

М.О. Бойко, В.В. Полторак, С.П. Кустова, О.І. Гладких, Н.С. Красова, Ж.А. Лещенко

Вивчення ранозагоювальної дії м'якої лікарської форми фенсукцинала на експериментальній моделі цукрового діабету (повідомлення 1)

ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України", м. Харків

Ключові слова: м'яка лікарська форми фенсукцинала, високодозовий стрептозотоциновий діабет, антиальтеративна дія.

Проведено вивчення антиальтеративної дії м'якої лікарської форми фенсукцинала на експериментальній моделі цукрового діабету за наявності або відсутності пероральної антидіабетичної терапії. Встановлено виражену ранозагоювальну активність гідрофільного крему фенсукцинала, яка протягом експерименту має переваги по відношенню до груп порівняння. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження м'якої лікарської форми фенсукцинала, як зовнішнього засобу для лікування виразкових уражень шкіри за наявності цукрового діабету.

Изучение ранозаживляющего действия мягкой лекарственной формы фенсукцинала на экспериментальной модели сахарного диабета (сообщение 1)

М.А. Бойко, В.В. Полторак, С.П. Кустова, А.И. Гладких, Н.С. Красова, Ж.А. Лещенко

Проведено изучение антиальтеративного действия мягкой лекарственной формы фенсукцинала на экспериментальной модели сахарного диабета при наличии или в отсутствии пероральной антидиабетической терапии. Установлено выраженную ранозаживляющую активность гидрофильного крема фенсукцинала, которая на протяжении эксперимента превышала эффект групп сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования мягкой лекарственной формы фенсукцинала в качестве наружного средства для лечения язвенных поражений кожи при сахарном диабете.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма фенсукцинала, высокодозовый стрептозотоциновый диабет, антиальтеративное действие.

Патология. – 2009. – Т.6, №2. – С. 31-33

The searching of the wound healing effect of the semi – solid pharmaceutical dosage form of phensuccinal on the experimental model of diabetes mellitus (report 1)

М.А. Boyko, V.V. Poltorak, S.P. Kustova, A.I. Gladkih, N.S. Krasova, Zh.A. Leshchenko

The studying of the anti-alterative effect of the semi-solid phensuccinal pharmaceutical dosage form has been conducted on the experimental model of diabetes mellitus with presence or absent of the oral antidiabetic therapy. It has been determined, that hydrophilic phensuccinal cream during the experiment shows obvious reparative activity and has advantages with regard to the group of comparison. The results obtained testify the perspective of further studying of the semi-solid phensuccinal pharmaceutical dosage form as a external remedy for treatment diabetic foot ulcers.

Key words: solid pharmaceutical dosage form of phensuccinal, high-dose streptozotocin-induced diabetes, anti-alterative effect.

Pathologia. 2009; 6(2): 31-33

Епідемічне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), який є причиною інвалідизації та смертності, обумовлює неухильний інтерес до пошуку засобів корекції як власне ЦД, так і його специфічних ускладнень. Слід відзначити, що 50–70% всіх ампутацій виконують у хворих на ЦД, які мали ті чи інші ураження нижніх кінцівок, останні, в першу чергу, пов'язані з розвитком полінейропатії – провідного патогенетичного фактора формування синдрому діабетичної стопи (СДС). На сьогодні результати терапії СДС не можна визнати задовільними [1].

Лікування СДС є комплексним, поряд з цукрознижуючими препаратами використовують додаткові засоби, які спрямовані на покращення стану хворих. В терапії поверхневих уражень шкіри за наявності ЦД також необхідні локальні протизапальні препарати з виразними ранозагоювальними властивостями [2].

В ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України" на тлі оригінальної антидіабетичної сполуки фенсукцинала (ФС) – похідного янтарної кислоти – розроблено м'яку лікарську форму з різними основами-носіями, яка здатна пригнічувати усі

стадії експериментального запального процесу [3].

Метою даної роботи є вивчення ранозагоювальної дії гідрофільного крему фенсукцинала на експериментальній моделі цукрового діабету за наявності або відсутності пероральної антидіабетичної терапії.

Матеріали і методи дослідження. Ранозагоювальну дію гідрофільного крему ФС вивчали на моделі асептичного запалення у щурів через тиждень після відтворення високодозового стрептозотоцинового ЦД.

Високодозовий стрептозотоциновий діабет моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного уведення стрептозоточину ("Sigma", США) у дозі 70 мг/кг щурам-самцям лінії Вістар вагою 160-200 г. Під впливом стрептозоточину у щурів розвивався гострий некроз бета-клітин та видалення з них інсуліну, виразна гіперглікемія ($14,01 \pm 0,52$ ммоль/л) спостерігалася через 24–72 години і зберігалася протягом тривалого часу. За гормонально-метаболічними змінами високодозовий стрептозотоциновий діабет максимально наближений до ЦД 1 типу у людини [4].

