

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ

Никитина Н.В.¹, Зацепина Е.Е.¹, Хаджиева З.Д.¹, Темирбулатова А.М.¹,
Лежнева Л.П.¹, Никитина А.С.¹, Погребняк Л.В.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Пятигорск, Россия, e mail: n_niki7@mail.ru

Изучена фармакологическая активность дерматологической мази, содержащей липосомальный левомецетин и препарат Тамбуканской лечебной грязи. Результаты экспериментальных исследований на животных на модели термического ожога показали выраженную противоожоговую активность разработанной липосомальной мази. Противоожоговая активность липосомальной мази более эффективна по сравнению с препаратом сравнения – мазью «Левомеколь». Установлена прямая взаимосвязь между использованной гидрофильной мазевой основой, включающей полиэтиленоксиды ПЭГ - 1500 и ПЭГ - 400 в определенном количественном соотношении, и выраженным фармакологическим эффектом предлагаемой дерматологической мази. Установлено, что сочетание в составе дерматологической мази липосомального левомецетина и препарата Тамбуканской лечебной грязи эффективно при лечении ожогов, а также для лечения длительно существующих остаточных ожоговых ран. Разработанная дерматологическая липосомальная мазь обладает выраженным ранозаживляющим действием. Полученные результаты обработаны статистически.

Ключевые слова: мазь, липосомы, левомецетин, препарат Тамбуканской лечебной грязи

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF LIPOSOMAL DERMATOLOGICAL OINTMENT

Nikitina N.B.¹, Zacepina E.E.¹, Khadzhiyeva Z.D.¹, Temirbulatova A.M.¹, Lezhneva L.P.¹,
Nikitina A.C.¹, Pogrebna L. V.¹

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute branch of the SGEI HPT VolgSMU of Minzlrav of Russia, Pyatigorsk, Russia, e mail: n_niki7@mail.ru

Studied the pharmacological activity of the dermatological ointment containing liposomal chloramphenicol and drug Tambukansky curative mud. The results of experimental animal studies on models of thermal burns of the burns showed pronounced activity of developed liposomal ointment. Burns activity of liposomal ointment more effective than the drug of comparison – ointment "Levomekol". A direct relationship between the used hydrophilic ointment base comprising the oxides of PEG - 1500 and PEG - 400 in a certain proportion, and a pronounced pharmacological effect of the proposed dermatologic ointment. It is established that the combination of dermatological ointment and liposomal chloramphenicol drug Tambukansky curative mud is effective in the treatment of burns and for the treatment of long-existing residual burn wounds. Developed liposomal dermatological ointment has a pronounced wound-healing effect. The results were processed statistically.

Keywords: ointment, liposomes, chloramphenicol, Tambukansky curative mud.

Расширение познаний о закономерностях заживления ран привело к тому, что лечение ожогов стали проводить дифференцировано в зависимости от глубины поражения, стадии раневого процесса, локализации поражения и от ряда других факторов. Для достижения максимально быстрого заживления ран необходимо последовательно использовать медикаментозные препараты с различными механизмами действия.

При этом лекарственные препараты могут иметь однонаправленное действие или оказывать комплексное и разностороннее влияние на раневой процесс и могут включать в свой состав различные активные вещества и фитокомплексы. В настоящее время

расширяется ассортимент противовоспалительных, ранозаживляющих дерматологических мазей, включающих липосомы с биологически активными веществами [1,4,6].

Ожоги — одно из самых распространённых в мире травматических поражений. Лечение ожогов - трудное и многоплановое мероприятие: термические повреждения - одни из самых опасных, они приводят к разрушению сложных белков - основы клеток тканей.

В процессе заживления ожоговой раны выделяют следующие этапы, на которых применяются разные принципы терапии. Гнойно-некротическая фаза, характеризующаяся высоким уровнем бактериальной загрязнённости, отёчностью тканей, гиперемией области раны, активным противостоянием бактериальной флоры и иммунной системы. Фаза грануляции, при которой наблюдается очистка раны от гнойно-некротических масс, уменьшение и исчезновение отёков, подавление бактериальной агрессии. В фазу эпителизации происходит восстановление кожного покрова или формирование рубца и окончательное заживление раны.

