

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЬ-КРЕМУ "МОЛОЗОЛЬ"

Ю.Б. Лар'яновська, Ю.В. Філіпенко, І.М. Грубник

Центральна науково-дослідна лабораторія

Національного фармацевтичного університету (Харків)

Вступ

Естетична медицина займає особливу нішу у сфері охорони здоров'я людей, адже, якість життя безпосередньо пов'язана з зовнішнім виглядом. Саме тому проблеми шкіри завжди були і залишаються актуальним питанням. Шкіра - різносторонній у функціональному відношенні орган людини. Функції шкіри та її стан тісно пов'язані з функцією всіх органів і систем організму. Найбільш поширеним патологічним станом шкіри є гіперкератоз (від грец. hyper - багато та keratosis - утворення кератину) - це надмірне потовщення рогового шару епідермісу з затримкою його нормального відторження. Гіперкератоз - це стан, який може супроводжувати інші захворювання шкіри (іхтіоз, псоріаз, кератодермію) або бути наслідком порушення обміну речовин (сахарний діабет) та ендокринної системи, гіповітамінозу, грибкових уражень шкіри [1,6]. З гіперкератозами пов'язана поява мозолів та натоптишів. Дані форми гіперкератозів - проблеми, з якими, хоча б раз у житті, зустрічається кожна людина, і які здатні погіршити її загальне самопочуття. В таких випадках для усунення дискомфорту застосовують кератолітичні засоби, які чинять поверхневу відлущуючу дію, а в малих концентраціях - кератопластичну дію, тобто відновлюють порушене утворення рогового шару епідермісу. На сучасному фармацевтичному ринку кератолітичні засоби представлені переважно у вигляді мазей і пластирів, але відомо, що застосування топічних засобів у формі гелю є більш практичним та зручним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у відповідності із планом нау-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету та є фрагментом НДР "Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах" (№ держреєстрації 0108U009174).

Метою даної роботи було вивчення місєвоподразнювальної та кератолітичної дії нового косметологічного засобу - гелю-крему "Молозол".

Матеріали та методи дослідження

Дані експериментальні дослідження проведені на білих нелінійних щурах (n=8) масою 180-200 г та безпородних кролях з масою тіла 2,5-3 кг (n=10). Тварин утримували при кімнатній температурі 20±2 С, природному світловому режимі, з вільним доступом до їжі та води [2]. Об'єктом досліджень був новий засіб з пом'яшувальною дією для лікування мозолів та натоптишів - гель-крем "Молозол", до складу якого входить комплекс з саліцилової, молочної та сорбінової кислот, які в клінічній практиці у вигляді окремих препаратів використовуються для видалення надлишкових рогових мас з уражених ділянок шкіри.

Вивчення місєвоподразнювальної дії проводили на кролях (n=6). Перед початком експерименту за 24 години до нанесення досліджуваного засобу на дорзальній поверхні тварин ножицями була ретельно вистрижена шерсть. Гель-крем "Молозол" у дозі 0,5 г (15 мг/см²) наносили у нерозведеному вигляді на марлеву пов'язку з наступною аплікацією її на шкіру. Сама марлева пов'язка закріплювалася на тулубі за допомогою тканинної жилетки. Аналогічна за площею нижня ділянка спини слугувала контролем. Візуальну оцінку стану шкіри в місцях аплікацій мазі проводили через одну годину, одну та дві доби після припинення експозиції (на 25, 48 та 72 години експерименту). Реакцію шкіри оцінювали в балах по модифікованій шкалі Draize за наявністю та виразністю еритеми, струпу, набряку та некрозу [3]. Для утотожнення результатів розраховували індекс прямого подразнення шкіри (ІПП):

$$\text{ІПП} = \frac{\text{ЗСП}}{\text{КС}}, \text{ де}$$

ЗСП - загальний ступінь подразнення, розрахований за індивідуальною сумою балів для кожної тварини;

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

КС - кількість спостережень (три доби по шість тварин = 18 спостережень).

