

*Д.В.СЕМЕНІВ, канд. мед. наук, доцент, С.М.ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф., Г.В.БСЛІК, канд. фармац. наук, доцент, Я.О.БУТКО, канд. фармац. наук*

*Івано-Франківський національний медичний університет,  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ З ОЛІЄЮ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

**Ключові слова:** рановий процес, запалення, протизапальна активність, мазь аронії чорноплідної

Однією з умов ефективного фармакотерапевтичного лікування ран є використання препаратів комплексної дії, які могли би забезпечити різнобічний вплив на рановий процес, тому що з позиції загальної патології рановий процес являє собою окремий випадок запалення, котрий є поєднанням локальних деструктивно-запальних змін та загальних реакцій [ 3, 7, 8 ].

Загальновідомо, що стартом у розвитку ранового процесу є альтеративна й ексудативна фази запалення [2, 3, 5]. У відповідь на ураження в рані розвиваються зміни, що ушкоджують мікросудини. Участь у запальній реакції біогенних амінів (брадикініну, гістаміну, серотоніну), а також системи комплементу призводить до стійкої вазодилатації і підвищення проникності судинної стінки [2, 10]. Це сприяє уповільненню кровотечі й утворенню набряку. Зниження перфузії крові призводить до погіршення оксигенації і трофіки у рані [10]. Розвивається ацидоз, порушується білковий обмін у тканинах. При розпаді клітинних білків (протеоліз) із зруйнованих клітин вивільняються іони  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $H^+$ , що підвищують осмотичний тиск у тканинах, унаслідок чого відбувається подальша затримка рідини і розвиток набряку в ділянці рани [7]. У цю фазу ранового процесу активну участь беруть простагландини – метаболіти арахідонової кислоти, що виділяються із зруйнованих мембран клітин. Вони сприяють появі пірогенної реакції і разом з брадикініном зумовлюють порушення процесів репарації та розвитку больового синдрому [7, 9, 10].

Тому при місцевому лікуванні ранового процесу важливою умовою є корекція запалення, що зумовлює вивчення протизапальних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної на моделях запалення різного генезу. Для цього нами були вибрані інформативні, адекватні моделі з переважанням фази альтерації (асептичне запалення шкіри і підшкірної клітковини та скипидарний дерматит) із переважанням фази ексудації (зимозановий набряк, термічне запалення лапи тварини) [5]. Препаратом порівняння на всіх моделях запалення була олія обліпихи.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчення протизапальної активності мазі з олією аронії проводили на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини, яку спричинювали підшкірним введенням 9 % розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на кожну тварину разом з внутрішньочеревинною ін'єкцією декстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини до оцтової кислоти [5]. Мазь аронії чорноплідної і обліпихову олію застосовували 1 раз на добу в лікувальному режимі з 8-го дня досліду. В експерименті було використано 18 білих безпородних шурів масою тіла 200–230 г.

Основними показниками антиальтеративної дії мазі були площа виразок (S), швидкість загоєння (V) і відсоток шурів з рубцями. Площу некрозу вимірювали у  $mm^2$  за методом Л.Н. Попової, прикладаючи до рани прозорий трафарет і обмальовуючи краї рани. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = \frac{S_{\text{макс.}} - S_{\text{досл.}}}{S_{\text{досл.}}},$$

де: S макс. – максимальна площа рани на 8-й день досліду,  $mm^2$ ,

S досл. – площа рани в день вимірювання,  $mm^2$ .

Біохімічні показники (активність ферменту АсАТ, рівень загального білка в сироватці крові, вміст РНК і ДНК у гомогенаті шкіри) на моделі асептичних ран у шурів визначали за загальноприйнятими методиками [ 6 ].

Для вивчення антиальтеративних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної була використана також модель субхронічного запалення у шурів, спричиненого скипидаром [10]. В експери-

менті було використано 18 білих безпородних щурів масою тіла 180–220,0 г. Упродовж 10 днів на депільовану шкіру щурам наносили по п'ять крапель скипидару і ретельно втирали скляною паличкою. Після моделювання патології (11-й день експерименту) на уражені ділянки шкіри протягом 5 днів 1 раз на добу щурам тонким шаром наносили мазь з олією аронії чорноплідної.

Протизапальну активність досліджуваного препарату визначали за формулою:

$$A = 100 \% - \frac{I_{\text{досл.}} \times 100}{I_{\text{контр.}}}$$

де: I досл. – інтенсивність ураження шкіри в дослідній групі;

I контр. – інтенсивність ураження шкіри в групі контрольної патології.

Протизапальну активність мазі з олією аронії чорноплідної також визначали за здатністю препарату впливати на фазу ексудації на моделях: зимозановому набряку лапи у щурів та термічному запаленні лапи мишей [5].

