

УДК 615.454.1: 616-08: 615.28: 616-002: 616-003.9: 616-001.4

Л.Б. ІВАНЦИК, Я.О. БУТКО, Н.А. ГЕРБІНА, Т.П. ОСОЛОДЧЕНКО

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИВЧЕННЯ СПЕКТРУ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ МАЗІ З АНТИСЕПТИКОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН В ПЕРШІЙ ФАЗІ РАНЬОВОГО ПРОЦЕСУ

*Проведено дослідження фармакологічного спектру дії нової мазі з етонієм на протимікробну (методом «колодязів»), протизапальну (модель карагенінового набряку стопи у щурів) та ранозагоювальну активність (модель лінійної різаної рани у щурів). Методом «дифузії в агар» встановлено, що мазь з етонієм затримує ріст (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*). На моделі карагенінового набряку доведено, що нова мазь з етонієм володіє вираженою протизапальною дією, що в 2,3 рази перевищує препарат порівняння. На моделі лінійної різаної рани у щурів встановлено, що мазь з етонієм сприяє загоєнню ран та утворенню більш міцного рубця, та лікувальна дія якої вдвічі перевищує дію мазі Левосин. Отримані результати обґрунтовують подальше поглиблене фармакологічне вивчення нової мазі з етонієм з метою клінічного використання в лікуванні ран.*

**Ключові слова:** мазі; гнійна рана; лікування; дія (протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна)

### ВСТУП

Лікування ран залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. Це пов'язано з різким збільшенням кількості хірургічних інфекційних захворювань та післяопераційних ускладнень [5, 15]. Основними факторами, які впливають на виникнення ускладнень ран є зниження імунологічної резистентності, яка впливає на зміну мікрофлори ран, підвищення антибіотикорезистентності збудників та неконтрольоване застосування хіміотерапевтичних засобів [9, 14].

Одним із методів місцевого лікування ран та профілактики їх інфекційних ускладнень є метод лікування ран під пов'язкою з використанням розчинів, гелів, мазей з антисептиками та антибіотиками [8, 16]. До складу більшості засобів входять антибактеріальні препарати старшого покоління (наприклад, хлорамфенікол, стрептоцид, гентаміцин), до яких розвинулась резистентність. У зв'язку з цим, сьогодні відбувається переоцінювання ролі антибіотиків та відроджується інтерес до антисептиків. Антисептики (полівідон-йод, хлоргексидин та ін.) переважно застосовують у вигляді розчинів. Ця лікарська форма не є зручною для міс-

цевого лікування ран та несприятливо впливає на загоєння ран (короткочасність дії, не повне проникнення діючих речовин вглиб рани, пересушування та травмування тканин) [1]. Тому, з метою підвищення ефективності місцевого лікування гнійних ран, перспективним є створення комбінованих мазей пролонгованої дії з антисептиками-детергентами, які відповідають сучасним вимогам та володіють широким спектром фармакологічної дії: протимікробною (антибактеріальною, протигрибковою, противірусною), протизапальною, знеболювальною, репаративною, детоксикаційною (стафілококовий токсин), низькою токсичністю з компонентами, які доповнюють спектр цієї дії [12, 13].

Виходячи з цього, була створена нова комбінована мазь, до складу якої включені діючі речовини – етоній (антисептик-детергент), тіотріазолін (антиоксидант) та лідокаїну гідрохлорид (анестетик) та гідрофільна основа, яка містить поліетиленоксид-400, пропіленгліколь та проксанол-268 [7, 11].

Метою нашої роботи було вивчення протимікробної, протизапальної та репаративної активності нової комбінованої мазі у порівнянні з мазью Левосин (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ) [6]. Референс-препарат був обраний за спектром фармакологічної дії та показанням до застосування.

© Л.Б. Іванцик, Я.О. Бутко, Н.А. Гербіна, Т.П. Осолодченко, 2012

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Для визначення протимікробної активності досліджуваної мазі з етонієм використовували метод дифузії в агар в ІМІ ім. Мечнікова за методичними вказівками [2]. Як тест-штами використовували набір еталонних штамів: *Staphylococcus aureus* ATCC 26923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження складало  $1 \times 10^7$  КУО на 1 мл середовища. Про рівень протимікробної активності судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів.

Вивчення протизапальної активності нової мазі з етонієм проводили на моделі карагенінового набряку лапи у щурів [4]. Набряк викликали субплантарним введенням у стопу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. В досліді було використано 18 білих безпорідних щурів масою 200-240 г. Тварини були сформовані у три групи (по 6 голів у кожній): I група – тварини, які на тлі патології не отримували лікування; II група – тварини, яким на тлі патології наносили нову мазь з етонієм; III група – тварини, яким наносили мазь Левосин.

