

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013
УДК 615.015:615.454.122

Дослідження впливу крему «Мометазон з керамідами» на перебіг алергічного контактного дерматиту

Я.О.Бутко

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Метою даного дослідження є вивчення впливу крему «Мометазон з керамідами» на перебіг алергічного контактного дерматиту, а також на процеси цитолізу, перекисного окиснення ліпідів, стан антиоксидантної системи та на рівень циркулюючих імунних комплексів у крові щурів. На моделі алергічного контактного дерматиту встановлено, що крем «Мометазон з керамідами» пригнічує розвиток ураження шкіри і за вираженістю не поступається препарату порівняння крему «Елоком». Доведено, що при застосуванні досліджуваній крем сприяє нормалізації показників цитолізу, перекисного окиснення ліпідів, стану антиоксидантної системи та рівня циркулюючих імунних комплексів. Таким чином, перспективним є подальше вивчення крему «Мометазон з керамідами» з метою впровадження в дерматологію.

Ключові слова: алергічний контактний дерматит, мометазон, крем.

ВСТУП

Розповсюдження запальних захворювань шкіри робить актуальною проблему створення більш ефективних та водночас безпечних топікальних засобів для лікування дерматитів. При останніх порушуються бар'єрні властивості шкіри, що призводить до зменшення місцевого імунітету та створення умов для розвитку інфекції, появи подряпин, тріщин, а на місці некротичних реакцій — рубців [3, 4, 11]. Основними препаратами для лікування запальних захворювань шкіри є топікальні форми з глюкокортикостероїдами (ГКС), які володіють по-

тужною протизапальною, протиалергічною, імуносупресивною, протисвербіжною дією. Не дивлячись на високу ефективність препаратів з ГКС, використання їх значно обмежено розвитком системних та місцевих побічних ефектів. Так, при тривалому нанесенні ГКС на шкіру спостерігається розвиток атрофічних змін шкіри (шкіра втрачає тонус, стає сухою, тонкою та ін.) [3].

За останніми даними літератури, оптимальною формою для лікування більшості дерматитів є креми, оскільки вони не лише зручні у використанні, але й тривалий час утримуються в поверхневих шарах шкіри, що зменшує надходження діючої речовини в кров та наявність мінімального системного, але пролонгованого протизапального ефекту. У зв'язку з тим, що у пацієнтів з хронічними дерматитами порушується бар'єрна функція шкіри, потрібне введення в креми речовин, які б нормалізували гідрофільно-ліпофільний баланс шкіри, а також відновлювали структуру матриксу епідермісу, польпшувати метаболізм епітеліальних клітин (емоменти, репаранти) [9, 10, 11].

Дані літератури свідчать про високу безпечність, ефективність та мінімальну побічну дію при використанні лікарських форм, що містять нефторовані ГКС — мометазону фуроат [1]. Тому з метою зменшення можливості прояву атрофічних змін шкіри та більш ефективної топікальної дії при лікуванні дерматитів під керівництвом проф. М.О.Ляпунова було розроблено крем з мометазоном фуроатом на гідрофільно-ліпофільній основі, що містить кераміди (природні фосфоліпіди, компоненти міжклітинного матриксу шкіри, які регулюють регенерацію та апоптоз клітин епідермісу).

Метою дослідження було вивчити вплив крему «Мометазон з керамідами» на перебіг алергічного контактного дерматиту (АКД) у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження був крем «Мометазон з керамідами», а препаратом порівняння — широко відомий лікарський засіб з доведеною ефективністю крем «Елоком» (виробник «Шеринг Плау», Бельгія,) до складу якого входить мометазону фураат.

Враховуючи алергічну природу більшості дерматитів, доцільним було вивчити антиалергічну дію досліджуваного крему на моделі АКД.

