

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою

УДК 615.457:547.393.594-06.617.7-001-092.9.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТАУРИНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕРМІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТВАРИН

© О. Л. Грищук, І. І. Бердей, Л. В. Соколова

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено результати фармакологічного обґрунтування ефективної концентрації таурину на моделі гострого термічного запалення у тварин. Шляхом вивчення впливу рецептур гелю таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей встановлено ефективну концентрацію таурину в гелі для створення нового препарату.

Ключові слова: таурин, гель, термічне опікове запалення.

Вступ. Однією з задач вітчизняної фармації є розширення асортименту лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України і поліпшення терапевтичних властивостей існуючих.

Пролонгація як біофармацевтичний прийом має важливе значення для лікарських препаратів різнобічної фармакологічної дії [4, 10].

Застосування лікарських препаратів пролонгованої дії не тільки сприяє зменшенню за рахунок кращого використання загальної кількості лікарських препаратів, що вводять в організм протягом усього курсу лікування і число прийомів або ін'єкцій, але має і ряд інших суттєвих переваг [11]. Завдяки застосуванню ліків пролонгованої дії зменшуються або усуваються коливання концентрації активної речовини в тканинах, немінучі при періодично повторюваних прийомах звичайних лікарських препаратів; при використанні лікарського засобу пролонгованої дії в тканинах може підтримуватися постійна концентрація активної речовини, яка не перевищує терапевтичної дози, як це часто буває при застосуванні звичайних лікарських препаратів. Застосування лікарських засобів пролонгованої дії забезпечує можливість зниження частоти прояву побічних ефектів, зменшує ймовірність небажаних наслідків у разі, якщо хворий пропустить призначений час прийому ліків [3].

В останні десятиліття поживався розвиток роботи із пролонгації дії лікарських препаратів, оскільки вони є перспективним продуктом фармацевтичної технології [8, 9]. Зокрема, лікарські засоби пролонгованої дії знаходять своє застосування в лікуванні захворювань, які супроводжуються рановими процесами.

Проблема регенерації ран різної етіології продовжує залишатися актуальною. Це пов'язано з травматизмом побутового, спортивного, виробничого характеру, постійним зростанням кількості хворих із порушенням метаболічних функцій, які

виникають на тлі захворювань судин (варикозна хвороба, хронічна артеріальна та венозна недостатність), цукрового діабету. Ці хвороби призводять до виникнення ран, що довго не загоюються, та посідають одне з провідних місць у світі за показниками смертності. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання препаратів для стимуляції репаративних процесів і наближення репаративної регенерації до фізіологічної. Для лікування ран необхідне місцеве застосування м'яких лікарських засобів, які б мали багатоспрямовану дію та використовувалися залежно від фази ранового процесу. Так, препарати, які використовують у II фазі ранового процесу, повинні мати гідрофільні основи з помірною дегідратуючою активністю, забезпечувати протизапальну, репаративну активність та захищати від суперінфекції [1, 2].

Однак багато сучасних лікарських засобів мають ряд недоліків: вузький спектр специфічної дії, недостатня ефективність, а також побічні ефекти, зокрема алергічні реакції у вигляді набряку, дерматиту, подразнення тканин, шкірний свербіж та заміління. Це достатньо обґрунтовує необхідність пошуку нових нетоксичних репаративних засобів із комплексною дією, без побічних ефектів [6].

Однією з перспективних для дослідження у вказаному аспекті речовин є таурин, характерною особливістю якої є здатність стимулювати репаративні процеси, стабілізувати вуглеводний обмін. Різноманітні біологічні властивості таурину визначають широкий спектр його фармакологічної активності. Таурин має антиоксидантну, осморегуляторну, мембранопротекторну, кардіопротекторну дію та характеризується нейромедіаторною активністю [7, 13, 14]. Наявність у таурину виразних антиоксидантних, осморегуляторних та мембранопротекторних властивостей, репаративного та терапевтичного ефекту є підґрунтям

для створення саме на його основі нового лікарського засобу для місцевого застосування. Тому створення лікарської форми пролонгованої дії на основі таурину є актуальним завданням, оскільки дозволить підтримувати терапевтичну концентрацію діючої речовини в організмі на визначеному постійному рівні протягом тривалого часу і так одержати високоефективний, безпечний і зручний у використанні препарат.

Мета роботи – вивчення впливу рецептур гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей для визначення ефективної концентрації таурину в гелі для створення нового препарату.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження обрано 6 зразків гідрофільних гелів на основі таурину, виготовлених на карбополовій основі з концентрацією таурину: 1% (ГТ-1), 2% (ГТ-2), 3% (ГТ-3), 4% (ГТ-4), 5% (ГТ-5) та 10% (ГТ-10) та основа гелева гідрофільна на основі карбополу в концентрації 1 % (ОГ).