Асептичне запалення викликали підшкірною ін'єкцією

0,5 мл 9 % водного розчину оцтової кислоти з одночасним внутрішньочеревним введенням 6 % розчину декстрану (300 мг/кг маси тіла). Розвиток запалення спостерігався через добу після введення оцтової кислоти, а некротичне ураження – через тиждень, після чого починали терапевтичний вплив [5]. Щурам одноразово щоранку на зону некротичного ураження наносили гідрофільний крем ФС та його плацебо, а також препарат порівняння за фармакологічною дією – ранозагоювальну мазь «Вундехіл» [6]. Антиальтеративну активність оцінювали за змінами площини некрозу в мм² через 5, 10, 15, 20, 25 та 30 діб після початку лікування [5].

З метою досягнення різного ступеня метаболічної компенсації частина щурів з експериментальним ЦД

отримувала перорально ФС у дозі 50 мг/кг маси тіла в 3 % тонкодисперсній водній емульсії Твіну-80 або плацебо цього розчину (розчинник). Після відтворення експериментальної моделі за показниками базальної глікемії (глюкозооксидазним методом) в різні терміни оцінювали стан глюकोзного гомеостазу і спостерігали динаміку ваги тварин. У сироватці крові щурів спектрофотометрично характеризували виразність дисліпідемії за рівнем неестерифікованих жирних кислот, а оксидативний статус – за рівнем малонового діальдегіду та церулоплазміну.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методами варіаційної статистики з застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв [7].

Таблиця 1

Динаміка зниження площини некротичного ушкодження шкіри щурів при застосуванні гідрофільного крему фенсукциналу за наявності або відсутності антидіабетичної терапії (% зниження по відношенню до початкового рівня), ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), n=6

Група	Відсоток зниження площі некротичного ушкодження після початку терапії через . . .				
	5 діб	10 діб	15 діб	20 діб	25 діб
Контроль+ плацебо	18,58±2,07	53,22±3,73 ²⁾	76,14±0,48 ²⁾	90,02±0,70 ²⁾	100 ²⁾
ЦД+плацебо	14,24±1,89	35,70±2,09	58,09±2,09	78,32±1,24	88,33±1,19
ЦД+ “Вундехіл”	14,13±1,89	51,61±2,00	72,93±3,55	92,01±1,65 ²⁾	100 ²⁾
ЦД+гідрофільний крем ФС +розчинник	22,91±2,64 ^{1) 2)}	66,02±8,67 ²⁾	83,43±3,75 ^{1) 2)}	100 ^{1) 2)}	–
ЦД+гідрофільний крем ФС +ФС	32,12±1,61 ^{1) 2)}	61,05±3,75 ^{1) 2)}	83,10±1,68 ^{1) 2)}	100 ^{1) 2)}	–

¹⁾ – Відхилення показників вірогідне відносно групи (ЦД+“Вундехіл”), P<0,05.

²⁾ – Відхилення показників вірогідне відносно групи (ЦД+плацебо), P<0,05.

Таблиця 2

Динаміка глікемії протягом експерименту та метаболічні показники у сироватці крові щурів при застосуванні гідрофільного крему фенсукциналу за наявності або відсутності антидіабетичної терапії, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), n=6

Група	Базальна глікемія, ммоль/л		Біохімічні показники		
	початок	закінчення	церуло-плазмін, мг/л	малоновий діальдегід ммоль/л	неестерифіковані жирні кислоти, ммоль/л
Контроль+ плацебо	4,29±0,18 ^{1) 2)}	4,40±0,16 ^{1) 2)}	280,40±10,07	0,79±0,14 ^{1) 2)}	0,51±0,03 ^{1) 2)}
ЦД+плацебо	15,03±2,16	15,35±0,99	278,10±12,07	1,93±0,18	1,85±0,13
ЦД+ “Вундехіл”	12,68±1,05	12,75±1,56	276,56±10,16	1,67±0,20	1,68±0,06
ЦД+гідрофільний крем ФС +розчинник	13,35±0,96	10,58±1,32 ²⁾	299,49±14,91	1,56±0,20	1,13±0,09 ^{1) 2)}
ЦД+гідрофільний крем ФС+ФС	15,60±1,10	11,19±1,11 ²⁾	279,09±20,14	1,10±0,16 ^{1) 2) 3)}	1,03±0,07 ^{1) 2) 3)}

¹⁾ – Відхилення показників вірогідне відносно групи (ЦД+“Вундехіл”), P<0,05.

²⁾ – Відхилення показників вірогідне відносно групи (ЦД+плацебо), P<0,05.

³⁾ – Відхилення показників вірогідне відносно групи (ЦД+гідрофільний крем ФС+розчинник), P<0,05.

