

УДК: 615.326;615.014;615.454.1;615.838

**ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ПЕЛОЇДО- ТА БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНОГО КАРАГЕНІН-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ****А.О. КОБЕРНИК, І.А. КРАВЧЕНКО**

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

e-mail: koberni@mail.ru

тел.сл. (+38) 048 7659228

тел.прив. (+38) 0963670189, (+38) 048 7011671

*Изучена противовоспалительная активность пелоида и рапы Куяльницького лимана на модели каррагенин-индуцированного отека задней конечности крыс. В качестве препарата сравнения использовали мазь ибупрофена. Показано, что местное нанесение пелоида и рапы непосредственно на очаг воспаления способствует возврату ширины и объема пораженных конечностей к интактным показателям на 8-10 сутки. Показано отсутствие статистически значимых отличий между уровнем противовоспалительной активности пелоида и рапы и препарата сравнения мази ибупрофена.*

**Ключевые слова:** *противовоспалительная активность, пелоид и рапа Куяльницького лимана, каррагениновый отек.*

\*\*\*

UDC: 615.326;615.014;615.454.1;615.838

**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY PELOIDO- AND BALNEOTHERAPY ON THE MODEL OF ASEPTIC CARRAGEENIN-INDUCED EDEMA****A.O. KOBERNIK, I.A. KRAVCHENKO**

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

e-mail: koberni@mail.ru

ph.work (+38) 048 7659228

ph.pryvate (+38) 0963670189, (+38) 048 7011671

*It was studied the anti-inflammatory activity of peloid and Kuyalnyk Estuary salt on the model of carrageenin-induced edema of the rat hind limb. As a comparison drug used ointment ibuprofen. It is shown that the transdermal application of peloid and salt directly to the inflammation contributes to return the width and volume of the affected limb to intact indicators for 8-10 days. The absence of statistically significant differences between the level of anti-inflammatory activity of peloid and Kuyalnyk Estuary salt and reference drug ibuprofen ointment.*

**Keywords:** *anti-inflammatory activity, peloid and Kuyalnyk Estuary salt, carrageenin edema.*

\*\*\*

**ВСТУП**

Однією з актуальних проблем сучасної фармакології є підвищення ефективності лікування захворювань, що супроводжуються процесом запалення шляхом створення лікарських форм природного походження з протизапальними, репаративними властивостями і, водночас, відсутністю токсичного впливу на організм [1,2,3]. Добре зарекомендували себе аплікації пелоїду на ураженні суглоби [4,5,6,7,8,9].

Найбільш показовим ефектом пелоїдотерапії є вплив на місцевий запальний процес. Викликаючи гіперемію тканин, поліпшення трофіки, функцій кровообігу, курс пелоїдотерапії сприяє розсмоктуванню патологічних продуктів запалення. Продукти розпаду білків надходять у кров і діють за типом “аутопротеїнотерапії”, що підвищує захисні та адаптаційні сили організму, активує систему “гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози”, підвищує функції симпатoadреналової системи [1].

Під впливом лікувальних пелоїдів настають сприятливі умови для стимуляції фізіологічних функцій тканини, активуються реакції окислення біологічних субстратів, інтенсифікуються біоенергетичні процеси, поповнюються енерговитрати, які витрачаються на боротьбу з запаленням, здійснюється санація місця запалення [1].

В Одеській області провідним багатопрофільним клінічним санаторієм є санаторій імені Пирогова, який діє на базі курорту Куяльник. На основі відгону пелоїду Куяльницького лиману розроблені деякі лікарські форми, наприклад, пелоїдодистилят та пелодекс. Але вони мають ряд недоліків, насамперед, той факт, що відгін пелоїду позбавлений багатьох складових, які характерні для нативного пелоїду та, в свою чергу, також мають терапевтичну дію. Через це терапевтична активність вказаних форм в деякій мірі втрачається. Пелоїд Куяльницького лиману є визнаним терапевтичним засобом широкого спектру дії. Успішне цілеспрямоване лікування забезпечується використанням цілісного пелоїду та ропи.