В первой фазе заживления ожоговой раны ставится задача подавления первичной микрофлоры и предотвращения дальнейшего инфицирования раны. Во второй фазе важно обеспечить отведение раневого отделяемого из раны. На первое место выходят гигроскопические свойства повязок. В третьей фазе следует обеспечить максимальную защиту раны, чтобы способствовать ее полноценной регенерации [3, 9].

Лечение пострадавших с поверхностными поражениями, как правило, консервативное для лечения неинфицированных ожогов II степени применяются эмульсии и мази, обладающие бактерицидным и обезболивающим действиями (Эбермин, Аргосульфан, 10%-ная сульфамилоновая, Левосин и др.). Чаще других используются препараты, содержащие в основе левомицетин, в частности мазь «Левомеколь».

Для изучения ранозаживляющего действия новых лекарственных составов, предназначенных для лечения ожогов и ран, проводят исследования на животных. Эксперименты проводят на кожной модели химического или термического ожога или механического повреждения эпителия у теплокровных (кролики, крысы, морские свинки) [5,8]. Для оценки глубины термического поражения использовали 4-х степенную классификацию ожогов (ожоги I-II степени рассматриваются как поверхностные, III А - пограничные, III Б-IV –глубокие), приведенную в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация ожогов

Степень ожога	Характер поражения	Клинические признаки
I	Затронут только эпидермис	Гиперемия и небольшая отечность
II	Поражается эпидермис и сосочковый слой дермы	Характерно образование пузырей, наполненных серозным содержимым

Ш А	Дополнительно вовлекается сетчатый слой дермы при сохранности производных кожи	Тонкий, достаточно подвижный струп или крупные пузыри с серозным содержимым и интенсивным желтым окрашиванием
Ш Б	Тотальная гибель кожи до подкожно-жировой клетчатки	Чаще - спаянный с подлежащими тканями струп коричневого оттенка, реже - крупные пузыри с геморрагическим содержимым
IV	Повреждение распространяется на всю толщину кожи и вовлечением глуболежащих	Плотный, неподвижный струп темно-коричневого или черного цвета

Целью исследований явилось проведение сравнительного анализа фармакологической активности липосомальной дерматологической мази. В состав мази входил разработанный нами ранее липосомальный левомецетин и препарат Тамбуканской лечебной грязи. В качестве мазевой основы использована оптимальная гидрофильная основа, включающая полиэтиленоксиды ПЭГ - 1500 и ПЭГ - 400 в определенном количественном соотношении.

Препарат Тамбуканской лечебной грязи широко известен как стимулятор репаративных процессов. При его применении происходит изменение местного кровообращения, усиливается обмен веществ в тканях организма, образуются биологически активные соединения, что способствует регенерации, рассасыванию инфильтратов и проявлению болеутоляющего действия.

Ценным терапевтическим действием препарата является нормализация микроциркуляции в очаге воспаления, восстанавливается проницаемость капилляров, уменьшается отечность тканей, исчезает неравномерность просвета сосудов, уменьшается внутрисосудистый стаз и микроагрегация форменных элементов крови. Липидный комплекс грязи дает эффект стимуляции регенерации, иммунокоррекции, оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие. Кроме того, в Тамбуканской лечебной грязи выделено несколько штаммов плесени типа *Penicillium*. Противовоспалительное действие в большей степени проявляется в стадии пролиферации (увеличение числа клеток вследствие их размножения) и обратного развития воспалительного процесса [2].

Материалы и методы исследования

Для исследования противоожоговых свойств использовали мазь с липосомальным левомецетином и масляным экстрактом Тамбуканской лечебной грязи. В качестве препарата сравнения использовали мазь «Левомеколь» (производитель «Нижфарм», Россия). «Левомеколь» - мазь на гидрофильной основе, содержащая в своем составе в качестве действующих веществ левомецетин и метилурацил.

