

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 616-001.4:547.728.2.001.5

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА РЕПАРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДРОФІЛЬНОЇ МАЗЕВОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ МІНЕРАЛІВ МОРСЬКОЇ ВОДИ «МАРЕПОЛІМІЕЛ»

© О. С. Разкевич

Одеський національний медичний університет

**Резюме:** у досліджах на щурах встановлено, що гідрофільна мазева композиція на основі мінералів морської води «Мареполіміел» на моделях неінфікованої та інфікованої лінійної різаної рани шкіри та неінфікованої й інфікованої площинної рани шкіри у щурів має виражену репаративну активність, суттєво переважаючи в усі терміни експерименту препарат порівняння мазь «Вулнузан».

**Ключові слова:** Мареполіміел, Вулнузан, гідрофільна мазь, репаративна активність.

**Вступ.** Однією з актуальних проблем сучасної фармакології є підвищення ефективності лікування захворювань шкіри шляхом створення мазей природного походження з вираженими протизапальними, репаративними властивостями і водночас із відсутністю токсичного впливу на організм. Науковцями ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України» з стандартизованого концентрату морської води отримано полімікроелементний препарат «Мареполіміел», який є природним комплексом метаболітів у вигляді металоорганічних сполук і солей мікроелементів, а також органічних речовин, які відіграють важливу роль в обмінних процесах організму [8]. Ін'єкційний препарат «Мареполіміел» пройшов клінічну апробацію і затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України для медичного застосування при лікуванні глаукоми, дистрофічних захворювань сітківки, туберкульозі легень, пневмоніях, церебральному атеросклерозі, хронічних запальних процесах придатків матки, професійній і віковій патології. Мареполіміел підвищує неспецифічну резистентність організму, активно впливаючи на метаболічні і регенераторні процеси, імунологічну реактивність, має виражену фармакотерапевтичну активність при впливі на організм кисневого голодування і токсичних речовин, гепатопротекторну, противиразкову, протизапальну, антиоксидантну активність [1, 2, 5, 9, 10]. Наявність широкого спектра загальнометаболічної дії цього полімікроелементного препарату могло б позитивним чином вплинути на перебіг ранозагоювального процесу в умовах його застосування при місцевому лікуванні запальних і ранових пошкоджень шкіри різного ґенезу.

У 2011 році в рамках міжкафедральної НДР кафедр фармацевтичної хімії, фармакогнозії і

технології ліків Одеського національного медичного університету «Створення та дослідження препаратів протизапальної і репаративної дії на основі регіональної природної сировини» на кафедрі технології ліків створені гідрофільні мазеві композиції препарату «Мареполіміел» та встановлено, що найоптимальнішою за біофармацевтичними параметрами є гідрофільна мазева композиція на основі ПЕГ-400 і ПЕГ 1500, яка проявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з іншими гідрофільними мазевими основами [7].

Метою подальших досліджень було визначення порівняльної репаративної активності найоптимальнішої за біофармацевтичними параметрами мазевої композиції препарату «Мареполіміел» і зарубіжного аналога – мазі «Вулнузан» при експериментальних ранових ушкодженнях шкіри різного ґенезу.

**Методи дослідження.** Дослідження проводили на 180 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 180-220 г, розділених на групи по 10 тварин в кожній і вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP. Ранозагоювальну дію мазей вивчали на експериментальних моделях: асептичної та інфікованої лінійної різаної рани та асептичної та інфікованої площинної різаної рани.

Репаративну активність дослідних мазей на моделях асептичної і інфікованої лінійної різаної рани шкіри визначали за міцністю рубця, що утворюється при загоєнні ран у щурів, використовуючи метод ранотензіометрії [3]. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг внутрішньоочередно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба

робили розтин довжиною 50 мм на відстані 10 мм один від одного, накладали вузлуваті шовкові шви та обробляли 5% спиртовим розчином йоду. Моделювання інфікованої лінійної різаної рани здійснювали за методом А. Moller, B. Rydberg [13]. При цьому в утворену рану вносили 0,2 мл зависі госпітального штаму *Staphylococcus aureus* 209P ATCC 6538P, який містить  $2 \times 10^9$  мікробних тіл. Лікування ран починали відразу ж після виходу тварин з наркозу шляхом щоденного одноразового нанесення мазей на ранову поверхню відкритим методом. Щури I групи лікування не отримували і слугували контролем; у II групі при лікуванні використовували мазеву композицію «Мареполіміел»; у III групі лікування проводили маззю «Вулнузан». На 7-му і 14-му доби досліду щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Вирізали ділянки шкіри з повним захопленням рани, оперовану ділянку брали по всій довжині та глибині операційного рубця, розрізали на стрічки шириною 5 мм.

Репаративну активність розраховували за формулою:

$$A = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k)}{\Delta M_k} \times 100\%,$$

де А – репаративна активність, %;  $\Delta M_d$  – навантаження, при якому розривається шов в дослідній групі;  $\Delta M_k$  – навантаження, при якому розривається шов в контрольній групі.

Про ранозаговальну дію мазевих препаратів на моделях площинних ран судили за динамікою зміни площі ранової поверхні, яку визначали планіметричним методом [12]. Стандартні асептичні площинні дермотомні рани розміром 20x20 мм (400 мм<sup>2</sup>) моделювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба. Ранозаговальну дію мазей на моделі інфікованої пло-

щинної рани шкіри досліджували за методом В. Б. Скопинцева [11]. При цьому в рану вносили  $1 \times 10^9$  мікробних тіл бактеріальної суспензії, яка містить культуру *Staphylococcus aureus* 209P ATCC 6538P. При бактеріальному контролі, який здійснювали у різні терміни лікування, визначали кількість мікробних тіл в 1 г тканини [4]. Критерієм очищення рани від бактеріального обсіменіння була кількість мікробних тіл, менша за  $10^3$  на 1 г тканини. Лікування розпочинали через 3 доби після інфікування ранової поверхні. Динаміку ранового процесу оцінювали за наступними клінічними показниками: термін появи грануляції, крайова епітелізація, очищення ран від гнійно-некротичних тканин, повна епітелізація, кількісний вміст тканинної мікрофлори в біоптаті країв рани.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерію Ст'юдента.

**Результати й обговорення.** За час лікування різаних асептичних ран досліджуваними мазевими препаратами було встановлено, що більш повноцінне їх загоєння відбувалося у тварин, яких лікували мазевою композицією «Мареполіміел». За наведеними показниками ранотензіометрії у тварин, які отримували аплікації «Мареполіміелу», міцність післяопераційного рубця через 7 діб спостережень збільшувалась на 59,8 % ( $P < 0,05$ ), а через 14 діб – відповідно на 70,1% ( $P < 0,05$ ). Репаративна активність мазі «Вулнузан» за даних умов виявилась дещо нижчою. Також встановлено, що мазева композиція «Мареполіміел», як і референс-препарат «Вулнузан», проявляють виражену репаративну активність та позитивно впливають на загоєвання лінійних різаних інфікованих ран шкіри щурів. При цьому мазь «Мареполіміел» за позитивним впливом на міцність післяопераційного рубця перевищувала референс-препарат через 7 та 14 діб експерименту, відповідно, у 1,24 та 1,39 рази ( $P < 0,05$ ) (табл.1).

**Таблиця 1.** Вплив мазевої композиції «Мареполіміел» та препарату порівняння мазі «Вулнузан» на міцність рубця неінфікованої й інфікованої лінійної різаної рани шкіри щурів, ( $M \pm m$ ) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)	Мазь «Мареполіміел»		Мазь «Вулнузан»	
		показник ранотензіометрії, г	репаративна активність, %	показник ранотензіометрії, г	репаративна активність, %
неінфікована рана					
7	186,2±8,9	297,6±16,7*	59,8	240,4±18,3*	29,1
14	430,3±20,5	732,0±31,1*	70,1	528,1±26,6*	22,7
інфікована рана					
7	112,6±5,5	230,4±20,2*	104,6	188,4±13,3*	67,1
14	288,4±14,1	607,0±31,6*	110,5	400,1±33,4*	22,7