Таким чином, робота присвячена дослідженню протизапальної активності пелоїду та ропи Куяльницького лиману при їх місцевому застосуванні на моделі асептичного карагенін-індукованого запалення задньої кінцівки щурів.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення протизапальної активності було проведено на експериментальній моделі асептичного карагенін-індукованого набряку задньої кінцівки щурів.

Гостру запальну реакцію (набряк) викликали субплантарним (під плантарний апоневроз) введенням 0,2 мл 0,2 % розчину карагеніну [1]. Спостереження за функціональним станом тварин проводили протягом 12 днів. Після розвитку запалення через 24 год після введення флогогенного агента, здійснювали відповідну обробку кінцівки протягом 20 хв. Всього було 4 групи тварин, які піддавалися різному лікуванню:

- 1 група: контроль запалення, індуковане запалення кінцівки не лікувалося;
- 2 група: група «Ібупрофен (мазь)», тваринам на уражені кінцівки наносили 5 % мазь ібупрофену («Долгіт-гель») у кількості 150 мг;
- 3 група: на уражену кінцівку аплікували нативний пелоїд, фіксуючи зовні поліетиленовою або гумовою плівкою;
- 4 група: уражену кінцівку щурів занурювали в ропу Куяльницького лиману;

Лікування проводили щодня, починаючи з 1<sup>ї</sup> доби після введення флогогенного агента (розчин карагеніну).

Показники групи, якій карагенін-індуковане запалення не лікували (група «Контроль») та групи, якій на уражені кінцівки наносили 5 % мазь ібупрофену використовували для порівняння.

Визначення протизапальної активності пелоїду та ропи Куяльницького лиману базувалося на встановленні динаміки ширини та об'єму уражених кінцівок дослідних груп щурів на тлі процесу запалення (ширину фіксували за допомогою електронного штангенциркуля [1], об'єм визначали методом волюметрії).

До того ж, під час досліду було проведено спостереження за зміною рівня формених елементів крові щурів, а саме, рівня лейкоцитів та еритроцитів за стандартними методиками [1].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання методу вимірювання ширини та об'єму набряку в місці введення флогогенного агента дозволяє оцінювати вплив протизапального препарату конкретно на місце введення карагеніну.

Ширину уражених кінцівок вимірювали щодня за допомогою електронного штангенциркуля, отриманні результати порівнювали з вихідними в відсотковому співвідношенні.

На рис. 1 представлені результати вимірювання ширини уражених кінцівок дослідних груп щурів в порівнянні з контрольною, що не піддавалася лікуванню та з групою, яку лікували референт препаратом – маззю ібупрофену.

Через 24 години після введення флогогенного агента спостерігається пік процесу запалення для дослідних груп, яких лікували ібупрофеном, пелоїдом та ропою Куяльницького лиману – ширина кінцівок збільшилась приблизно на 60 % порівняно з початковими (інтактними) показниками.

Показано, що вже після першого застосування ібупрофену та пелоїду Куяльницького лиману спостерігається тенденція до стрімкого зниження ширини уражених кінцівок щурів. Зниження ширини набряку для вказаних груп складало 15-30 та 25-35 % впродовж 2<sup>ї</sup> та 4<sup>ї</sup> доби, відповідно.