На моделі зимозанового набряку лапи щурів використано профілактичний режим нанесення мазі з олією аронії чорноплідної: за одну годину до субплантарного введення 2 % суспензії зимозана в об'ємі 0,1 мл (агент, який провокує запалення). Експеримент проводили на 28 білих безпородних щурах масою тіла 170–200 г.

Розрахунок антиексудативної активності мазі проводили за формулою:

$$A = \frac{\Delta V_k - \Delta V_o \times 100}{\Delta V_k}$$

де:  $\Delta V_k$  і  $\Delta V_o$  – різниця між об'ємом набряклої лапи та її вихідними даними в досліді ( $\Delta V_o$ ) і в контролі ( $\Delta V_k$ ) в ум. од.,

A – антиексудативна активність, %.

Для моделювання термічного запалення було використано 24 білі миші масою тіла 20–25,0 г. У мишей опік спричинювали шляхом занурення правої задньої лапи у гарячу воду з температурою 66,5 °C на 4 сек. Після цього на вражену лапу тварин наносили мазь з олією аронії чорноплідної [5].

Протизапальну активність мазі розраховували за формулою:

$$A = 100 \% - \frac{P_{\text{досл.}} \times 100}{P_{\text{контр.}}}$$

де: A – протизапальна активність;

P контр. – середня різниця в масі набряклої і здорової лапи в контрольній групі;

P досл. – середня різниця в масі набряклої і здорової лапи в досліджуваній групі.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз експериментальних досліджень з вивчення протизапальних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної свідчить, що досліджуваний препарат на всіх моделях запалення мав виражені антиексудативні властивості: на моделі зимозанового набряку дана активність мазі становила 25 % у порівнянні з референс-препаратом – олією обліпихи (17 %) і на моделі термічного запалення лапи у мишей – 41 % на відміну від олії обліпихи (32 %); та антиальтеративні властивості на моделі скипидарного дерматиту у щурів (рис. 1).

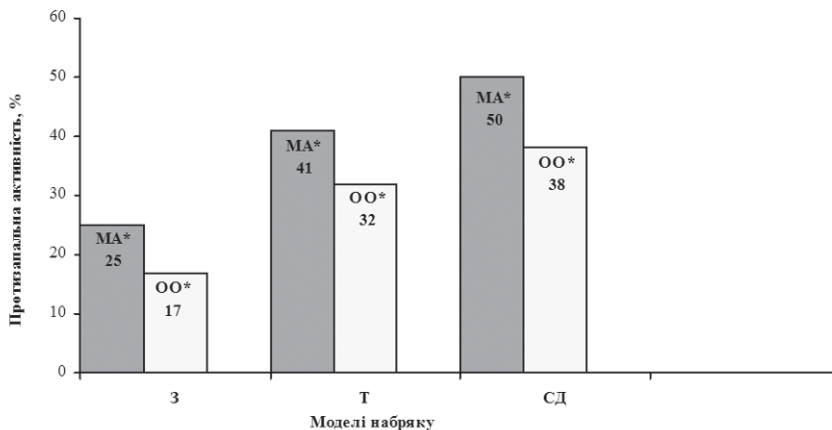


Рис. 1. Протизапальна активність мазі з олією аронії чорноплідної на різних моделях запалення. Примітка: \* – вірогідно щодо групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); З, Т, СД – зимозановий набряк, термічне запалення, скипидарний дерматит, відповідно; МА – мазь з олією аронії чорноплідної, ОО – обліпихова олія.

Зменшення дії патологічного агента скипидару і нормалізація локального обміну речовин у місці запалення при застосуванні мазі з олією аронії чорноплідної позитивно впливало на загальний стан тварин. Препарат з олією аронії чорноплідної більш ефективно, ніж олія обліпихи, знижував клінічні вияви дерматиту: протизапальний ефект мазі становив 50 % та перевершив дію препарату порівняння – олію обліпихи (38 %) в 1,3 разу (рис. 1).

Антиальтеративні властивості мазі з олією аронії чорноплідної були підтверджені також на моделі асептичного хронічного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів (табл. 1, 2).

