



О.С. Разкевич, Я.В. Рожковський

## Вплив маzewої композиції Мареполіміел на стабільність клітинних мембран та активність цитолітичних процесів при термічному опіку шкіри

Одеський національний медичний університет

**Ключові слова:** Мареполіміел, Вулнузан, гідрофільна мазь, термічний опік шкіри, механізми ранозагоювальної дії.

**Ключевые слова:** Мареполимиэл, Вулнузан, гидрофильная мазь, термический ожог кожи, механизмы ранозаживляющего действия.

**Key words:** Marepolimiel, Vulnuzan, hydrophilic ointment, thermal burns to the skin, wound-healing mechanisms of action.

Виявлено нормалізуючий вплив маzewої композиції Мареполіміел і препарату порівняння мазі Вулнузан на динаміку змін активності АлАТ, АсАТ, каталази й сумарної пероксидазної активності в сироватці крові та перекисної резистентності й активності каталази в еритроцитах у щурів з опіковою раною шкіри, що свідчить про мембранопротекторні й антицитолітичні властивості обох мазей. При цьому маzewа композиція Мареполіміел активніше прискорює загоєння опікової рани шкіри вже на ранніх етапах після її відтворення, переважаючи за виразністю мембранстабілізуючої і репаративної дії мазь Вулнузан.

Показано нормалізующее влияние маzewой композиции Мареполимиэл и препарата сравнения мази Вулнузан на динамику изменений активности АлАТ, АсАТ, каталазы и суммарной пероксидазной активности в сыворотке крови, а также перекисной резистентности и активности каталазы в эритроцитах у крыс с ожоговой раной кожи, что свидетельствует о мембранопротекторных и антицитолитических свойствах обеих мазей. При этом маzewая композиция Мареполимиэл более активно ускоряет заживление ожоговой раны кожи уже на ранних этапах после ее воспроизведения, превосходя по выраженности мембранстабилизирующего и репаративного действия мазь Вулнузан.

Shown a normalizing effect ointment composition Marepolimiel and the reference preparation of ointment Vulnuzan on the dynamics of changes in ALT, AST, total catalase and peroxidase activity in blood serum, as well as peroxide resistance and catalase activity in red blood cells in rats with burn injury of the skin, indicating that of antioxidant and anticytolytic properties of both ointments. At the same ointment composition Marepolimiel more actively accelerates the healing of burn wounds of the skin at an early stage after her play, surpassing the severity membran stabilizing and reparative actions ointment Vulnuzan.

Створення сучасних маzewих препаратів на основі природної сировини з виразними протизапальними, репаративними властивостями і водночас відсутністю токсичного впливу на організм залишається актуальним завданням фармакології. Науковці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України» під керівництвом професора О.П. Сотнікової зі стандартизованого концентрату морської води отримали полімікроелементний препарат Мареполіміел, що являє собою природний комплекс метаболітів у вигляді металоорганічних сполук і солей мікроелементів, а також органічних речовин, що відіграють важливу роль в обмінних процесах організму [9]. Ін'єкційний препарат Мареполіміел пройшов клінічну апробацію і затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України для медичного застосування при лікуванні глаукоми, дистрофічних захворювань сітківки, туберкульозу легень, пневмонії, церебрального атеросклерозу, хронічних запальних процесів придатків матки, професійних і вікових патологій. Встановлено, що Мареполіміел підвищує неспецифічну резистентність організму, активно впливаючи на метаболічні й регенераторні процеси, імунологічну реактивність, має виразну фармакотерапевтичну активність при впливі на організм кисневого голодування і токсичних речовин, ха-

рактеризується гепатопротекторною, противиразковою, протизапальною, антиоксидантною діями [1,4,5,9]. Наявність широкого спектра загальнометаболічної дії цього полімікроелементного препарату могло б позитивно вплинути на перебіг загоєння процесу рани в умовах застосування при місцевому лікуванні запальних і ранових пошкоджень шкіри різного генезу. 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 створено гідрофільні маzewі композиції препарату Мареполіміел та встановлено, що найбільш оптимальною за біофармацевтичними параметрами є гідрофільна маzewа композиція на основі ПЕГ-400 і ПЕГ 1500, що виявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з іншими гідрофільними маzewими основами [8].