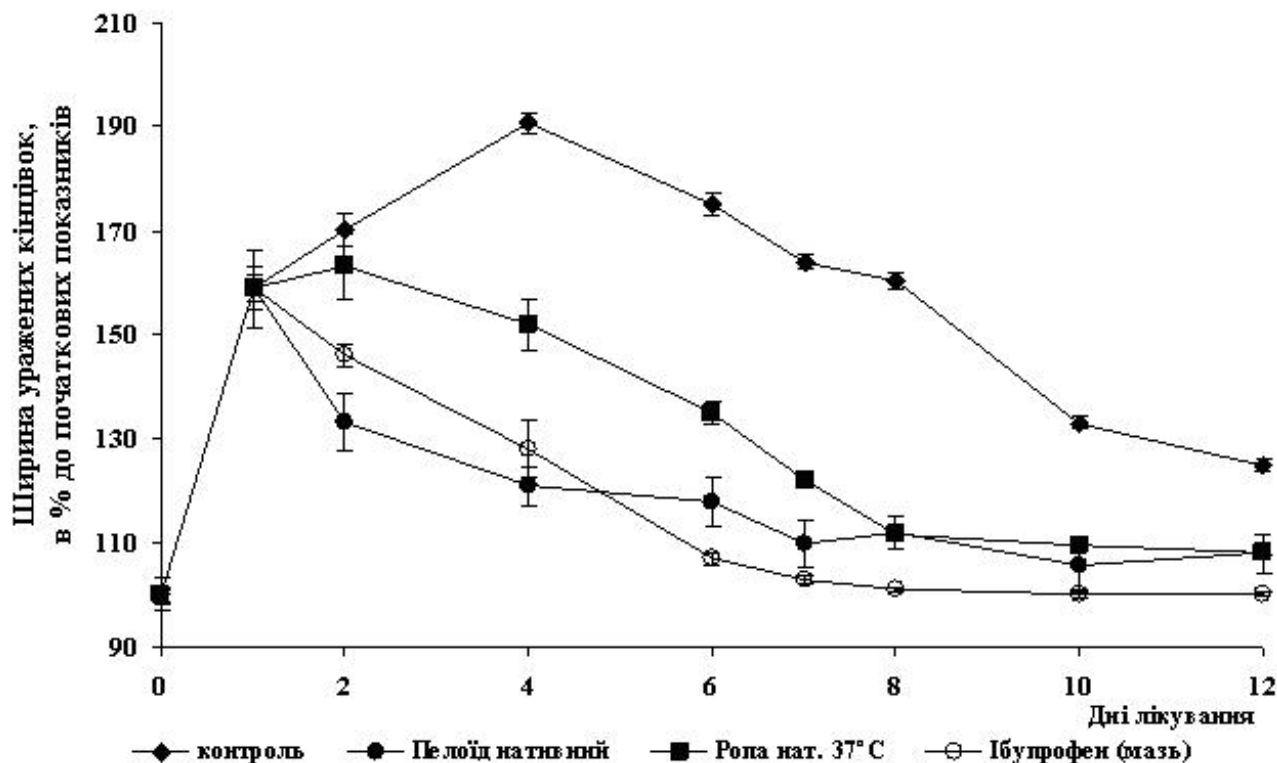
Слід зауважити, що зниження ширини осередку запалення дослідної групи, яку лікували ропою Куяльницького лиману спостерігалось лише після четвертої доби досліду.

Що стосується контрольної групи тварин, то пік запального процесу припадає на 4<sup>ту</sup> добу, - ширина набряку перевищує інтактні показники майже в два рази. Але вже на 6<sup>ту</sup> добу для контрольної групи також спостерігається тенденція до зниження ширини уражених кінцівок.

На 7<sup>ту</sup> добу дослідів ширина уражених кінцівок групи, яку лікували пелоїдом та маззю ібупрофену перевищувала початкові показники лише в середньому на 8-10 %, тоді як результати групи, яку лікували ропою – на 25%. Показники ширини набряку контрольної групи на 7<sup>ту</sup> добу дослідів перевищували початкові показники на 67 %.

На кінець експерименту (10<sup>а</sup> доба) ширина уражених кінцівок дослідних груп повернулася до початкових показників, а контрольної – перевищувала їх в середньому по групі на 40 %.

**Рис.1.** Протизапальна активність ропи та пелоїду Куяльницького лиману (ширина набряку уражених кінцівок щурів, в % до інтактних, (M ± m) (n=10))



Оцінювання даних протизапального впливу пелоїду та ропи Куяльницького лиману в порівнянні з маззю ібупрофену, отриманих під час визначення об'єму осередку запалення методом волюметрії, свідчить, що об'єм уражених кінцівок як для контрольної, так і для дослідних груп через добу після введення карагеніну збільшився вдвічі від об'єму інтактних кінцівок (рис.2).

