

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ МАЗИ НА МОДЕЛИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

Кузнецов И. Э.

Национальный фармацевтический университет  
Харьков, Украина

**Резюме.** Изучена противовоспалительная активность новой комбинированной мази «Пролидоксид» в сравнении с аналогом по фармакологическому действию – мазью «Вундэхил». Установлено, что новая комбинированная мазь способствовала достоверному снижению воспаления и интенсивности поражения кожи. Противовоспалительная активность мази «Пролидоксид» превысила активность мази «Вундэхил» в 1,5 раза. Более выраженное противовоспалительное действие новой мази обусловлено антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью действующих веществ фенольного гидрофобного препарата прополиса, их высокой биодоступностью за счет полиэтиленоксидной основы. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения с целью применения новой мази для местного лечения неаллергических воспалительных заболеваний кожи.

**Ключевые слова:** фармакологическое исследование, мазь, противовоспалительная активность, неаллергический контактный дерматит.

## STUDY OF NEW OINTMENT ACTION ON THE MODEL OF AN ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Kuznetsov I.E.

National university of pharmacy  
Kharkov, Ukraine

**Resume.** Antiinflammatory activity of the new combined ointment was studied with the equivalent on the by pharmacological action ointment «Wundahyl». It is established that the new combined ointment promoted the significant decrease of inflammation and intensity of defeat a skin. An anti-inflammatory action of ointment «Prolidoxid» was higher than the preparation of comparison ointments «Wundahyl» in 1.5 times. More expressed anti-inflammatory action of new ointment is caused by interaction of antioxidative and membranostabilizative activity of hydrophobic drug phenolic propolis operating, their high bioavailability due to the polyethylene oxide basis. Received results prove further study in order to apply the new combined ointment for local treatment of non allergic inflammatory diseases of a skin.

**Key words:** pharmacological study, ointment, action, non allergic contact dermatitis.

### Введение

Перспективным направлением поиска и разработки новых лекарственных средств для фармакотерапии раневого процесса являются продукты апитерапии, особый интерес из которых представляет прополис [1, 2, 3]. Учитывая богатый опыт народной и научной медицины по применению прополиса и его экстрактов для лечения ран, сотрудниками кафедры аптечной технологии лекарств НФаУ на его основе была разработана ранозаживляющая мазь «Пролидоксид». В качестве основного действующего вещества мазь содержит фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП), полученный профессором НФаУ А.И.Тихоновым [4]. В состав ФГПП входят фенолокарбоновые кислоты, гидроксикумарин, флавоны, флавонолы (81,33% от всей массы фракции занимают флавоны апигенин, лютеолин и флавонолы кверцетин, кемпферол). Дополнительно в состав мази введен лидокаин,

местноанестезирующее действие которого усиливает обезболивающий эффект ФГПП [5, 6]. В качестве основы мази «Пролидоксид» использована смесь полиэтиленоксидов: ПЭО-400 и ПЭО-1500 (в соотношении 4:1), с выраженной осмотической активностью (340%). Данная основа соответствует требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для местного лечения ран и поверхностных ожогов кожи в I фазе раневого процесса. Выбор основы также обусловлен физико-химическими и дегидратирующими свойствами и растворимостью в ней действующих компонентов [6, 7, 8].

Эффективность мази «Пролидоксид» была изучена на различных моделях раневого процесса в Центральной научно-исследовательской лаборатории НФаУ под руководством проф. Л.В. Яковлевой [9, 10, 11]. Установленный спектр активности мази «Пролидоксид» (противовоспалительная, антимикробная,

репаративная, местноанестезирующая), позволил предвидеть положительное влияние препарата на субхроническое воспаление в условиях неаллергического контактного дерматита (НКД).