Мазі наносили на стопу за 1 годину до ін'єкції флогогену та одразу ж після ін'єкції. За набряком спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 6 та 24 години. Об'єм набряку вимірювали за допомогою механічного онкометра А.С. Захаревського. Величину набряку обчислювали за різницею між вихідним і кінцевим розміром лапи в умовних одиницях. Протизапальну активність (ПА) мазей виражали у % та розраховували за формулою (1):

$$PA = (\Delta V_K - \Delta V_D) / \Delta V_K \times 100\% \quad (1),$$

де:  $\Delta V_K$  – різниця між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин групи контрольної патології, ум. од.;

$\Delta V_D$  – різниця між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин, які отримували лікування, ум. од.

Для визначення репаративної властивості нової мазі з етонієм була використана модель лінійної різаної рани у щурів [3]. Дослідження було

проведене на 18 білих нелінійних статевозрілих щурах масою 200-240 г, які були сформовані у 3 групи по 6 тварин у кожній. Для відтворення лінійної рани наркотизованим щурам в асептичних умовах робили розріз довжиною 5 см на депільованій ділянці спини. Одразу накладали шви на відстані 1 см один від одного і обробляли шкіру 5 % розчином йоду. Тварини першої групи на тлі патології не отримували лікування; другої – тварин лікували новою маззю з етонієм, третьої – маззю Левосин. З наступного дня починали лікування (1 раз на день), яке тривало 5 діб. На 6 день тварин декапітували і вирізали шкірний шматок з рубцем. Випробування міцності зростання країв рани проводили на ранотензіометрі. Міцність шва в дослідній та контрольній групах відповідала масі води, яка необхідна для розриву рубця. Репаративну активність розраховували за формулою (2):

$$PA = (\Delta V_D - \Delta V_K) / \Delta V_K \times 100\%, \quad (2)$$

де: PA – репаративна активність, %;

$\Delta V_D$  – навантаження, при якому розходився шов у щурів, яким наносили досліджувані мазі, г;

$\Delta V_K$  – навантаження, при якому розходився шов у щурів групи контролю, г.

Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса та Мана-Увітні стандартного пакету «Statistica 6.0» з урахуванням рівня значущості,  $p \leq 0,05$  [10].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати досліджень протимікробної дії мазі з етонієм методом «дифузії в агар» наведені в табл. 1.

Результати дослідження, наведені в табл. 1, свідчать про те, що нова мазь з етонієм виявляє протимікробну активність та широкий спектр щодо всіх обраних штамів мікроорганізмів: *S. Aureus*, *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *P. vulgaris*, *C. albicans*. Найбільш високу чутливість до мазі з етонієм виявлено у культур *E. coli* ( $22,0 \pm 0,7$ ), *S. aureus* ( $20,6 \pm 0,3$ ); меншу чутливість у культур *P. aeruginosa* ( $15,7 \pm 0,3$ ) та *B. subtilis* ( $16,3 \pm 0,3$ ). Слід зазначити, що нова

Таблиця 1

**ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ МАЗЕЙ**

Назва препарату	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>S. aureus</i> ATCC 26923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
Мазь з етонієм	20,6±0,3	22,0±0,7	15,7±0,3	16,3±0,3	20,7±0,3	19,7±0,7
Мазь Левосин	30,6±3,8	34,3±5,6	22,8±1,4	30,2±4,7	13,3±0,3	–

мазь з етонієм пригнічує ріст культур *P. vulgaris* (20,7±0,3), *S. albicans* (19,7±0,7) на відміну від мазі Левосин.

Таким чином, в ході дослідження встановлено, що нова мазь з етонієм володіє протимікробною дією. Порівняльний аналіз з референт-препаратом показав, що мазь з етонієм дещо поступається за вираженістю протимікробної дії, але на відміну від препарату порівняння мазь з етонієм має більш широкий спектр дії (особливо до *P. vulgaris* та *S. albicans*) та є препаратом вибору для лікування змішаної інфекції.

Результати досліджень протизапальної активності досліджуваних мазей на моделі гострого запалення представлені в табл. 2.

Аналіз даних табл. 2 свідчить про те, що при карагеніновому запаленні у нелікованих щурів спостерігається достатньо швидкий розвиток запальної реакції. Розмір набряку стопи на 1, 2, 3, 4, 6 години в контрольній та досліджуваній групах достовірно перевищує вихідні дані. Максимальний приріст об'єму набряклої стопи досягається через 3 години після введення флогогену та становить 35,0, що в 2,2 рази більше вихідного. В подальшому приріст об'єму запаленої стопи поступово зменшується, але вихідного об'єму не набуває.

Результати порівняльного аналізу протизапальної активності показали, що досліджувані мазі проявляють протизапальну дію. Найвищу протизапальну активність виявила мазь з етонієм на 1, 2 та 3 години (46,7, 54,5 та 39,4 %, відповідно).

