Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

ШЕЙХАЛІ АЛІ МАРСЕЛЬ

УДК 615.454.1:616-001.4:-001.17:616-003.9:616-08:612.398.193:665.327.2.3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ «ДЕРМАЛІПОІН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис**.** Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КОНОНЕНКО Надія Миколаївна,
Національний фармацевтичний
університет МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри нормальної та патологічної фізіології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
МІНУХІН Валерій Володимирович,
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (м. Харків),
директор

доктор фармацевтичних наук, професор
ЄРМОЛЕНКО Тамара Іванівна,
Харківський національний медичний
університет МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури

Захист відбудеться «20» грудня 2021 року о 12^{30} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « 19 » листопада 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор К.Г. Щокіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема лікування гнійних ран залишається актуальною як в Україні, так і за її межами (Б.М. Даценко, 2012). Щорічно в країнах СНД реєструється близько 5 мільйонів хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, які призводять у 7-11% випадків до летального результату (В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук і співавт., 2014). На сьогодні найпоширенішими травмами бійців у зоні операції об'єднаних сил залишаються травматичні ушкодження з порушенням цілісності шкірних покривів, опікові травми, інфіковані рани і виразки різного генезу (А.О. Компанієць, 2019; В.О. Тарасенко і співавт., 2019, 2020). Незважаючи на очевидні успіхи, число ускладнень, які розвиваються в результаті генералізації ранової інфекції, не знижується, що призводить до тривалої непрацездатності пацієнтів, а при вираженому і стійкому порушенні функції органу або системи органів – і до інвалідизації (Роуз Л. Хэмм, 2021).

При лікуванні ран та їх інфекційних ускладнень поряд із хірургічною обробкою та системною терапією, важлива роль відводиться місцевому медикаментозному лікуванню (В.К. Гостищев, 2016; Р. Долинский, 2020). Даний метод є технічно простим і доступним завдяки безпосередньому лікувальному впливу на місце ураження (В.Н. Бордаков, 2014). Препарати для місцевого лікування ран залежно від фази ранового процесу (РП) мають відповідати певним медико-біологічним вимогам (В.К. Логачев и соавт., 2012; А.И. Дронов и соавт., 2013). Наприклад, у I та II фазах РП слід застосовувати м’які лікарські засоби, що мають широкий спектр антимікробної активності до розповсюджених збудників ранової інфекції, місцевоанестезуючі, мембраностабілізуючі та протизапальні властивості, здатність змочувати ранову поверхню та проникати у ранову порожнину, мають помірну осмотичну активність, не викликають осмотичного шоку здорових клітин, забезпечують захист грануляційної тканини від механічного ушкодження і висихання, сприяють спрямованій стимуляції та регуляції репаративних процесів, нормалізують мікроциркуляцію та обмінні процеси в рані (Л.В. Яковлєва, О.В. Ткачова і співавт., 2013; О.П. Шматенко і співавт., 2020). Крім того, ранозагоюючі препарати для місцевого застосування не повинні викликати порушення газообміну в шкірі (Э.Я. Фисталь, 2012).

При застосуванні ранозагоювальних препаратів у хірургічній практиці можна виділити ряд проблем: зростання резистентності збудників ранової інфекції до існуючих препаратів, особливо до стафілококів, які відіграють провідну роль в етіології гнійних інфекцій шкіри (А.П. Превар, А.В. Крижановська, Н.П. Дзісь, 2014; В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, В.Г. Палій, 2014; Г.М. Чернякова, В.В. Мінухін, 2016); недостатню ефективність багатьох препаратів, пов’язану з недоліками основи або/та монокомпонентним складом (Б.В. Вонс, М.Б. Чубка, Т.А. Грошовий, 2018;); невелику кількість препаратів, що мають помірну осмотичну активність та можуть застосовуватись як у I, так і у II фазах РП (О.М. Глущенко, 2020; А.М. Соломенний, 2021).

Хоча лікування ран має здійснюватися з урахуванням фази РП та патогенетичних чинників, підвищення ефективності терапії може досягатися за рахунок мультифакторності впливу засобів на патогенез РП (М. Поповичева, 2020). Саме тому широке застосування знаходять комбіновані засоби, компоненти яких би мали взаємопотенціювальну дію. Полівалентний вплив на розвиток патології здатні виявляти

також засоби природного походження, оскільки їх лікувальний ефект обумовлений, як правило, цілим комплексом біологічно активних сполук (С.В. Гирич, Г.С. Лояніч, 2018). Важливо також, щоб ця дія не обмежувалась поверхнею рани, а поширювалась у глибину ушкоджених тканин, де локалізовані мікроорганізми. Останній фактор забезпечується раціональним вибором основи, яка поряд з допоміжними властивостями, повинна проявляти фармакологічну дію, обумовлену її осмотичними властивостями (М.Н. Анурова и соавт., 2018).

З метою задоволення потреби в ефективних комбінованих мазях для застосування у I-II фазах РП вченими НФаУ було розроблено новий комбінований крем для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри, умовно названий «Дермаліпоін», до складу якого увійшли: α-ліпоєва кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева, поліетіленгліколь-400 (ПЕГ-400). α- Ліпоєва кислота – потужний антиоксидант і ефективний протизапальний засіб, при місцевому застосуванні має кератопластичну, бактеріостатичну і фунгістатичну дію. Оливкова олія має знеболюючу та протизапальну дію, сприяє загоєнню ран, виразок і опіків. Олія чайного дерева гальмує ріст грампозитивних, грамнегативних патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, особливо виразні антимікробні властивості ефірної олії чайного дерева показані відносно біогенних коків (стафілококів, стрептококів), які є класичними збудниками ранової інфекції (Т.Г. Ярних, 2011; Є.А Штанюк, В.В. Мінухін, М.О. Ляпунов, 2014). Крім антимікробної активності олія чайного дерева чинить протизапальну дію, сприяє підвищенню проникності шкіри для біологічно активних речовин, здатна стимулювати регенерацію ушкодженої шкіри та сприяти епітелізації ран. Сечовина має гідратуючі властивості, є провідником біологічно активних речовин, які входять до складу препарату, прискорює репарацію клітин, має аналгетичні властивості при пошкодженнях і запаленнях дерми, знімає подразнення і свербіж, стимулює експресію низки епідермальних антимікробних і транспортних білків. ПЕГ-400 має високу розчинюючу здатність по відношенню до речовин як гідрофільного, так і гідрофобного характеру, що дозволяє використовувати його в якості ефективної основи для отримання неіоногенних поверхнево-активних речовин шляхом ковалентного зв'язування з гідрофобними молекулами (М.С. Макиева, Ю.А. Морозов, 2014). Крем розроблено на емульсійній основі типу олія/вода з помірною осмотичною активністю (200%) для зменшення перифокального набряку, забезпечення видалення гнійного ексудату з рани та запобігання подразнювальної дії на грануляційну тканину.

Вищезазначене обумовлює актуальність вивчення фармакологічних властивостей нового комбінованого крему з метою обґрунтування його практичного використання для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», 2014-2019 рр. (№ державної реєстрації 0114U000956). Дисертант є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження було комплексне фармакологічне вивчення та експериментальне обґрунтування доцільності застосування нового комбінованого крему «Дермаліпоін» для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Для досягнення цієї мети було поставлені такі завдання:

1. Провести скринінгові дослідження з вибору оптимальної концентрації діючих компонентів крему: олії чайного дерева, α-ліпоєвої кислоти та сечовини.

2. Вивчити гостру токсичність крему, а також можливі місцевоподразнювальні та алергізуючі властивості.

3. Вивчити вплив крему на перебіг альтеративного запалення.

4. Вивчити протизапальні властивості крему та оцінити його вплив на ексудативний компонент запальної реакції.

5. Дослідити вплив крему на проникність судинної стінки та стабілізацію клітинних мембран.

6. Вивчити репаративну дію крему на різних моделях РП, відтворених в асептичних умовах: лінійної різаної, опікової та видавленої трафаретної.

7. Дослідити антимікробну та антифунгальну активність крему in vitro та на моделі експериментальної кандидозної інфекції у мишей.

Об'єкт дослідження – місцеве лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Предмет дослідження – протизапальна, репаративна і антимікробна активності нового оригінального комбінованого крему «Дермаліпоін», створеного на емульсійній основі з помірною осмотичною активністю і з діючими компонентами природного походження та призначеного для лікування РП у I-II фазах.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань використовували фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, мікробіологічні, гістологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Робота є першим фармакологічним дослідженням нового комбінованого крему «Дермаліпоін», до складу якого увійшли: α-ліпоєва кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева, ПЕГ-400. Установлені виразні антиальтеративні, протизапальні, мембраностабілізуючі, капілярозміцнюючі, репаративні та антимікробні властивості крему, що обумовили терапевтичну ефективність препарату при експериментальній патології ранового процесу. Розроблений крем відповідає медико-біологічним вимогам, що висуваються до лікарських засобів для місцевого лікування ран і опіків у I та II фазах ранового процесу.

При вивченні специфічної активності вперше встановлено, що крем має виразні репаративні властивості на моделях лінійної різаної (репаративна активність – 78,1%), опікової (скорочення терміну загоєння ран на 9,6 дня порівняно з КП) та видавленої трафаретної ран (збільшення коефіцієнту швидкості загоєння ран на 13-ту добу у 3 рази порівняно з КП), які виявляються у пригніченні запальної реакції, вторинної деструкції тканин, стимуляції пластичних процесів та прискоренні репарації. Крем «Дермаліпоін» на моделі опікової травми виявляє більш активний вплив на репаративні процеси порівняно з ПП, про що свідчило вірогідне збільшення рибонуклеопротеїдів в цитоплазмі епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації (в 1,7 рази відносно бальзаму «Спасатель форте» та 1,3 рази відносно гелю «Тітріол») і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння (в 2,7 рази відносно бальзаму «Спасатель форте» та 1,9 рази відносно гелю «Тітріол») та ядерних нуклеопротеїдів епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації (в 1,6 рази відносно бальзаму «Спасатель форте» та 1,4 рази відносно гелю «Тітрі-

ол») і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння (в 1,2 рази відносно бальзаму «Спасатель форте» та гелю «Тітріол»).

