активну участь беруть простагландини – метаболіти арахідонової кислоти, що виділяються із зруйнованих мембран клітин.

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що в групі тварин з контрольною патологією найшвидше розвивався запальний ефект під впливом гістаміну (5,3 хв); наступний за швидкістю розвитку запалення флогоген – яєчний білок (5,7 хв) та карагенін (5,9 хв). Пізніше з'являлося забарвлення у місці введення формаліну – через 6,5 хвилин (таблиця).

Нанесення крему призводило до значного уповільнення профарбовування папул. При застосуванні карагеніну та формаліну в якості флогогенів крем виявляв найвиразнішу здатність зменшувати проникність судинної стінки: швидкість профарбовування папули зменшувалась на 64,4 % та 81,5 % відповідно. В умовах порушення судинної проникності, спричиненої яєчним білком та гістаміном, швидкість профарбовування папул зменшувалась відповідно на 42,1 % та 41,5 %.

Препарат порівняння – мазь тіотриазоліну також проявляла судиностабілізуючу дію. Проте даний ефект поступався такому у мазі на 13,2 % при введенні гістаміну, на 8,5 % – при введенні карагеніну, на 18,4 % – при введенні формаліну.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про наявність у нового комбінованого крему судиностабілізуючої дії за рахунок стабілізації мембрани клітин та пригнічення активності медіаторів запалення, що утворюються внаслідок циклот ліпооксигеназного метаболізму арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни) та сприяють в умовах патології порушенню мікроциркуляції та підвищенню проникності судинної стінки та клітинних мембран. Результати даного дослідження підтверджують здатність (яка переважає ефект препарату порівняння) крему гальмувати активність біогенних амінів та завдяки цьому знижувати проникність судинної стінки, що є дуже важливою складовою фармакодинаміки досліджуваного фармакологічного препарату як засоба, який пропонується при запально-деструктивних процесах.

Відомо, що при формаліновому набряку пусковим моментом у розвитку ексудативного запалення є білкова деструкція мембран [6, 9]. При застосуванні формаліну в якості флогогену крем виявляв найвиразнішу здатність зменшувати проникність судинної стінки: швидкість профарбовування папули зменшувалась на 81,5 %, що свідчить про виразну мембраностабілізуючу дію крему.

Численні дані свідчать про те, що речовини, які виявляють виражену дію при одних видах запалення, є малоефективними або неефективними при інших [10].

**ВИСНОВКИ**

Здатність досліджуваного крему зменшувати судинну проникність при введенні різноманітних флогогенних речовин (формаліну, карагеніну, гістаміну) свідчить про багатоконпонентну протизапальну дію, пов'язану з антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями діючих речовин крему.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов н/Д : Феникс, 2006. – 427 с.
2. Тенгурина, Т. Г. Механизм патологического заживления ран после ожогов / Т. Г. Тенгурина // Эксперимент. и клин. дерматокосметол. – 2007. – № 1. – С. 5–7.
3. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Х. : НФаУ, 2013. – 52 с.
4. Atiyeh, B. S. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing / B. S. Atiyeh, S. A. Dibo, S. N. Hayek // Int. Wound J. – 2009. – Vol. 6, Issue 6. – P. 420–430. doi: 10.1111/j.1742-481x.2009.00639.x
5. Волегова, И. А. Морфология ультратонких пленок полимерных смесей на основе полиэтиленоксида / И. А. Волегова, А. И. Бузин // Высокомолекулярные соединения. – 2007. – Т. 49, № 9. – С. 1665–1671.
6. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт и др. / У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. ; за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 292–306.
7. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. – 429 с.
8. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.
9. Звягинцева, Т. В. Межклеточные взаимодействия заживления ран. Перспективы фармакологической коррекции раневого процесса / Т. В. Звягинцева // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – № 4. – С. 25–31.
10. Лабенська, І. Р. Дослідження протизапальної активності N-ацильних похідних 5-(2-метилхінолін-4-іл)-1 цистеїну / І. Р. Лабенська, Л. О. Омелянчик, О. Л. Бражко // Запорозький мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 143–145.

## REFERENCES

1. Abaev, Yu. K. (2006). *Spravochnik khirurga. Rany i ranevaia infektsiia*. Rostov n/D: Feniks, 427.
2. Tengurina, T. G. (2007). *Eksperimentalnaia i klinicheskaia dermatokosmetologiia*, 1, 5–7.
3. Yakovlieva, L. V., Tkachova, O. V., Butko, Ya. O., Larianovska, Yu. B. (2013). *Eksperymentalne vyvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannia ran*. Kharkiv: NUPh, 52.
4. Atiyeh, B. S., Dibo, S. A., Hayek, S. N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International Wound Journal*, 6 (6), 420–430. doi: 10.1111/j.1742-481x.2009.00639.x
5. Volegova, I. A., Buzin, A. I. (2007). *Vysokomolekuliarnye soedineniia*, 49 (9), 1665–1671.
6. Drohovo, S. M., Zupanec, M. A., Mokhort, M. A. et al. (2001). *Eksperymentalne (doklinichne) vyvchennia farmakologichnykh rehovyn, yaki proponiutsia yak nesteroidni protyzapalni zasoby*, 292–306.
7. Zaitcev, V. M., Lifiandskii, V. G., Marinkin, V. I. (2003). *Prikladnaia meditsinskaia statistika*. Sankt-Peterburg: FOLIANT, 429.
8. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v medikobiologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel*. Kiev: MORION, 408.
9. Zviagintceva, T. V. (2004). *Meditsina segodnia i zavtra*, 4, 25–31.
10. Labenska, I. R., Omelianchuk, L. O., Brazhko, O. L. (2011). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 13 (5), 143–145.

## Відомості про авторів:

Кононенко Н. М., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: kononenkon76@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Шейхали Алі Марсель, аспірант кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет

## Information about authors:

Kononenko N., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the department of pathological physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: kononenkon76@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Sheikhali Ali Marseille, graduate student of the department of pathological physiology, National University of Pharmacy

## Сведения об авторах:

Кононенко Н. Н., д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: kononenkon76@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Шейхали Али Марсель, аспирант кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет

Шейхали Али Марсель, аспирант кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет

Рекомендовано д. біол. н., професором О. І. Набокою

Надійшла до редакції 13.06.2017 р.