

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2011  
УДК 616.454.1: 616 — 001.4: 616 — 08: 615.28: 615.262.1

## Порівняння протизапальної активності комбінованих мазей вітчизняного виробництва для лікування гнійних ран на різних моделях гострого запалення

Л.Б.Іванчик, Я.О.Бутко, Л.О.Булига

Національний фармацевтичний університет  
Харків, Україна

Здійснено порівняльне дослідження протизапальної активності комбінованих мазей вітчизняного виробництва для лікування гнійних ран на трьох експериментальних моделях: термічного запалення лапи мишей, декстранового та аеросильного набряку стопи у щурів. Встановлено, що найвищий протизапальний ефект виявляють мазі «Інфларакс», «Содерм-А», «Левомеколь» (середня протизапальна активність була в межах 32,6-37,4%), які протягом усіх експериментів достовірно зменшували рівень запалення лап у піддослідних тварин. Дані мазі раціонально використовувати для лікування ран з вираженим запальним компонентом.

**Ключові слова:** рановий процес, запалення, мазі, лікування.

### ВСТУП

З позиції загальної патології рановий процес є окремим випадком запалення, який є поєднанням локальних деструктивних змін та загальних реакцій. Протікання ранового процесу включає фазу запалення (період судинних змін та очищення рани від некротичних тканин), регенерації (проліферації та дозрівання грануляційної тканини) та перебудови рубця й епітелізації [4, 8, 15].

У першій фазі запалення в результаті руйнування тканинних структур вивільняються біогенні аміни (гістамін, серотонін), фактори згортання крові та лізосомальні ферменти,

що руйнують клітинні та субклітинні мембрани, запускають каскад реакцій перетворення арахідонової кислоти та синтез медіаторів запалення — простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксану, простациклінів [12, 13]. Накопичення медіаторів запалення в місці пошкодження призводить до міграції клітин імунної системи — нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та розвитку гнійно-некротичних змін у тканинах. Виражене запалення знижує процеси загоєння та елімінації гнійного вмісту [12, 16, 17].

Таким чином, основна патогенетична фармакотерапія ран повинна бути спрямована на всебічне пригнічення запального процесу в місці пошкодження [8, 9]. Одним з видів терапії ранового процесу є лікування ран під пов'язкою з використанням місцевих лікарських засобів. Однією з умов ефективного місцевого лікування ран під пов'язкою є використання мазей поліфункціональної дії, які б могли забезпечувати різнобічний вплив на рановий процес та проявляли одночасно протимікробний, протизапальний, знеболюючий та ранозагоювальний ефекти [3, 4, 6].

Метою дослідження було порівняльне вивчення протизапальної активності вітчизняних комбінованих мазей, що активно використовують для лікування гнійних ран, та визначення найбільш оптимального препарату, який би найкраще підходив для фармакокорекції запальної фази ранового процесу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для порівняльного вивчення було обрано п'ять найменувань препаратів, які на даний час застосовуються для лікування гнійних ран: «Інфларакс» (ТОВ «ФК «Здоров'я» м. Хар-

ків), «Нітацид-Дарниця» «Офлокаїн-Дарниця» (ЗАТ «ФФ «Дарниця», м. Київ), «Левомеколь» (ЗАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ) та «Содерм А» (ООВ «Елком», м. Санкт-Петербург) [5].

Порівняльний аналіз протизапальної активності комбінованих мазей проводили на моделях термічного запалення лапи у мишей, декстранового та аеросильного набряку стопи у щурів. Дані моделі дозволяють судити про механізм протизапальної дії лікарського засобу, оскільки в його розвитку беруть участь різні флоготропні агенти: біогенні аміни, кінінова система та простагландини [2, 13, 14].

Модель термічного запалення лапи у мишей відтворювали на 36 білих мишах масою 15-20 г. Тварини були розподілені на шість груп (по 6 мишей у кожній групі). Перша група була контролем (неліковані тварини), іншим п'ятьом групам мишей з запаленням лап наносили досліджувані мазі: «Інфларакс», «Нітацид», «Офлокаїн», «Левомеколь» та «Содерм А».