Визначено переваги нового комбінованого крему «Дермаліпоін» перед ранозагоювальними препаратами, що представлені на фармацевтичному ринку України. За виразністю протизапального ефекту досліджуваний крем достовірно перевершує активність крему «Бепантен» і бальзаму «Спасатель форте» на моделях запальних реакцій, викликаних дією термічного фактора, карагеніну та зимозану. Здатність крему «Дермаліпоін» зменшувати проникність судинної стінки, викликаної різними флогогенами, та стабілізувати клітинні мембрани перевищує судинно- та мембраностабілізуючу дію мазі тіотриазоліну. На моделях лінійних різаних та опікових ран у щурів за планіметричними та морфологічними показниками виразність репаративної дії крему «Дермаліпоін» значно перевищує активність гелю «Тітріол» та бальзаму «Спасатель-форте» При вивченні ранозагоювальної дії досліджуваного крему на моделі видавлених трафаретних ран шкіри у щурів за гематологічними, планіметричними, біохімічними показниками встановлено, що крем «Дермаліпоін» не поступається бальзаму «Спасатель форте».

Вперше встановлено, що крем «Дермаліпоін» має високі антимікробні властивості по відношенню до *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis,* активний проти *Escherichia coli, Proteus mirabilis.* Доведено лікувальну ефективність крему при експериментальній кандидозній інфекції у білих мишей, яка за показником мікробного навантаження в осередку кандидозного ураження та відсотком загибелі тварин перевищувала антифунгальну дію гелю «Тітріол».

Встановлено, що крем за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова відноситься до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини), як при нашкірному, так й при внутрішньошлунковому введенні, а також не чинить місцевоподразнювальної та алергізуючої дії.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення специфічної дії та нешкідливості нового комбінованого крему умовно названого «Дермаліпоін», до складу якого увійшли: α-ліпоєва кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева на гідрофільній кремовій основі. Отримані експериментальні дані обґрунтовують доцільність подальшого доклінічного і клінічного вивчення крему «Дермаліпоін» з метою впровадження до медичної практики для місцевого лікування ран у I та II фазах ранового процесу.

Інформаційним листом про нововведення у сфері охорони здоров`я № 210-2018 (2018 р.) «Застосування нового комбінованого крему для лікування запальних і мікробних захворювань шкіри» продемонстровано перспективи використання нового комбінованого крему як потенційного антимікробного та репаративного засобу.

Розроблено технологічний тимчасовий регламент на виробництво крему «Дермаліпоін» в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт впровадження в промислове виробництво від 12.01.2021 р.).

Результати фармакологічного дослідження нового комбінованого крему призначеного для лікування ранового процесу у I-II фазах впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедр фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 30.08.2021 р.), фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету

(протокол № 1 від 25.08.2021 р.), експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету (протокол № 1 від 27.08.2021 р.).

Особистий внесок дисертанта. Дисертантом разом з науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження, обрано методичні підходи, згідно з якими відібрано моделі та методи для виконання експериментальних досліджень. Особисто автором здійснено: інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведено результати власних експериментальних досліджень; він приймав участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, у написанні наукових праць та їх підготовці до друку.

Гістологічні дослідження проводили за консультативної допомоги та під керівництвом к. біол. н., ст. н. спів. ННІПФ НФаУ Лар′яновської Ю. Б. та к.мед.н., доцента кафедри патологічної анатомії ХНМУ Плітень О.М., за що дисертант висловлює вдячність. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, які брали участь у виконанні окремих досліджень – М.О. Остапець, В.С. Лобода, М.Т. Мірзалієв. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на XXXII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2015), II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015), XXIII International scientific and practical conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development» (Kharkiv, 2015), XXXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2016), XV чтениях им. В.В. Подвысоцкого (Одесса, 2016), VII Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції (Харків, 2016), V Національному з’їзді фармакологів України (Запоріжжя, 2017), II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі 6 статей (із них 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у зарубіжному науковому виданні), 9 тез доповідей, 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення експериментальних даних, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 163 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 25 таблицями та 26 рисунками. Список використаних джерел містить 244 найменування, з них 162 кирилицею та 82 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено дослідження ефективності нового оригінального комбінованого крему «Дермаліпоін», створеного на основі природних субстанцій. Крем «Дермаліпоін» розроблено на кафедрі товарознавства під керівництвом проф. Баранової І.І. Діючими компонентами крему є оливкова олія 27 %; α-ліпоєва кислота – 2 %; олія чайного дерева – 3 %; сечовина – 10 %. З метою забезпечення осмотичної й дегідратаційної дії, що у свою чергу прискорює термін загоєння рани, до складу крему введено ПЕГ-400 – розчинник з помірним осмотичним ефектом (200 %).

У роботі використано 298 статевозрілих білих щурів масою 180-230 г, 92 статевозрілих білих мишей масою 20-22 г, і 18 мурчаків масою 350-450 г. Тварини були вирощені у віварії ННІПФ НФаУ і утримувалися в стандартних умовах: при температурі 20-22 С, вологості не більше 60-70%, обсязі повітрообміну (витяжка-приплив) 8/10, світловому режимі день/ніч у стандартних алюмінієвих клітках не більше 5 тварин у кожній (Directive 2010/63/EU of European Parlament and Council on the protection of animals used for scientific purposes). Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Всі больові маніпуляції були проведені під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньочеревно). Евтаназію проводили шляхом передозування ефірного наркозу або шляхом цервікальної дислокації. Комісією з питань біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при плануванні та проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протоколи № 3 від 19.03.2014 р., № 6 від 20.06.2018 р.).

Етапи дослідження наведено на рис. 1.

На першому етапі досліджень проводили скринінг за антимікробною активністю *in vitro* чотирьох зразків крему із вмістом ефірної олії чайного дерева різної концентрації: 1%, 2%, 3%, 4%. Як препарат порівняння (ПП) на цьому етапі роботи був обраний гель «Тітріол» (ДП "ДНЦЛЗ", Україна), як аналог за складом природних компонентів (1 г гелю містить олії чайного дерева 0,04 г) та фармакологічною дією (протимікробною і протизапальною). Протимікробну активність вивчали за методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» (Ю.В. Волянський і співавт., 2004). Використовували музейні тест-штами мікроорганізмів: грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus ATCC* 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативну культуру *Escherichia coli* ATCC 25922. Антифунгальну дію з'ясовували відносно дріжжеподібного грибу роду *Candida* - *Candida albicans* ATCC 885-653.

З метою вибору оптимальних концентрацій діючих компонентів крему: α-ліпоєвої кислоти та сечовини досліджували репаративні властивості експериментальних зразків крему з різною концентрацією α-ліпоєвої кислоти (1% та 2%) та сечовини (5%, 10%, 15%) на моделі лінійних різаних ран у щурів ран (О.С. Кочнев, 1991; В.А. Исаев, 1994; Я.И. Хаджай, 1983), яка дозволяє за короткий термін оцінити вплив засобу на швидкість формування і дозрівання грануляційної тканини.

Рис. 1. Етапи фармакологічного вивчення ранозагоювального крему.

Як ПП на цьому етапі роботи були обрані декілька зовнішніх м'яких лікарських форм (крем, бальзам), близьких до виучуваних композицій за лікарською формою, складом, фармакологічною дією та показаннями до застосування: крем «Карбодерм-Дарниця» (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) (склад – сечовина 10%) – препарат виявляє гідратуючу, кератолітичну, протисвербіжну, антибактеріальну та протигрибкову дію; бальзам «Спасатель форте» (Alfa Intel, Польща) (склад – олія обліпихи, ліпіди молока, очищений бджолиний віск, прополіс, терпентинна олія, вітамін Е, ефірні олії лаванди, розмаріна, чайного дерева) – препарат виявляє антимікробні та репаративні властивості, призначений для прискорення загоєння поверхневих і глибоких ран, гнійних процесів у свіжих ранах, опіків I-III ступеня, гострих запальних процесів на шкірі та слизових оболонках.

Оптимальну кількість крему для нашкірних аплікацій визначали за допомогою методу, що був запропонований проф. Яковлевою Л.В. зі співавт., 2013. Встановлено, що оптимальна кількість крему для нашкірного нанесення складає 0,1 мл/см^2. Лікування тривало 5 діб дня після відтворення лінійної різаної рани щурів. Міцність грануляційної тканини під впливом досліджуваних препаратів оцінювали за показниками тензіометрії. Для підтвердження репаративної дії крему «Дермаліпоін» на 6 день проводили гістологічне дослідження біоптатів лінійних ран, які готували за загальноприйнятими у гістології методами (В. В. Семченко и соавт., 2006).

Зрізи фарбували гематоксиліном то еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон для виявлення колагенових волокон у новоутвореній тканині. Напівкількісне бальне оцінювання ширини ранового каналу та стану новоутвореної тканини проводили за методом В. В. Соколовського (1971). Оцінювали наявність та об'ємність шарів, вираженість проліферації фібробластів, ознаки волокноутворення.

За результатами скринінгових досліджень встановлена оптимальна концентрація окремих компонентів крему. В подальших дослідженнях використовували крем «Дермаліпоін» наступного складу: оливкова олія – 27%, α-ліпоєва кислота – 2%, олія чайного дерева – 3%, сечовина – 10%, ПЕГ-400 (10,0 %), емульгатор моностеарату гліцерину (6,1 %), вода очищена до 100,0 %.