При вивченні кератолітичної дії шурам на заздалегідь вистрижену ділянку шкіри одного боку розміром 2,5 x 2,5 см наносили досліджуваний засіб у дозі 1,0 г/кг (що відповідає у середньому 30 мг/см) впродовж 7 діб, другий бік служив у якості інтактного контролю. Аналогічне дослідження було проведене на кролях (n=4), яким на рогові утворення задніх лап - плеснові м'якиші, протягом 10 днів наносили гель-крем у дозі 500 мг/кг, перерахованій за співвідношенням площі тіла з дози для шурів. Виведення тварин з експерименту здійснювали відповідно на 7-у та 10-у добу експерименту.

Оцінку кератолітичної дії гель-крему "Молозол" проводили за результатами гістологічних досліджень уніфікованими методами світлової мікроскопії [4, 9].

Отримані результати та їх обговорення

Загальновідомі дані свідчать, що саліцилова, молочна та сорбінова кислоти, які входять до складу гель-крему "Молозол", володіють виразними подразнювальними властивостями [7, 8, 10]. Цей факт визначає доцільність вивчення його місцевої подразнювальної дії на шкіру тварин в гострому експерименті.

Спостереження за розвитком подразнення у кролів показали, що 24-годинна експозиція гель-крему "Молозол" призводила до появи еритеми, виникнення струпу і набряку. У більшості тварин ступінь тяжкості еритеми був оцінений за шкалою Draize, як середній. Через 48 годин ступінь виразності еритеми залишався незмінним, набряк зменшився від середнього до дуже слабкого. На 72 годину експерименту виразність еритеми зберігалася у двох кролів, у трьох - знизилася до незначної, у одного кроля еритема була відсутня. На третю добу спостережень лише у двох тварин був зафіксований слабкий набряк. Протягом трьох діб у чотирьох кролів спостерігали наявність струпу на шкірі. На п'яту добу експерименту була зафіксована повна відсутність змін шкіри у всіх кролів, тобто зворотність виявлених ознак подразнення.

Результати дослідження гострої подразнювальної дії гель-крему "Молозол" у кролів наведені у таблиці. Індекс прямого

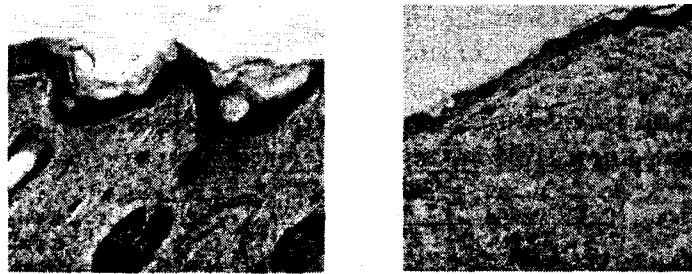
подрознення становив 2,8, що вказує на наявність у досліджуваного засобу середньої подразнювальної дії.

Таблиця
Наявність та виразність місцевоподрознювальної дії
гель-крему "Молозол" на шкіру кролів, бали

Ділянка шкіри, № тварини	Термін дослідження									Загальний ступінь подразнення
	25 година			48 година			72 година			
	еритема	набряк	струп	еритема	набряк	струп	еритема	набряк	струп	
Інтактний контроль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Апликація №1	2	2	+С	2	2	+С	2	0	+С	10
Апликація №2	1	0	-	1	0	-	0	0	-	2
Апликація №3	3	3	+С	3	2	+С	3	1	+С	15
Апликація №4	2	2	+С	2	1	+С	1	0	+С	8
Апликація №5	2	2	-	2	1	+С	1	1	+С	9
Апликація №6	2	0	+С	2	0	-	1	0	-	6

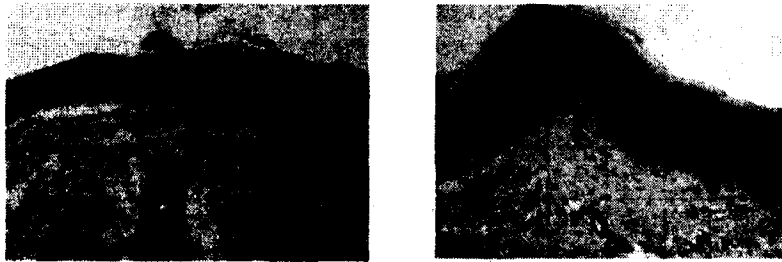
Примітки: n = 6 - загальна кількість тварин, які увійшли до експерименту; "+С" - наявність струпу на шкірі досліджуваних тварин; "-" - відсутність будь-яких ознак подразнення.

