

Вивчення капіляропротекторної дії та токсикологічних показників безпеки антицелюлітної мазі на основі рослинних екстрактів і ефірних олій

М.І.Гавкалюк, Л.М.Шеремета, Н.М.Посацька-Денис

Івано-Франківський національний медичний університет
Івано-Франківськ, Україна

У статті наведені результати фармакологічних досліджень капіляропротекторної дії антицелюлітної мазі з рослинними екстрактами та ефірними оліями за методом П.Голікова. Вивчено гостру і хронічну токсичність, алергізуючу дію та підтверджено токсикологічну безпечність препарату при зовнішньому застосуванні.

Ключові слова: целюліт, мазь, капіляропротекторна дія, токсикологічні показники безпеки.

ВСТУП

Целюліт — косметичний недолік, який зовнішньо проявляється нерівностями поверхні шкіри, зумовленими різними морфо-функціональними змінами в гіподермі (порушення мікроциркуляції та венозного кровообігу, набряк, фіброз, локальна гіпертрофія жирової тканини та ін.) [10]. Для ефективної терапії целюліту застосовують косметичні чи лікарські засоби на основі синтетичних та природних активно діючих речовин, які впливають на основні патогенетичні ланки [7, 9].

Враховуючи особливості перебігу целюліту, нами було теоретично обґрунтовано вибір діючих речовин антицелюлітної мазі, які володіють протинабряковою, капіляропротекторною, антифіброзуючою активністю, а саме: сухі екстракти каштана кінського, гінґко білоба й хвоща польового, ефірні олії сосни альпійської та апельсину [2]. Біологічно активні речовини плодів каштана кінського (есцин, ескулін) підвищують тонус венозної стінки, зменшують проникність і ламкість капілярів; екстра-

кти гінґко білоба та хвоща польового вміщують значну концентрацію флавоноїдів, які активно впливають на проникність судинної стінки та виявляють капіляророзміцнюючий ефект [3, 8].

Оскільки целюліт характеризується підвищеною проникністю судин, що спричинює виникнення набряку, антицелюлітна мазь повинна проявляти виражені протинабрякові та капіляропротекторні властивості [1, 9, 10].

Розробка нового препарату для дерматологічного застосування передбачає поєднання різних лікарських та допоміжних речовин, що може вплинути на токсикологічні показники кінцевого продукту. Тому важливим етапом при створенні нових ліків є підтвердження їх норм безпеки для здоров'я людини [5, 6].

Метою дослідження було вивчити капіляропротекторну дію та токсикологічні показники безпеки антицелюлітної мазі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення впливу антицелюлітної мазі на судинно-тканинну проникність шкіри щурів (капіляророзміцнюючу активність) проводили за методом П.Голікова [4]. Експеримент здійснювали на рандомізованих білих безпородних самцях щурів масою 200-250 г, яких було поділено на 3 групи по 7 особин. 1 групі протягом 14 днів на вистрижену ділянку живота щоденно наносили розроблену антицелюлітну мазь, 2 групі — засіб порівняння, 3 група — інтактні тварини. Як референт-препарат використовували «Нічний антицелюлітний термокрем» вітчизняного виробника ТОВ «Еліксир», що вміщував наступні активно діючі компоненти: екстракти плюща, хвоща польового, каштана кінського, червоного перцю, комплекс ефірних олій.

На 15-й день, відповідно до методики, щурів фіксували на операційному столі животом наго-

ТАБЛИЦЯ 1

Вивчення капіляророзміцнюючої дії антицелюлітної мазі

| Групи тварин | Статистичні показники (n=7) | Час настання забарвлення папули, с |
|------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Досліджуваний препарат | M±m | 600,86±8,03*# |
| Препарат порівняння | M±m | 506,71±14,57* |
| Контрольна група | M±m | 411,85±6,26 |

Примітка: * – достовірно відмінне від контролю, P<0,001;# – достовірно відмінне від препарату порівняння, P<0,001.