Поряд з дослідженням фармакологічних властивостей проведено вивчення деяких показників нешкідливості, а саме гострої токсичності на двох видах тварин (миші та щури) при одноразовому внутрішньошлунковому введенні та нашкірному нанесенні (Т. В. Пастушенко та співавт., 1986), алергізуючої дії і місцевоподразнювальної дії («Доклінічні дослідження лікарських засобів», 2001).

Невід’ємною складовою патогенезу РП і уражень шкіри незалежно від етіологічних чинників є запалення тканин, яке починається з альтерації. Антиальтеративну активність досліджуваного крему та ПП – гелю «Тітріол» вивчали на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів. З метою кількісної оцінки ранозагоювальної активності досліджуваного крему враховували наступні показники: площу виразок (S), коефіцієнт швидкості загоєння рани (V), кількість тварин з ранами, що зарубцювалися в різні терміни, %.

Антиексудативну активність досліджували на моделі термічного запалення стопи у мишей (М. А. Мохорт та співавт., 1992) та зимозанового запалення стопи у щурів (О. В. Стефанов, 2001) у порівнянні з аналогом за лікарською формою та показаннями до застосування кремом «Бепантен» («Bayer», Німеччина) та близьким за складом, фармакологічною дією та показаннями до застосування бальзамом «Спасатель форте» (Alfa Intel, Польща), на моделі карагенінового запалення стопи у щурів (О. В. Стефанов, 2001) ПП був бальзам «Спасатель форте».

З метою поглибленого вивчення впливу досліджуваного крему на ексудативний компонент запальної реакції проводили експерименти з визначення його впливу на проникність капілярної стінки у порівнянні з маззю тіотриазоліну (ПАТ Хімфармзавод «Червона зірка», Україна), яка має протизапальні властивості за рахунок обмеження викиду біогенних амінів (гістаміну, серотоніну) у кров'яне русло та застосовується для лікування ран. Мембраностабілізувальну активність крему вивчали на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за методом F. C. Jager у порівнянні з маззю тіотриазоліну.

Ранозагоювальну дію крему вивчали на моделях: лінійної різаної рани (Д. Г. Коньков, 2004), опікової рани (В. Н. Сыров и соавт., 1996) та видавленої трафаретної рани (О. В. Стефанов, 2001), відтворених на щурах в асептичних умовах.

Для відтворення лінійної рани тваринам під наркозом в асептичних умовах на депільованій ділянці шкіри спини площею 5×3 см^2 робили розріз довжиною 5 см до власної фасції. Одразу накладали 5 швів на відстані 1 см один від одного та обробляли шкіру 5% спиртовим розчином йоду. З наступного дня починали лікування впродовж 5 діб. Міцність грануляційної тканини під впливом крему «Дермаліпоін» і

ПП – бальзаму «Спасатель форте» і гелю «Тітріол» оцінювали за показниками тензіометрії та гістоморфологічними дослідженнями різаної рани на 6 день лікування.

Становило інтерес порівняти репаративну активність на моделі опікової травми у щурів досліджуваного крему та бальзаму «Спасатель-форте» – ПП, що є аналогом за фармакологічною дією і показаннями до застосування та гелем «Тітріол» – ПП, що містить олію чайного дерева. Тваринам під наркозом на виголену ділянку шкіри накладали нагріту до 200° С металеву пластину на 10 сек, що відповідає опіку III А-Б - III Б ступеню клінічної класифікації опіків і характеризується ураженням всієї товщі шкіри з повною загибеллю волосяних фолікулів, потових і сальних залоз (Э.Я. Фисталь, 2006). Лікування починали відразу після термічної дії і продовжували 1 раз на добу до повного загоєння. Лікувальну дію препаратів оцінювали за динамікою площі рани, швидкості загоєння на 3-тю, 5-ту, 7-му, 9-ту, 11-ту, 13-ту, 15-ту, 17-ту, 21-шу та 23-тю добу; гематологічними показниками (час згортання крові, вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів) на початку експерименту, на 5-ту та 17-у добу. Для підтвердження лікувальної дії препаратів у динаміці проводили гістологічне дослідження біоптатів як з ділянок ушкодженої шкіри, так і з ділянок здорової шкіри, що прилягають до рани. Біоптати для гістологічного дослідження готували за загальноприйнятими методами. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізон і Маллорі (В. И. Ноздрин и соавт., 2006).

Для визначення рівня білково-синтетичної активності клітин (епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння термічного пошкодження) у тварин усіх експериментальних груп проводили оцінку вмісту рибонуклеопротеїдів (РНП) в цитоплазмі і дезоксирибонуклеопротеїдів (ДНП) в ядрах клітин методом цитофотометрії на зрізах, оброблених гістохімічними методами Браше (контролем був розчин кристалічної рибонуклеази) і Фельгена-Россенбека (контролем служила реакція гідролізу з HCl) з подальшим обчисленням оптичної щільності (І.М. Варенюк, 2019).

На моделі видавлених трафаретних ран у щурів оцінювали репаративну активність крему «Дермаліпоін» у порівнянні з бальзамом «Спасатель форте». Тваринам, під наркозом на попередньо депільовану і оброблену 5% спиртовим розчином йоду ділянку шкіри на спині білатерально від хребта, наносили рану за допомогою металевого скарифікатора-пробійника діаметром 0,8 см. Основними показниками ранозагоювальної дії препаратів служили: зменшення площі ран (S), зростання швидкості загоєння (V) і відсоток щурів із загоєними ранами порівняно з групою контрольної патології (КП). Про інтенсивність запалення судили за часом згортання крові, показниками периферичної крові (рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарна формула), які визначали за загальноприйнятими методами (В.В. Меньшиков, 2013) на початку експерименту (вихідні дані), на 5-ту та 13-ту добу. Для підтвердження лікувальної дії крему «Дермаліпоін» на 5-ту, 9-ту та 13-ту добу експерименту оцінювали мембранодеструктивні процеси за активністю цитолітичних ферментів АлАТ і АсАТ за методом S. Reitman та S. Frenkel (В. С. Камышников, 2020), використовуючи набори реактивів фірми «Lachema» (Чехія).

Вивчення антитимікробних властивостей крему «Дермаліпоін» проводили в умовах *in vitro* за методом дифузії в агар (Ю. Л. Волянський, 2004). Вибір тест-організмів проводили з урахуванням етіологічної структури гнійно-запальних за-

хворювань шкіри. Як референс-штами використовували культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653 і клінічні штами, отримані з гнійних виділень хірургічних ран хворих відділення малоінвазивної хірургії «ОН клінік Харків»: *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.* Клінічні штами були ідентифіковані за морфологічними і тинкторіальними властивостями.

Вивчення протигрибкової активності крему «Дермаліпоін» здійснювали на моделі експериментальної кандидозної інфекції у мишей. Мишам через 24 години після депіляції внутрішньошкірно вводили 0,2 мл суспензії тіл *Candida albicans* ATCC 885/653, що був вирощений на напівголодному агарі Сабуро. Суспензію виготовляли на фізіологічному розчині у розрахунку на 0,2 мл розчину 500 млн тіл гриба. Препарати наносили на рани один раз на добу, щодня, до повного їх загоєння. Перебіг кандидозної інфекції контролювали за допомогою клінічних критеріїв (виживання тварин у випадку генералізації інфекції, терміни і характер некрозу, поява грануляції), мікробіологічних і мікроскопічних досліджень (висів вмісту ран на щільне і рідке середовище Сабуро з додаванням пеніциліну (50 ОД/мл) з метою пригнічення супутньої бактеріальної мікрофлори, виділення чистих культур *Candida albicans* і мікроскопія).

Статистичну обробку результатів проводили, застосовуючи непараметричний аналог однофакторного дисперсійного аналізу – критерій Крускала-Уолліса, після чого застосовували U-критерій Манна-Уітні. Для визначення статистичних розбіжностей використовували стандартний пакет програм «Statistica 6» (А.А. Халафян, 2007).

Результати та їх обговорення. *Обґрунтування вибору концентрації діючих компонентів крему «Дермаліпоін».* На першому етапі досліджень проводили скринінг за антимікробною та антифунгальною активністю композицій із вмістом ефірної олії чайного дерева різної концентрації у порівнянні з гелем «Тітріол». Встановлено, що найбільшу антимікробну активність проявили композиції №3 та № 4 (вміст ефірної олії чайного дерева 3,0 і 4,0% відповідно), однак збільшення концентрації олії чайного дерева до 4% не призвело до значного підвищення антимікробної активності. Тому для подальших досліджень до складу виучуваних експериментальних композицій крему «Дермаліпоін» вводили 3% ефірну олію чайного дерева.

За показником тензіометрії на моделі лінійних різаних ран у щурів найвищу репаративну активність продемонстрував зразок № 5 (репаративна активність 87,1%), до складу якого входить 2% α-ліпоєвої кислоти і 10 % сечовини. Ранозагоювальна активність зразка № 5 перевищувала ранозагоювальну дію ПП: крему «Карбодерм-Дарниця» (26,9%) та бальзаму «Спасатель форте» (48,4%).

За результататами морфологічних досліджень найкращі результати також показав зразок крему з 2% α-ліпоєвою кислотою і 10% сечовиною. Під його впливом у всіх щурів відбувалося повне загоєння рани.

Таким чином, для подальшого фармакологічного вивчення був обраний крем з оптимальною концентрацією його компонентів за антимікробною і репаративною активністю. До його складу входить: оливкова олія – 27 %; α-ліпоєва кислота – 2 %; олія чайного дерева – 3 %; сечовина – 10 %; ПЕГ-400 (10,0 %), емульгатор моносте-

арату гліцерину (6,1 %), вода очищена до 100,0 %. Осмотична активність крему складає 200 % (І.І. Баранова та співавт., 2014).

Дослідження специфічної токсичності крему. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що $ЛД_{50}$ крему «Дермаліпоін» при внутрішньошлунковому введенні перевищує 5000 мг/кг. При одноразовому нашкірному нанесенні у максимальній дозі крем не виявляє токсичної дії на організм піддослідних тварин. Отримані експериментальні дані дозволяють віднести досліджуваний крем до V класу (практично нетоксичні речовини) токсичності за класифікацією К. К. Сидорова (1977). Дослідження специфічної токсичності крему показало відсутність у нього алергізуючої дії і місцевоподразнювальних властивостей.

