

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.б.н., професором О.І.Набокою

УДК 615.014.21:615.252.349.7

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ «ТІАЛАН»

Св.М.Коваленко, Л.М.Малоштан, І.І.Баранова

Національний фармацевтичний університет

**На підставі проведених досліджень встановлено, що новий лікарський засіб «Тіалан» місцевої дії у формі гелю проявляє антиоксидантну і протизапальну активність і здатен прискорювати процеси репарації та грануляції тканин. Зроблено висновок про доцільність застосування препарату для фармакотерапії діабетичних виразок.**

Діабетичні виразки (ДВ) – це найчастіше з хронічних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Приблизно третина госпіталізацій хворих на ЦД пов'язана саме з цим ускладненням. Результатом є ампутації кінцівок, що збільшують смертність хворих у 2 рази та підвищують подальшу вартість лікування і реабілітації хворих у 3 рази [1].

Основними принципами місцевого лікування діабетичних виразок є умови вологого загоєння, термічна ізоляція, відсутність надмірного накопичення ексудату, щадні механічні обробки, обережне застосування антисептичних засобів з можливим токсичним ефектом [8, 11, 13].

Для лікування уражених тканин необхідне місцеве використання засобів, які б чинили терапевтичну дію в залежності від фази запального процесу. Особливе місце в комплексному лікуванні раннього процесу ушкодження шкіри займають лікувальні засоби у формі мазей, гелів, бальзамів тощо. Протизапальна, регенеруюча та репаративна дія засобів для місцевого використання спрямована на покращення кровообігу у тканинах, стимуляцію в них обмінних процесів, активізацію грануляції та епітелізації [10].

Таким чином, пошук та створення ефективних лікувальних засобів місцевої дії для лікування ДВ з протизапальною та репаративною дією, які б не чинили токсичного впливу на організм та одночасно мали б потужний регенеруючий ефект, є актуальною проблемою.

У попередніх дослідженнях нами обґрунтований склад і технологія нового лікарського засобу місцевої дії «Тіалан» у формі гелю на основі тіоктової кислоти та алантоїну [6, 7].

Метою дослідження було вивчення специфічної активності гелю «Тіалан».

### Матеріали та методи

Визначення протизапальної активності препарату здійснювали за його антиексудативною дією, яку

вивчали на моделі термічного опіку стопи щурів [3]. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 220-250 г. Тварини були розподілені на три групи (дослідна група, група контрольної патології та група тварин, які отримували препарат порівняння) по 6 особин у кожній.

Для відтворення патології у щурів викликали опік правої задньої лапки шляхом занурення її в гарячу воду з температурою 66,5°C на 4 с. Після цього на травмовану стопу тварини дослідної групи наносили досліджуваний засіб – гель «Тіалан», а для іншої групи тварин – препарат порівняння «Пантестин-Дарниця». Тварин групи контрольної патології не лікували. Протизапальну активність оцінювали за ступенем пригнічення набряку стопи у тварин на третю добу дослідження у порівнянні з контрольними та виражали у відсотках [3].

Репаративну активність гелю «Тіалан» вивчали на моделі «лінійної різаної рани» шкіри щурів. Для відтворення лінійної рани щурам масою 220-250 г під барбаміловим наркозом на попередньо депільованій ділянці шкіри на спині паравертебрально робили розріз довжиною 50 мм. Одразу накладали шви. Тваринам дослідної групи на різану рану одноразово протягом 5 діб наносили гель «Тіалан», іншій групі тварин наносили препарат порівняння «Пантестин-Дарниця». Тварин групи контрольної патології не лікували. На 6-у добу досліду тварин виводили з експерименту і вирізали ділянку шкіри з рубцем. На спеціальному приладі ранотензіометри проводили випробування міцності зрощування країв рани. Критерієм оцінки репаративної здатності засобів слугувала міцність зростання шва [3, 8, 12].

Вивчення антиоксидантних властивостей гелю проводили на моделі спонтанного перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в умовах *in vitro*. Для цього досліджуваний гель вносили до модельної системи, що містить гомогенат печінки щура в кількості 0,5 мл на 1 г тканини печінки у вигляді водних розчинів. Час інкубації складав 10 та 20 хв, після чого реакцію припиняли шляхом внесення 40% розчину трихлороцтової кислоти та проводили визначення в інкубаційному середовищі третинних продуктів ПОЛ – тіобарбітурової кислоти (ТБК)-реактивів. В якості препарату порівняння був використаний класичний

Таблиця 1

Результати визначення протизапальної активності гелю «Тіалан» на моделі термічного опіку стопи у щурів (n=6)

Умови досліджу	Приріст об'єму стопи після опіку (ум. од.)	Антиексудативна активність (%)
Гель «Тіалан»	33,00±0,37*	27,6
Препарат порівняння «Пантестин-Дарниця»	36,00±0,29*	20,6
Контрольна патологія	45,33±0,80	-

Примітки: \* – відхилення достовірне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ .

антиоксидант  $\alpha$ -токоферол, який вносили до інкубаційного середовища з розрахунку 1 мг на 1 г тканини.

Результати експериментів піддавали обробці методами математичної параметричної та непараметричної статистики. Статистично достовірними вважали дані, що дорівнювали  $P \leq 0,05$ . Для отримання статистичних висновків при порівнянні виборок відповідних перемінних після того, як за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (або критерію Крускала-Уолліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілу) була виявлена різниця між експериментальними групами, застосовували критерій Ньюмена-Кейлса для чисельних порівнянь (або критерій Манна-Уїтні). Використовували стандартний пакет програм «Statistica 6.0» [4, 9].