### Мета роботи

Визначення впливу найбільш оптимальної за біофармацевтичними параметрами гідрофільної маzewої композиції препарату Мареполіміел на перебіг процесу загоєння рани та активність цитолітичних процесів при експериментальному термічному опіку шкіри у тварин.

**Матеріали і методи дослідження**

Експерименти проводили на 30 нелінійних статевозрілих щурах обох статей масою 180–220 г, розподілених на групи по 10 тварин у кожній. Тварин отримано з розплідника віварію Одеського національного медичного університету, утримували щурів на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP. Ранозагоювальну дію мазей вивчали на моделі термічного опіку шкіри щурів [7]. Термічний опік III-A ступеня викликали контактним способом, на заздалегідь депільовані ділянки шкіри тварин, за допомогою аплікації гарячої металевої пластинки розмірами 20×20 мм, з визначеною температурою 200°C при експозиції 10 с під легким ефірним наркозом. Першу групу не лікували (контроль). Тваринам другої групи на опікову поверхню наносили щоденно одноразово мазеву композицію Мареполіміел, третю групу лікували препаратом порівняння – мазь Вулнузан (Sopharma – Pharmachim, Болгарія), що являє собою стандартизовану емульсію маткового лугу Поморійського озера в касторовому маслі й ланоліні [6]. Досліджували динаміку площі рани, швидкість утворення первинного та вторинного струпів і швидкість епітелізації. Швидкість епітелізації опікової рани визначали за формулою:

$$V = \frac{S_m - S_d}{S_d}$$

де V – швидкість епітелізації;

S<sub>m</sub> – максимальна площа опікової рани;

S<sub>d</sub> – площа опікової рани в день виміру.

Відходження первинного струпа оцінювали як показник дозрівання грануляційно-фіброзної тканини в опіковому дефекті. Відходження вторинного струпа за

наявності сухої епідермізованої поверхні – критерій завершення процесу загоювання.

Для оцінки впливу лікувальних засобів на стан клітинних мембран при опіковому процесі досліджували зміни активності внутрішньоклітинних ферментів АлАТ і АсАТ в сироватці крові, перекисну резистентність еритроцитів, активність каталази в сироватці крові й еритроцитах та сумарну пероксидазну активність (СПА) в сироватці крові піддослідних щурів [2].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерія Стьюдента.

**Результати та їх обговорення**

Встановлено, що на фоні лікування опікової рани шкіри у тварин обома мазями запальний процес навколо рани та характерні гнійно-серозні виділення відсутні або значно менші, порівняно з нелікованими тваринами. Ознаки ефективності отриманої терапії відзначали уже з 3 доби експерименту, коли площа опікової рани у пролікованих тварин почала зменшуватись відносно початкового рівня, на відміну від тварин контрольної групи, у яких зафіксовано зростання площі рани на 21,9%. На 5 добу лікування маззю Мареполіміел площа поверхні опікової рани скорочувалась на 35%, Вулнузан зменшував її на 24,9%, тоді як у нелікованих тварин площа рани на 12,6% продовжувала перевищувати відповідний показник на момент відтворення експерименту, що засвідчує відсутність або кволість природних процесів загоєння у цьому періоді. Переваги лікувальної дії мазі Мареполіміел порівняно з референс-препаратом зафіксовано і в наступні терміни спостережень (табл. 1).