Аналіз результатів експериментальних досліджень з вивчення антиальтеративної активності мазі з олією аронії чорноплідної свідчить, що даний препарат мав виражену антиальтеративну активність: вірогідне прискорення швидкості загоєння (1,23) і зменшення площі ран ( $118,4 \pm 13,52$  мм<sup>2</sup>) під впливом мазі з 16-го дня експерименту у порівнянні з групою тварин з контрольною патологією ( $0,66$  і  $135,45 \pm 8,10$  мм<sup>2</sup> відповідно) (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Показники антиальтеративної активності мазі з олією аронії чорноплідної і олії обліпихи на моделі асептичних ран у щурів,  $M \pm m$ , ( $n=6$ )

Дні дослідю	Показники	Контрольна патологія	Мазь з олією аронії чорноплідної, 30мг/см <sup>2</sup>	Обліпихова олія, 10 мг/см <sup>2</sup>
		Вихідні дані		
8-й	S, мм <sup>2</sup>	225,65±21,82	264,80±20,60	270,50±25,41
11-й	S, мм <sup>2</sup> V	200,40±14,60 0,12	223,20±15,40 0,18	238,1±11,20 0,13
14-й	S, мм <sup>2</sup> V	160,00±7,95 0,41	151,60±11,30 0,75	158,1±7,60 0,71
16-й	S, мм <sup>2</sup> V	135,45±8,10 0,66	118,4±13,52* 1,23	150,1±4,61* 0,80
18-й	S, мм <sup>2</sup> V	110,15±25,02 1,04	89,60±10,20* 1,95	114,1±9,61* 1,37
20-й	S, мм <sup>2</sup> V % рубцювання	92,80±15,08 1,43 -	68,00±6,80* 2,89 16,7	87,7±7,40* 2,08 16,7
22-й	S, мм <sup>2</sup> V % рубцювання	71,32±19,75 2,16 -	54,00±4,45* 3,90 50,1	60,7±3,95* 3,45 33,34
24-й	S, мм <sup>2</sup> V % рубцювання	55,65±12,01 3,05 34,4	39,00±2,65* 5,79 66,67	44,5±2,10* 5,08 50,1
26-й	S, мм <sup>2</sup> V % рубцювання	40,85±10,60 4,52 66,67		
			100	100

П р и м і т к и:

n – кількість тварин у групі;

\* – відхилення вірогідне щодо контрольної групи (патологія),  $p \leq 0,05$ .

У цей період спостереження (табл. 1) під впливом препарату порівняння – олії обліпихи також відбувалося вірогідне прискорення швидкості загоєння ран (0,80) і зменшення площі ран ( $150,1 \pm 4,61$  мм<sup>2</sup>). Проте протягом 8 днів лікування (з 8-го по 16-й день) швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували маззю з олією аронії чорноплідної, перевищувала швидкість загоєння ран у тварин групи контрольної патології і групи тварин, що лікували олією обліпихи (табл. 1).

Аналогічним чином впливали порівнювані препарати на швидкість загоєння ран: при нанесенні мазі з олією аронії чорноплідної з 8-го по 11-й день даний показник збільшився в середньому в 1,5 разу, при нанесенні обліпихової олії змін не спостерігалось; з 14-го по 18-й – в 1,8 разу при лікуванні маззю з олією аронії чорноплідної, в 1,7 разу – обліпихової олії; з 20-го по 24-й дні – в 2 рази під дією досліджуваної мазі; в 1,7 разу – референс-препарату по відношенню до групи тварин з контрольною патологією. Тобто знову і за цим показником антиальтеративної активності препарат аронії чорноплідної перевищував обліпихову олію.

З даних літератури [10] відомо, що будь-яке запалення разом з місцевим характером ушкодження є системною реакцією, яка викликає активацію процесів ВРО і накопичення продук-

тів ПОЛ, активацію цитодеструктивних процесів, які підсилюють запальний процес та порушують процеси репарації. Ці дані літератури підтверджено результатами експериментальних досліджень при вивченні впливу мазі з олією аронії чорноплідної на біохімічні показники на моделі асептичного запаленні шкіри (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

*Вплив мазі з олією аронії чорноплідної на біохімічні показники у щурів на моделі асептичних ран (n=6)*

Показники	Дні досліджу	Вихідні дані	Контрольна патологія	Мазь з олією аронії чорноплідної, 30 мг/см <sup>2</sup>	Олія обліпихова, 10 мг/см <sup>2</sup>
<i>Сироватка крові</i>					
АсАТ, ммоль год/л	12-й 20-й	0,85±0,07 0,82±0,05	0,89±0,05 0,98±0,04*	0,86±0,02 0,85±0,04**	0,88±0,04 0,88±0,01
Загальний білок, г/л	12-й 20-й	75,56±1,55 76,60±1,60	60,51±2,50* 55,75±2,85*	62,01±1,45 70,05±0,65**	62,07±1,25 68,08±0,51**
<i>Гомогенат шкіри</i>					
РНК, мкг/г	12-й 20-й	28,30±0,80 29,15±0,75	22,56±0,54* 24,15±1,46	26,75±1,76 30,07±1,12**	25,83±0,93 28,45±1,40**
ДНК, мкг/г	12-й 20-й	26,50±1,41 27,25±1,70	15,10±0,75* 20,15±1,65	19,75±0,87** 27,50±3,20**	17,95±1,45 26,94±3,22**

П р и м і т к а:

n – кількість тварин у групі;

\* – вірогідно відносно вихідних даних, p≤0,05;

\*\* – вірогідно відносно контрольної патології, p≤0,05.