Вивчення впливу рецептур гідрофільних гелів на основі таурину на перебіг термічного запалення лапи проводили у 48 мишей-самців масою 20,0–25,0 г. Утримання тварин відповідало чинним правилам із влаштування, обладнання та утримання віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. З тваринами поводитися згідно з правил "Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей". Тварин розподілили на 8 груп по 6 тварин кожній. Перша група – контрольна, у другій групі мишам наносили лише основу гелю, наступним – гелі з вмістом таурину різних концентрацій: 1, 2, 3, 4, 5, 10 %.

Запалення відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою $(66,5 \pm 0,5) ^\circ \text{C}$ на 4 секунди. Нанесення основи та 6-ти зразків рецептур гелів проводили двічі в дозі 30 мг/см². Перше нанесення проводили відразу після опіку, друге – через дві години.

Через 24 год після відтворення термічного опікового запалення мишей під ефірним наркозом виводили з експерименту за допомогою дислокації шийних хребців. У тварин відрізали обидві задні лапки на рівні надступаковогомілкового суглоба, зважували на торсійних вагах марки „BT-500” і визначали різницю в масі між набряклою і здоровою лапами.

Наступним етапом дослідження було вивчення протизапальної активності, що визначали за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta M_k - \Delta M_d}{\Delta M_k} \times 100\% ,$$

де ПА – протизапальна активність у %;

M_k – середня різниця в масі між набряклою та не набряклою лапами в групі позитивного контролю;

M_d – середня різниця в масі між набряклою та не набряклою лапами в дослідній групі.

Отримані у експериментах показники ефективності статистично обробляли за допомогою методу варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (вираховували середнє арифметичне та його стандартну помилку) [5].

Результати й обговорення. Оскільки мета створення гідрофільного гелю на основі таурину як репаративного засібу для лікування травматичних уражень тканин, дистрофічних захворювань та патологічних процесів, що супроводжуються різким порушенням метаболізму тканин, визначення оптимальної концентрації таурину в гідрофільному гелі проводили на моделі термічного опікового запалення лапи мишей, механізм перебігу якої дозволяє оцінити ступінь репаративних процесів. На вплив пошкоджувального агента (гарячої води) організм відповідає розвитком альтеративного та ексудативного запалення, що характеризується пошкодженням порушення цілісності мембран клітин, гемодинаміки та мікроциркуляції, гіпоксією, дистрофією, зниженням енергозабезпечення, вираженими метаболічними зсувами. Як мазеву основу використали карбополовий гель, який не тільки забезпечує реологічні та пластичні властивості, а й позитивно впливає на фармакологічну активність гідрофільних мазей [12]. Вивчення впливу рецептур гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг опікового запалення лапи у мишей встановило їх здатність відновлювати цілісність мембран клітин, гемодинаміку та мікроциркуляцію крові, трофічні, енергетичні та метаболічні процеси і таким чином чинити репаративну дію. Результати дослідження наведено в таблиці 1 та на рисунку 1.

Результати дослідження свідчать, що найефективнішою в гідрофільному карбополовому гелі є концентрація таурину 4 %. Так, протизапальна активність зразка гелю ГТ-4, що містить карбополову основу та 4 % таурину, становить 45,98 % та переважає решту зразків з концентраціями таурину 1, 2, 3, 5 та 10 %, відповідно, на 16,04, 7,52, 5,88, 5,26 та 6,0 % (рис. 1). Зразки гелю ГТ-3 (вміст таурину 3 %) та ГТ-5 (5 % таурину) проявили значну протизапальну активність, але дещо нижчу порівняно з ГТ-4. Найменший показник активності спостерігали при використанні зразка ГТ-1 (1% таурину). Основа гелю – карбополовий гель 1 % також проявила слабковиражений протизапальний ефект на рівні

Таблиця 1. Дослідження впливу гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей

№	Групи тварин	Кількість тварин у групі	Різниця між масами набряклої та не набряклої лап, мг	Протизапальна активність, %
1	Позитивний контроль	6	52,63±2,68	-
2	ОГ	6	43,24±1,24	17,84
3	ГТ-1	6	36,87±1,69*	29,94
4	ГТ-2	6	32,39±1,34*	38,46
5	ГТ-3	6	30,90±1,53*	40,10
6	ГТ-4	6	28,43±2,46*	45,98
7	ГТ-5	6	31,02±1,53*	40,72
8	ГТ-10	6	31,62±0,54*	39,92

Примітка: * – відхилення показника вірогідно порівняно з групою контролю, $p \leq 0,05$.