Фармакологическую активность мази - противоожоговую и ранозаживляющую - определяли на животных на модели термического ожога [7]. Опыты проводили на 9 морских свинок. Животные были разделены на три группы: 1-я группа – контроль (естественное заживление) – 3 морские свинки; 2-я группа – животные, получавшие аппликации мазью «Левомеколя» в качестве препарата сравнения – 3 морские свинки; 3-я группа – животные, получавшие аппликации исследуемой липосомальной мазью – 3 морские свинки.

Методика применения разработанной дерматологической мази и препарата сравнения заключалась в следующем. Проводился стандартный туалет раневой поверхности и обработка раны растворами антисептиков. На подготовленную таким образом раневую поверхность шпателем или стерильной перчаткой наносился слой мази толщиной в 1-2 мм. Аппликации начинали со следующего дня после нанесения ожога и проводили ежедневно, 2 раза в день, в течение 14 дней. На 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 дни лечения определяли среднюю массу «площади» ран: переносили контур раны на целлофан, затем на картон с последующим определением массы этого макета раневой поверхности.

Эффективность характеризовали по морфологическим критериям и клиническим параметрам, таким как: сроки перехода в другую фазу раневого процесса, полнота эпителизации раны. Обработка полученных данных проводилась с использованием набора стандартных статистических программ Excel; вычисляли $M \pm m$ - среднюю арифметическую и её стандартную ошибку.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении противоожоговой активности липосомальной дерматологической мази в период эксперимента и наблюдения за раневой поверхностью было отмечено, что у животных в контроле через 7 дней после нанесения ожоговой травмы никаких положительных изменений в ране не отмечалось. Репарация шла очень медленно и исключительно за счет физиологических механизмов организма. Наблюдалась альтерация, выраженная гиперемия, аутолиз клеток, распад их соединительной ткани под действием коллагеназы, элластиазы, разрушающих белковый остов соединительной ткани. Частичное отпадание струпа наступало на 14-е сутки, полное – на 20-е. В ране после отторжения струпа замечали вялые грануляции бледно-розового цвета. Полное заживление наступало только на 24-е сутки (рисунок 1).



Рисунок 1 – Контроль, 8-ые сутки

У животных, которым проводили обработку раневой поверхности исследуемой липосомальной мазью и препаратом сравнения мазью «Левомеколь», на 5-е сутки струп был размягченным и частично удалялся. Рана под ним была покрыта ярко-красными грануляциями. Процессы экссудации и пролиферации шли вполне активно.

На 14-е сутки у животных, леченных исследуемой липосомальной мазью, отсутствовали такие сосудистые изменения как: гиперемия и спазм сосудов, струп местами отторгался, что предвещало выздоровление (рисунок 2).

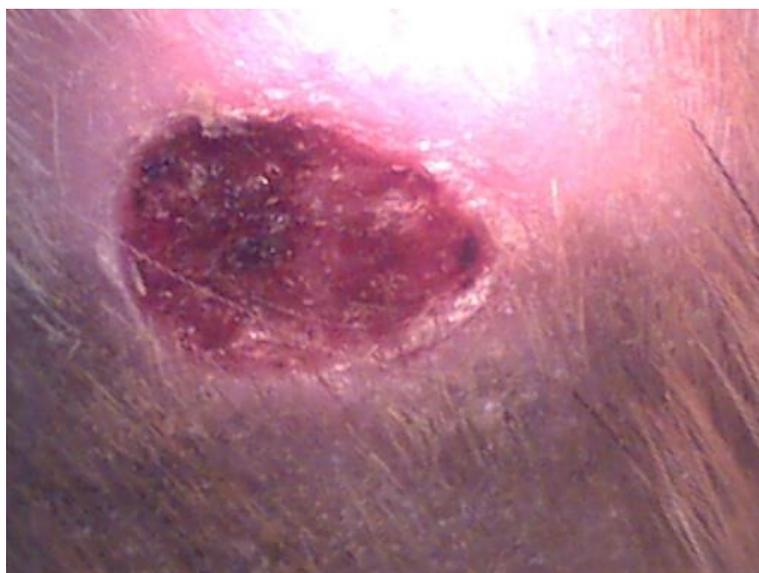


Рисунок 2 – Исследуемая липосомальная мазь, 8-ые сутки

У группы, леченной препаратом сравнения - мазью «Левомеколь», на 16-е сутки репаративные процессы несколько замедлились, и полное выздоровление наступило лишь на 21-е сутки. На фоне лечения мазью ни в одном случае нагноения не отмечалось, уже к 4-6 суткам купировались явления перифокального воспаления. При начале лечения кое-где