**Примітка:** \* – зміни достовірні відносно контрольної групи тварин ( $P < 0,05$ ).

Виражений позитивний вплив мазі «Мареполіміел» на формування та міцність рубця інфікованої рани може свідчити не лише про репаративні властивості мазі, але й підтверджувати антимікробну активність препарату. Слід підкреслити, що використання синтетичних гідрофільних основ маzewої композиції «Мареполіміелу» може підвищувати антимікробний ефект та забезпечувати виразніші протизапальні та ранозагоювальні властивості, порівняно з маззю «Вулнузан», основою якої є рицинова олія і ланолін [6].

При дослідженні ранозагоювальної дії досліджуваних мазевих препаратів на моделі асептичних площинних ран шкіри встановлено, що у тварин, які отримували лікування, рани були сухі, а краї рани трохи набрякли, тоді як у нелікованих

тварин набряк був більш виразнішим. З третьої доби дослідів в усіх групах тварин площа рани починала зменшуватися. Проте у тварин контрольної групи без лікування цей процес відбувався значно повільніше, ніж у щурів дослідних груп. Через 28 днів експерименту у тварин контрольної групи повне загоєння спостерігали лише у 6 тварин, а у інших – площа ранової поверхні зменшувалась на 93,7%. Повне загоєння площинних ран шкіри на тлі аплікацій мазі «Мареполіміел» у 3 тварин було вже на 7-му добу експерименту, а через 14 днів повне загоєння спостерігали у всіх тварин цієї групи. Динаміка загоєння рани на тлі аплікацій мазі «Вулнузан» була дещо повільнішою, і повне загоєння асептичної площинної рани у тварин цієї групи фіксували на 21-шу добу спостережень (табл. 2).

**Таблиця 2.** Вплив маzewої композиції «Мареполіміел» та препарату порівняння «Вулнузан» на динаміку площі асептичної рани шкіри щурів, ( $M \pm m$ ) (n=10)

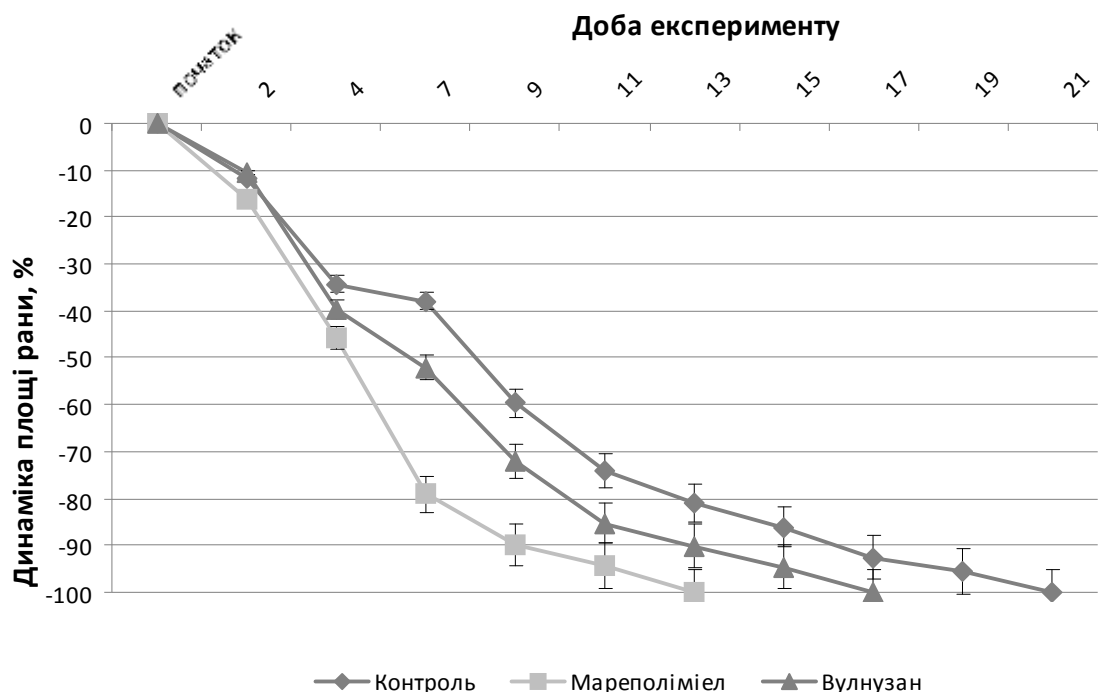
Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)		Мазь «Мареполіміел»		Мазь «Вулнузан»	
	S, мм <sup>2</sup>	динаміка (%)	S, мм <sup>2</sup>	динаміка (%)	S, мм <sup>2</sup>	динаміка (%)
	400		400		400	
7	302,8±22,8	-24,3	128,4±8,7* (3)	-67,9	180,8±10,6*	-54,8
14	135,4±14,1	-66,1	рани загоїлись повністю		49,7±4,0* (6)	-87,6
21	60,3±3,6 (1)	-84,9			рани загоїлись повністю	
28	25,1±3,9 (6)	-93,7				