У досліді було використано 72 щури, які були розподілені на групи: 1 група — інтактна, 2 група — контрольна патологія, 3, 4 групи — щури, яких лікували кремами «Елоком» та «Мометазон з керамідами» (по 18 щурів у кожній). Для розвитку АКД тварин сенсibiliзували 5% спиртовим розчином 2,4-динітрохлорбензолу (ДНХБ) за методом П.М.Залкан [2, 7]. ДНХБ наносили двократно на депільовану шкіру розміром 3x3 см. На 3-й день після сенсibiliзації (пік патології) починали лікування. Оцінку проявів алергічної реакції здійснювали візуально в балах: 0 — відсутність реакції; 0,5 — поява ізольованих червоних плям; 1 — дифузна помірна гіперемія; 2 — чітка гіперемія та набряк; 3 — різке почервоніння та набряк; 4 — утворення невеликих ерозій; 5 — утворення геморагічних кірок та розповсюджених виразок.

Для оцінки вираженості системних проявів алергічного процесу проводили біохімічний аналіз сироватки крові у тварин у динаміці: на 1-й, 4-й та 8-й дні лікування. Для цього з кожної групи в дані дні декапітували по 6 тварин із групи. В отриманій сироватці визначали біохімічні показники: лужну фосфатазу (ЛФ), що є маркером цитолізу, сечовину, яка свідчить про рівень руйнування білкових компонентів тканин. Для визначення цих показників використовували набори реактивів «Філісіст-Діагностика» [5]. Для оцінки інтенсивності ПОЛ та стану активності АОС у тварин визначали концентрацію в сироватці ТБК-реактантів та відновле-

ного глутатіону за реакцією з реактивом Елма-на [5]. Для оцінки стану імунної системи, згідно з методиками, визначали циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) середнього та великого розміру, які виділяли преципітацією з поліетиленгліколем 6000 (PEG) концентрації 3,5% та 7% відповідно, потім вимірювали оптичну густину спектрофотометрично. Найбільш патогенними при алергії вважають саме середні ЦІК [6].

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням середнього значення, стандартного відхилення, похибки середнього, достовірності відмінностей між групами порівняння за критерієм Мана-Уїтні, відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час досліді після повторної сенсibiliзації у тварин АКД проявився гіперемією, дифузним набряком, еритемою. Рівень ураження шкіри для всіх груп після повторної сенсibiliзації становив 3,58-3,83 бала (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показав, що на 4-й день у тварин групи контрольної патології спостерігали посилення ураження (4,17 бала), що характеризувалося еритемою, сухістю, свербінням, появою ділянок некрозу, утворенням ерозій та кірок, відбувалося відшарування епідермісу. На 7-й день запалення почало зменшуватись (3,67 бала), але було значно інтенсивнішим, ніж у групах тварин, яких лікували.

У групах тварин, яких лікували кремами «Елоком» та «Мометазон з керамідами», зниження візуальних проявів спостерігали на 4-й день лікування в 1,2 разу та 1,1 разу відповідно в порівнянні з 1-м днем і достовірно в 1,8 разу та 1,7 разу на 7-й день лікування. Шкіра тварин, яких лікували, була менш гіперемована, зникли ерозії, спостерігалось відлущення ушкоджених шарів епідермісу та її регенерація.

ТАБЛИЦЯ 1

Вплив кремів на вираженість проявів АКД у щурів, викликаного ДНХБ (n=6)

Показник	Дні лікування	Контрольна патологія	Препарати	
			«Елоком»	«Мометазон з керамідами»
Інтенсивність ураження, бала	1-й	3,83±0,31	3,67±0,33	3,58±0,24
	4-й	4,17±0,31	3,00±0,37*/**	3,17±0,28*/**
	7-й	3,67±0,33	2,00±0,37*/**/**	2,08±0,30*/**/**

Примітки: * — відхилення достовірно по відношенню до 1-го дня лікування, $p < 0,05$; ** — відхилення достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$; *** — відхилення достовірно по відношенню до 4-го дня лікування, $p < 0,05$; n — кількість тварин у групі.

Аналіз результатів біохімічних досліджень сироватки крові тварин свідчать про збільшення рівня сечовини (в 1,6 разу) та активності лужної фосфатази (в 2,0 рази) після моделювання дерматиту в усіх групах у порівнянні з інтактними тваринами.

Достовірне підвищення рівня сечовини у групі контрольної патології на 4-й та 7-й дні досліджу в 1,8 разу та 1,6 разу в порівнянні з інтактними тваринами свідчить про інтенсивність деструктивних змін у шкірі та руйнування білків (колагену, еластину та ін.). При лікуванні тварин кремами «Елоком» та «Мометазон з керамідами» на 7-й день спостерігали тенденцію до зниження рівня сечовини в середньому в 1,2 разу в порівнянні з контрольною патологією, що свідчить про зменшення патологічного процесу в шкірі.