Вивчення специфічної активності гель-крему "Молозол" було спрямовано на дослідження його кератолітичної дії, яка реалізується за рахунок розм'якшення, а згодом і розчинення епідермального кератину. Гістологічні дослідження кератолітичної дії гель-крему виявили, що щоденне 7-кратне нанесення даного засобу на здорову шкіру шурів призводило до помітного зменшення рогового шару та деструкції епідермісу. Проведене мікроскопічне дослідження стану рогових утворень задніх лап кролів показало, що застосування гель-крему "Молозол" протягом 10 днів сприяло зменшенню щільності та компактності рогового шару епідермісу і, таким чином, призводило до його розшарування (Рис). Отже, дослідження специфічної фармакологічної активності гель-крему "Молозол" показало наявність виразної кератолітичної дії.



A

B



C

D



E

Рис. Ділянки шкіри шурів (А, В, С) та кролів D, E): А - характерна структура епідермісу здорової тварини; В - виразне зменшення рогового шару після нанесення гель-крему "Молозол"; С - руйнування епідермісу в результаті нанесення гель-крему "Молозол"; D - шкіра безволосої ділянки плесного м'якишу задньої лапи інтактного кроля; E - розшарування рогового епідермісу плесного м'якишу після нанесення гель-крему у "Молозол".

Висновки

1. В результаті проведеного дослідження в гострому експерименті встановлено середню за виразністю місцеву подразнювальну дію гель-крему "Молозол".

2. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що при тривалому нанесенні гель-крему "Молозол" проявляє кератолітичну дію, на що вказує розшарування рогового шару епідермісу натоптеподібних утворень задніх лап кролів та дозволяє передбачити подібну дію при застосуванні даного косметологічного засобу у людей.

Література

1. Медицинская энциклопедия. [Электронный ресурс] - Режим доступу: <http://www.medical-enc.ru>.
2. Западнюк М.Л. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / М.Л.Западнюк, В.К.Западнюк, Е.А.Захария. - Киев: Высшая школа, 1983. - 878 с.
3. Коваленко В.М. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів: метод. рекомендації / В.М.Коваленко, А.Г.Ципкун. - Київ, 2007. - 54 с.
4. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Г.А.Меркулов. - М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. - 424 с.
5. Яковлева Л.В. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів / Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Л.В.Яковлева, І.Т.Бутенко, К.Л.Бездетко. - Київ, 2008. - 6 с.
6. Epidcermolytic hyperkeratosis: a case report / A.Ahar, B.Naskar [et al.] // Indian Med Assoc. - 2009. - Vol. 107 (3). - P. 171-172.
7. Beani J.S. Salicylic acid as a keratolytic agent / J.S. Beani // Ann. Dermatol. Venereol. - Vol. 129 (6-7). - P. 933-935.
8. Bikowski J. Hyperkeratosis of the heels: treatment with salicylic acid in a novel delivery system / J.Bikowski // Skinmed. - 2004. - Vol. 3 (6). - P. 350 - 351.
9. Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: a systematic review of histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders / R.Ross, J.J.DiGiovanna, L.Capaldi [et al.] // Am. Acad. Dermatol. -2008. - Vol. 59 (1). - P. 86-90.
10. Schlaak M. Topical treatment of actinic keratoses with lowdose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid-pilot study / M.Schlaak, J.C. Simon // Dtsch Dermatol. Ges. - 2010. - Vol. 8(3). - P. 79-92.

Резюме

Лар'яновська Ю.Б., Філіпенко Ю.В., Грубник І.М. *Експериментальне дослідження фармакологічної активності гель-крему "Молозол"*.