Таблиця 1

**Ефективність мазі Мареполіміел і препарату порівняння Вулнузан на моделі термічного опіку шкіри в експерименті, (M±m; n=10)**

Термін спостереження (доба)		Контроль (без лікування)	Мазь Мареполіміел	Мазь Вулнузан
Початок	Площа рани, мм <sup>2</sup>	400,0	400,0	400,0
3	Площа рани, мм <sup>2</sup>	487,6±16,9	375,6±12,1*	369,1±6,9*
	Динаміка, (%)	+21,9	-6,1	-7,7
	Швидкість загоєння, ум. од.		0,06	0,08
5	Площа рани, мм <sup>2</sup>	450,4±12,0	259,9±6,6*#	300,5±8,7*
	Динаміка, (%)	+12,6	-35,0	-24,9
	Швидкість загоєння, ум. од.	0,08	0,54	0,33
7	Площа рани, мм <sup>2</sup>	363,1±8,1	173,0±5,1*#	249,0±5,8*
	Динаміка, (%)	-9,2	-56,7	-37,8
	Швидкість загоєння, ум. од.	0,34	1,31	0,61
9	Площа рани, мм <sup>2</sup>	273,0±8,8	110,7±4,8*#	166,2±4,0*
	Динаміка, (%)	-31,7	-72,3	-58,5
	Швидкість загоєння, ум. од.	0,79	2,61	1,41
14	Площа рани, мм <sup>2</sup>	241,8±5,7	53,4±3,0*#	101,4±4,9*
	Динаміка, (%)	-39,6	-86,7	-74,6
	Швидкість загоєння, ум. од.	1,02	6,49	2,94
21	Площа рани, мм <sup>2</sup>	122,2±3,8	Повне загоєння	44,2±3,0*
	Динаміка, (%)	-69,5		-88,9
	Швидкість загоєння, ум. од.	2,99		8,05
28	Площа рани, мм <sup>2</sup>	40,4±3,0		Повне загоєння
	Динаміка, (%)	-89,9		
	Швидкість загоєння, ум. од.	11,07		

Примітки: \* – зміни достовірні відносно контрольної групи тварин (P<0,05); # – зміни достовірні відносно групи тварин, пролікованих Вулнузаном.

Ще показовішою ознакою клінічної ефективності мазі Мареполіміел в умовах опікової рани є показники швидкості загоєння, що на 7 добу експерименту перевершували аналогічні показники для контрольної групи та групи тварин, пролікованих Вулнузаном відповідно в 6,2 та 1,4 рази. На 9 добу терапії показник швидкості загоєння у тварин, лікованих Мареполіміелом, перевершував подібний у контрольних щурів і тих, що отримували аплікації Вулнузану, у 2,3 та 1,2 рази, а на 14 добу лікування – у 2,2 та 1,2 рази відповідно. Повне загоєння опікової рани, що оцінювали за терміном відходження вторинного струпа, у окремих тварин, яким наносили мазь Мареполіміел, розпочалось уже з 16 доби, у тварин, які отримували мазь Вулнузан, – з 21 доби, у нелікованих тварин контрольної групи – лише з 32 доби. За зазначеним критерієм мазь Мареполіміел скорочувала термін загоєння опікової рани в 1,91 рази ( $P < 0,05$ ), а препарат порівняння Вулнузан – в 1,47 рази ( $P < 0,05$ ) (табл. 2). Отже, мазі Мареполіміел притаманна виражена протиопікова та лікувальна дія, завдяки чому препарат майже вдвічі скорочує терміни загоєння опікових ран, перевершуючи за цим критерієм препарат порівняння Вулнузан в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Перебіг ранового процесу у щурів при терапії опікової рани шкіри маззю Мареполіміел і препаратом порівняння Вулнузан, ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Мазеві препарати	Терміни відходження струпа (доба)	
	Первинного	Вторинного
Контроль (без лікування)	26,4±1,5	34,7±1,3
Мазь Мареполіміел	11,1±1,1*	18,2±1,8*#
Мазь Вулнузан	12,5±1,0*	23,6±1,4*

Примітки: \* – зміни достовірні відносно до контрольної групи тварин ( $P < 0,05$ ); # – зміни достовірні відносно до групи тварин, лікованих «Вулнузаном».