имелся ожоговый струп, представленный инфицированными корками, состоящими из высохшего раневого экссудата и фибрина. После нанесения на такие корки мази с липосомальным левомицетином и препаратом Тамбуканской лечебной грязи они в течение 1-2 суток размягчались и легко удалялись с раневой поверхности марлевыми салфетками, что способствовало существенному ускорению эпителизации.

В сравниваемой группе на фоне применения мази «Левомеколь» сформированный сухой струп (рисунок 3), не во всех случаях легко отторгался. Он превращался во влажный струп с последующей эпителизацией ожоговых ран. Удаление струпа приводило к травматизации молодого эпителия и капиллярному кровотечению.



Рисунок 3 – Препарат сравнения мазь «Левомеколь», 12-ые сутки

Результаты измерений ожоговой поверхности представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты измерений ожоговой поверхности

Дни проведения эксперимента	Средняя масса «площади» ран, в г.		
	Контроль	Препарат сравнения «Левомеколь»	Исследуемая липосомальная мазь
2	99,42±0,82	99,28± 1,01	98,54± 0,43
4	95,61± 1,30	94,22 ±0,18	93,18 ±1,17
6	89,95 ±0,81	84,11 ±0,53	85,99 ±0,07
8	81,03 ±0,05	76,01 ±0,68	76,16 ±0,6
10	77,26 ±0,46	70,49 ±0,12	68,42 ±0,02
12	71,67 ±0,39	67,12 ±0,02	58,16 ±0,4
14	67,44 ±0,49	59,17 ±0,85	53,58 ±0,66

В ходе проведенных исследований установлено, что сочетание в составе мази липосомального левомицетина и препарата Тамбуканской лечебной грязи эффективно при лечении ожогов, а также для лечения длительно существующих остаточных ожоговых ран. При сравнении времени ранозаживления при использовании исследуемой лекарственной формы и препарата сравнения «Левамеколь» отчетливо видно преимущество предлагаемой липосомальной мази (рисунок 4).

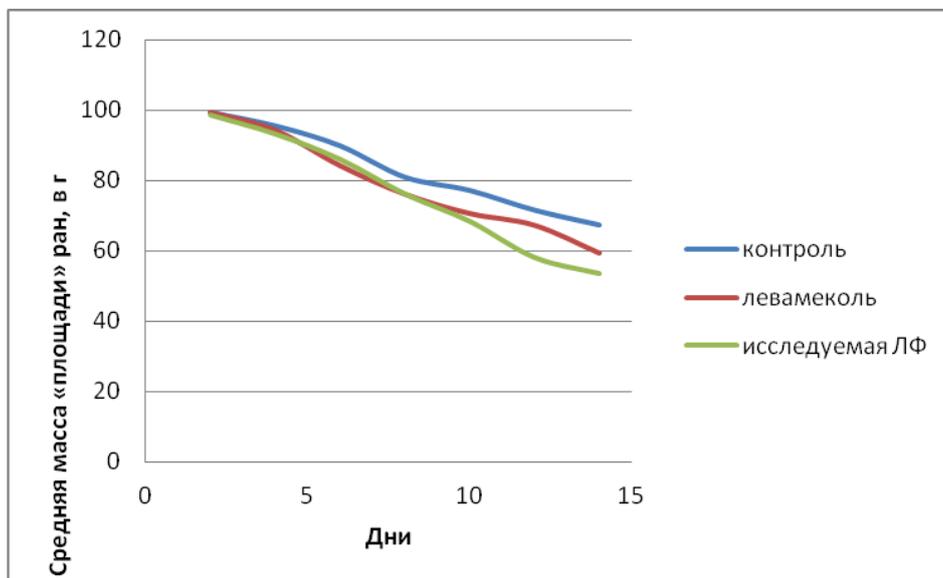


Рисунок 4 - Результаты сравнения времени ранозаживления ожоговой поверхности

На фоне применения разработанной липосомальной мази по сравнению с «традиционным» лечением на 2-3 дня быстрее предупреждалось развитие инфекции, купировалось воспаление в ране, участки некрозов и налет фибрина расплавились и легко удалялись.