Однак, пік об'єму осередку запалення для контрольної групи спостерігається на 4-ту добу, - об'єм перевищує інтактні показники в 2,5 рази. Тоді як використання як ібупрофену, так і природних протизапальних засобів пелоїду та ропи Куяльницького лиману сприяє зменшенню об'єму уражених кінцівок вже після перших лікувальних процедур, починаючи з другої доби спостерігається тенденція до зменшення об'єму уражених кінцівок.

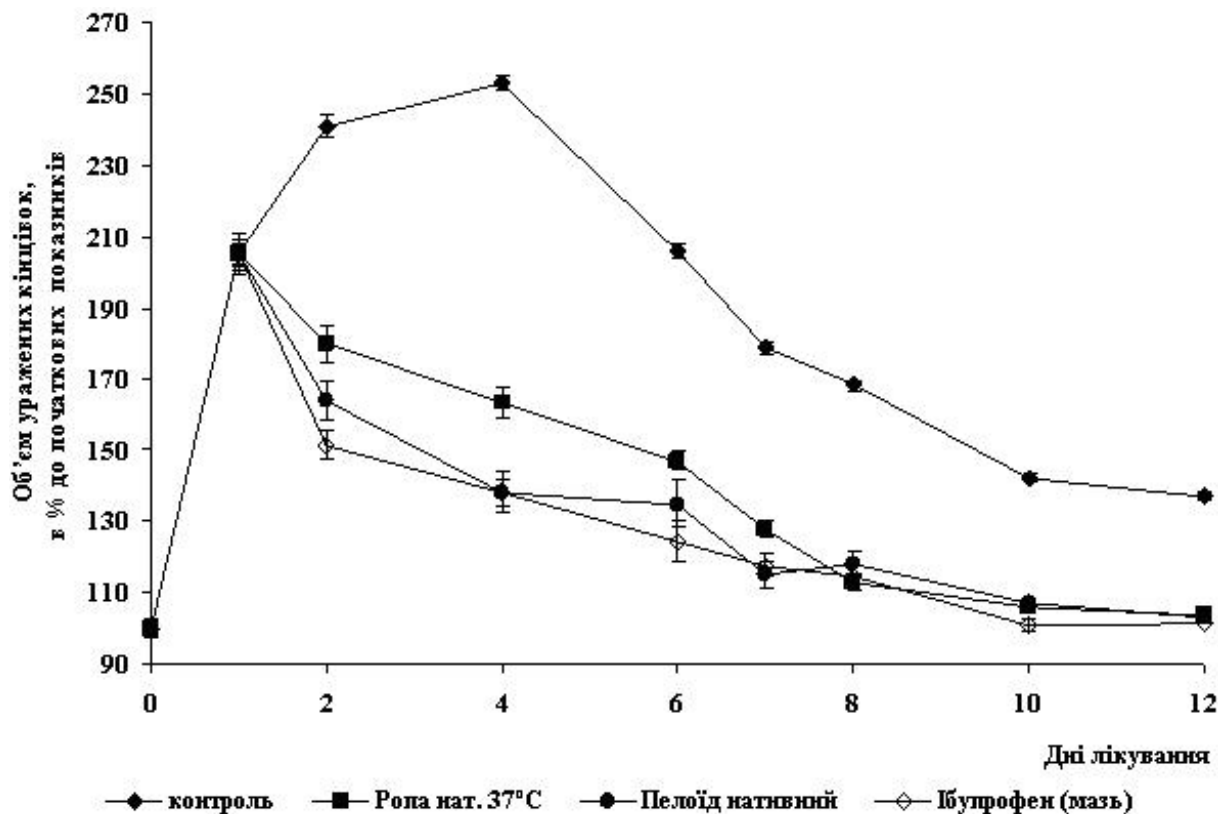
Впродовж експериментального запалення між показниками груп, яких лікували пелоїдом та ібупрофеном не було статистично значимої різниці, показники протизапального ефекту ропи, на разі, були дещо нижчими до 6<sup>ї</sup> доби дослідів, однак, починаючи з 8<sup>ї</sup> доби показники дослідних груп та групи, яку лікували маззю ібупрофену практично не відрізнялися між собою.