Вивчення протизапальної активності крему, що забезпечує ефективність лікування при рановому процесі. Запальна реакція складає початкову стадію РП.

На моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів встановлено, що загоєння ран у тварин контрольної групи тривало протягом 28-и днів із коефіцієнтом швидкості 0,12-11,80. Початок процесу рубцювання у тварин контрольної групи припадає на 21-у добу. На 4-ту добу лікування коефіцієнт швидкості загоєння ран у тварин, лікованих «Дермаліпоіном», перевищував даний показник у контрольній групі в 2,92 рази, а у тварин, яких лікували гелем «Тітріолом» - в 2,75 рази. Коефіцієнт швидкості загоєння ран у тварин, лікованих «Дермаліпоіном», на 9 добу складав 1,14, проти 1,07 – у тварин, яких лікували препаратом порівняння та 0,40 - в контрольній групі (рис. 2). На 13-ту добу даний показник становив 3,12, 2,5 та 1,23, а на 17-ту добу відповідно – 7,92, 8,22 та 2,77. На 21-у добу від початку лікування коефіцієнт швидкості загоєння ран у тварин, лікованих «Дермаліпоіном», складав вже 15,46, а у тварин, яких лікували «Тітріолом» – 10,27, проти 6,3 у тварин контрольної групи. Під дією «Дермаліпоіну» рубці починали формуватися вже на 17-ту добу, а на 21-у добу відносна частка тварин з ранами, що зарубцювалися, складала 50%, в той час як в групі, лікованих ПП їхня відносна частка складала 33,3%.

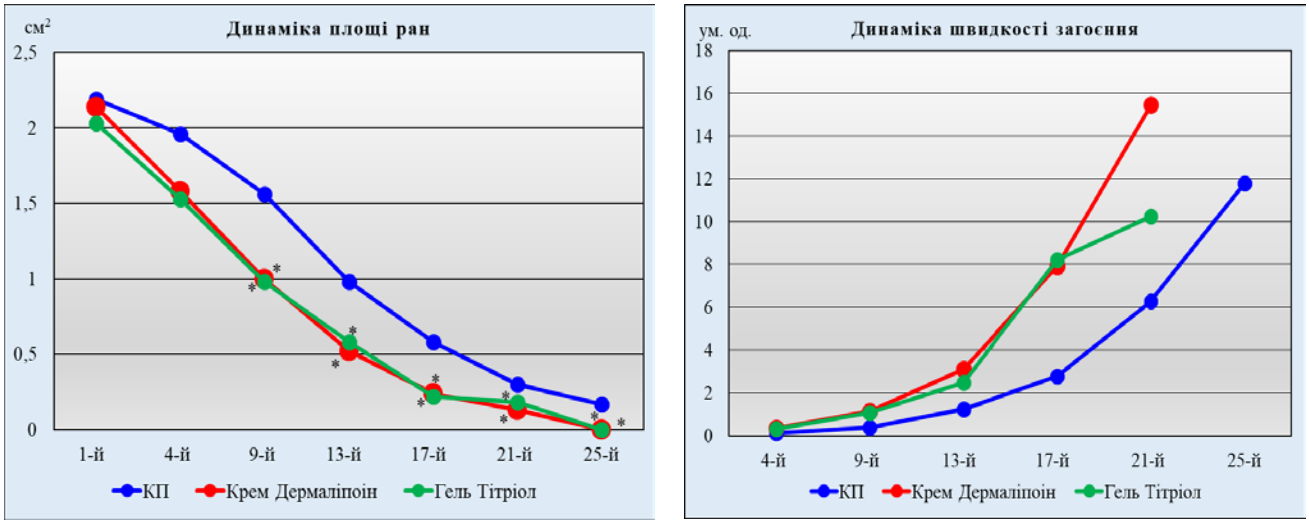

Рис. 2. Вплив крему «Дермаліпоін» на динаміку площі виразок (S) і коефіцієнт швидкості загоєння (V) шкірних виразок, спричинених ін'єкцією оцтової кислоти

Примітка: * – розбіжність достовірна відносно КП ($p \leq 0,05$)

За результатами експериментального дослідження антиексудативної дії на мо-

делі термічного запалення кінцівок у мишей було встановлено, що крем «Дермаліпоін» виявляє виражені протизапальні властивості. Місцеве лікування стопи з набряком кремом «Дермаліпоін» сприяє пригніченню запального процесу, що виражалося зменшенням набряку в 2,1 рази порівняно з контролем. При лікуванні лап бальзамом «Спасатель-форте» набряк лап був менший в 1,8 рази; кремом «Бепантен» - в 1,6 рази. Аналіз результатів протизапальної активності препаратів показав, що за вираженістю дії їх можна розташувати таким чином: «Дермаліпоін» (52,4%) ≥ «Спасатель-форте» (44,4%) ≥ «Бепантен» (37,5%) (рис. 3).

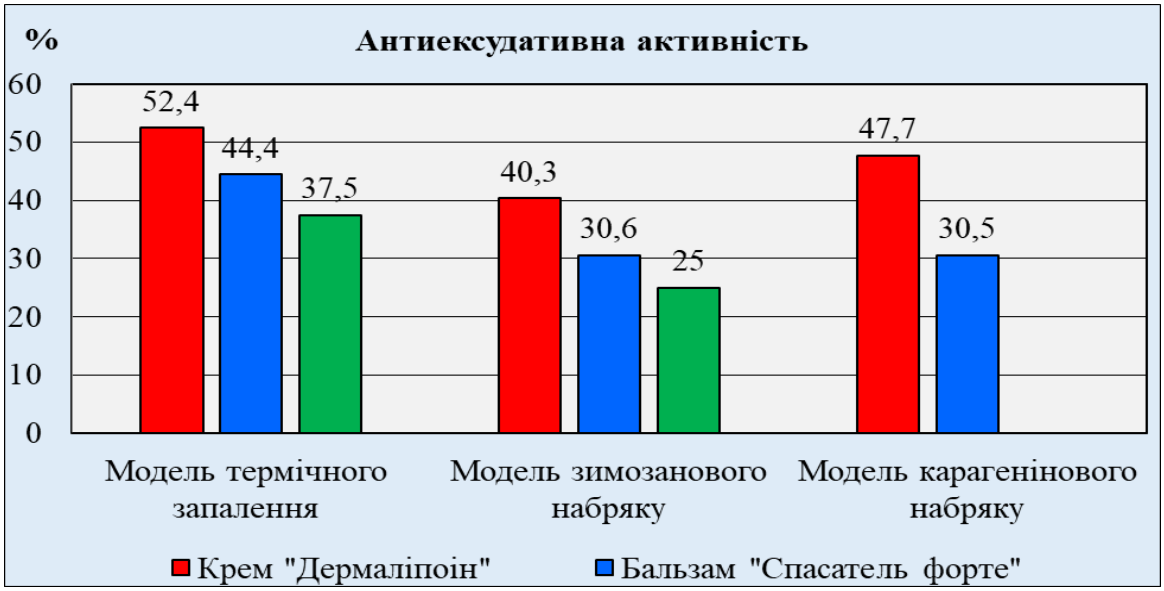

Рис. 3. Антиексудативна активність крему «Дермаліпоін»

Антиексудативну активність (АА) крему вивчали також в умовах гострого асептичного запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, в механізмах розвитку якого провідну роль відіграють простагландини та калікреїн-кінінова система (В.И. Лупальцов, Н.А. Клименко, 2008).

Встановлено, що крем виявляє виражений антиексудативний ефект, зменшуючи набряк на 47,7 %, що дозволяє зробити висновок про пригнічуючий вплив досліджуваного засобу на циклооксигеназний шлях перетворення арахідонату. Препарат порівняння – бальзам «Спасатель форте» виявляв АА на рівні 30,5 %.

Вплив крему на ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти визначали на моделі зимозанового набряку стопи у білих щурів, в механізмі розвитку якого на ранніх термінах провідну роль відіграють лейкотрієни. Встановлено, що крем «Дермаліпоін» при місцевому застосуванні виявляє виражений антиексудативний ефект, зменшуючи набряк на 40,3%, що дозволяє зробити припущення про антиліпооксигеназні властивості комплексу біологічно активних сполук досліджуваного крему. За виразністю протизапальної дії в умовах зимозанового запалення крем перевищував ефекти ПП - бальзаму «Спасатель-форте» (АА - 30,6%) та крему «Бепантен» (АА - 25,0%) впродовж усього терміну спостереження (рис. 3).

Одним з головних механізмів, що визначає сутність локальних змін у вогнищі запалення, які розвиваються в результаті вивільнення різноманітних медіаторів, є підвищення проникності судинної стінки. Вплив досліджуваного крему на проникність судинної стінки вивчали на моделі підвищеної проникності судин черевної стінки у

щурів, викликаної різними флогогенами у порівнянні з маззю тіотриазоліну.

Встановлено, що застосування крему «Дерманіпоін» призводило до значного уповільнення профарбовування папул. При застосуванні карагеніну та формаліну в якості флогогенів крем виявляв найвиразнішу здатність зменшувати проникність судинної стінки: швидкість профарбовування папули зменшувалась на 64,4% та 81,5% відповідно. В умовах порушення судинної проникності спричиненого яєчним білком та гістаміном швидкість профарбовування папул зменшувалася відповідно на 42,1% та 41,5%.