Запалення відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду ( $t=60-65^{\circ}\text{C}$ ) на 4 сек. Досліджувані мазі наносили тонким шаром на обпечену стопу мишей двічі: відразу ж та через 1 годину після моделювання патології. Мишей виводили з експерименту дислокацією шийних хребців під хлороформним наркозом через 24 год. після відтворення запалення лап. У тварин відрізали задні лапи на рівні надступаково-гомількового суглоба й зважували на торсійних вагах. Визначали різницю між масами набряклої та здорової лап тварин. Протизапальну активність (ПА) досліджува-

ТАБЛИЦЯ 1

**Протизапальна активність мазей на моделі термічного запалення лапи у мишей (n=6)**

Групи тварин	Різниця в масі набряклої та ненабряклої лап, мг	Протизапальна активність, %
Контрольна патологія	65,2±2,6	-
Мазь «Інфларакс»	39±3±3,2*/**	39,7
Мазь «Левомеколь»	42,5±2,7*/**	34,8
Мазь «Офлокаїн»	49,2±3,4*	24,6
Мазь «Содерм А»	41,0±3,2*/**	37,1
Мазь «Нітацид»	56,0±2,4*	14,1

**Примітки:** \* — відхилення статистично значущі відносно групи контрольної патології ( $p\leq 0,05$ ) (за критерієм Ньюмана-Кейлса); \*\* — відхилення вірогідне по відношенню до мазі «Нітацид» ( $p\leq 0,05$ ); n — кількість тварин у групах.

них мазей виражали у відсотках. Розрахунок активності визначали за формулою:

$$ПА = 100\% - P_d \cdot 100 / P_k, \text{ де}$$

$P_d$  — середня різниця в масі набряклої і здорової лапи в досліджуваній групі; у.о.;

$P_k$  — середня різниця в масі набряклої та здорової лапи в групі контрольної патології, у.о.

Подальше вивчення протизапальної дії мазей проводили на моделях гострого запалення, індукованого субплантарним введенням 0,08 мл 6% розчину декстрану та 0,08% мл 2,5% розчину аеросилу. У досліді було використано 72 білих безпородних щурів масою 200-240 г. Тварини на кожній моделі були поділені на шість груп (по 6 тварин у кожній групі). Перша група була контролем (неліковані тварини), ін-

ТАБЛИЦЯ 2

**Протизапальна активність мазей на моделі декстранового набряку у щурів (n=6)**

Група Контрольна патологія	Показники	Час спостереження			Σ ПА, %
		1-а година	3-а година	5-а година	
	$\Delta V_x + S_x$	31,2±0,7	20,5±0,9	12,2±0,8	—
Мазь Інфларакс Мазь Нітацид	$\Delta V_x + S_x$	22,1±2,2*/**/**	12,2±0,9*/**/**	7,2±0,5*/**	
	ПА, %	29,2	40,5	41,0	
	$\Delta V_x + S_x$	28,0±1,5*/**	17,5±1,8*/**	9,7±1,2*/**	
	ПА, %	10,3	14,6	20,5	
Мазь Левомеколь Мазь Офлокаїн	$\Delta V_x + S_x$	22,3±1,3*/**/**	13,0±1,0*/**/**	8,0±0,8*/**	
	ПА, %	28,5	36,6	32,0	
	$\Delta V_x + S_x$	29,3±1,8*/**	14,0±1,0*/**	8,5±0,8*/**	
	ПА, %	6,1	31,7	30,1	
Мазь Содерм А	$\Delta V_x + S_x$	20,0±1,3*/**/**	12,7±1,3*/**/**	8,7±0,7*/**	
	ПА, %	35,9	38,0	28,7	

**Примітки:** \* — відхилення вірогідне по відношенню до вихідних даних,  $p\leq 0,05$ ; \*\* — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології,  $p\leq 0,05$ ; \*\*\* — відхилення вірогідне по відношенню до мазі «Нітацид»,  $p\leq 0,05$ ;  $\Delta V_x$  — різниця в об'ємі між набряклою лапою та її вихідним розміром,  $p\leq 0,05$ ; ПА — протизапальна активність, %; n — кількість тварин в експериментальних групах.

ТАБЛИЦЯ 3

## Протизапальна активність мазей на моделі аеросильного набряку лапи у щурів (n=6)

Група Контрольна патологія	Показники	Час спостереження			Σ ПА, %
		1-а година	5-а година	24-а година	
	$\Delta V_{\text{х}} + S_{\text{х}}$	19,7±1,3	29,7±1,3	28,3±0,8	—
Мазь Інфларакс Мазь Нітацид	$\Delta V_{\text{х}} + S_{\text{х}}$	10,0±1,3*/**/**	22,3±0,8*/**	19,0±0,8*/**	
	ПА, %	49,2	24,9	32,8	
	$\Delta V_{\text{х}} + S_{\text{х}}$	17,2±1,2*	24,5±1,5*/**	23,7±1,6*/**	
	ПА, %	12,9	17,5	16,7	
Мазь Левомеколь Мазь Офлокаїн	$\Delta V_{\text{х}} + S_{\text{х}}$	13,2±0,8*/**/**	20,8±1,1*/**	21,0±2,1*/**	
	ПА, %	33,0	30,9	27,6	
	$\Delta V_{\text{х}} + S_{\text{х}}$	13,8±0,8*/**	27,3±1,6*	22,0±2,1*/**	
	ПА, %	29,8	8,1	23,3	
Мазь Содерма	$\Delta V_{\text{х}} + S_{\text{х}}$	12,2±1,0*/**/**	20,0±1,3*/**/**	20,7±2,1*/**	
	ПА, %	38,1	32,0	27	