На кінець експерименту (10<sup>а</sup> доба) об'єм уражених кінцівок дослідних груп та групи, яку лікували маззю ібупрофену повернулися до початкових показників, а контрольної – перевищували їх приблизно на та 45 %.

Процес запалення в організмі завжди супроводжується порушенням гомеостазу формених елементів крові, особливо лейкоцитів [2]. Враховуючи це, було здійснено спостереження за зміною рівня лейкоцитів (табл. 1) та еритроцитів в крові дослідних тварин.

Через 24 години після введення  $\alpha$ -карагеніну було відмічено збільшення рівня лейкоцитів для всіх дослідних груп, що обумовлено наявністю осередку запалення. В наступні 3 дні експерименту кількість лейкоцитів продовжувала збільшуватись перевищуючи діапазон нормальних величин. Надалі (після 4<sup>ї</sup> доби) показники поступово зменшувались, наближаючись до діапазону фізіологічної норми.

**Рис.2.** Протизапальна активність ропи та пелоїду Куяльницького лиману (об'єм набряку уражених кінцівок щурів, в % до інтактних, (M  $\pm$  m) (n=10))



**Таблиця 1.** Вплив експериментального лікування на рівень лейкоцитів щурів при карагенін-індукованому запаленні, ( $\cdot 10^9$ /л), (M  $\pm$  m) (n=5)

Група тварин	Дні лікування						
	0	1	2	4	6	8	10
Контроль	10,6 $\pm$ 0,3*	13,2 $\pm$ 0,8*	15,2 $\pm$ 0,1	23,3 $\pm$ 0,9	21 $\pm$ 0,6	18,9 $\pm$ 0,4	14,7 $\pm$ 0,7*
Пелоїд нативний	10,5 $\pm$ 0,3*	13,1 $\pm$ 0,1*	13,4 $\pm$ 0,6*	15,1 $\pm$ 0,3	14,2 $\pm$ 0,5*	13,4 $\pm$ 0,4*	12,1 $\pm$ 0,4*
Ропи	8,6 $\pm$ 0,4*	16,9 $\pm$ 0,9	18,2 $\pm$ 0,9	16,3 $\pm$ 0,8	16,1 $\pm$ 0,8	14,7 $\pm$ 0,7*	12,1 $\pm$ 0,6*
Ібупрофен (мазь)	8,9 $\pm$ 0,6*	9,6 $\pm$ 0,3*	13,9 $\pm$ 0,7*	16,2 $\pm$ 0,7	12,7 $\pm$ 0,4*	11,5 $\pm$ 0,4*	12,4 $\pm$ 0,3*

*Примітка.* \* – показники в межах фізіологічної норми

Вивчаючи динаміку зміни формених елементів крові, показано, що за динамікою зміни рівня лейкоцитів використання ібупрофену та пелоїду Куяльницького лиману сприяє скороченню гострої фази запалення.

Показано, що використання пелоїду сприяє поверненню кількості лейкоцитів до діапазону фізіологічної норми на 6<sup>у</sup>, ропи – на 8<sup>у</sup> добу, а при застосуванні ібупрофену безпосередньо в місці ураження м'язової тканини збільшенні рівня лейкоцитів, що перевищує показники фізіологічної норми, відмічено лише на 4<sup>у</sup> добу дослідю. Повернення кількості лейкоцитів до нормальних величин контрольної групи тварин були відмічені на 10<sup>у</sup> добу дослідю.

Також була досліджена динаміка зміни кількості еритроцитів в крові дослідних щурів. Показано, що кількість еритроцитів майже завжди була в межах фізіологічної норми, дещо збільшена їх

кількість відмічалась лише на 2<sup>у</sup> добу за умови лікування пелоїдом Куяльницького лиману та на 2<sup>у</sup> та 4<sup>у</sup> добу досліду — для контрольної групи.

Таким чином, показано, що використання природних протизапальних засобів, зокрема пелоїду та ропи Куяльницького лиману в місці ураження м'язової тканини обумовлює значний протизапальний ефект, що не поступається ефекту референс-препарату — мазі ібупрофену.