Аналіз біохімічних показників при вивченні антиальтеративної дії мазі з олією аронії чорноплідної показав перевагу анаболічних процесів над катаболічними під впливом цієї мазі. Показники білкового обміну свідчать про здатність мазі з олією аронії чорноплідної активізувати репаративні процеси: підвищення рівня загального білка в сироватці крові, а також РНК і ДНК у гомогенаті шкіри в середньому в 1,3 разу. Ці зміни під впливом досліджуваної мазі відбувалися на фоні нормалізації процесів цитолізу (зниження активності ферменту АсАТ на 13%). Аналогічні зміни біохімічних показників відбувались також під дією референс-препарату обліпихової олії.

Таким чином, аналіз експериментальних результатів на моделях гострого і субхронічного запалення шкіри свідчить, що мазь з олією аронії чорноплідної за рахунок БАР (флавоноїди), які містяться в її плодах, здатна усувати ексудативний процес запальної реакції шляхом пригнічення медіаторів запалення простагландинів (термічне запалення, скипидарний дерматит) і лейкотриєнів (зимозановий набряк), які утворюються внаслідок циклооксигеназного і ліпооксигеназного метаболізму арахідонової кислоти, і, тим самим чинить виражену проти-запальну дію, а також за рахунок каротиноїдів виявляє ранозагоювальну активність на моделі асептичних ран у щурів [1, 4].

## В и с н о в к и

1. Доведено проти-запальну дію мазі з олією аронії чорноплідної на різних моделях запалення.

2. На моделях гострого та хронічного запалення шкіри у тварин встановлено, що проти-запальна дія мазі з олією аронії чорноплідної перевищує референс-препарат.

3. Отримані результати свідчать про перспективність дослідження мазі з олією аронії чорноплідної для подальшого використання в лікуванні запальної фази ранового процесу.

1. Белоногов В.Д., Корепанова Н.С., Олешко Г.И. и др. // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2003. – № 4. – С. 16–24.

2. Галузінська Л.В., Набока О.І., Вороніна Л.М. та ін. // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 39–43.

3. Гаркави А.В., Елисеєв А.Т. // Мед. помощь. – 2000. – № 5. – С. 3–7.

4. Горчакова Н.О., Олійник С.А., Гаркава К.Г. // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7–13.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. Стефанова О.В. – К. – 2001 – 527 с.

6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Мн.: Беларусь. – 2000. – Т. 1. – 495 с.
  7. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И.Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд., перераб и доп.– М.: Медицина. – 1990. – 592 с.
  8. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). – Киев. – 2002. – 39 с.
  9. Хохленкова Н.В., Тихонов О.І., Ярних Т.Г. // Вісник фармації. – 2006. – № 2(46). – С. 19–23.
  10. Яковлева Л.В., Кальф-Калиф С.С., Ткачева О.В. // Провизор. – 1999. – № 1. – С. 44–45.
- Надійшла до редакції 06.12.2010.

*Д.В.Семенов, С.М.Дроговоз, Г.В.Белик, Я.А.Бутко*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ МАЗИ С МАСЛОМ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ

**Ключевые слова:** рановый процесс, воспаление, противовоспалительная активность, мазь аронии черноплодной

Изучены противовоспалительные свойства новой мази, содержащей масло аронии черноплодной на разных моделях воспаления. Проведен сравнительный анализ противовоспалительной активности мази с маслом аронии и облепихового масла. Доказано, что мазь с маслом аронии черноплодной обладает более выраженным противовоспалительным действием по сравнению с референс-препаратом. Анализ полученных результатов позволяет предположить целесообразность использования мази с маслом аронии черноплодной в воспалительную фазу ранового процесса.

*D.V.Semeniv, S.M.Drogovoz, G.V.Belik, Ya.O.Butko*

#### THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF OINTMENT CONTAINING ARONIA MELANOCARPA OIL

**Key words:** wounds, inflammatory process, anti-inflammatory properties, ointment containing Aronia melanocarpa oil

#### S U M M A R Y

The anti-inflammatory properties of new ointment, containing Aronia melanocarpa oil were studied in different experimental models of inflammation. The anti-inflammatory effect of ointment containing Aronia melanocarpa oil, was compared to effect of Hippophae oil. It was proved that the anti-inflammatory effect of ointment containing Aronia melanocarpa oil is stronger that one of Hippophae oil. The obtained use of ointment containing Aronia melanocarpa oil for treatment inflammatory stage of wound-healing process.