Слід зазначити, що експериментальне відтворення у тварин опікової рани шкіри супроводжується розвитком опікової хвороби з ендогенною інтоксикацією, що є складним патологічним процесом з універсальними поліетіологічними механізмами патогенезу, одним з яких є активація цитолітичних процесів в організмі [3]. Встановлено, що лікування опікової рани шкіри за допомогою мазі Мареполіміел, так само як і референс-препарату Вулнузан, сприяло відчутному зниженню активності ферментів цитолізу. Для мазі Мареполіміел це чітко проявлялось вже з 3 доби лікування – активність АлАТ порівняно з контрольною групою знижувалась на 33,3% ( $P < 0,05$ ), а АсАТ – відповідно на 23,2% ( $P > 0,05$ ). При застосуванні мазі Вулнузан також зафіксовано тенденцію до зниження показників цитолізу у цьому періоді, що набувала статистичної значущості на 7 добу лікування (рис. 1). На 7 добу експерименту зниження активності ферментів на фоні лікування було ще виразнішим. Проте переваги захисного впливу мазі Мареполіміел відносно

референс-препарату найбільш показово проявились через 14 діб лікування цим засобом: активність АлАТ знижувалась відносно контрольної групи у 2,1 рази ( $P < 0,05$ ) і досягала рівня інтактних тварин. Активність іншого ферменту цитолізу АсАТ перевищувала відповідний показник інтактною групи, але відносно контрольних тварин була меншою на 31,3% ( $P < 0,05$ ). Повну нормалізацію активності АсАТ на фоні застосування мазі Мареполіміел фіксували на 28 добу експерименту. Протягом зазначеного терміну відбувалась остаточна стабілізація ферментативної активності трансаміназ і у тварин, лікованих препаратом порівняння Вулнузан (рис. 1).

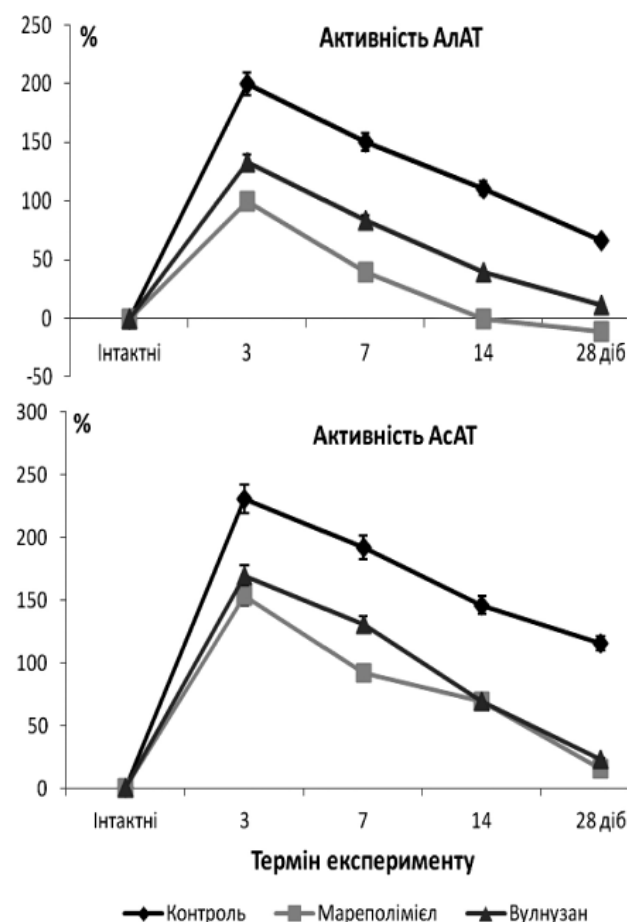


Рис. 1. Зміни активності АлАТ та АсАТ в сироватці крові щурів з опіковою раною шкіри при лікуванні (в % відносно інтактною групи тварин).