У мазі Левосин максимальна протизапальна активність спостерігалась на першу (20,4 %), другу (17,5 %) та 24-ту (17,4 %) години. З 2 по 6 години активність мазі знаходилась в межах 11,8-17,5 %.

Отже, аналіз отриманих результатів показав, що мазь з етонієм в 2,3 рази достовірно виявляє більш вираженою протизапальною дією (37,5 %) у порівнянні з маззю Левосин (16,2 %).

Результати досліджень репаративної активності досліджуваних мазей на моделі лінійної рани наведені в табл. 3.

Таблиця 3

**ВИВЧЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ  
МАЗЕЙ НА МОДЕЛІ ЛІНІЙНОЇ  
РІЗАНОЇ РАНИ У ЩУРІВ, N=6**

Умови досліджу	Показники тензіометрії, г	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	330,0±38,7	–
Мазь з етонієм	900,0±40,3*/**	172,7
Мазь Левосин	606,7±37,1*	83,8

Примітки: \* – відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, p ≤ 0,05;

\*\* – відхилення вірогідне по відношенню до мазі Левосин, p < 0,05;

n – кількість тварин в експериментальних групах.

Аналіз даних, наведених в табл. 3, свідчить про те, що досліджувані мазі володіють репаративною дією. При лікуванні маззю з етонієм міцність рубця достовірно збільшилась у 3 рази

Таблиця 2

**ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНІСТЬ МАЗЕЙ НА МОДЕЛІ  
КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ, N=6**

Час спостереження	DV <sub>x</sub> +S <sub>x</sub> , А, %		
	Контрольна патологія	Мазь з етонієм	Мазь Левосин
Вихідний об'єм лапи	29,7±1,3	31,8±1,0	30,8±1,2
1-а година	14,7±1,3*	7,8±1,1*/** 46,7 %	11,7±1,2* 20,4 %
2-а година	29,2±2,3*	14,2±2,3*/**/** 54,5 %	24,1±1,4* 17,5 %
3-я година	35,0±2,0*	21,2±1,0*/**/** 39,4 %	29,6±1,8* 15,4 %
4-а година	27,7±1,3*	17,3±1,3*/**/** 37,5 %	23,6±1,6*/** 14,8 %
6-а година	21,2±0,1*	15,2±1,3*/** 28,4 %	18,7±1,2* 11,8 %
24-а година	9,2±0,5*	7,5±1,3* 18,5 %	7,6±0,6* 17,4 %
ПА, %	–	37,5 %	16,2 %

Примітки: \* – відхилення достовірно по відношенню до вихідних даних, p ≤ 0,05;

\*\* – відхилення достовірно по відношенню до контрольної патології, p ≤ 0,05;

\*\*\* – відхилення достовірно по відношенню до мазі Левосин, p < 0,05;

DV<sub>x</sub> – різниця в об'ємі між набряклою лапою та її вихідним розміром, ум. од.;

S<sub>x</sub> – середня статистична похибка.

і склала  $900,0 \pm 40,3$  по відношенню до контрольної патології. Мазь Левосин збільшила міцність рубця у 2 рази, становлячи  $606,7 \pm 37,1$  по відношенню до контролю, але поступилась за репаративною активністю новій мазі з етонієм в 2 рази.

Таким чином, мазь з етонієм на моделі лінійної різаної рани має більш виражену репаративну дію (172,7 %) у порівнянні з маззю Левосин (83,8 %).

### ВИСНОВКИ

У ході проведених досліджень встановлено спектр фармакологічної дії нової комбінованої мазі з антисептиком:

1. Методом дифузії в агар вивчена протимікробна дія мазі з етонієм. Отримані результати досліджень свідчать, що мазь з етонієм проявляє антибактеріальну та фунгіцидну активність, та в подальшому її раціонально використовувати при змішаній бактеріально-грибковій інфекції, особливо такими мікроорганізмами: *E. coli*, *S. aureus*; *P. vulgaris*, *C. albicans*.
2. На моделі карагенінового набряку у щурів мазь з етонієм виявила виражену протизапальну активність, що в 2,3 рази більше ніж протизапальна активність мазі Левосин.
3. Високу репаративну активність для мазі з етонієм встановлено на моделі лінійних ран у щурів, яка вдвічі перевищує дію препарату порівняння.
4. Перспективним є подальше поглиблене фармакологічне вивчення нової комбінованої мазі з етонієм з метою клінічного використання в лікуванні ран.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. рек./ за ред. Волянського Ю.Л. // – К.: – 2004. – 38 с.
2. Вивчення фармакологічної активності нової ранозагоювальної мазі, створеної на основі субстанції рослинного походження / Л.В. Яковлева, О.В. Ткачова та ін. // Вісник фармації. 2005. – № 4. – С. 65-69.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. // – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Сучасне медикаментозне лікування ран (відомча інструкція). // – К.: – 2002. – 36 с.
5. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев // Ростов н/д: Феникс, 2006. – 427 с.