**Примітка:** \* – зміни достовірні відносно контрольної групи тварин ( $P < 0,05$ ); в дужках позначено кількість тварин з повним загоєнням рани.

Виражену ранозагоювальну дію маzewа композиція «Мареполіміел» виявила і на моделі інфікованих площинних ран шкіри. У тварин контрольної групи, яким відтворювали модель інфікованих площинних ран шкіри, спостерігали картину вираженого запалення по периметру дефекту шкіри з набряком, інфільтрацією і гіперемією. Скорочення площі ранової поверхні в контрольній групі тварин здійснювалось за рахунок ретракції країв рани. При застосуванні аплікацій мазі «Мареполіміел» спостерігали помірну гіперемію країв рани з їх меншим набряком, а гнійно-запальні явища були менш виразними, ніж у тварин при лікуванні маззю «Вулнузан». Вже через 4 доби лікування скорочення ранової поверхні у тварин, які отримували аплікації «Мареполіміелу» становило 45,7 %, при лікуванні «Вулнузаном» – 39,8 %, тоді як у нелікованих тварин цей показник становив – 34,3 %. Проте найвираженіший ефект зменшення ранової поверхні інфікованої рани спостерігали через 7 днів після початку лікування: під впливом мазі «Мареполіміел»

вона зменшувалась на 79,1 %, при лікуванні маззю «Вулнузан» – на 52,1 %, а в контрольній групі тварин – на 37,9 %. У наступні терміни експерименту під впливом мазі «Мареполіміел» площа рани зменшувалась: через 9 днів – на 89,8 %, через 11 днів – на 94,3 %. Повну епітелізацію гнійної рани під впливом мазі «Мареполіміел» спостерігали на 9-ту добу у 2 тварин, на 11-ту добу у 6 тварин і у інших тварин цієї групи через 13 днів після початку лікування з утворенням м'якого рубця. Під впливом мазі «Вулнузан» повну епітелізацію рани фіксувалась через 13 днів у 2 тварин, через 15 днів – у 6 тварин. Повне ж загоєння рани у всіх тварин цієї групи фіксували через 17 днів з початку лікування, що було на 4 доби раніше, ніж у нелікованих тварин контрольної групи (рис. 1).

Отже, лікування тварин з інфікованою площинною раною шкіри маззю «Мареполіміел» прискорює епітелізацію і скорочує термін повного загоєння рани з 21 до 13 днів, тоді як «Вулнузан» скорочує це термін до 17 днів. Окрім репа-



**Рис. 1.** Вплив мазевої композиції «Мареполімієл» і препарату порівняння «Вулнузан» на динаміку площі (%) інфікованої площинної рани шкіри щурів, ( $M \pm m$ ) ( $n=10$ ).