Мазь тіотриазоліну також проявляла судиностабілізувальну дію. Проте, даний ефект поступався дії досліджуваного крему на 13,2% при введенні гістаміну, на 8,5% - при введенні карагеніну, на 18,4% - при введенні формаліну.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про здатність крему «Дерманіпоін» зменшувати проникність судинної стінки за рахунок стабілізації мембрани клітин та пригнічення активності медіаторів запалення, що утворюються внаслідок цикло- та ліпооксигеназного метаболізму арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни) та сприяють в умовах патології порушенню мікроциркуляції та підвищенню проникності судинної стінки та клітинних мембран. Результати даного досліду підтверджують здатність (яка переважає ефект препарату порівняння) крему гальмувати активність біогенних амінів та, завдяки цьому, знижувати проникність судинної стінки, що є важливою складовою фармакодинаміки досліджуваного крему, який пропонується при запально-деструктивних процесах.

При вивченні впливу досліджуваного засобу на ступінь гемолізу встановлено, що в групі тварин, які отримували крем «Дерманіпоін», відбувалося достовірне зменшення гемолізу у 2,5 рази, мазі тіотриазоліну - в 1,6 рази у порівнянні з групою інтактного контролю.

Таким чином, встановлена можливість досліджуваного крему протидіяти гемолізу, що свідчить про наявність вираженої мембраностабілізуючої дії даного препарату, яка перевищує таку у мазі тіотриазоліну на 22,3%.

Дослідження репаративної дії крему на різних моделях РП, відтворених в асептичних умовах. Експериментальні дані, які були отримані на моделі лінійних різаних ран, свідчать про прояви регенерації в ушкоджених тканинах при місцевому застосуванні крему «Дерманіпоін». Результати тесту на міцність рубца показали, що за виразністю репаративної дії крем «Дерманіпоін» (репаративна активність – 78,1%) значно перевищує препарат порівняння гель «Тітріол» на 31,5% та на 13% перевищує дію препарату порівняння - бальзаму «Спасатель-форте».

Як показала оглядова мікроскопія у 75% щурів групи КП рановий канал достатньо широкий та глибокий, іноді покритий кіркою, яка легко відшаровувалася (рис.4). Канал заповнено грануляційною тканиною різного ступеню зрілості. У поверхневих шарах вона густоклітинна – містила нейтрофільні лейкоцити, лімфоцити, малодиференційовані фібробласти, мало васкуляризована. Колагенові волокна практично не визначалися. Після застосування крему «Дерманіпоін» у всіх щурів відбувається повне загоєння рани. У 83,3% тварин колишній рановий канал мав вигляд дуже вузької смуги, по обидва боки від якої видна повністю відновлена дерма з волосяними фолікулами та пов'язаними з ними сальними залозами (рис.4). Спостерігалося відновлення всіх шарів епідермісу, рогового включно.

Після лікуванням бальзамом «Спасатель-форте» у 80% щурів ширина ранового каналу ще виразна, центральна частина не епітелізована. На поверхні є залишки клітинного детриту. В більш глибоких шарах простежена проліферація фібробластів, місцями з орієнтуванням у розташуванні, наявність тонких колагенових волокон. У м'язовій пластинці та підшкірній клітковині видні виразні ознаки продуктивного запалення (рис.5).

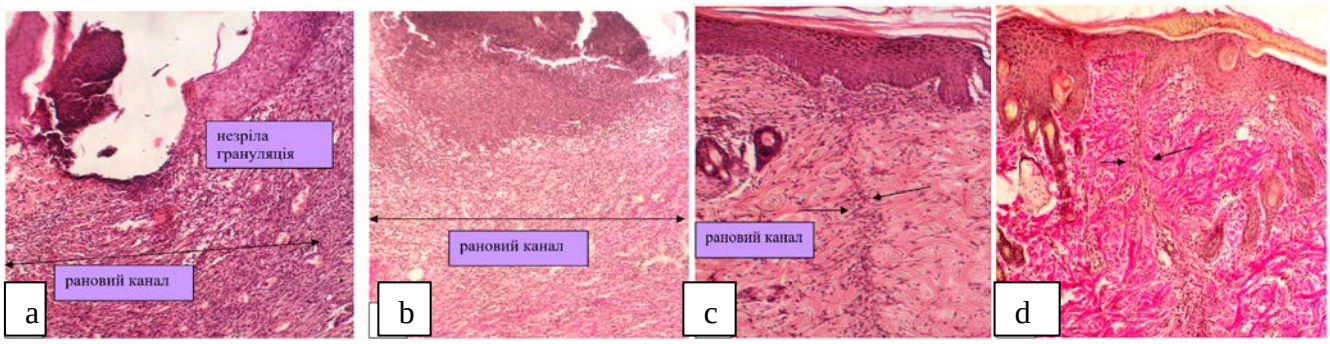

Рис. 4. Лінійна різана рана у щурів на 7 день досліду: а - ушита лінійна різана рана шкіри контрольних щурів. Рановий канал широкий і глибокий; залишок фібринозно-гнійної кірки на поверхні широкого ранового каналу, грануляційна тканина, що заповнює канал, досить незрілого виду (гематоксилін-еозин, х100), b - мала виразність волокноутворення (пікрофуксин за Ван-Гізон, х100); ушита лінійна різана рана шкіри щурів, яких лікували кремом «Дермаліпоін»: с - повне загоєння, колишній рановий канал має вигляд дуже вузької смуги (гематоксилін-еозин, х100), d - повне відновлення колагенового матриксу дерми навколо дуже вузької смуги на місці колишнього ранового каналу (пікрофуксин за Ван-Гізон, х100).

Після застосування гелю «Тітріол» у 70% щурів рана ще не загоїлася, епітелізація поверхні не повна, рановий канал від помірного до широкого, грануляційна тканина в ньому недостатньо зріла. У м'язовій пластинці та підшкірній клітковині виразні ознаки продуктивного запалення (рис.5).

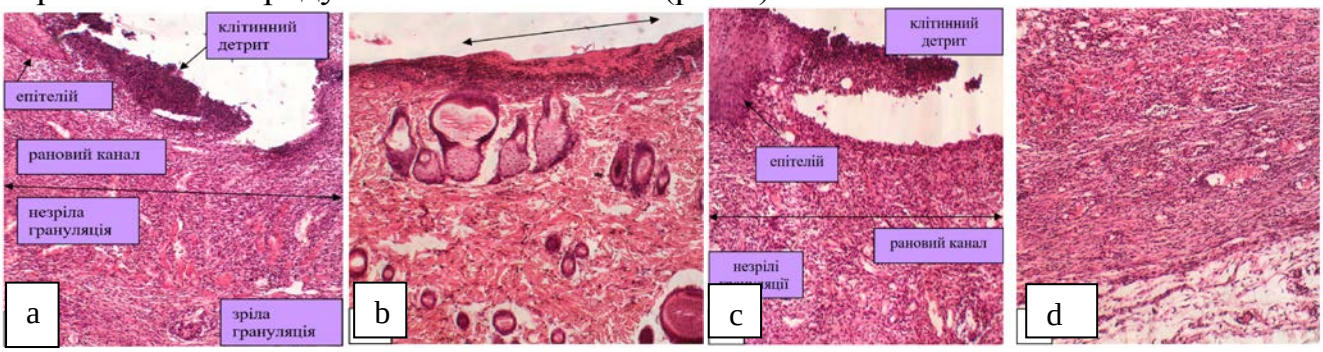

Рис. 5. Лінійна різана рана у щурів на 7 день досліду: ушита лінійна різана рана шкіри щурів, яких лікували бальзамом «Спасатель-форте»: а - рановий канал широкий, епітелізація не повна, детрит на поверхні, васкуляризація та клітинна складова грануляцій виразна (гематоксилін-еозин, х100), b - ділянка шкіри поза рани у щурів, «ерозивне» пошкодження шкіри (гематоксилін-еозин, х100); ушита лінійна різана рана шкіри щурів, яких лікували гелем «Тітріол»: с- рана не загоєна, під залишками кірки у широкому рановому каналі досить незрілого виду грануляційна тканина; d – запалення у м'язовій пластинці та підшкірній клітковині (гематоксилін-еозин, х100).

Таким чином, на моделі лінійних різаних ран у щурів крем «Дермаліпоін» виявляє виразну репаративну дію, що проявляється в прискоренні процесу загоєння

ран в порівнянні з контрольною патологією та зменшенні виразності цитодеструктивних процесів.

На моделі опікових ран у щурів КП на другу добу експерименту відзначалося утворення щільного струпа з чітко обмеженою зоною некрозу та змінами з боку показників периферичної крові: достовірним, порівняно з групою інтактного контролю, зниженням рівня гемоглобіну, еритроцитів, скороченням часу згортання крові та підвищенням загальної кількості лейкоцитів на 5-й та 13-й день експерименту.

Під впливом крему «Дермаліпоін» спостерігалося зростання рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів вже на 11-й день, та їх повна нормалізація наприкінці експерименту, перевершуючи показники ПП. У тварин дослідних груп спостерігалося достовірне порівняно з КП зниження кількості лейкоцитів на 13-у добу експерименту. При застосуванні крему «Дерматоліпоін» загоєння відбувалося значно швидше. Так, при нанесенні крему на уражену ділянку відторгнення струпа почалося з 8-ї доби досліду та в середньому становить 14,2 дня, що на 37,7 % менше, ніж у групі контрольної патології ($p \leq 0,05$), на 31% менше, ніж в групі тварин, яким наносили бальзам «Спасатель форте» ($p \leq 0,05$) та на 18% менше, ніж в групі щурів, яких лікували гелем «Тітріол» ($p \leq 0,05$). Отримані результати свідчать, що досліджуваний крем сприяв скороченню терміну загоєння ран на 9,6 дня порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$).