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження (табл. 1) встановлено, що за умов ЦД спостерігається гальмування репаративних процесів у порівнянні з групою (Контроль+плацебо). Виявлено, що зовнішнє застосування гідрофільного крему ФС сприяло більш швидкому загоєнню рани на відміну від групи тварин з експериментальним ЦД, оброблених плацебо. Так, повне рубцювання при використанні гідрофільного крему відмічали вже через 20 діб, тоді як в групі (ЦД+плацебо) вищезазначений процес тривав до 30 діб. Слід відзначити, що використання досліджуваного зразка ФС вже з п'ятої доби експерименту виказувало більш виразний терапевтичний ефект, ніж препарат порівняння "Вундехіл".

Як при топічному лікуванні, так і при доповненні його пероральним вживанням субстанції ФС (групи «ЦД+гідрофільний крем ФС» та «ЦД+гідрофільний крем ФС+ФС»), повне загоєння рани у тварин з ЦД спостерігалось також на 20-ту добу терапевтичного втручання (табл. 2). Слід також відзначити, що щури з вищезазначених груп не втрачали масу тіла протягом експерименту (172,50±8,54 г проти 172,22±7,22 г, 175,50±5,48 г проти 178,00±5,39 г, відповідно) на відміну від тварин з ЦД, які знаходилися у стані метаболічної декомпенсації (170,00±5,40 г проти 146,25±2,39 г, $P < 0,001$).

Позитивні результати цього лікування можуть бути пов'язані з загальним антиоксидантним впливом субстанції ФС. Про це свідчить вірогідне зниження концентрації кінцевого продукту ліпідної пероксидації – малонового діальдегід-гіду у групі «ЦД+гідрофільний крем ФС+ФС» (табл. 2). Висока інтенсивність перекисного окиснення ліпідів за умов ЦД обумовлена надмірним надходженням субстрату – неестерифікованих жирних кислот (табл. 2), більш виразне зниження цього показника відзначали у групах експериментальних тварин з ЦД, які піддавалися комплексному лікуванню ($0,05 < P < 0,001$).

Таким чином, проведено дослідження гідрофільного крему ФС за умов високодозового стрептозотоцинового діабету довело наявність виразного антиальтеративного ефекту щодо виразкового ушкодження шкіри, який перевищував дію препарату порівняння – мазі "Вундехіл". Доповнення терапії пероральним введенням ФС по-

кращувало метаболічний стан тварин з діабетом за показниками оксидативного статусу, глікемічного та ліпідного обмінів.

Висновки

На експериментальній моделі асептичного запалення у щурів з високодозовим стрептозотоциновим діабетом встановлено, що гідрофільний крем фенсукцинару достовірно прискорює швидкість процесу загоєння та зменшує площу ран, перевершуючи за даними показниками вплив мазі "Вундехіл".

Застосування фенсукцинару як у вигляді гідрофільного крему, так і перорально запобігає втраті ваги щурами з асептичним запаленням за умов цукрового діабету.

Отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження м'якої лікарської форми фенсукцинару як зовнішнього засобу для лікування виразкових уражень шкіри за наявності цукрового діабету.

Література

1. Boulton, A. J. M. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture [Text] / A. J. M. Boulton // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1343 – 1353.
2. Ляніс, М. О. Синдром стопи діабетика [Текст] / М. О. Ляніс, П. О. Герасимчук. – Тернопіль : Укр. мед. книга, 2001. – 276 с.
3. Пат. 27795 UA, МПК (2006) А61К 9/06, А61К 9/107. Засіб для місцевого застосування, що проявляє протизапальну активність [Текст] / Ю. І. Караченцев, С. П. Кустова, М. О. Бойко [та ін.] (UA) ; заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). – № u200708504 ; заявл. 24.07.07 ; опубл. 12.11.07, Бюл. № 18. – 6 с.
4. Методичні рекомендації з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів [Текст] / В. В. Полторак, Н. І. Горбенко // Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 396–408.
5. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби [Текст] / С. М. Дрогозов, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 292–306.
6. Компендиум 2007. Лекарственные препараты [Текст] / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2007. – 2270 с.
7. Лапач С.Н., Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

Відомості про авторів:

Полторак Вікторія Віталіївна, доктор медичних наук, зав. лаб. патофізіології та медичної генетики, ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України".

Бойко Марина Олександрівна, молодший науковий співробітник сектора технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України".

Гладких Олександр Іванович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії патофізіології і медичної генетики ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України".

Кустова Світлана Петрівна, кандидат фармацевтичних наук, зав. сектором технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України".

Красова Наталія Сергіївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії патофізіології і медичної генетики ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України".

Лещенко Жанна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, науковий співробітник лабораторії патофізіології і медичної генетики ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України".

Адреса для листування:

61002, Україна, м. Харків, вул. Артема, 10; ШПЕП,
тел. роб.: 8(057)700-45-40; 700-45-38
E-mail: admin@iper.com.ua; boyko@pos.ua