ративних властивостей мазевих препаратів, це може свідчити і про їхній позитивний вплив на очищення інфікованої рани від бактеріального обсіменіння. Для з'ясування цього впливу здійснювали підрахунок кількості мікробних тіл у зависі та на відбитку рани [4]. Встановлено, що на тлі застосування мазей «Мареполімієл»

та «Вулнузан» вже через 2 доби лікування спостерігали різке зниження бактеріального обсіменіння рани – з  $10^7$  до  $10^5$ . Через 4 доби лікування «Мареполімієлом» у відбитку фіксувався ріст лише 19 колоній  $10^5$ , через 7 діб – 74 колонії  $10^3$ , і до 11 доби експерименту бактеріальний ріст на відбитку не виявлявся (табл. 3).

**Таблиця 3.** Вплив мазі «Мареполімієл» і препарату порівняння мазі «Вулнузан» на термін очищення інфікованої рани від бактеріального обсіменіння *Staphylococcus aureus* 209P ATCC 6538P

Термін спостереження (доба)	Кількість мікробних тіл на 1 г тканини					
	контроль (без лікування)		мазь «Мареполімієл»		мазь «Вулнузан»	
	відбиток	мазок з рани	відбиток	мазок з рани	відбиток	мазок з рани
початок лікування	$10^7$	суцільний ріст	$10^7$	суцільний ріст	$10^7$	суцільний ріст
2	$10^7$	суцільний ріст	$10^5$	суцільний ріст	$10^5$	суцільний ріст
4	$10^6$	$5 \times 10^8$	$10^5$ – 19 колоній $10^3$ – 264 колонії	186	$10^5$	200
7	$10^6$	$2 \times 10^7$	$10^3$ – 74 колонії	60	$10^5$	166
9	$10^5$	$10^7$	$10^3$ – 24 колонії	росту немає	$10^3$	80
11	$10^3$	$2 \times 10^6$	росту немає		$10^2$	росту немає
13	$10^2$	$3 \times 10^5$			росту немає	
15	росту немає	$10^3$				

У тварин, пролікованих маззю «Вулнузан», кількість колоній *Staphylococcus aureus* також зменшувалась, але їх зниження до  $10^3$  спостерігалось лише через 9 діб лікування. Повне ж припинення бактеріального росту на відбитках

фіксували через 13 діб після початку лікування цією маззю. Разом з тим, згідно з умовами експерименту, критерієм очищення рани від бактеріального обсіменіння була кількість мікробних тіл менша ніж  $10^5$  на 1 г тканини [4]. Згідно з

цим критерієм, висів патогенного стафілококу в максимальному ступені розведення ( $10^{-5}$ ) у нелікованих тварин фіксували до 9 доби, під впливом мазі «Мареполіміел» – до 4 доби і під впливом референс-препарата «Вулнузан» – до 7 доби лікування. Отже, можемо зробити висновок, що мазь «Мареполіміел» прискорює загоєння і очищення від бактеріального обсіменіння інфікованої рани шкіри щурів, переважаючи за активністю препарат порівняння «Вулнузан».

**Висновки.** 1. Мазева композиція «Мареполіміел» на моделях неінфікованої і інфікованої лінійної різаної рани шкіри у тварин має виражену репаративну активність, суттєво переважаючи в усі терміни експерименту препарат порівняння мазь «Вулнузан».

2. Мазева композиція «Мареполіміел» проявляє високу ранозагоювальну дію на моделях неінфікованої і інфікованої площинної рани

шкіри у щурів. За швидкістю повного закриття неінфікованого ранового дефекту вона переважає мазь «Вулнузан» в 1,5 раза і скорочує цей термін удвічі порівняно з контрольною групою. При лікуванні тварин з інфікованою площинною раною шкіри мазь «Мареполіміел» прискорює епітелізацію і скорочує термін повного загоєння рани з 21 до 13 доби, тоді як мазь «Вулнузан» скорочує цей термін до 17 діб.

3. Мазева композиція «Мареполіміел» прискорює очищення інфікованої рани шкіри щурів від бактеріального обсіменіння, переважаючи за активністю препарат порівняння «Вулнузан». Висівання патогенного стафілокока в максимальному ступені розведення ( $10^{-5}$ ) у нелікованих тварин фіксували до 9 доби, під впливом мазі «Мареполіміел» – до 4 доби і під впливом референс-препарату «Вулнузан» – до 7 доби лікування.