**Примітки:** \* — відхилення вірогідне по відношенню до вихідних даних,  $p \leq 0,05$ ; \*\* — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* — відхилення вірогідне по відношенню до мазі «Нітацид»,  $p \leq 0,05$ ;  $\Delta V_{\text{х}}$  — різниця в об'ємі між набряклою лапою та її вихідним розміром,  $p \leq 0,05$ ; ПА — протизапальна активність, %; n — кількість тварин в експериментальних групах.

шим п'ятьом групам мишей ыз запаленням лап наносили досліджувані мазі: «Інфларакс», «Нітацид», «Офлокаїн», «Левомеколь» та «Содерм А». За розвитком набряку спостерігали в динаміці шляхом вимірювання об'ємів лап за допомогою механічного онкометра за А.С.Захаревським [2]. Досліджувані мазі наносили на лапи щурів до гомілкового суглоба за 30 хв. до введення флогогену та відразу ж після нього. Декстрановий набряк оцінювали протягом 5 год. (через 1, 3 і 5 год.), а аеросильний набряк — упродовж 24 год. (1, 5 та 24 год.).

Протизапальну активність мазей, що вивчаються, визначали за ступенем зменшення набряку у тварин дослідних груп у порівнянні з тваринами групи контролю та виражали в відсотках. Результати розраховували за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{д}}}{\Delta V_{\text{к}}} * 100\%, \text{ де}$$

$\Delta V_{\text{к}}$  — середньогрупове значення різниці між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин групи контрольної патології, у.о.;

$\Delta V_{\text{д}}$  — середньогрупове значення різниці між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин, які отримували лікування, у.о.

Для статистичної обробки отриманих даних застосовували однофакторний дисперсійний аналіз та критерій Ньюмана-Кейлса. При порівнянні даних, що не підлягають нормальному розподілу, використовували непараметричні методи Крускала-Уоліса та Манна-Уїтні. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ . Для проведення математичних розрахунків за-

стосовували стандартний пакет статистичних програм Statistica 6 [7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз експериментальних даних, отриманих на всіх використаних моделях запалення, показав, що всі досліджувані мазі проявляють протизапальну дію різної інтенсивності. Так, як видно з табл. 1, під час лікування термічного запалення лапи у мишей найвищу протизапальну активність виявили мазі «Інфларакс» (39,7%), «Содерм А» (37,1%) та «Левомеколь» (34,8%), що вірогідно знижують набряк лапи в порівнянні з контрольною патологією.

Результати, наведені в табл. 2, свідчать, що при моделюванні декстранового набряку спостерігається достатньо швидкий розвиток запальної реакції. Максимальний приріст об'єму набряклої лапи (31,2±0,7) спостерігали вже через 1 годину після введення флогогену. Усі досліджувані препарати достовірно знизили набряк стопи у щурів у порівнянні з контрольною патологією. Найбільше пригнічення набряку спостерігали при лікуванні мазями «Інфларакс» (22,1±2,2), «Содерм А» (20,0±1,3) та «Левомеколь» (22,3±1,3), найменше — «Нітацид» (28,0±1,5) та «Офлокаїн» (29,3±1,8). На 5-ту годину в групі контрольної патології спостерігали набряк на рівні 12,2±0,8 у.о., тоді як в групах тварин, яких лікували мазями «Інфларакс», «Левомеколь», «Содерм А», «Офлокаїн», «Нітацид», набряк був на рівні 7,2±0,5 у.о., 8,0±0,8

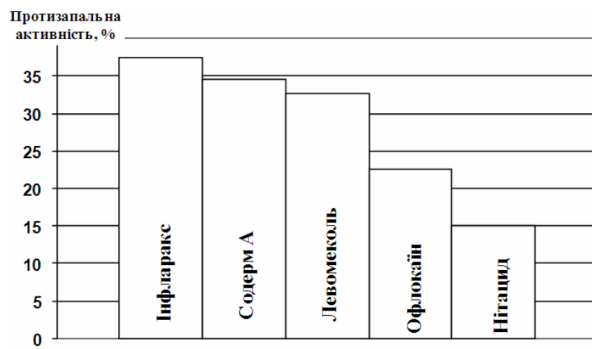


Рис. 1. Узагальнена порівняльна оцінка протизапальної активності досліджуваних мазей за умов застосування на різних моделях ранового процесу.