Прискорення загоєння та достовірне зменшення площі опіків під впливом крему «Дерматоліпоін» спостерігали, починаючи з 3-го і по 13-й день, бальзаму «Спасатель форте» – із 7-го по 21-й день, гелю «Тітріол» - із 5-го по 17-й день щодо КП. Повне загоєння ран у групі тварин, яким наносили крем «Дермаліпоін», відбулося на 15-ту добу експерименту; бальзаму «Спасатель форте» – на 23-тю добу, а при застосуванні гелю «Тітріол» - на 21-шу добу досліду. Результати експерименту показали, що репаративні властивості досліджуваного крему (за показником коефіцієнту швидкості загоєння та площею рани) були вищими, ніж у ПП. Мікроскопічно у всіх щурів КП зона термічного пошкодження переважно позбавлена епітеліальної вистилки і в вкрита нерівномірної товщини струпом. Струп представлений фрагментами некротизованих тканин, фібрином, численними лейкоцитами і макрофагами. Під струпом визначається шар фібриноїдного некрозу, нижче - грануляційна тканина, представлена численними судинами капілярного типу, кількість яких, як і клітинних елементів запального ряду, у напрямку до дна рани зменшується, а зміст колагенових волокон наростає з подальшим переходом в тонкий шар новоствореної рубцової тканини зі значним вмістом колагенових волокон і невеликим - еластичних; товщина шару останньої значно більше товщини шару грануляційної тканини (рис. 6).

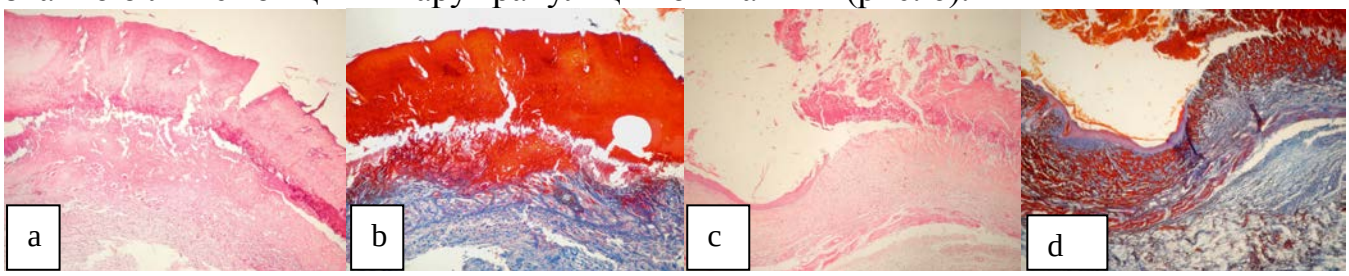

Рис. 6. Зона термічного пошкодження, 15-а доба досліду: КП, центральна зона термічного пошкодження покрита струпом, під яким розташовується шар фібриноїдного некрозу, нижче - грануляційна тканина, що переходить в тонкий шар новоствореної рубцевої

тканини зі значним вмістом колагенових волокон; волосяні фолікули, потові і сальні залози в зоні дефекту не виявляються: a – забарвлення гематоксиліном і еозином, × 40; b – забарвлення за Маллорі (колагенові волокна темно-синього кольору, еластичні - червоного), ×40; група щурів, яких лікували бальзамом «Спасатель форте»: зона термічного пошкодження покрита струпом, під яким розташовується тонкий шар фібриноїдного некрозу, нижче – тонкий пласт грануляційної тканини і шар колагенових волокон з ніжною сіткою з еластичних волокон; волосяні фолікули, потові і сальні залози не виявляються; c – забарвлення гематоксиліном і еозином, ×40; d – забарвлення за Маллорі, ×40

Мікроскопічно в групі щурів при застосуванні бальзаму «Спасатель форте» зона термічного пошкодження позбавлена епітеліальної вистилки і в більшій частині випадків (60%) вкрита струпом. Під струпом визначається тонкий шар фібриноїдного некрозу, нижче - досить зріла грануляційна тканина, також у вигляді тонкого шару, під яким розташовується шар колагенових волокон, що перевершує по товщині вищерозташований, з ніжною сіткою з еластичних волокон (рис. 6). У групі щурів, яких лікували гелем «Тітріол», зона опіку вкрита струпом під яким визначається шар фібриноїдного некрозу, нижче - тонкий шар зрілої грануляційної тканини, нижче - шар колагенових волокон (рис. 7).

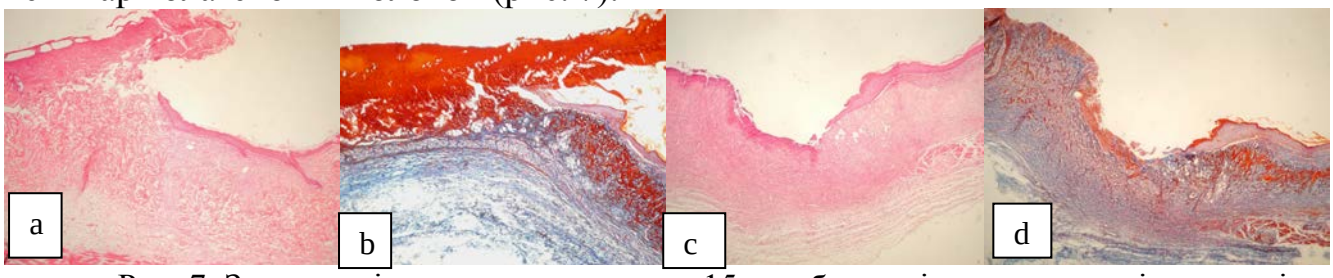

Рис. 7. Зона термічного пошкодження, 15-а доба досліду: група щурів, яких лікували гелем «Тітріол»: зона термічного пошкодження вкрита струпом, під яким розташовується шар фібриноїдного некрозу, нижче - тонкий пласт грануляційної тканини і шар колагенових волокон з ніжною сіткою з еластичних волокон; багатошаровий плоский епітелій, що наповзає на дефект, з явищами осередкової гіперплазії і акантоза; волосяні фолікули, потові і сальні залози не виявляються: a – забарвлення гематоксиліном і еозином, ×40; b – забарвлення за Маллорі, ×40; група щурів, яких лікували кремом «Дермаліпоін»: зона термічного пошкодження вкрита струпом, нижче - пласт грануляційної тканини і шар колагенових волокон з чітко визначеною сіткою з еластичних волокон: c – забарвлення гематоксиліном і еозином, ×40; d забарвлення за Маллорі, ×40

При застосуванні крему «Дермаліпоін» під струпом визначається шар грануляційної тканини середнього ступеня зрілості, що переходить у шар колагенових волокон, приблизно рівний по товщині вищерозташованим і чітко визначеною сіткою з еластичних волокон (рис. 7).

Крем «Дермаліпоін» порівняно з ПП на 15 добу опікової травми виявив більш активний вплив на репаративні процеси, про що свідчило вірогідне збільшення білково-синтетичної функції епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння (табл.1). Репаративна активність крему пов’язана з наявністю сульфгідрильних груп в молекулі ліпоєвої кислоти, що надає їй властивості антиоксиданту. Антиоксидантний ефект ліпоєвої кислоти сприяє більш ефективній репарації молекул ДНК після пошкодження в результаті «окисного стресу» (А.А. Косян, 2020).

Таблиця 1

Оптична щільність РНП в цитоплазмі епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння, ум. од. (n=8)

Умови досліду	Слої епітелію				Клітини фіб-роблас-тичного ряду
	базальний+ парабазальний	середній	поверх-невий	сумарне значення	
ІК	0,193±0,015	0,114±0,019	0,113±0,015	0,106±0,010	0,045±0,012
КП	0,030± 0,020*	0,025± 0,009*	0,035± 0,010*	0,023± 0,009*	0,003± 0,016*
Спаса-тель форте	0,091± 0,016 */**	0,070± 0,023*/**	0,089± 0,030 */**	0,083± 0,014 */**	0,037± 0,009*/**
Тітріол	0,119± 0,035 */**	0,082± 0,016*/**	0,099± 0,016 */**	0,109± 0,016*/**	0,053± 0,007*/**
Дермалі-поін	0,172± 0,015**/^/#	0,142± 0,014**/^/#	0,133± 0,016**/^/#	0,142± 0,018**/^/#	0,099± 0,012**/^/#

Примітки: * - достовірно відносно інтактного контроля ($p \leq 0,05$); ** - достовірно відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$);^ - достовірно відносно бальзаму «Спасатель форте» ($p \leq 0,05$);# - достовірно відносно гелю «Тітріол» ($p \leq 0,05$)

Кількість ядерних нуклеопротеїдів епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння було вірогідно вище в групі щурів, яких лікували кремом «Дермаліпоін» (табл. 2), порівняно з КП і ПП, що підтверджується і морфологічною картиною загоєння дефекту в даній групі.

Таблиця 2

Оптична щільність ДНП в ядрах епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння, ум. од. (n=8)

Умови досліду	Базальний+парабазальний слої епітелію	Клітини фібробластич-ного ряду
Інтактний контроль	0,025 ±0,005	0,045±0,006
Контрольна патологія	0,001±0,003*	0,019±0,002*
Бальзам «Спасатель форте»	0,017±0,002*/**	0,034±0,003*/**
Гель «Тітріол»	0,019±0,001*/**	0,033±0,002*/**
Крем «Дермаліпоін»	0,027±0,001**/^/#	0,041±0,001**/^/#

Примітки: * - достовірно відносно інтактного контроля ($p \leq 0,05$); ** - достовірно відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$);^ - достовірно відносно бальзаму «Спасатель форте» ($p \leq 0,05$);# - достовірно відносно гелю «Тітріол» ($p \leq 0,05$)

Вивчення ранозагоювальної дії досліджуваного крему продовжували на моделі видавлених трафаретних ран шкіри у щурів, що адекватно відтворює характер ушкодження тканин при рваних ранах. До 5-ої доби експерименту площа ран у тварин в усіх дослідних групах зменшувалася повільно. На 9-ту добу експерименту коефіцієнт швидкості загоєння ран в дослідних групах суттєво зростає. Середня площа ран у тварин, яких лікували досліджуваним кремом та бальзамом «Спасатель форте»

була статистично достовірно меншою ніж у тварин групи КП; при цьому коефіцієнт швидкості загоєння ран становив 3,31 та 2,79 відповідно, проти 1,45 у тварин з групи КП (відповідно у 2,28 та 1,92 рази вище). На 13-ту добу коефіцієнт швидкості загоєння ран у тварин, лікованих досліджуваним кремом та бальзамом «Спасатель форте», були відповідно у 2,97 та 2,52 рази вищими ніж у тварин групи КП.