### Література

1. Горгіладзе Т. У. Комбінована очна мазь на основі стандартного біосубстрату – концентрату морської води / Т. У. Горгіладзе, О. П. Сотнікова, О. В. Івановська // Офтальмологічний журнал. – 2002. – № 6. – С. 78.
2. Коновалова Н. В. Эффективность мареполимизела в комплексном лечении увеитов туберкулезной этиологии / Н. В. Коновалова // Офтальмол. журнал. – 2010. – № 1. – С. 34–37.
3. Коньков Д. Г. Дослідження репаративної активності вінборонової мазі за показниками тензіометрії в експерименті / Д. Г. Коньков // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – № 4. – С. 93–96.
4. Кузин М. И. Количественный контроль микрофлоры гнойных ран / М. И. Кузин, И. И. Колкер, Б. М. Костюченков // Хирургия. – 1980. – № 11. – С. 3–7.
5. Малюк В. В. Комплексна терапія хронічних запальних захворювань придатків матки із застосуванням мареполіміелу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 – акушерство та гінекологія / В. В. Малюк. – Одеса, 1998. – 24 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.
7. Рожковський Я. В. Фармакотерапевтична ефективність гідрофільної мазі комплексу мінералів лиманної ропи / Я. В. Рожковський, О.С. Разкевич // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10-12

жов.2011 р.: тези доп. – Київ, 2011. – С. 271–272.

8. Сотнікова Е. П. Этапы развития тканевой терапии и перспективы применения биогенных препаратов в практической медицине / Е. П. Сотнікова, В. И. Салдан, Г. С. Фесюнова // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 324.

9. Сотнікова Е. П. Клинико-экспериментальная оценка эффективности комплексной глазной мази на основе мареполимизела в лечении дистрофических заболеваний // Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб: міжн. конф., присвяч. 100-річчю з дня народ. акад. Н. О. Пучковської, 29-30 трав. 2008 р. – Одеса. – С. 347–348.

10. Сотнікова О. П. Вплив деяких метаболітних засобів на виразність і тривалість цитохімічних змін окремих структур зорового аналізатора / О. П. Сотнікова, Т. Ю. Іванійчук // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 29–33.

11. Скопинцев В. Б. Лечение гнойных ран адсорбирующими гидрофильными мазями, содержащими ионы серебра: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 – фармакология / В. Б. Скопинцев. – М., 1992. – 21 с.

12. Фенчин К. М. Заживление ран / К. М. Фенчин. – Киев, 1979. – С. 66–69.

13. Moller A. Influence of a cationic detergent on the development of infection in experimental wounds contaminated with staphylococci / A. Moller, B. Rydberg // Acta Chir. Scand. – 1969. – Vol.135. – P. 459–465.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНЫХ СВОЙСТВ ГИДРОФИЛЬНОЙ МАЗЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛОВ МОРСКОЙ ВОДЫ «МАРЕПОЛИМИЭЛ»**

**О. С. Разкевич**

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** в опытах на крысах показано, что гидрофильная мазевая композиция на основе минералов морской воды «Мареполимиэл» на моделях неинфицированной и инфицированной линейной резаной раны кожи и неинфицированной и инфицированной дерматомной раны кожи у крыс проявляет выраженную репаративную активность, которая по степени выраженности существенно превышает во все периоды наблюдения препарат сравнения мазь «Вулнузан».

**Ключевые слова:** Мареполимиэл, Вулнузан, гидрофильная мазь, репаративная активность.

## **EXPERIMENTAL EVALUATION OF PROPERTIES REPARATIVE HYDROPHILIC OINTMENT COMPOSITION BASED ON THE MINERALS OF SEA WATER “MAREPOLIMIEL”**

**O. S. Razkevych**

*Odessa National Medical University*

**Summary:** in experiments on rats there was showed that the hydrophilic ointment based on the composition of sea water minerals “Marepolimiel” model-uninfected and infected a linear cut wounds of the skin and non-infected and infected rats skin wounds showing marked reparative activity, which is significantly greater than Vulnuzan ointment activity.

**Key words:** Marepolimiel, Vulnuzan, hydrophilic ointment, reparative activity.