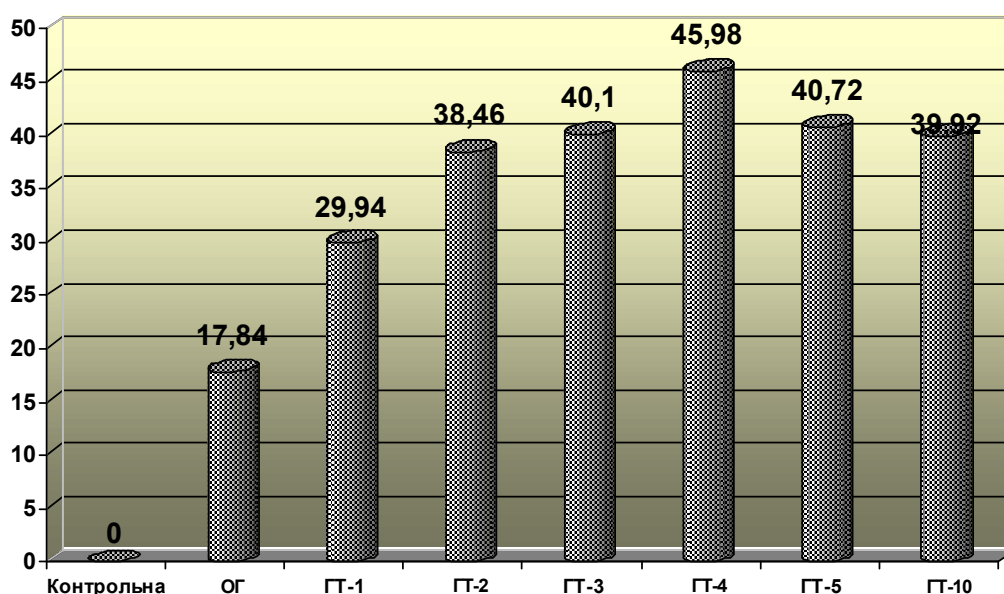


Рис. 1. Порівняння протизапальної активності рецептур у дослідних групах тварин, %.

17,84 %, що вказує на здатність високомолекулярних сполук чинити репаративну дію.

Отримані експериментальні дані буде враховано при розробці оптимальної рецептури гелю на основі таурину.

Висновки. 1. Вивчено вплив рецептур гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей та визначено здатність гідрофільних гелів з різною концентрацією таурину відновлювати цілісність мембран клітин,

гемодинаміку та мікроциркуляцію крові, трофічні, енергетичні та метаболічні процеси.

2. У результаті експерименту встановлено, що серед досліджуваних зразків найефективнішим виявився гідрофільний карбополовий гель з концентрацією таурину 4%. Показник протизапальної активності даного гелю перевищив всі інші зразки і становив 45,98 %. Найнижчу ефективність проявив гідрофільний гель з концентрацією таурину 1 %, показник протизапальної активності якого становив 29,94 %.

Література

1. Бездетко П. А. Экспериментальное исследование влияния глюкозамина на течение травматических поврежденной роговицы / П. А. Бездетко, И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко // Офтальмологический журнал. – 1992. – № 5–6. – С. 308–311.

2. Экспериментальное вивчення взаємозв'язку протизапальних і репаративних властивостей N-фенілантранилових кислот та похідних глюкозаміну / Л. В. Брунь, І. А. Зупанець, С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 2 (34). – С. 65–69.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
4. Коржавых Э. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием / Э. Коржавых, А. Румянцев // Российские аптеки. – 2003. – № 4. – С. 18–24.
5. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн. : Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 350–356.
6. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2010-2020 рр.»: електронний ресурс: www.moz.gov.ua.
7. Таурин – <http://ru.wikipedia.org/wiki/Таурин>
8. Шварц Г. Я. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: метод. рек. – М. : Медицина, 2005. – С. 695–710.
9. Яковлева Л. В. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів: інформ. лист № 101–2008 / Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – Київ: Укрмедпатентінформ, 2008. – 5 с.
10. Nielloud F. Pharmaceutical Emulsions and Suspensions / F. Nielloud, G. Marti-Mestres eds. // Drugs and the Pharmac. Sciences, Marcel Dekker. – 2000. – 437 p.
11. Swabrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3rd ed. / J. Swabrick. – New York: Informa Healthcare. – 2007. – Vol. 1. – P. 208 – 228.
12. Unlu N., Formulation of carbopol 940 ophthalmic vehicles, and in vitro evaluation of the influence of simulated lacrimal fluid on their physico-chemical properties / N. Unlu, F. Ludwig, M. van Ooteghem, A. A. Hincal // Pharmazie. – 1991. – Vol. 46. – P. 784–788.
13. <http://www.compendium.com.ua/>
14. <http://www.morion.ua/>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ТАУРИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕРМИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

О. Л. Грищук, И. И. Бердей, Л. В. Соколова

Тернопольський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: в статье представлены результаты фармакологического обоснования эффективной концентрации таурина на модели острого термического воспаления у животных. Путем изучения влияния рецептур геля таурина в разных концентрациях на течение острого термического воспаления лапы у мышей установлена эффективная концентрация таурина в геле для создания нового препарата.

Ключевые слова: таурин, гель, термическое ожоговое воспаление.

PHARMACOLOGICAL GROUNDING OF EFFECTIVE CONCENTRATION OF TAURINE ON A MODEL OF AN ACUTE THERMAL INFLAMMATION IN ANIMALS

O. L. Hryshchuk, I. I. Berdey, L. V. Sokolova

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article presents the results of the pharmacological grounding of the effective concentration of taurine on the model of an acute thermal inflammation in animals. By the studying the influence of recipes for taurine gel in different concentrations on the course of an acute thermal inflammation of a paw in mice it was found out the most effective concentration of taurine in gel to create a new drug.

Key words: taurine, gel, thermal burn inflammation.