6. Жадинский Н.В. Микробный фактор в развитии гнойных осложнений течения раневых процессов / Н.В. Жадинский, О.А. Пшеничная, А.Н. Жадинский // Весник неотложной и восстановительной медицины. 2007. – Т. 8, № 1. – С. 158-161.
7. Компендиум 2010 – лекарственные препараты. В 2-х. т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова // К.: МОРИОН, 2010. – Т. I-II. – 2270 с.
8. Мазур И.А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. // Запорожье. – 2005. – 160 с.
9. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. // – М.: – 1989. – 44 с.
10. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под. ред. В.П. Фисенко. // – М.: Ремедиум, 2000 – С. 349-454.
11. Нестеренко А.Н. Выбор антибактериальной терапии хирургического сепсиса с учетом региональных особенностей роста резистентности его основных возбудителей / А.Н. Нестеренко // Медицина неотложных состояний. 2010. – Т. 30, № 5. – С. 83-89.
12. Писько Г.Т. Экспериментальное изучение и клиническое применение этония / Г.Т. Писько, В.Н. Василюк // Врачебное дело. – 1989. – № 5. – С. 94-97.
13. Excision and incision wound healing potential of Saba florida leaf extract in rattus novgorias / Omale James et all // International Journal on Pharmaceutical and Biomedical Research. 2010. – Vol. 1, № 14. – P.101-107.
14. Gantwerker EA // Skin: histology and physiology of wound healing / E.A. Gantwerker, D.B. Hom // Clin. Plast. Surg. 2012. – № 1. – P. 85-97.
15. Study of antioxidant, anti-inflammatory and wound healing activity of extracts of *Litsea glutinosa* / P. Devi etc. // J. Pharm. Sci. and Res. 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 155-163.
16. Prevention of post-operative infections after surgical treatment of bite wounds / Kramer et. all // A. GSM Krankenhaushygiene Interdisziplinär. 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 1-14.

**УДК 615.454.1: 616-08: 615.28: 616-002: 616-003.9: 616-001.4**

**Л.Б. Иванцык, Я.А. Бутко, Н.А. Гербина, Т.П. Осолодченко**

**ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОЙ МАЗИ**

**С АНТИСЕПТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН В ПЕРВОЙ ФАЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА**

Проведено исследование фармакологического спектра действия новой мази с этонием на противомикробную (методом «диффузии в агар»), противовоспалительную (модель карагенинового отека стопы у крыс) и ранозаживляющую активность (модель линейной резаной раны у крыс). Методом «колодцев» установлено, что мазь с этонием задерживает рост (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*). На модели карагенинового отека доказано, что мазь с этонием обладает выраженным противовоспалительным действием и в 2,3 раза превосходит препарат сравнения. На модели линейной резаной раны у крыс установлено, что мазь с этонием способствует заживлению ран и образованию рубца, ее лечебное действие превосходит действие мази Левосин. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего фармакологического изучения новой мази с этонием с целью клинического использования в лечении ран.

**Ключевые слова:** мази, рана, лечение, действие (противомикробное, противовоспалительное, ранозаживляющее)

**UDC 615.454.1: 616-08: 615.28: 616-002: 616-003.9: 616-001.4**

**L.B. Ivantsyk, Y.O. Butko, N.A. Gerbina, T.P. Osolodchenko**

**A STUDY OF PHARMACOLOGICAL SPECTRUM OF ACTIVITY OF A NEW OINTMENT**

**WITH ANTISEPTIC FOR I PHASE WOUNDS PROCESS TREATMENT**

A study of pharmacological spectrum of activity of a new ointment with ethonium on antimicrobial (the diffusion method in agar), anti-inflammatory (against carragenin-induced paw edema in rats) and wound healing effect (model of a linear cut wounds in rats) was carried out. By the diffusion method in agar was found that the ointment with ethonium inhibits growth of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*.

On the carragenin-induced paw edema in rats was proved that an ointment with ethonium has a pronounced anti-inflammatory effect, which in 2.3 times exceeded the effect of reference medicine.

On the model of a linear cut wounds in rats was found that an ointment with ethonium promotes wound healing and scar formation, its therapeutic effect exceeds an effect of Levosin ointment.

These results motivate further pharmacological study of a new ointment with ethonium with clinical purpose in the treatment of wounds.

**Key words:** ointment, wound, treatment, effect (antimicrobial, anti-inflammatory, wound healing effect).

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра фармакології НФАУ.  
Тел. моб. (057) 706-30-69.

Надійшла до редакції:  
28.02.2012