Встановлено також, що при відтворенні термічного опіку шкіри у тварин суттєво порушувався структурно-функціональний стан мембран еритроцитів. Найбільш виразні мембранодеструктивні зміни спостерігали з 3 до 7 доби перебігу опікової хвороби, що характеризувались збільшенням перекисного гемолізу еритроцитів в 1,6 рази, каталазної активності сироватки крові – в 1,8 рази, СПА – в 2,54 рази на фоні зниження активності каталази еритроцитів в 1,69 рази ( $P < 0,05$ ). Зростання каталазної активності сироватки в умовах її зниження в еритроци-

Таблиця 3

**Вплив мазі Мареполіміел і препарату порівняння Вулнузан на перекисну резистентність еритроцитів, активність каталази в еритроцитах і сироватці крові та сумарну пероксидазну активність сироватки крові у щурів з опіковою раною шкіри, ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Термін спостереження (доба)	Показник	Контроль (без лікування)	Мазь Мареполіміел	Мазь Вулнузан
До початку експерименту	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА		12,6±1,0 27,5±1,1 8,2±0,5 4,8±0,2	
3	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	20,2±1,3 16,3±0,9 14,8±0,8 12,2±0,5	17,7±1,2 19,6±0,6* 13,3±0,7 9,3±0,5*	17,9±0,9 17,2±0,5 13,6±0,5 11,6±0,4
7	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	22,9±1,6 16,8±0,8 13,9±0,7 13,0±0,4	17,5±1,3* 22,2±0,8* 12,0±0,8 7,7±0,4*	19,8±1,2 20,7±0,9* 12,2±0,7 10,1±0,5*
14	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	18,5±0,9 20,1±1,1 12,2±0,6 9,4±0,3	13,8±1,0* 28,5±1,0* 9,0±0,4* 5,5±0,4*	15,0±0,7* 23,8±0,7* 10,1±0,4 7,3±0,3*
28	ПРЕ, % гемолізу Каталаза еритроцитів Каталаза сироватки СПА	15,1±0,8 25,3±1,0 10,4±0,4 7,4±0,4	11,1±0,9* 29,6±1,2* 8,0±0,3* 4,5±0,2*	12,4±0,8* 28,0±1,4 8,5±0,2* 5,1±0,4*

*Примітки:* ПРЕ – перекисна резистентність еритроцитів; активність каталази в еритроцитах – ммоль  $H_2O_2$ /хв·г білка; сироватка крові – ммоль  $H_2O_2$ /хв·літр; СПА – сумарна пероксидазна активність, ум. од/мл; \* – зміни достовірні відносно до контрольної групи тварин ( $P < 0,05$ ).

тах при опіковій травмі може відбуватись лише за умов деструкції мембран еритроцитів, що й підтверджується зниженням їх перекисної резистентності й одночасним зростанням СПА сироватки крові. Лише з 14 доби дослідів у нелікованих тварин спостерігали перші ознаки зниження цитолітичних процесів. Проте навіть через 28 діб експерименту остаточно стабілізація показників цитолізу у тварин контрольної групи не відбувалась: каталазна та пероксидазна активність сироватки крові перевищувала показники інтактних тварин відповідно в 1,27 та 1,54 рази ( $P < 0,05$ ) (табл. 3).