у.о.,  $8,7 \pm 0,7$  у.о.,  $8,5 \pm 0,8$  у.о. та  $9,7 \pm 1,2$  у.о. відповідно.

Таким чином, на моделі декстранового запалення за протизапальною дією досліджувані мазі можна розташувати наступним чином: «Инфларакс» (36,9%) > «Содерм А» (34,2%) > «Левомеколь» (33,1%) > «Офлокаїн» (22,6%) > «Нітацид» (15,1%).

При аеросильному набряку стопи у щурів спостерігається поступовий розвиток ексудативної реакції протягом 24-х годин після введення флогогену. Пік патологічних змін спостерігається на 5-ту годину експерименту — приріст об'єму набряклої лапи стопи щурів контрольної групи становив  $29,7 \pm 1,3$ , що в 2,1 разу перевищує вихідні дані. Вірогідне зменшення набряку спостерігали в усіх експериментальних групах тварин. Найбільш виражена протизапальна дія спостерігалась у групах тварин, лікованих мазями «Инфларакс» (35,6%), «Содерм А» (32,4%) та «Левомеколь» (30,5%). Слід зазначити, що протизапальна активність мазі «Инфларакс», «Содерм А» достовірно перевищувала відповідну активність по відношенню до мазі «Нітацид» протягом 1-ї та 5-ї години, мазь «Левомеколь» — лише протягом 1-ї години.

Таким чином, на моделі аеросильного набряку стопи у щурів мазі за протизапальною активністю можна розташувати наступним чином: «Инфларакс» (35,6%) > «Содерм А» (32,4%) > «Левомеколь» (30,5%) > «Офлокаїн» (20,4%) > «Нітацид» (15,7%).

Отже, результати вивчення протизапальної активності препаратів, які були отримані на трьох експериментальних моделях, показали, що всі досліджувані мазі проявляють протизапальну дію різного ступеня (рис. 1). Слід зазначити, що характер та вираженість протизапального ефекту препаратів обумовлені складом компонентів. Так, мазь «Инфларакс» в якості основного протизапального компонента містить селективний

інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) — німесулід, який перешкоджає утворенню у вогнищі запалення простагландинів, простациклінів та тромбоксану [1]. Ці речовини відіграють значну роль у розвитку запалення.

Протизапальний ефект мазі «Левомеколь» обумовлений компонентом метилурацил. Він є похідним піримідинів та за рахунок підвищення продукції ендогенних кортикостероїдів здатний пригнічувати синтез арахідонової кислоти та розвиток ексудації. Мазь «Нітацид» має основу, до складу якої входить поліетиленоксид, відомий своїми дегідратаційними властивостями [5].

Протизапальна дія мазі «Содерм А» пов'язана з наявністю в її складі антиоксидантного компонента — супероксиддисмутази, котрий стабілізує цитоплазматичні мембрани клітин та пригнічує реакції вільнорадикального окислення, що переважають на ранніх етапах розвитку запалення [1].

Мазь «Офлокаїн» має гіперосмолярну основу, яка сприяє зменшенню набряку тканин у місці нанесення, а лідокаїн (місцевий анестетик) стабілізує клітинні мембрани, що сприяє зменшенню проникності мембрани й перешкоджає вивільненню медіаторів.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено експериментальний аналіз протизапальної активності п'яти комбінованих мазей вітчизняного виробництва на різних моделях (термічного запалення лапи у мишей, декстранового та аеросильного запалення стопи у щурів).

2. За вираженістю загальної протизапальної дії, визначеної на трьох експериментальних моделях, досліджувані мазі можна розташувати таким чином: «Инфларакс» (37,4%) > «Содерм А» (34,6%) > «Левомеколь» (32,6%) > «Офлокаїн» (22,5%) > «Нітацид» (15,0%).

3. У результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш вираженою протизапальною дією володіють мазі «Инфларакс», «Содерм А» та «Левомеколь» і є препаратами вибору для лікування запальної фази ранового процесу.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бутко Я.О. Вивчення протизапальних властивостей нової комбінованої мазі з амікацином / Я.О.Бутко, А.В.Горкавчук / Тези доп. III Нац. з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2006 — крок у майбутнє» (17-20 жовт. 2006 р.). — Одеса, 2006. — С. 23.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.