**Целью** работы явилось изучение эффективности новой мази «Пролидоксид» на модели НКД.

## **Материалы и методы исследования**

Для воспроизведения патологии животным на тщательно выстриженный участок кожи размером 3x3 см<sup>2</sup> каждое утро в течение 10 дней наносили по пять капель живичного скипидара и втирали стеклянной палочкой. На 10 день у животных визуально оценивали интенсивность развития НКД по выраженности воспалительной реакции кожи в баллах (0 баллов - отсутствие видимой реакции, 1 балл - слабая эритема, 2 балла - умеренно выраженная эритема, шелушение, точечные кровоизлияния, 3 балла - четкая эритема с уплотнением и шелушением, 4 балла - резкая эритема с явлениями геморрагии, выраженной инфильтрацией и серозно-геморрагическими корками с язвами) [12].

Изучение противовоспалительного действия препарата проводили на 18 белых крысах самцах массой 200-230 г, разделенных на 3 группы: первая - контрольная патология (КП) (n=6), вторая - опытная группа, получавшая новую мазь с 10-го по 15-й дни эксперимента наружно (n=6), третья - опытная группа, получавшая препарат сравнения с 10-го по 15-й дни эксперимента наружно (n=6). Мази наносили стерильным шпателем на поврежденную поверхность кожи животных размером 3x3 см<sup>2</sup> 1 раз в день в условнотерапевтической дозе 20 мг/см<sup>2</sup>. Как препарат сравнения использовали аналог по лекарственной форме, фармакологическому действию, показаниям к применению и частично по составу мазь «Вундэхил» (производство ООО «Научно-производственная фармацевтическая компания «Эйм», г. Харьков) [13]. Мазь «Вундэхил» содержит: спиртовые настойки софоры японской, корневищ лапчатки, травы тысячелистника, прополиса, пчелиный воск, ее основу составляет жир свиной и ланолин безводный.

Интенсивность воспалительного процесса оценивали по гематологическим показателям: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и количеству лейкоцитов, которые

определяли дважды: на 10 день (последний день нанесения живичного скипидара) и на 15 день эксперимента (последний день местного лечения дерматита). Противовоспалительную активность (ПА, %) препаратов рассчитывали на 15 день эксперимента по формуле:

$$ПА = 100\% - I_{оп} / I_{кп} \times 100,$$

где  $I_{оп}$  и  $I_{кп}$  – интенсивность поражения кожи в опытной группе и в группе КП.

Для оценки полученных результатов показатели в опытных группах сравнивали с показателями в группе КП. При применении методов статистики был принят уровень значимости  $p < 0,05$ . Полученные результаты обрабатывали статистически, используя стандартный пакет статистических программ Statistica 4.3. Для получения статистических выводов применяли критерии Ньюмана-Кейлса и Манна-Уитни.

С животными обращались согласно «Общим этическим принципам экспериментов на животных, согласующихся с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 с изменениями, внесенными в 1998 г.).

## **Полученные результаты**

Дерматит у крыс на 10-й день характеризовался резко выраженной реакцией кожи: отеком тканей, гиперемией, появлением корок, изъязвлений. Параллельно наблюдалось ухудшение общего самочувствия животных: нарушение активности, явления пилоэрекции.

Результаты исследования приведены в таблице 1.

Степень поражения кожи варьировала от 3,17 до 3,5 баллов. Достоверный относительно исходных данных рост показателей СОЭ и уровня лейкоцитов свидетельствовал о системном воспалении.

На 15 день у животных группы КП степень поражения кожи уменьшилась в 1,5 раза относительно предыдущего срока (2,33 балла), но уровень лейкоцитов и СОЭ достоверно превышали исходные данные, что указывало на продолжение воспалительного процесса у животных.