## ВИСНОВКИ

В межах виконання роботи, яка була присвячена порівняльному дослідженню протизапальної активності пелоїду та ропи Куяльницького лиману та референт-препарату — мазі ібупрофену на моделі асептичного карагенін-індукованого запалення задньої кінцівки щурів показано, що використання як ібупрофену, так і природних протизапальних засобів сприятливо впливає на перебіг запального процесу, зменшуючи ширину та об'єм осередку запалення.

## СООТВЕТСТВИЕ ЭТИЧЕСКИМ СТАНДАРТАМ

Эксперименты на животных проведены в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации 1975 г., пересмотренной и дополненной в 2002 году, директив Национального Комитетов по этике научных исследований.

Проведение экспериментов одобрено Комитетом по этике. Соблюдены современные правила содержания и использования лабораторных животных, отвечающих принципам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для научных экспериментов и потребностей (Страсбург, 1985).

У всех авторов отсутствует какой-либо конфликт интересов.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлева Л. В. Вивчення репаративної дії нових ранозагоюючих мазей природного походження / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, С. С. Кальф-Каліф // Вісник фармації. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 123-124.
2. Кулешов С. М. Ранозаживляющее действие биологически активных препаратов органического происхождения / С. М. Кулешов, С. М. Кулешов // Научный журнал КубГАУ. – 2007. – Т. 26, № 2. – С. 1-8.
3. Roos S. Psoriasis. Natural versus artificial balneophototherapy / S. Roos, S. Hammes, H. M. Ockenfels // Hautarzt. – 2010. – Vol. 61. – № 8. – P. 683-690.
4. Горчакова Г. А. Особенности лечебного действия пелоидов и методы тепло- и грязелечения / Г. А. Горчакова, А. Ф. Лещинский // Курортология и физиотерапия. – 1985. – Т. 2. – С. 226-248.
5. Лещинский А. Ф. Теоретические аспекты разработки методик пелоидотерапии для медицинской реабилитации больных ревматическими болезнями / А. Ф. Лещинский // Тез. докл. V съезда физиотерапевтов и курортологов. Укр. ССР. – Одесса. – 1991. – С. 18-19.
6. Пеклина Г. П. Пелоидотерапия и ее значение в медицинской реабилитации / Г. П. Пеклина, К. Д. Бобов // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии : Материалы международной конференции. – М. – 2002. – С. 159.
7. Андреева И. Н. Лечебное применение грязей: учебн. Пособие / И. Н. Андреева, О. В. Степанова, Л. А. Поспеева, С. А. Тимошин. – Астрахань: АГМА. – 2004. – 47 с.
8. Шляпак Е. А. Грязелечение при ювенильном ревматоидном артрите / Е. А. Шляпак, М. А. Моргатая, Н. Т. Габидова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2008. – № 5. – С. 52-54.
9. Шведунова Л. Н. Курортная педиатрия сегодня / Л. Н. Шведунова, Л. М. Бабина, А. А. Зайцев, В. Д. Остапшин // Курортная медицина. – 2012. – № 2. – С. 4-10.
10. Верба О. Ю. Особенности эндокринно-метаболической регуляции у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии: Автореф. дис. канд. мед. наук / О. Ю. Верба. – Новосибирск. – 2001.
11. Лещинский А. Ф. Пелоидо- и фармакотерапия при воспалительных заболеваниях / А. Ф. Лещинский, З. И. Зуза. – Киев.: Здоровье. – 1985. – 184 с.
12. Be Mihaly. Quantitative characterization of a repeated acute joint inflammation model in rats / Be Mihaly, M. Peter-Szabo, Gabriella G Kekesi // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2007. – 05. – 01. P. 520-526
13. Ravi V. Anti-Inflammatory Effect of Methanolic Extract of Solanum nigrum Linn Berries / V. Ravi, T.S.M. Saleem, S.S. Patel, J. Raamamurthy, K. Gauthaman // International Journal of Applied Research in Natural Products. – 2009. – Vol. 2(2). – P. 33-36.
14. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике (2-ое издание, переработанное и дополненное) / Камышников В. С. – Москва. : МЕДпресс-информ. – 2004. – 920 с.

Дата поступления: 18.09.2013 р.