#### Результати та їх обговорення

Відомо, що в патогенезі запалення через 1,5-5,5 год після дії пошкоджуючого фактора провідну роль відіграють простогландини (ПГ), що дозволяє зробити висновок про вплив досліджуваного засобу на циклооксигеназну (ЦОГ) систему [2, 3, 5]. За результатами дослідження було встановлено, що гель «Тіалан» зменшував набряк на 27,6% у порівнянні з контролем, у той час як «Пантестин-Дарниця» – на 20,6%.

Однак, експериментальні дані свідчать про те, що у дослідних групах щурів достовірно знижувався набряк по відношенню до контрольної патології. Результати досліджень наведені в табл. 1.

У ході проведеного експерименту встановлено, що гель «Тіалан» проявляє протизапальну (антиексудативну) активність. Гальмування розвитку набряку, викликаного термічним опіком, свідчить про помірний вплив даного засобу на пригнічення активності ЦОГ.

Наступним етапом було дослідження репаративної активності гелю «Тіалан». Результати проведеного експерименту наведені в табл. 2.

Як свідчать експериментальні дані, за значенням показника ранотензіометрії репаративна активність гелю «Тіалан» становила 35,3% та не поступалася за цим показником препарату порівняння «Пантестин-Дарниця» (25,75%).

Таблиця 2

Репаративна активність гелю «Тіалан» на моделі «лінійних ран» у щурів (n=6)

Умови досліджу	Показники ранотензіометрії, мм	Репаративна активність, (%)
Гель «Тіалан»	560,33±8,90*	35,3
Препарат порівняння «Пантестин-Дарниця»	520,83±9,79*	25,75
Контрольна патологія	414,17±16,82	-

Примітки: \* – відхилення достовірне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 3

Вплив гелю «Тіалан» на рівень ТБК-реактивних в інкубаційному середовищі в умовах спостереження ПОЛ (n=4)

Умови досліджу	Вміст ТБК-реактивних в ум. од.	
	10 хв	20 хв
Контроль	2,89±0,78*	9,78±0,93*
Гель «Тіалан», 0,5 мг/г	1,14±0,08*	5,77±0,3*
$\alpha$ -Токоферол, 1 мг/г	1,11±0,09*	3,85±0,31*

Примітки: \* – розбіжність достовірна по відношенню до контролю.

Отже, експериментально обґрунтовано, що гель «Тіалан» проявляє здатність прискорювати процеси репарації та грануляції тканин.

З метою первинної оцінки фармакологічної активності гелю та визначення перспектив його застосування в якості потенційного протизапального та репаративного засобу нами було проведено вивчення антиокиснювальних властивостей в умовах *in vitro*. Було встановлено, що досліджуваний гель чинить виразний антиокиснювальний ефект при вмісті в інкубаційному середовищі 0,5 мг/г з терміном інкубації 20 хв. Рівень ТБК-реактивних знижувався порівняно з контрольною серією на 41% (табл. 3).

При цьому препарат порівняння  $\alpha$ -токоферол був дещо активніший за антиоксидантною здатністю та зменшував рівень ТБК-реактивних на 60,63% при інкубації протягом 20 хв.

Отже, експериментальні дані свідчать про те, що гель «Тіалан» виявляє антиоксидантні властивості та чинить виразний гальмівний вплив на перебіг процесів ПОЛ у системі *in vitro*.

#### ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено, що гель «Тіалан» проявляє протизапальну (антиексудативну) активність, виражений антиокиснювальний ефект та здатність прискорювати процеси репарації і грануляції тканин.

2. Доведено, що новий лікарський засіб місцевої дії – гель «Тіалан» на основі тіоктової кислоти та алантоїну може бути використаний у комплексній терапії лікування цукрового діабету II типу, ускладненого трофічними виразками.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бахарев И.В. // Сахарный диабет. – 2003. – №1. – С. 14-17.
2. Воспаление: руковод. для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / Під ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
5. Клименко Н.А. // Врачебная практика. – 1997. – №5-6. – С. 3-9.
6. Коваленко С.М., Баранова І.І. //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №3. – С. 32-35.
7. Коваленко С.М., Баранова І.І. Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». – 2011. – Т. 2, вип. 78. – С. 139-146.
8. Кочнев О.С., Измайлов С.П. // Хирургия. – 1991. – №5. – С. 27-30.
9. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – К.: Моріон, 2001. – 408 с.
10. Сигидин А.Я., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12-54.
12. Di Rosa M. // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104, №15. – P. 29.
13. Huizinga M. // Clinical Diabetes. – 2007. – Vol. 25, №4. – P. 135-140.
14. Zimmet P., Alberty K.G.M., Shaw // J. Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 782-787.

УДК 615.014.21:615.252.349.7

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ «ТИАЛАН»

Св.Н.Коваленко, Л.Н.Малоштан, И.И.Баранова

На основании проведенных исследований установлено, что новое лекарственное средство «Тиалан» местного действия в форме геля проявляет антиоксидантную и противовоспалительную активность, а также способен ускорять процессы репарации и грануляции тканей. Сделан вывод о целесообразности применения препарата для фармакотерапии диабетических язв.

UDC 615.014.21:615.252.349.7

THE EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE SPECIFIC ACTIVITY OF TIALAN GEL

Sv.M.Kovalenko, L.M.Maloshtan, I.I.Baranova

Based on the research conducted it has been determined that a new medicine Tialan with the local action in the form of gel shows the antioxidant and anti-inflammatory activity, and it can also accelerate the processes of reparation and granulation of tissues. The conclusion is made about the expedience of application of the medicine for pharmacotherapy of diabetic ulcers.