При застосуванні мазі Мареполіміел перші ознаки стабілізації структури мембран і зниження активності цитолітичних процесів у щурів з опіковою раною шкіри з'являються вже з 3 доби лікування. Зокрема, активність каталази еритроцитів у тварин цієї групи достовірно перевищувала показники контролю в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ), а СПА була нижчою контрольних значень в 1,31 рази ( $P < 0,05$ ). На 7 добу лікування маззю Мареполіміел у тварин достовірно підвищувалась ПРЕ (процент гемолізу зменшувався з  $22,9 \pm 1,6\%$  до  $17,5 \pm 1,3\%$ ), на  $32,1\%$  ( $P < 0,05$ ) зростала активність еритроцитарної каталази, на  $40,8\%$  ( $P < 0,05$ ) знижувалась СПА сироватки крові. Це може свідчити про наявність досить виразної антиоксидантної активності у мазі Мареполіміел, що виявляється вже на ранніх етапах експерименту, коли потужність вільнорадикальних процесів при опіковій травмі шкіри є максимальною [3]. Остаточну стабілізацію ПРЕ та зниження ферментемії до рівня інтактної групи при лікуванні опікової рани маззю Мареполіміел фіксували вже з 14 доби експерименту.

Лікувальний ефект препарату порівняння Вулнузан також виявлявся зниженням ферментемії та підвищенням перекисної резистентності й каталазної активності еритроцитів, але на 14 добу лікування остаточно відновлення цих показників до рівня інтактної групи не відбувалось, а спостерігалось тільки на 28 добу експерименту.

Отже, виявлений нормалізуючий вплив мазі Мареполіміел, як і препарату порівняння Вулнузан, на динаміку змін активності АлАТ, АсАТ, каталази і СПА в сироватці крові та ПРЕ й активності каталази в еритроцитах у щурів з опіковою раною шкіри може свідчити про антиоксидантні, мембранопротекторні й антицитолітичні властивості мазевих препаратів, що позитивно впливає на процес загоєння опікової рани вже на ранніх етапах після її відтворення. При цьому ефективність мембран-стабілізуючого і лікувального впливу мазевої композиції Мареполіміел вища.

#### Висновки

1. Мазі Мареполіміел притаманна виражена протиопікова та лікувальна дія, завдяки чому препарат майже вдвічі скорочує термін загоєння опікової рани шкіри у щурів, перевершуючи за цим критерієм препарат порівняння Вулнузан в 1,30 рази.

2. Лікувальна дія мазі «Мареполіміел» пов'язана з прискоренням стабілізації активності АлАТ, АсАТ, каталази і сумарної пероксидазної активності в сироватці крові та перекисної резистентності й активності каталази в еритроцитах у щурів з опіковою раною шкіри, що вказує на антиоксидантні, мембранопротекторні й антицитолітичні властивості мазі.

### Список літератури

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. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / Горячковский А.М. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
3. Козинец Г.П. Ожоговая интоксикация (патогенез, клиника, принципы лечения) / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 182 с.
4. Коновалова Н.В. Эффективность мареполимизла в комплексном лечении увеитов туберкулезной этиологии / Н.В. Коновалова // Офтальмол. журнал. – 2010. – №1. – С. 34–37.
5. Малюк В.В. Комплексна терапія хронічних запальних захворювань додатків 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 / Машковский М.Д. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
7. Парамонов Б.А. Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения / Б.А. Парамонов, В.Ю. Чеботарев // Бюлл. exper. биол. и медицины. – 2002. – Т. 134, №11. – С. 593–597.
8. 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.
9. Сотникова Е.П. Этапы развития тканевой терапии и перспективы применения биогенных препаратов в практической медицине / Е.П. Сотникова, В.И. Салдан, Г.С. Фесюнова // Новости медицины и фармации. – 2010. – №324.

---

### Відомості про авторів:

Разкевич О.С., асистент каф. фармакогнозії ОНМУ.

Рожковський Я.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії ОНМУ.

### Адреса для листування:

Разкевич Олеся Степанівна. 65114, м. Одеса, вул. Топольова, буд. 24, кв. 27.

Тел.: (066) 723 20 39.

E-mail: razkevich1984@ukr.net

---

Надійшла в редакцію 27.12.2011 р.