ру. На правій задній кінцівці оголювали стегнову вену й у неї вводили 1 % розчин трипанового синього з розрахунку 2 мг/кг. Барвник готували на фізіологічному розчині за кілька днів до випробування. Через 10 хв. після внутрішньовенного введення трипанового синього в область живота внутрішньошкірно вводили флогогенну речовину – формалін 3% – 0,02 мл. Враховували час виникнення забарвленої папули, викликаной введенням флогогенного агента.

Гостру токсичність мазі при зовнішньому застосуванні вивчали на білих безпородних щурах масою 150-200 г та білих мишах масою 18-20 г [5, 6]. Кожен вид тварин розподіляли на три групи, яким одноразово на вистрижені ділянки шкіри (4x4 см та 50 % від загальної площі відповідно) були нанесені досліджувані зразки в дозі 5 мг/кг: 1 група – контрольна, 2 група – піддослідна з нанесенням емульгелевої основи, 3 група – піддослідна з нанесенням антицелюлітної мазі. Площа нанесення на шкіру залишалася відкритою. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. На останньому етапі оцінювали вплив основи та мазі на гемограму за вмістом еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну в периферичній крові тварин.

Вивчення шкірно-резорбтивної дії (хронічної токсичності) мазі проводили на трьох групах самців щурів масою 200-250 г. Тваринам на вистрижені ділянки шкіри (4x4 см) наносили щодня протягом 30 днів досліджуваний пре-

парат й основу; 3-тя група – інтактні тварини. Оцінювали наявність змін у поведінці і в масі тварин, стан шкіри, показники крові.

Виявлення можливої алергізуючої дії розробленої антицелюлітної мазі вивчали методом нашкірних аплікацій на морських свинках масою 300-450 г [6]. Тварини були розподілені на дві групи по 6 особин, яким на ділянку депільованої шкіри розміром 4x4 см наносили експериментальні зразки в кількості 1 г/кг:

1 група – піддослідна з нанесенням емульгелевої основи;

2 група – дослідна з нанесенням антицелюлітної мазі.

Контрольне спостереження вели на другій половині тіла тварин, яку також депільували. Через 10 днів нашкірної сенсibiliзації наявність алергізуючої дії основи і мазі оцінювали за реакцією шкіри та товщиною шкірної складки. На місці дозволяючої дози відзначали стан шкіри в першу годину після нанесення, а потім через 24 години і виражали в балах:

- 0 – відсутня виражена реакція;
- 1 бал – крапкова слабка гіперемія;
- 2 бали – крапкова виражена гіперемія;
- 3 бали – суцільна помірна гіперемія;
- 4 бали – суцільна виражена гіперемія й інфільтрація.

Відсутність явищ сенсibiliзації дозволила продовжувати наносити аплікації до 20 дня. На 20-й день тестували повторно.

ТАБЛИЦЯ 2

Гематологічні показники щурів та мишей при одноразовій аплікації на шкіру антицелюлітної мазі (M±m)

| Групи тварин | | | Гемоглобін (ммоль/л) | Еритроцити (*10 ¹² /л) | Лейкоцити (*10 ⁹ /л) | ШОЕ (мм/год) |
|--------------|---------------------------|-------------|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Білі щури | Інтактні тварини (n=6) | норма | 7,34±0,33 | 5,55±0,17 | 11,75±0,29 | 5,8±0,46 |
| | Піддослідні тварини (n=7) | основа мазі | 8,22±0,36 | 5,88±0,14 | 12,12±0,33 | 6,2±0,88 |
| | Дослідні тварини (n=7) | мазь | 8,55±0,35 | 5,95±0,16 | 13,1±0,45 | 6,6±0,54 |
| Білі миші | Інтактні тварини (n=6) | норма | 132,14±2,02 | 8,31±0,11 | 9,26±0,16 | 4,0±1,02 |
| | Піддослідні тварини (n=7) | основа мазі | 130,5±2,06 | 8,19±0,19 | 9,05±0,21 | 4,2±0,77 |
| | Дослідні тварини (n=7) | мазь | 130,8±2,6 | 8,4±0,18 | 9,1±0,15 | 3,8±0,66 |