Лечение мазями «Пролидоксид» и «Вундэхил» в течение 5 дней значительно

Таблица 1

Динамика клинических и гематологических показателей экспериментальных животных на модели неаллергического контактного дерматита,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показатели	Сроки исследований	Контрольная патология	Мазь	
			«Пролидоксид»	«Вундэхил»
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Исход	9,29±0,25	9,70±0,40	9,54±0,20
	10-й день	14,58±0,52*	14,42±0,23*	14,75±0,41*
	15-й день	13,25±0,40*	9,46±0,22 **/***/****	11,71±0,51 **/***
СОЭ, мм/час	Исход	2,92±0,38	3,50±0,43	3,67±0,42
	10-й день	10,67±1,58*	10,67±2,09*	8,33±1,06*
	15-й день	7,50±0,76*	4,00±0,36 **/***/****	6,83±0,48*
Степень поражения кожи, баллы	10-й день	3,50±0,22	3,33±0,21	3,17±0,10
	15-й день	2,33±0,21***	0,83±0,31 **/***/****	1,33±0,33 **,***
ПА, %	15-й день	—	64,4%	42,9%

Примечания:

1. ПА – противовоспалительная активность, %;
2. \* – отличия достоверны относительно исхода,  $p < 0,05$ ;
3. \*\* – отличия достоверны относительно группы КП,  $p < 0,05$ ;
4. \*\*\* – отличия достоверны относительно предыдущего срока исследования,  $p < 0,05$ ;
5. \*\*\*\* – отличия достоверны относительно препарата сравнения – мази «Вундэхил»,  $p < 0,05$ .

уменьшило воспалительный процесс кожи, о чем свидетельствовало достоверное относительно группы КП уменьшение степени поражения кожи и количества лейкоцитов. После лечения у животных также было отмечено исчезновение геморрагий и гиперемии кожи.

### Обсуждение

По эффективности лечения мазь «Пролидоксид» превысила эффективность мази «Вундэхил», о чем свидетельствовало достоверное снижение степени поражения кожи, уровня СОЭ и лейкоцитов по отношению к препарату сравнения. Противовоспалительная активность мази «Пролидоксид» в 1,5 раза превысила активность мази «Вундэхил». Более выраженная противовоспалительная активность изученной мази вполне вероятно реализуется за счет антиоксидантного и мембраностабилизирующего влияния ФГПП, биологически-активными веществами которого

являются флавоны: апигенин, лютеолин и флавонолы: кверцетин, кемпферол (рис. 1).

Флавоноиды ФГПП содержат реакционноспособные фенольные и карбонильные группировки, благодаря которым они вступают в химические реакции с эндогенными метаболитами и ферментами организма, а также принимают участие в различных метаболических процессах. Это и обуславливает их высокую биологическую активность [14, 15, 16].

Дегидратирующие свойства основы мази «Пролидоксид» также усиливают противовоспалительное действие препарата, в отличие от гидрофобной жировой основы препарата сравнения. ПЭО-400, кроме функции растворителя, выполняет также функцию проводника лекарственных веществ через биологические мембраны, улучшая биодоступность препарата, что было доказано в условиях эксперимента [8].

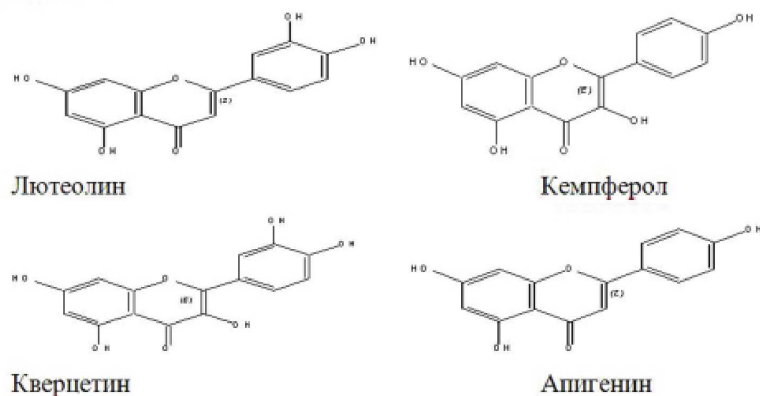


Рис. 1. Биологически-активные вещества ФГПП.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженном лечебном действии мази «Пролидоксид» на модели НКД и позволяют прогнозировать использование препарата для лечения дерматологических заболеваний кожи, а именно неаллергических дерматитов.