У групі тварин, яких не лікували, на 4-й день досліджу рівень ЛФ в сироватці крові був вищим у 2,3 разу, а на 7-й день — в 2,2 разу в порівнянні з інтактними тваринами. У групах тварин, яких лікували препаратами «Елоком» та «Мометазон з керамідами», спостерігали суттєве зниження рівня даного показника: на 4-й день — в 1,2 разу, на 7-й день — в 1,3 разу відповідно в порівнянні з піком патології. Однак достовірного зниження активності ферменту до значень інтактного контролю не відбулося.

Таким чином, при лікуванні препаратами «Елоком» та «Мометазон з керамідами» було відмічено поступове зменшення системних маркерів запалення та деструкції тканин шкіри.

Про розвиток патології свідчить підвищення показників ПОЛ (рівень ТБК-реактивних), а також зміна стану антиоксидантного захисту (рівень ВГ) [5]. Так, під час розвитку АКД спостерігали достовірну зміну співвідношення ПОЛ/АОС. У групі контрольної патології на 4-й та 7-й дні досліджу рівень ТБК-реактивних був вищим у 2,0 рази та 1,7 разу відповідно, а рівень ВГ був нижчим в 1,4 разу та 1,5 разу в порівнянні з інтактними тваринами. Такий низький рівень ВГ свідчив про виснаження АОС при патології. У групах тварин, яких лікували, спостерігали менш виражені зміни даних показників. Так, на 4-й та 7-й дні лікування кремом «Елоком» рівень продуктів ПОЛ перевищував в 2,0 рази та 1,5 разу, а рівень ВГ був нижчим в 1,1 разу та 1,2 разу відповідно в порівнянні з інтактними значеннями. У ці дні при лікуванні кремом «Мометазон з керамідами» рівень ПОЛ був вищим в 1,9 разу та 1,6 разу, а рівень ВГ нижчим в 1,3 разу відповідно в порівнянні з інтактними значеннями. Отже, під дією кремів «Мометазон з керамідами» та «Елоком» спостерігали нормалізацію рівня ТБК-реактивних та ВГ.

ЦІК є продуктом взаємодії імуноглобулінів з відповідним антигеном. При алергічному дерматиті патологічні реакції обумовлені перевищенням процесів утворення ЦІК над процесами їх фагоцитозу. Середньомолекулярні ЦІК фіксуються на клітинах тканин та викликають їх дегрануляцію й викид медіаторів алергії. Тому чим вище рівень ЦІК, тим більш виражений патогенез захворювання [6]. Так, після моделювання АКД рівень ЦІК середніх та великих розмірів достовірно зріс приблизно в 2,5 разу та 3,3 разу. На 4-й та 7-й дні досліджу в групі тварин, яких не лікували, рівень ЦІК середніх розмірів знизився в 1,5 разу та 1,9 разу, а великих розмірів — в 1,7 разу та 1,9 разу відповідно в порівнянні з піком патології.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що вже після 4-го дня лікування досліджуваними кремами спостерігали достовірну тенденцію зниження рівня ЦІК по відношенню до піку патології. Так, на 4-й та 7-й дні терапії у групах, яких лікували кремами «Елоком» та «Мометазон з керамідами», рівень середніх ЦІК знизився в 1,7 разу та 1,9 разу, а рівень великих ЦІК — в 2,4 разу та 2,2 разу відповідно в порівнянні з піком патології. Слід зазначити, що зниження великих ЦІК було достовірним по відношенню до контролю.

Таким чином, під час проведених експериментальних досліджень було встановлено, що досліджувані креми виявляють високу протизапальну дію на моделі АКД. Досліджувані препарати не лише пригнічують місцеві прояви патології, але й сприяють нормалізації системних показників запального процесу. Відсутність достовірних відмінностей між показниками запалення у препаратів підтверджує високу ефективність крему «Мометазон з керамідами» та доцільність його подальшого доклінічного вивчення.

ВИСНОВКИ

1. На моделі алергічного контактного дерматиту крем «Мометазон з керамідами» проявив протизапальну дію та за її вираженістю не поступався крему «Елоком».