ТАБЛИЦЯ 3

Гематологічні показники щурів при аплікації на шкіру антицелюлітної мазі протягом 30 діб ($M \pm m$)

| Групи тварин | | Гемоглобін (ммоль/л) | Еритроцити (*10 ¹² /л) | Лейкоцити (*10 ⁹ /л) | ШОЕ (мм/год.) |
|--------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Інтактні тварини (n=7) | норма | 7,34 ± 0,01 | 5,63±0,04 | 11,97±0,16 | 6,1±0,19 |
| Піддослідні тварини(n=7) | основа мазі | 7,36±0,02 | 5,36±0,04 | 12,71±0,2 | 6,1±0,17 |
| Дослідні тварини(n=7) | мазь | 7,71±0,2 | 5,61±0,05 | 12,43±0,13 | 6,16±0,15 |

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Капіляропротекторні властивості антицелюлітної мазі оцінювали за часом від моменту внутрішкірного введення флогогенного агента до виникнення забарвленої папули на шкірі тварин; достовірно довший період в порівнянні з контролем підтверджує наявність фармакологічного ефекту мазі. Результати дослідження наведені в табл. 1.

Згідно з даними табл. 1, в групі тварин, яким наносили розроблену антицелюлітну мазь, забарвлена папула виникала достовірно пізніше, ніж в контрольній групі. Референс-препарат також показав позитивний результат у порівнянні з інтактною групою, проте зменшення судинно-тканинної проникності було найвищим в основній групі тварин. Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що досліджувана антицелюлітна мазь проявляє виражену капіляропротекторну дію.

При вивченні гострої токсичності мазі отримали наступні результати: через 24 години після накладання основи і мазі стан тварин в усіх групах був задовільний, щури добре їли, споживали воду, були рухливими. Через 14 діб усі тварини були живі, у задовільному стані. Збільшення маси тіла в дослідних групах не відрізнялось від інтактних тварин. Еритеми, набряку, тріщин, виразок за час спостереження виявлено не було. Відростання волосяного покриву проходило у відповідності з нормою. Густота новоутвореної шерсті та її забарвлення не зазнали

змін. На зовнішні тактильні та больові подразники протягом усього терміну експерименту відповідали адекватно. Результати гематологічних показників досліджуваних тварин після одноразового застосування наведені в табл. 2.

Згідно з даними, наведеними в табл. 2, гематологічні показники дослідної і піддослідної груп тварин статистично не відрізнялися від норми. За результатами досліджень можна зробити висновок, що основа та антицелюлітна мазь не проявляють токсичного ефекту при одноразовому застосуванні.

Результати вивчення хронічної токсичності показали, що через 30 діб усі тварини були живі, у задовільному стані. Збільшення маси тіла в дослідних групах не відрізнялось від інтактних тварин. Еритеми, набряку, тріщин, виразок за час спостереження виявлено не було. Відростання волосяного покриву проходило у відповідності з нормою. Густота новоутвореної шерсті та її забарвлення не зазнали змін. Тварини були активними. На зовнішні тактильні та больові подразники протягом усього терміну експерименту відповідали адекватно. Гематологічні показники крові (табл. 3) дослідних і піддослідних тварин статистично не відрізнялися від норми.

При вивченні можливої алергізуючої дії з боку шкірних покривів будь-яких видимих змін у вигляді гіперемії, інфільтрації, порушень не виникало. Товщина шкірної складки практично не змінювалася і перебувала в межах фізіологічної норми (табл. 4). Проведені

ТАБЛИЦЯ 4

Вплив антицелюлітної мазі на стан шкірного покриву морських свинок

| Групи тварин | Термін спостереження | Товщина шкірної складки, мм | |
|--|----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | | Ліва сторона | Права сторона(контроль) |
| Морські свинки, що отримували аплікації з емульгелевою основою | Початково | 2,8±0,018 | 2,9±0,02 |
| | Через 10 днів | 3,0±0,033 | 2,9±0,017 |
| | Через 20 днів | 2,7±0,020 | 2,8±0,033 |
| Морські свинки, що отримували аплікації з антицелюлітною маззю | Початково | 3,0±0,014 | 2,8±0,034 |
| | Через 10 днів | 2,9±0,018 | 3,0±0,026 |
| | Через 20 днів | 2,8±0,024 | 2,8±0,030 |

дослідження показали, що розроблена антицелюлітна мазь не виявляє негативної сенсibiliзуючої дії на шкіру морських свинок.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що розроблена антицелюлітна мазь зменшує судинно-тканинну проникність і виявляє виражену капіляропротекторну дію.