### Выводы

1. На модели НКД по противовоспалительной активности и по влиянию на показатели, характеризующие выраженность воспалительного процесса (количество лейкоцитов и уровень СОЭ), мазь «Пролидоксид» превысила активность препарата сравнения.

2. Более выраженная противовоспалительная активность новой мази реализуется за счет антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств фенольных соединений ФГПП, а также за счет ПЭО основы мази в отличие от гидрофобной жировой основы мази «Вундехил».

3. Установленное противовоспалительное действие новой комбинированной мази «Пролидоксид» на модели НКД позволит расширить показания к применению препарата в клинике как для местного лечения гнойных ран, так и для лечения неаллергических воспалительных заболеваний кожи.

### Литература:

1. Гладышева В.А. Лечение прополисом. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2005. – 32 с.
2. Khalil M. L. Biological activity of bee propolis in health and disease // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2006. – Vol. 7, №1. – P. 22–31.
3. Лавренова Г.В. Прополис, целительные рецепты. – СПб.: Нева. – 2004. – 96 с.
4. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Будникова Т.Н. Высвобождение суммы фенольных соединений прополиса

из лекарственных препаратов // *Фармац. журнал.* – 1991. – №3. – С. 55–58.

5. Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Чушенко В.Н. Исследование мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса // *Фармаком.* – 2003. – № 3. – С. 75–78.

6. Tikhonov O.I., Jarnych T.G., Khokhlenkova N.V. Research of ointment with phenolic hydrophobic Propolis preparation // *Intern. Scient. Conf. "Pharmacy in contemporary society"*. – Kaunas, 2003. – P. 93–97.

7. Патент України на винахід №60849. Мазь «Пролидоксид» для місцевого лікування ран та опіків / О.І. Тихонов, В.П. Черних, Т.Г. Ярних і др.; заявник та патентотовласник НФаУ. – опубл. 15.11. 2005 р., бюл. №11. – 6 с.

8. Хохленкова Н.В., Либина В.В., Резниченко А.А. Фармакокинетическое исследование мази «Пролидоксид» // *Фармаком.* – 2004. – №1. – С. 1–5.

9. Яковлева Л.В., Ларьяновская Ю.Б., Ткачева О.В. и др. Морфологическая оценка заживления асептических кожных язв под влиянием мази «Пролидоксид» // *Экспер. и клин. фармакология.* – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 60–63.

10. Ткачова О.В. Дослідження репаративної і місцевоанестезуючої дії мазі «Пролидоксид» // *Україн. біофарм. журнал.* – 2012. – № 1-2 (18-19). – С. 37–41.

11. Ткачова О.В., Яковлева Л.В. Оцінка ефективності мазі «Пролидоксид» при механічному ушкодженні шкіри у щурів // *Клін. фармація.* – 2012. – № 3. – С. 41–45.

12. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Гладух С.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипидарного дерматиту у щурів / *Сборник научных трудов сотрудников КМАПО им. П.Л. Шупика. Вып. 12, книга 1.* Киев, 2003. С. 1000-1005.

13. Гладченко С.В., Бутенко И.И., Дранова И.Н. Мазь «Вундехил» – новое эффективное ранозаживляющее и противовоспалительное средство // *Провизор.* – 1997. – №17. – С. 52–53.

14. Барабой В.А. Биоантиоксиданты. – К.: Книга Плюс, 2006. – 462 с.

15. Зенков Н.К., Кандалицева Н.В., Ланкин В.З. и др. Фенольные биоантиоксиданты. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.

16. Тюкавкина Н.А., Лаптева К.И., Модонова Л.Д. и др. Фенольные соединения и их биологические функции. – М.: Наука, 1998. – С. 72–78.