Наведені результати експериментального дослідження місцевоподразнювальної та кератолітичної дії гель-крему "Молозол". В досліді на кролях встановлено, що при тривалому нанесенні гель-крем "Молозол" проявляє виразну кератолітичну дію. Застосування препарату сприяло зменшенню щільності та компактності рогового шару епідермісу і призводило до його розшарування, що підтверджено результатами біохімічних досліджень. В гострому експерименті на кролях гель-крем "Молозол" продемонстрував середню за ступенем виразності місцевоподразнювальну дію. Отримані дані свідчать про ефективність застосування нового косметологічного засобу, гель-крему "Молозол", при надмірному розростанні рогового шару епідермісу, що є характерною ознакою появи мозолів та натоптишів.

Ключові слова: гіперкератоз, гель-крем, кератолітичні засоби.

Резюме

Ларьяновская Ю.Б., Филипенко Ю.В., Грубник И.М. *Экспериментальное изучение фармакологической активности гель-крема "Молозол"*.

Приведены результаты экспериментального изучения местнораздражающего и кератолитического действия гель-крема "Молозол". В исследовании на кролях установлено, что при длительном нанесении гель-крем "Молозол" проявляет выраженную кератолитическую активность. Применение препарата способствовало уменьшению плотности и компактности рогового слоя эпидермиса и приводит к его расслоению, что было подтверждено результатами гистологических исследований. В остром эксперименте на кроликах гель-крем "Молозол" продемонстрировал среднее по степени выразительности местнораздражающее действие. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения нового косметологического средства, гель-крема "Молозол", при чрезмерном разрастании рогового слоя эпидермиса, что является характерным при появлении мозолей и натоптышей.

Ключевые слова: гиперкератоз, гель-крем, кератолитические средства.

Summary

Laryanovskaya J.B., Philipenko J.V., Grubnic I.M. *The experimental research of pharmacological activity a gel-cream "Molozol"*.

Results of experimental study of local irritative and keratolytic action gel-cream "Molozol". In research gel-cream "Molozol" displayed significant keratolytic activity in long-term application in rabbits. Drug application promoted decrease of density and compactness horny layer. According to results of histological research the gel-cream administration led to horny layer stratification. Gel-cream "Molozol" showed average local irritative effect in acute experiment in rabbits. Obtained data testify to efficacy of application of a new cosmetology agent, gel-cream "Molozol", at excrescence of horny layer, that is typical for corns and plantars callosity appearance.

Key words: hyperkeratosis, gel-cream, keratolytic facilities.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК 618.177:618.11-008.64-08

ЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ СКЛАДОВИХ "МОДИФІКОВАНОГО" ПРОТОКОЛУ В ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ СЛАБКОЇ ВІДПОВІДІ ЯЄЧНИКІВ

О.О. Логінова

*ДЗ "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України"
Харківський національний медичний університет*

Вступ

На сучасному етапі розвитку допоміжних репродуктивних технологій найбільш ефективним методом лікування безпліддя є запліднення *in vitro* або так зване екстракорпоральне запліднення. Свого часу запліднення *in vitro* вважалось майже панацеєю для безплідних подружніх пар, що вже почали втрачати надію на отримання потомства. Але з часом виявилось, що й запліднення *in vitro* не є стовідсотково ефективним методом лікування безпліддя і винними в цьому є особливі патологічні стани, які виникають у відповідь на проведення стимуляції фолікулярного апарату яєчників гонадотропними гормонами. Одним з таких станів є синдром слабкої відповіді яєчників, розвиток якого знецінює проведення програм запліднення *in vitro*, призводить до суттєвих матеріально-фінансових втрат та до порушення психоемоційного стану пацієнтів, коли для них втрачається майже єдина надія на щасливе батьківство та материнство [1,2,3,5].

Науковці в галузі репродуктивної медицини постійно розробляють заходи щодо попередження розвитку ССВЯ, але на жаль, у більшості випадків ці заходи є малоєфективними. Науковці насамперед вдаються до внесення змін у існуючі загальноприйняті протоколи проведення контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) [4], розробляючи при цьому так звані "модифіковані" протоколи.

Метою дослідження була розробка "модифікованого" протоколу лікування синдрому слабкої відповіді яєчників з використанням фармакологічних препаратів різних груп, що діють на основні ланки патогенезу синдрому слабкої відповіді яєч-