3. Звягинцева Т.В. Межклеточное взаимодействие в заживлении ран. Перспективы фармакологической коррекции раневого процесса / Т.В.Звягинцева // Медицина сегодня и завтра. — 2004. — №4. — С. 25-31.
4. Кондратенко П.Г. Лікування ран / П.Г.Кондратенко та ін. // Хірургія. Медицина. — Київ, 2009. — С. 835-836.
5. Компендиум 2006 — лекарственные препараты. В 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — Т. I-II. — 2270 с.
6. Рациональное применение мазей / Л.В.Деримедведь, И.М.Перцев, Г.Ф.Загорий, С.А.Гуторов // Провизор. — 2002. — №1. — С. 20-22.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
8. Яковлева Л.В., Федорчук Ю.В. Скрининговое изучение противовоспалительной активности различных композиций экспериментальной мази «Мирамеф» // Лекарства — человеку. — 2001. — Т.16, №1-2. — С. 565-572.
9. Altmeyer P. Wound healing and skin physiology / P.Altmeyer. — Berlin: Spriger, 1995. — P. 717.
10. Attenuating burn wound inflammatory signaling reduces systemic inflammation and acute lung injury / K.Ipaktchi, A.Mattar, A.D.Niederbichler [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 177. — P. 8065-8071.
11. Differential cutaneous wound healing in thermally injured MRL/MPJ mice / T.A.Davis, M.Amare, S.Naik, A.L.Kovalchuk [et.al.] // Wound Repair Regen. — 2007. Vol. 15. — P. 577-588.
12. Eming S.A. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms / S.A.Eming, T.Krieg, J.M. Davidson // J. Invest Dermatol. — 2007. — Vol. 3, №127. — P. 25-28.
13. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation / W.H.Peranteau, Z.Lhang, N.Muvarak [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2008. — Vol. 128. — №7. — P. 60-65.
14. Ku H.O. Gene expression profiles and pathways in skin inflammation induced by three different sensitizers and an irritant / H.O.Ku, S.H.Jeong, S.H.Jeong // Toxicology Letters. — 2009. — Vol. 190. — № 2. — P. 231-237.
15. Martin P. Inflammatory cells during wound repair: them good, the bad and the ugly / P.Martin, S.J.Leibovich // Trends Cell Biol. — 2005. — Vol. 11. — №15. — P. 599-607.
16. Rajan V. The duplicitous nature of inflammation in wound repair / V.Rajan R.Z.Murray // Wound. Pact. Reseach. — 2008. — Vol. 16. — №3. — P. 122-129.
17. Wound trauma mediated inflammatory signaling attenuates a tissue regenerative response in MRL/MpJ. mice R Zins / F.Stephen, A.Mihret, K.Anam [et al.] // J. of Inflamm. — 2010. — Vol. 25. — №7. — P. 34-38.

**Л.Б.Иванцык, Я.А.Бутко, Л.А.Булыга.**  
**Сравнение противовоспалительной активности комбинированных мазей отечественного производства для лечения гнойных ран на различных моделях острого воспаления. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** раневой процесс, воспаление, мази, лечение.

Проведено сравнительное исследование противовоспалительной активности комбинированных мазей отечественного производства для лечения гнойных ран на трех экспериментальных моделях: термического воспаления лапы у мышей, дextrанового и аэрозильного отека стопы у крыс. Установлено, что выраженное противовоспалительное действие оказывают мази «Инфларакс», «Содерм А», «Левомеколь» (средняя противовоспалительная активность составила 32,6-37,4%), которые в течение всех экспериментов достоверно уменьшали отек стопы у подопытных животных. Данные мази рационально применять для лечения ран с выраженным воспалительным компонентом.

**L.B.Ivantsyk, Y.O.Butko, L.A.Buliga.**  
**Comparing antiinflammatory activity of domestic ointments for treatment of purulent wounds on various models of acute inflammation, Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** wounds process, inflammation, ointments, treatment.

The comparative study of antiinflammatory activity of domestic ointments of domestic production for the treatment of purulent wounds has been carried on the 3 experimental models: thermally injured paw in mice, dextran and aerosilum oedema paw in rats. It has been proved that ointments «Inflaraks», «Soderm A», «Levomekol» had average and inflammatory activity 32,6-37,4%, which in all experiments significantly reduced the swelling in feet experimental animals.

Надійшла до редакції 30.04.2011 р.