Разработанная липосомальная мазь приготовлена на гидрофильной полиэтиленоксидной основе, состоящей из композиции ПЭО-1500 и ПЭО-400 в определенных количественных соотношениях. При нанесении такой основы на рану ПЭО-1500 остается в более поверхностных слоях, обеспечивая сорбцию раневого экссудата, а ПЭО-400 проникает вглубь, транспортируя туда лекарственные вещества. Способность увеличивать силу антибактериального действия препарата Тамбуканской лечебной грязи связана с тем, что ПЭО обезвоживают микробную клетку. При этом эффективность антимикробных агентов увеличивается в десятки раз и происходит активное стимулирование притока в рану макрофагов и фибробластов, за счет чего ускоряется эпителизация. Результаты исследований позволили показать, что липосомальная мазь предупреждает развитие инфекции в ранах до момента выполнения их пластического закрытия.

Выводы

1. В результате экспериментальных исследований на животных на модели термического

ожога установлена выраженная противоожоговая активность липосомальной мази. Противоожоговая активность липосомальной мази более эффективна по сравнению с препаратом сравнения – мазью «Левомеколь».

2. Разработанная липосомальная мазь обладает ранозаживляющим действием.

Список литературы

1. Вдовенко – Мартынова, Н.Н. Обоснование состава и стандартизация олеогеля, содержащего масло перца однолетнего / Н.Н. Вдовенко–Мартынова, С.Н. Степанюк, Н.В. Никитина // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2008. - Т.10, №2. - С.352 – 353.
2. Карагулов Х. Г. Разработка малоотходной технологии лекарственных препаратов пелоидов Тамбуканского озера, их исследование и стандартизация: Автореф. дис. канд. мед.наук. — Пятигорск, 2002. – 24с.
3. Кузнецова, Л.С. Изучение ранозаживляющего действия атравматического раневого покрытия с соком подорожника большого и коллагена / Л.С. Кузнецова, Е.Е. Зацепина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Вып.69. - Пятигорск, 2014. - С.128 -130.
4. Никитина, Н.В. Разработка дерматологической мази с экстрактом почек *populus nigrum* / Н.В. Никитина, С.Н. Степанюк // Научные ведомости Белгородского государственного университета. - 2010. - №16 (87). - Вып. II. - С. 120 -127.
5. Никитина, Н.В. Изучение фармакологического действия мази с экстрактом почек тополя черного / Н.В. Никитина, С.А. Кулешова // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11. - С. 554 – 558.
6. Попова О.И., Никитина А.С. Змееголовник Молдавский И Иссоп Лекарственный: современный взгляд на растения. / Волгоград, 2014. 226 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М., 2000. - 398 с.
8. Сравнительная оценка гепатотропного действия яичного лецитина и сиропа с лецитином / Т.Ю. Манджиголадзе, Т.Ю. Арчинова, Н.А.. Романцова // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. - Издательский дом «Академия естествознания», 2015. - №1. - С. 92-95.
9. Фармакологические исследования экстракта родиолы розовой / А.М. Темирбулатова, Л.П. Лежнева, З.Д. Хаджиева и др. // Известия Самарского науч. центра Российской академии наук. - 2015. - Т.17, № 5. - С. 219 – 223.

Рецензенты:

Черников М.В., д.м.н., заведующий кафедрой биологии и физиологии ПМФИ – филиала ВОЛГ ГМУ, г. Пятигорск.

Коновалов Д.А., д.фарм.н., заместитель директора по науке, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии, ПМФИ – филиала ВОЛГ ГМУ, г. Пятигорск.