2. На даній моделі крем «Мометазон з керамідами» сприяв нормалізації біохімічних показників: сечовини, ЛФ, показників ПОЛ та АОС, рівня ЦІК.

3. Отже, перспективним є подальше фармакологічне вивчення крему «Мометазон з керамідами» з метою підвищення ефективності та безпеки лікування запальних захворювань шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аккерман Н.Н. Эффективность применения мометазона фууроата в практике детского аллерголога / Н.Н.Аккерман, Н.Н.Дербасова, А.А.Кабиева // Бюлл. Вост.-Сибир. науч. центра СО РАМН. — 2005. — №4. — С. 61.
2. Бунятян Н.Д. Эффективность 5% альтановой мази при контактном дерматите у крыс / Н.Д.Бунятян, В.В.Березнякова, Т.Ю.Глазкова // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2004. — №1. — С. 160-162.
3. Григорян Н.С. Современные патогенетические подходы к терапии атопического дерматита / Н.С.Григорян, Н.Г.Кочергин, И.В.Кошелева // Практическая медицина. — 2011. — №49. — С. 31-35.
4. Ирвин Алан Д. Нарушение барьера: роль филаггрина в генетической предрасположенности к атопическому дерматиту / Алан Д.Ирвин, В.Х.ИрвинМакЛин // Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2007. — №1. — С. 11-14.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 889 с.
6. Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови экспериментальных животных с индуцированным инсультом / В.Н.Святецкая, Л.В.Гарманчук, Н.В.Сенченко и др. // Укр. журнал гематологии и трансфузиологии. — 2010. — Т. 10, №3. — С. 27-29.
7. Слабуха А.В. Химико-фармакологическое исследование пырея ползучего: материалы Междунар. 66-й научн. студ. конф. им. Н.И.Пирогова, г. Томск, 23-25 апреля, 2007 г. — Томск, 2007. — С. 247.
8. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А.Халафян. 3-е изд. Учебник. — М.: Бином-Пресс, 2007. — 512 с.
9. Lodjın M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders // Am J Clin Dermatol. — 2003. — Vol. 11, №4. — P. 771-788.
10. Pacha O. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam / O.Pacha, AA.Hebert // Clin Cosmet Investig Dermatol. — 2012. — Vol. 1, №5. — P. 3.
11. Sajjж D. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides / D.Sajjж, R.Asiniwasis, S.Skotnicki-Grant // SkinTherapyLett. — 2012. — Vol. 7, №17. — P. 6-9.

Я.А.Бутко. Изучение влияния крема «Мометазон с керамидами» на течение аллергического контактного дерматита. Харьков, Украина.

Ключевые слова: аллергический контактный дерматит, мометазон, крем.

Целью данного исследования является изучение влияния крема «Мометазон с керамидами» на течение аллергического контактного дерматита, а также на процессы цитолиза, перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантной системы и на уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови крыс. На модели аллергического контактного дерматита установлено, что крем «Мометазон с керамидами» снижает интенсивность поражения кожи и по эффективности не уступает препарату сравнения крему «Элоком». Установлено, что при применении исследуемый крем способствует нормализации показателей цитолиза, перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы и уровня циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, перспективным является дальнейшее изучение крема «Мометазон с керамидами» с целью внедрения в дерматологию.

Y.A.Butko. Investigation of «Mometasone with ceramides» cream influence for allergic contact dermatitis development. Kharkiv, Ukraine.

Key words: allergic contact dermatitis, mometasone, cream.

The aim of the research was to study the influence of «Mometasone with ceramides» cream on the development of allergic contact dermatitis, on the processes of cytolysis, lipid peroxidation, antioxidant system and on the level of circulating immune complexes in the blood of rats. On the model of allergic contact dermatitis has been found that «Mometasone with ceramides» cream inhibits the intensity of skin lesions and for its effect is not inferior «Elokom» cream. It has been shown that the application using the studied cream provides the normalization of the cytolysis, lipid peroxidation, antioxidant state and the level of circulating immune complexes. Thus, the further pharmacological study of mometasone cream with ceramides is promising in dermatology.

Надійшла до редакції 02.02.2013 р.