Повне загоєння ран у тварин, лікованих кремом «Дерматіпоін» та бальзамом «Спасатель форте» спостерігалося між 13-ю та 17-ю добою, в той час, як у тварин групи КП повне загоєння ран відбувалося між 17-ю та 19-ю добою.

Застосування досліджуваного крему та ПП супроводжувалося зменшенням виразності цитодеструктивних процесів, про що свідчило зниження активності ферментів-маркерів цитолізу - АсАТ і АлАТ у сироватці крові піддослідних тварин на 9-ту добу експерименту. На 13-ту добу досліду спостерігалася повна нормалізація активності трансаміназ у сироватці крові піддослідних тварин. Зміни гематологічних показників, які відбувалися на тлі застосування крему «Дерматіпоін» та бальзаму «Спасатель форте» свідчать про зменшення виразності запального процесу. На кінцевих термінах дослідження спостерігалося достовірне, порівняно з контрольною патологією, зменшення кількості лейкоцитів та підвищення рівня гемоглобіну.

Таким чином, на моделі видавлених трафаретних ран у щурів крем «Дерматіпоін» виявляє виразну ранозагоювальну дію та не поступається бальзаму «Спасатель форте».

Вивчення антимікробної активності крему. В умовах in vitro крем «Дерматіпоін» проявляє виражену активність по відношенню до основних збудників гнійно-запальних процесів у шкірі: *Staphylococcus aureus*, причому як до референс так і клінічного штамів (діаметр зони затримки росту – 29,5 і 28,6 мм), *Pseudomonas aeruginosa* до референс і клінічного штамів (діаметр зони затримки росту – 27,8 і 27,0 мм), *Bacillus subtilis* (діаметр зони затримки росту – 25,1 мм). Відносно інших культур зони затримки росту були меншими: *Escherichia coli* (референс і клінічний штам – 22,4 та 21,5 мм), *Proteus mirabilis* (20,5 мм), *Candida albicans* (19,6 мм). Порівняльний аналіз результатів вивчення спектру та рівня антимікробної активності крему «Дерматіпоін» і гелю «Тітріол» показав високу активність гелю у відношенні культур *Staphylococcus aureus*, але поступався крему «Дерматіпоін» за рівнем активності щодо культур *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Bacillus subtilis.* У відношенні культур гриба *Candida albicans* крем «Дерматіпоін» і гель «Тітріол» проявили однакову ефективність.

Крем «Дерматіпоін» проявляє лікувальну ефективність при експериментальній кандидозній інфекції у мишей, що виявлялось зменшенням інтенсивності запалення, підвищенням швидкості загоєння та зниженням мікробного навантаження ран по відношенню до КП. Відсутність росту грибкової мікрофлори під впливом досліджуваного крему спостерігали на 8-й день, тоді як під впливом гелю «Тітріол» - на 10-й день лікування. Отже, крем «Дерматіпоін» проявляє виражений ефект при лікуванні експериментальної кандидозної інфекції.

Таким чином, результати проведених експериментальних досліджень свідчать, що крем «Дерматіпоін» виявляє виразні протизапальні, антимікробні, антиальтеративні, мембаностабілізувальні, репаративні властивості, помірну осмотичну активність і може застосовуватися в якості ранозагоювального засобу для місцевого лікування ран і опіків у I та II фазах РП.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі, пов’язаної з місцевим лікуванням гнійно-запальних захворювань м’яких тканин. Проведені експериментальні дослідження обґрунтовують доцільність використання нового ранозагоювального крему «Дермаліпоін», розробленого з діючими компонентами природного походження та створеного на емульсійній основі з помірною осмотичною активністю в комплексному лікуванні ранового процесу. Аналіз результатів досліджень дозволив зробити висновок, що ефективність дослідженого препарату обумовлена широким спектром фармакологічної дії його компонентів.

1. В умовах фармакологічного скринінгу за антимікробною, антифунгальною та репаративною активністю був обраний крем умовно названий «Дермаліпоін» з оптимальною концентрацією окремих компонентів наступного складу: оливкової олії 27%, α-ліпоєвої кислоти 2%, олії чайного дерева 3%, сечовини 10%, ПЕГ-400 10,0%, моностеарату гліцерину 6,1%, вода очищена до 100%.
2. Крем «Дермаліпоін» є нешкідливою композицією (ЛД50> 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні), яка відноситься до V класу токсичності - практично нетоксичні речовини за класифікацією К.К. Сидорова, а також не чинить місцеводразнювальної та сенсибілізуючої дії.
3. Крем «Дермаліпоін» виявляє високу ефективність в умовах альтеративного запалення та перевищує в 1,5 рази за виразністю дії препарат порівняння гель «Тітріол» ($p<0,05$).
4. Крем «Дермаліпоін» виявляє виразну антиексудативну дію, яка обумовлена антагонізмом з медіаторами запалення. За виразністю протизапального ефекту досліджуваний крем достовірно перевершує ефект крему «Бепантен» і бальзаму «Спасатель форте» на моделях запальних реакцій, викликаних дією термічного фактора, карагеніну та зимозану.
5. Встановлена виражена мембраностабілізуюча дія крему «Дермаліпоін», яка перевищує на 22,3% активність препарату порівняння мазі тіотриазоліну ($p<0,05$). Крем «Дермаліпоін» виявляє здатність значно зменшувати підвищену проникність судинної стінки, спричинену впливом різних флогогенів: гістаміну, формаліну, яєчного білка і карагеніну, що свідчить про багатокомпонентну протизапальну дію, яка пов'язана з його антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями.
6. На моделі лінійних різаних ран у щурів за виразністю репаративної дії крем «Дермаліпоін» (репаративна активність – 78,1%) значно перевищує препарат порівняння гель «Тітріол» на 31,5% та на 13% перевищує дію препарату порівняння - бальзаму «Спасатель-форте» ($p<0,05$). На моделі термічного опіку у щурів встановлено, що при застосуванні крему «Дермаліпоін» період епітелізації зменшився на 9,6 дня порівняно з контролем. Крем «Дермаліпоін» виявляє виразну репаративну дію за рахунок збільшення білково-синтетичної активності та прискорення репарації молекул ДНК епітеліоцитів після пошкодження, що проявляється прискоренням процесу загоєння опіків у порівнянні з контрольною патологією та препаратами порівняння. На моделі видавлених трафаретних ран у щурів крем «Дермаліпоін» виявляє виразну ранозагоювальну дію та не поступається за виразністю ефекту препарату порівняння бальзаму «Спасатель форте».
7. Встановлено, що крем «Дермаліпоін» має високі антимікробні властивості

по відношенню до основних збудників гнійно-запальних процесів у шкірі: Staphylococcus aureus, причому як до референс так і клінічного штамів (діаметр зони затримки росту – 29,5 та 28,6 мм), Pseudomonas aeruginosa до референс і клінічного штамів (діаметр зони затримки росту – 27,8 та 27,0 мм), Bacillus subtilis (діаметр зони затримки росту – 25,1 мм), був активним також до Escherichia coli (референс і клінічний штам: діаметр зони затримки росту – 22,4 та 21,5 мм), Proteus mirabilis (діаметр зони затримки росту – 20,5 мм) та помірні антифунгальні властивості у відношенні Candida albicans (діаметр зони затримки росту – 19,6 мм). Також встановлена лікувальна ефективність при експериментальній кандидозній інфекції у білих мишей.

8. За результатами експериментальних досліджень розроблений крем «Дермаліпоін» відповідає медико-біологічним вимогам, що висуваються до лікарських засобів для місцевого лікування ран у I та II фазах ранового процесу; він виявляє виразні протизапальні, антиальтеративні, капілярозміцнюючі, мембраностабілізуючі, репаративні властивості, високу антимікробну (відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій) та помірну антифунгальну дію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Sheyhali A. M., Kononenko N. M. The study of toxicological properties of a new combined cream “Dermalipoin”. *Вісник фармації*. 2014. № 4 (80). С. 69-71. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів і підготовці статті до друку).
2. Kononenko N. M., Sheikhali A. M. The study of reparative properties of a new combined cream dermalipoin on the model of linear incised wounds. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 6 (47). С. 42-49. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів і підготовці статті до друку).
3. Kononenko N., Sheikhali A. Repair properties of the new combined cream dermalipoin on the model of extended scheduled wounds in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6 № 6. P. 722-731. eISSN 2391-8306. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів і підготовці статті до друку).
4. Кононенко Н. М., Шейхалі А.М. Репаративні властивості нового комбінованого крему на моделі термічних пошкоджень шкіри у щурів. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 1 (5). С. 16-21. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів і підготовці статті до друку).
5. Кононенко Н. М., Шейхалі А. М. Дослідження впливу нового комбінованого крему Дермаліпоін на проникність судинної стінки. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 4 (51). С. 27-30. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів і підготовці статті до друку).
6. The effect of the new combined cream on the protein synthetic activity of cells on the model of the thermal skin damage in rats / N. M. Kononenko, A. M. Sheikhali, M. O. Ostapets, V. S. Loboda. *Вісник фармації*. 2017. № 4 (92). С. 62-66. (Осо-

бистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів і підготовці статті до друку).

7. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Протизапальна активність крему «Дермаліпоін» на моделі термічного запалення. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали XXXI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22 травня 2014 р. Харків, 2014. С. 151.
8. Sheyhali A.M., Kononenko N.M. Study the possibility allergenic effect of the cream «Dermatolipoin». *Topical issues of new drugs development:* матеріали XXII міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 23 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 656.
9. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Вивчення антиексудативної активності крему Дермаліпоін на моделі гострого карагенінового набряку. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали XXXII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 травня 2015 р. Харків, 2015. С. 135.
10. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Дослідження антиексудативної активності нового комбінованого крему на моделі гострого зимозанового набряку. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 267-268.
11. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Вплив крему Дермаліпоін на перебіг запального процесу з виразним альтернативним компонентом. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, м. Харків, 08 квітня 2016 р. Харків, 2016. С. 222.
12. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Дослідження мембраностабілізувальних властивостей крему Дермаліпоін. *XV–е чтения им. В.В. Подвысоцкого*: матеріали наук. конф., м. Одеса, 26-27 травня 2016 р. Одеса, 2016. С. 223-224.
13. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Вплив нового комбінованого крему дермаліпоін на перебіг ексудативного запалення, викликаного формаліном. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції:* матеріали VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнар. участю, м. Харків, 5-7 жовтня 2016 р. Харків, 2016. С. 251.
14. Шейхалі А.М., Кононенко Н.М. Дослідження місцевоподразнювальної дії крему Дермаліпоін. *Фармакологія 2017 – крок у майбутнє*: матеріали V Нац. з'їзду фармакологів України, м. Запоріжжя, 18-20 жовт. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 139-140.
15. Кононенко Н.М., Шейхалі А.М. Дослідження in vitro протимікробних властивостей нового комбінованого крему Дермаліпоін. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали II міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 28-29 березня 2018 р. Харків, 2018. С. 172-173.
16. Кононенко Н. М., Шейхалі А. М. Застосування нового комбінованого крему для лікування запальних і мікробних захворювань шкіри. Інформаційний лист № 210-2018. Український центр наукової медичної інформації та патентно-

ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. С. 4. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, аналізі даних, оформленні інформаційного листа).

АНОТАЦІЯ

Шейхалі А.М. Експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого крему «Дермаліпоін» для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

Робота присвячена фармакологічному вивченню нового комбінованого крему умовно названого «Дермаліпоін», до складу якого увійшли: α-ліпоєва кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева, ПЕГ-400 для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань шкіри у I та II фазах ранового процесу. Мазь розроблено на емульсійній основі типу олія/вода з помірною осмотичною активністю (200%) для запобігання подразнювальної дії на грануляційну тканину і забезпечення видалення гнійного ексудату з рани. Встановлені виразні антиальтеративні, протизапальні, мембраностабілізуючі, капілярозміцнюючі, репаративні та антимікробні властивості крему, що обумовили ефективність препарату при експериментальному рановому процесі. Визначено переваги нового комбінованого крему «Дермаліпоін» перед ранозагоювальними препаратами, що представлені на фармацевтичному ринку України. За виразністю протизапального ефекту досліджуваний крем достовірно перевершує активність крему «Бепантен» і бальзаму «Спасатель форте» на моделях запальних реакцій, викликаних дією термічного фактора, карагеніну та зимозану. Здатність крему «Дермаліпоін» зменшувати проникність судинної стінки, викликаної різними флогогенами, та стабілізувати клітинні мембрани перевищує судинно- та мембраностабілізуючу дію мазі тіотриазоліну. На моделях лінійних різаних та опікових ран у щурів за планіметричними та морфологічними показниками виразність репаративної дії крему «Дермаліпоін» значно перевищує активність гелю «Тітріол» та бальзаму «Спасатель-форте» При вивченні ранозагоювальної дії крему на моделі видавлених трафаретних ран шкіри у щурів за гематологічними, планіметричними, біохімічними показниками встановлено, що крем «Дермаліпоін» не поступається бальзаму «Спасатель форте». Крем є «практично нетоксичним», не має місцевоподразнювальної та сенсибілізуючої дії.

Ключові слова: рани, опіки, крем, α-ліпоєва кислота, сечовина, оливкова олія, олія чайного дерева, репарація.

АННОТАЦИЯ

Шейхали А.М. Экспериментальное обоснование применения нового комбинированного крема «Дермалипоин» для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05. – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Работа посвящена фармакологическому изучению нового комбинированного крема, условно названного «Дермалипоин», в состав которого вошли: α-липоевая кислота, мочевина, оливковое масло, масло чайного дерева, ПЭГ-400 для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи в I и II фазах раневого процесса. Мазь разработана на эмульсионной основе типа масло/вода с умеренной осмотической активностью (200%) для предотвращения раздражающего действия на грануляционную ткань и обеспечения удаления гнойного экссудата из раны. Установлены выраженные антиальтеративные, противовоспалительные, мембраностабилизирующие, капилляроукрепляющие, репаративные и антимикробные свойства крема, обусловившие эффективность препарата при экспериментальном раневом процессе. Определены преимущества нового комбинированного крема «Дермалипоин» перед ранозаживляющими препаратами, представленными на фармацевтическом рынке Украины. По выраженности противовоспалительного эффекта исследуемый крем достоверно превосходит активность крема «Бепантен» и бальзама «Спасатель форте» на моделях воспалительных реакций, вызванных действием термического фактора, каррагенина и зимозана. Способность крема «Дермалипоин» уменьшать проницаемость сосудистой стенки, вызванной различными флогогенами, и стабилизировать клеточные мембраны превышает сосудисто- и мембраностабилизирующее действие тиотриазолиновой мази. На моделях линейных резаных и ожоговых ран у крыс по планиметрическим и морфологическим показателям выраженность репаративного действия крема «Дермалипоин» значительно превышает активность геля «Титриол» и бальзама «Спасатель-форте». При изучении ранозаживляющего действия крема на модели выдавленных трафаретных ран кожи у крыс по гематологическим, планиметрическим, биохимическим показателям установлено, что крем «Дермалипоин» не уступает бальзаму «Спасатель форте». Крем является «практично нетоксичным», не оказывает местнораздражающего и сенсибилизирующего действия.

Ключевые слова: раны, ожоги, крем, α-липоевая кислота, мочевина, оливковое масло, масло чайного дерева, репарация.

SUMMURY

Sheikhali A.M. Experimental substantiation of the application of the new combined cream «Experimental substantiation of the application of the new combined cream "Dermalipoin" for the treatment of purulent-inflammatory skin diseases». – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for the scientific degree of Candidate in Pharmaceutical Sciences in speciality 14.03.05 – Pharmacology. – National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to solving an urgent scientific problem, which is to experimentally substantiate the feasibility and effectiveness of using a new combined cream conditionally named "Dermalipoin", which included: α-lipoic acid, urea, olive oil, tea tree oil, PEG-400 for local treatment of wounds and burns in the 1st and 2nd phases of the wound process. The ointment is developed on an oil / water emulsion base with a moderate osmotic activity (200%) to prevent irritation on granulation tissue and ensure the removal of purulent exudate from the wound.

When studying the specific activity, for the first time it was found that the cream has pronounced reparative properties on models of linear cut, burn and squeezed stencil

wounds, which manifest themselves in suppression of the inflammatory reaction and secondary tissue destruction, stimulation of plastic processes and acceleration of repair.

The advantages of the new combined cream "Dermalipoin" have been determined over the wound-healing preparations presented on the pharmaceutical market of Ukraine. In terms of the severity of the anti-inflammatory effect, the studied cream significantly surpasses the activity of the «Bepanten» cream and the «Rescuer Forte» balm on the models of inflammatory reactions caused by the action of the thermal factor, carrageenan and zymosan. The ability of «Dermalipoin» cream to reduce the permeability of the vascular wall caused by various phlogogens and to stabilize cell membranes exceeds the vascular and membrane stabilizing effect of thiotriazoline ointment. On the models of linear cut and burn wounds in rats in terms of planimetric and morphological parameters, the severity of the reparative effect of «Dermalipoin» cream significantly exceeds the activity of «Titriol» gel and «Rescuer-Forte» balsam. When studying the reparative effect of the investigated cream on a model of squeezed out stencil wounds in rats, according to hematological, planimetric, biochemical parameters, it was found that «Dermalipoin» cream is not inferior to the Rescuer Forte balm.

When determining the level of protein-synthetic activity of cells (epithelial cells of stratified squamous epithelium in the epidermal zone and fibroblastic cells in the margins of thermal damage) on the 15th day after modeling a thermal burn in animals of all experimental groups by assessing the content of RNP in the cytoplasm and DNP in cell nuclei, it was found that the cream "Dermalipoin" in comparison with the comparison drugs - balsam "Rescuer Forte" and gel "Titriol" more actively influenced the reparative processes, as evidenced by a significant increase in the protein-synthetic function of epithelial cells of stratified squamous epithelium in the epidermis zone and fibroblastic cells in edges of healing.

It was established for the first time that «Dermalipoin» cream has high antimicrobial properties against *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis*, is active against *Escherichia coli, Proteus mirabilis*. The therapeutic efficacy of the cream for experimental candidiasis infection in white mice has been proven, which, in terms of the microbial load in the candida lesion focus and the percentage of animal deaths, exceeded the antifungal effect of «Titriol» gel.

It was found that the cream according to the generally accepted classification of K.K. Sidorova belongs to the class of "practically non-toxic substances", both for cutaneous and intragastric administration, and also does not have a local irritating and allergenic effect.

Thus, the results of experimental studies indicate that Dermalipoin cream exhibits pronounced anti-inflammatory, antimicrobial, anti-alterative, membrane-stabilizing, reparative properties and can be used as a wound healing agent for local treatment of wounds and burns in the 1st and 2nd phases of the wound process.

Key words: wounds, burns, cream, α-lipoic acid, urea, olive oil, tea tree oil, repair.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА – антиексудативна активність
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
ДНП – дезоксирибонуклеопротеїди
ДФУ – державна фармакопея України
ІК – інтактний контроль
КП – контрольна патологія
ЛП – лікарський препарат
МЛФ – м'які лікарські форми
РП – рановий процес
ПП – препарат порівняння
РНП – рибонуклеопротеїди
ум. од. – умовні одиниці