

## ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ РІЗНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ КЕРАМІДІВ НА ПРОЦЕС ЗАГОЄННЯ ШКІРИ

*Я.О. Бутко, М.О. Ляпунов, С.М. Дроговоз  
Національний фармацевтичний університет (Харків)  
Державний науково-дослідницький центр лікарських  
засобів (Харків)*

### Вступ

Бар'єрна функція шкіри в патогенезі хронічного дерматозу має важливе значення [10, 11]. Саме тому, стану шкіри приділяється велика увага і проведенню лікувальних заходів, направлених на її відновлення [2, 3, 8, 13]. Доведено, що порушення гідроліпідного шару шкіри пов'язано з дефіцитом в ньому ліпідів (зокрема керамідів). Останнє призводить до зниження еластичності корнеоцитів і збільшенню міжклітинних проміжків, підвищенню трансепідермальної втрати води, проникненню алергенів, що сприяє розвитку запалення [4, 8]. У зв'язку з цим при хронічних дерматозах використання засобів, які відновлюють захисну функцію шкіряного бар'єру є доцільним [1, 6, 9, 12]. З метою корекції бар'єрної функції шкіри раціонально застосовувати кераміди, які поповнюють вміст ендогенних керамідів, заповнюють простір між клітинами рогового шару епідермісу, скріплюють їх, завдяки їм, підтримується баланс вологості, підвищується еластичність та пружність шкіри, все це сприяє регенерації шкіри, відновленню гідроліпідної мантії та бар'єрних властивостей шкіри [12].

Тому, одним з методів, підвищення ефективності лікування дерматозів є удосконалення місцевих лікарських форм глюкокортикостероїдів, які порівняно з вираженою протизапальною дією будуть сприяти загоєнню шкіри та відновленню її бар'єрної функції. [3]. З цією метою був створений крем до складу, якого увійшли мометазон фуруоат (сильний ГКС з протисвербіжною, протизапальною, судинозвужуючою, антипро-

ліферативною дією), емульсійна основа І роду "масло у воді" (сприяє збільшенню кількості ліпідів та рівня вологості шкіри) з різним вмістом керамідів (природні компоненти поверхневого шару епідермісу, які покращують стан шкіри та її бар'єрні функції, а також сприяють загоєнню шкіри).

**Метою** даного дослідження стало вивчення впливу різної концентрації керамідів (0%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) у складі з мометазоном фуруоат на процес загоєння шкіри та формування рубця.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали креми мометазона фуруоата на емульсійній основі І роду з різним вмістом керамідів, технології яких розроблені в Державному науково-дослідницькому центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ) під керівництвом проф. М.О. Ляпунова (табл. 1).

Таблиця 1

### Склад досліджуваних кремів з різною концентрацією керамідів

Серія крема	Склад
Крем №1	0,1% мометазон, 0% керамідів, емульсійна основа І роду
Крем №2	0,1% мометазон, 0,1% керамідів, емульсійна основа І роду
Крем №3	0,1% мометазон, 0,25% керамідів, емульсійна основа І роду
Крем №4	0,1% мометазон, 0,5% керамідів, емульсійна основа І роду
Крем №5	0,1% мометазон, 0,75% керамідів, емульсійна основа І роду
Крем №6	0,1% мометазон, 1,0% керамідів, емульсійна основа І роду

Вивчення впливу різної концентрації керамідів на процес загоєння проведено на моделі лінійних ран. В досліді використано 42 щура масою 170-220 г. Тварини були поділені на 7 груп по 6 щурів в кожній: 1 група - контрольна патологія; 2-7 групи - тварини, яких лікували кремами №1-№6, відповідно. Модель лінійних ран відтворювали у тварин, які були під наркозом, на депільованій ділянці шкіри площиною 5x3 см<sup>2</sup> робили розріз довжиною 5 см. Одразу накладали 5 швів на відстані 1 см один від одного та обробляли шкіру 5% спиртовим розчином йоду [7]. Наступного дня починали лікування протягом 5-ти днів. На 6-й день досліді тварин декапітували та вирізали ділянку шкіри з рубцем. На спеціальному приладі - рано-

тензіометрі - проводили випробування міцності рани: один край шва закріплювали в стаціонарному затискувачі, а другий - у затискувачі з вантажем (ємкість з водою). Рівномірно наливаючи воду в ємкість, визначали масу, при якій шов розходився. Міцність шва в дослідних та контрольній групах відповідала масі води, яка необхідна для розриву рубця.