2. Підтверджено відсутність гострої та хронічної токсичності, не виявлено змін гематологічних показників при місцевому одноразовому та тривалому застосуванні препарату.

3. Встановлено, що розроблений лікарський косметичний засіб не володіє алергізуючою дією і є безпечним для організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення протинабрякової дії антицелюлітного емульгелю / М.І.Гавкалюк, Л.В.Соколова, Л.М.Шеремета, І.М.Іванчук // Український медичний альманах. — 2010. — Т.13, №3. — С. 43-45.
2. Гавкалюк М.І. Теоретичне обґрунтування вибору діючих речовин у складі мазі для лікування целюліту / М.І.Гавкалюк, Л.В.Соколова // Фітотерапія. Часопис. — 2009. — №1. — С. 67-70.
3. Гінґо білоба (*Ginkgo biloba*) у профілактиці і лікуванні судинних захворювань / О.І.Волошин, В.Л.Васюк, Н.В.Бачук-Понич, А.О.Шубравський // Фітотерапія. Часопис. — 2009. — №2. — С. 3-7.
4. Голиков П.П. К методике одновременного изучения противовоспалительного эффекта у белых крыс при разных видах воспаления / П.П.Голиков // Фармакология и токсикология. — 1964. — №6. — С. 742-473.
5. Гудзь О.В. Санитарно-гигиенические показатели и нормы безопасности косметических средств / О.В.Гудзь // Провизор. — 1998. — №17. — С. 33-35.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / [В.В.Меньшиков, Л.М.Денекторская, Р.Н.Золотницкая и др.]; под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 179-180.
7. Михеева С. Целлюлит с точки зрения доказательной медицины // Косметика и медицина. — 2002. — №3 — С. 52-63.
8. Тихонов А.И. Каштан конский и его применение в медицине / А.И.Тихонов, В.А.Соболева, Н.В.Пухир // Провизор. — 1999. — №22. — С. 37-38.
9. Dweck A.C. The natural solution to cellulite / A.C.Dweck // Soap, Perfumery and Cosmetics. — 1995. — Vol.68. — P. 45-49.
10. Rossi A.B. Cellulite: a review / A.B.Rossi, A.L.Vergnanini // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. — 2000. — Vol.14. — P. 251-262.

М.І.Гавкалюк, Л.М.Шеремета, Н.М.Посацкая-Денис. *Изучение капилляропротекторного действия и токсикологических показателей безопасности антицеллюлитной мази на основе растительных экстрактов и эфирных масел. Ивано-Франковск, Украина.*

Ключевые слова: *целлюлит, мазь, капилляропротекторное действие, токсикологические показатели безопасности.*

В статье представлены результаты фармакологических исследований капилляропротекторного действия антицеллюлитной мази с растительными экстрактами и эфирными маслами по методу П.Голикова. Изучены острая и хроническая токсичность, алергизирующее действие и доказана токсикологическая безопасность препарата при наружном применении.

M.I.Gavkalyuk, L.M.Sheremeta, N.M.Posatska-Denys. *Study of capillary protective action and toxicological safety of anticellulite ointment based on plant extracts and essential oils. Ivano-Frankivsk, Ukraine.*

Key words: *cellulite, ointment, capillary protective action, toxicological safety parameters.*

In the article the pharmacological research results of capillary protective action of the anticellulite ointment with plant extracts and essential oils by the method of P.Golikov are represented. It was studied the acute and chronic toxicity, allergenic action and proved the toxicological safety of the drug applying externally.

Надійшла до редакції 19.09.2012 р.