Репаративну активність (РА) розраховували за формулою 1:

$$РА = [(Мд - Мк) / Мк] \times 100\% \quad (1)$$

де РА - репаративна активність, %;

Мд - навантаження, при якому розходився шов у шурів дослідної групи, г;

Мк - навантаження, при якому розходився шов у шурів групи контролю, г.

Статистичну обробку результатів проводили по критерію Ст'юдента, вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значимості не менше 95 % ( $p \leq 0,05$ ) [5].

#### Отримані результати та їх обговорення

Результати досліджень кремів мометазону з різною концентрацією керамідів (0%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) на моделі лінійних ран наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

#### Репаративна активність вивчаємих кремів на моделі лінійної різаної рани у шурів, n=6

Умови дослідю	Показники тензіометрії, г	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	371,7±45,2	-
Крем № 1 (мометазон+0% кераміди)	483,3±30,3*	30,0%
Крем № 2 (мометазон+0,1% кераміди)	505,0±33,9*	35,9%
Крем № 3 (мометазон+0,25% кераміди)	590,0±38,7*	58,9%
Крем № 4 (мометазон+0,5% кераміди)	616,7±33,3*	65,9%
Крем № 5 (мометазон+0,75% кераміди)	560,0±40,3*	50,7%
Крем № 6 (мометазон+1,0% кераміди)	546,7±32,3*	47,1%

Примітки: \* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології  $p < 0,05$ ; n - кількість тварин в експериментальних групах.

Результати вивчення ранозагоювальної дії кремів мометазону з різним вмістом керамідів показали, що за показниками тензіометрії, який характеризує міцність новоствореного рубця, всі креми мають репаративні властивості. Згідно отриманим резуль-

татам в групі тварин з контрольною патологією міцність рубцевої тканини відповідала показнику тензіометрії 371,7 г в групі тварин, яких лікували кремом №1, цей показник відповідав 483,3,0 г (що в 1,3 рази вірогідно перевищує данні контрольної патології); в групі, яких лікували кремом №2 - 505,0 г (що в 1,4 рази вірогідно перевищує данні в порівнянні з контрольною патологією); в групі, яких лікували кремами №3 та №4 - 590,0 та 616,7 (що в 1,6 та 1,7 рази вірогідно перевищує данні порівняно з контрольною патологією); в групі, яких лікували кремами №5 та №6 - 560,0 г та 546,7 г (що в 1,5 рази вірогідно перевищує данні в порівнянні з контрольною патологією).

Таким чином, в ході експерименту встановлено, що найбільш виражену репаративну дію мають зразки кремів №3 та №4, які містять 0,25% та 0,5% керамідів (їх активність склала 58,9% та 65,9%, відповідно). Показано також, що подальше збільшення концентрації керамідів (0,75% та 1,0%) не призводить до підвищення репаративної активності кремів №5 та №6 і складають 50,7% та 47,1%, відповідно.

#### Висновки

1. На моделі лінійних ран проведено вивчення впливу різної концентрації керамідів (0%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) у складі з мометазоном фураат на процес загоєння шкіри.

2. В ході експерименту встановлено, що найбільш виражену ранозагоювальну активність мають зразки кремів з концентрацією керамідів 0,25% та 0,5%, подальше підвищення концентрації керамідів (0,75% та 1,0%) не призводить до збільшення ранозагоювальних властивостей кремів.

3. Введення керамідів до складу крему з мометазоном фураат на емульсійній основі I роду дозволить підвищити ефективність лікування дерматозів, так як наряду з протизапальною дією крем проявляє ранозагоювальні властивості.

#### Література

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. / Ю.К. Абаев. - Ростов н/Д: Фенікс, 2006. - 427 с.
2. Бабкин А.В. Современные представления этиопатогенеза атопического дерматита / А.В. Бабкин, А.В. Апчел, А.А.

тензіометрі - проводили випробування міцності рани: один край шва закріплювали в стаціонарному затискувачі, а другий - у затискувачі з вантажем (ємкість з водою). Рівномірно наливаючи воду в ємкість, визначали масу, при якій шов розходився. Міцність шва в дослідних та контрольній групах відповідала масі води, яка необхідна для розриву рубця.

Репаративну активність (РА) розраховували за формулою 1:

$$РА = [(M_d - M_k) / M_k] \times 100\% \quad (1)$$

де РА - репаративна активність, %;

$M_d$  - навантаження, при якому розходився шов у шурів дослідної групи, г;

$M_k$  - навантаження, при якому розходився шов у шурів групи контролю, г.

Статистичну обробку результатів проводили по критерію Ст'юдента, вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значимості не менше 95 % ( $p \leq 0,05$ ) [5].

#### Отримані результати та їх обговорення

Результати досліджень кремів мометазону з різною концентрацією керамідів (0%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) на моделі лінійних ран наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

#### Репаративна активність вивчаємих кремів на моделі лінійної різаної рани у шурів, n=6

Умови досліді	Показники тензіометрії, г	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	371,7±45,2	-
Крем № 1 (мометазон+0% кераміди)	483,3±30,3*	30,0%
Крем № 2 (мометазон+0,1% кераміди)	505,0±33,9*	35,9%
Крем № 3 (мометазон+0,25% кераміди)	590,0±38,7*	58,9%
Крем № 4 (мометазон+0,5% кераміди)	616,7±33,3*	65,9%
Крем № 5 (мометазон+0,75% кераміди)	560,0±40,3*	50,7%
Крем № 6 (мометазон+1,0% кераміди)	546,7±32,3*	47,1%

Примітки: \* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології  $p < 0,05$ ; n - кількість тварин в експериментальних групах.

Результати вивчення ранозагоювальної дії кремів мометазону з різним вмістом керамідів показали, що за показниками тензіометрії, який характеризує міцність новоствореного рубця, всі креми мають репаративні властивості. Згідно отриманим резуль-

татам в групі тварин з контрольною патологією міцність рубцевої тканини відповідала показнику тензіометрії 371,7 г в групі тварин, яких лікували кремом №1, цей показник відповідав 483,3,0 г (що в 1,3 рази вірогідно перевищує данні контрольної патології); в групі, яких лікували кремом №2 - 505,0 г (що в 1,4 рази вірогідно перевищує данні в порівнянні з контрольною патологією); в групі, яких лікували кремами №3 та №4 - 590,0 та 616,7 (що в 1,6 та 1,7 рази вірогідно перевищує данні порівняно з контрольною патологією); в групі, яких лікували кремами №5 та №6 - 560,0 г та 546,7 г (що в 1,5 рази вірогідно перевищує данні в порівнянні з контрольною патологією).

Таким чином, в ході експерименту встановлено, що найбільш виражену репаративну дію мають зразки кремів №3 та №4, які містять 0,25% та 0,5% керамідів (їх активність склала 58,9% та 65,9%, відповідно). Показано також, що подальше збільшення концентрації керамідів (0,75% та 1,0%) не призводить до підвищення репаративної активності кремів №5 та №6 і складають 50,7% та 47,1%, відповідно.

#### Висновки

1. На моделі лінійних ран проведено вивчення впливу різної концентрації керамідів (0%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) у складі з мометазоном фураат на процес загоєння шкіри.

2. В ході експерименту встановлено, що найбільш виражену ранозагоювальну активність мають зразки кремів з концентрацією керамідів 0,25% та 0,5%, подальше підвищення концентрації керамідів (0,75% та 1,0%) не призводить до збільшення ранозагоювальних властивостей кремів.

3. Введення керамідів до складу крему з мометазоном фураат на емульсійній основі I роду дозволить підвищити ефективність лікування дерматозів, так як наряду з протизапальною дією крем проявляє ранозагоювальні властивості.

#### Література

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. / Ю.К. Абаев. - Ростов н/Д: Фенікс, 2006. - 427 с.
2. Бабкин А.В. Современные представления этиопатогенеза атопического дерматита / А.В. Бабкин, А.В. Анчел, А.А.

Стаценко // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2010. - Т. 4. - С. 205-210.

3. Диковицкая И.Г. Контактный дерматит: клиника и терапия / И.Г. Диковицкая, И.М. Корсунская, З. Невозинская // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2010. - Т. 4, № 4. - С. 49-51.

4. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии / Н.Г. Кочергин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - № 4. - С. 80-85.

5. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Ремедиум, 2000. - С. 349-454.

6. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / под. ред. Н.Г. Короткого. - Тверь: Губернская медицина, 2001. - 528 с.

7. Федорчук Ю.В. Вивчення фармакологічної дії нової комбінованої мазі "Мірамеф" для лікування запальних та мікробних захворювань шкіри: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 14.03.05. / Ю.В. Федорчук. - Харків, 2007. - 21 с.

8. Angelotti N. Treatment of skin ulcers and wounds through the centuries / N. Angelotti, P. Martini // Minerva Med. - 1997. - Vol. 88, № 1. - P. 49-55.

9. Bowyer G.W. Small fragment wounds: biophysics and pathophysiology / G.W. Bowyer, G.J. Cooper, D. Rice // J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. - 1996. - Vol. 40. - P. 159-164.

10. Ellis C. Inter. Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) / C. Ellis // Br. J. Dermatol. - 2003. - Vol. 148. - P. 3-10.

11. Evans D. Topical negative pressure for treating chronic wounds: a systematic review / D. Evans, L. Land // Br. J. Plast. Surg. - 2001. - Vol. 54, № 9. - P. 238-242.

12. Ceramides and barrier function in healthy skin / J. M. Jungersted, L.I. Hellgren, J.K. Høgh, T. Drachmann [et al.] // Acta Derm Venereol. 2010. - Vol. 4, № 90. - P. 350-353.

13. Nailesh G.P. Epidemiological study of skin (dermatological) diseases and its treatment in north gujarat / G.P. Nailesh // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2010. - Vol. 3, № 4. - P. 40-42.

#### Резюме

Бутко Я.О., Ляпунов М.О., Дрогвоз С.М. Визначення впливу різної концентрації керамідів на процес загоєння шкіри.

Відомо, що в терапії дерматозів приділяється велика увага стану бар'єрної функції шкіри та її загоєнню, тому обґрунтованим є застосування засобів, які покращують та відновлюють функції шкіри, зокрема керамідів. В даній статті наведено результати експериментального вивчення впливу різної концентрації керамідів (0%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) у складі з мометазоном фуроат на загоєння шкіри та утворення рубця. Встановлено, що виражену ранозагоєвальну дію мають зразки кремів з концентрацією керамідів 0,25% та 0,5%. Отже, введення керамідів до складу крему з мометазоном фуроат сприяє загоєнню шкіри, що робить доцільним їх застосування в лікуванні дерматозів.

**Ключові слова:** мометазон, кераміди, ранозагоєвальна дія, крем.

#### Резюме

Бутко Я.А., Ляпунов Н.А., Дрогвоз С.М. Определение влияния разной концентрации керамидов на процесс заживления кожи.

Известно, что в терапии дерматозов огромное внимание уделяется состоянию барьерной функции кожи и ее заживлению, поэтому обоснованным является применение средств, которые улучшают и восстанавливают функции кожи, в частности керамидов. В данной статье приведены результаты экспериментального изучения влияния разной концентрации керамидов (0%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) в составе с мометазоном фуроат на заживление кожи и образования рубца. Установлено, что выраженным ранозаживляющим действием обладают образцы кремов с концентрацией керамидов 0,25% и 0,5%. Следовательно, введение керамидов в состав крема с мометазоном фуроат способствует заживлению кожи, что делает целесообразным их применение в лечении дерматозов.

**Ключевые слова:** мометазон, керамиды, ранозаживляющее действие, крем.

#### Summary

Butko Y.A., Lyapunov N.A., Drogozov S.M. Determination of influence ceramides in different concentration on process of skin cicatrization.

It is known that dermatosis therapy is sparing large attention the state of barrier function of skin and its cicatrization, therefore grounded is application of facilities which improve the restore functions of skin, in particular ceramides. In this article describes results of experimental study of ceramides in different concentration (0%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,75%, 1,0%) with mometazona furoate on cicatrization of skin and formation of scar. It is determined that the expressed cicatrization of wounds is possessed by the standards of creams with the concentration of ceramides 0,25% and 0,5%. Consequently, introduction of ceramides in the complement of cream with mometazona furoate is help in cicatrization of skin, that does expedient their application in treatment of dermatosis.

**Key words:** mometazon, ceramides, cicatrization of wounds, cream.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д. Лук'янчук