

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 615.015.615.454.122

## ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОГО УСУНЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ КРЕМІВ З ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ НА ПРОЦЕС ЗАГОЄННЯ РАН

© Я. О. Бутко, С. М. Дрогвоз, А. М. Ляпунова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Державний науково-дослідницький центр лікарських засобів, Харків

**Резюме:** проведено вивчення негативного впливу глюкокортикостероїдів на процес загоєння на моделі площинних ран, про що свідчить відсутність динаміки загоєння та епітелізації ран, приєднання інфекційного процесу і загибель тварин. Введення керамідів до складу крему сприяє зниженню негативного впливу глюкокортикостероїдів на рановий процес, про що свідчить відсутність загибелі тварин та епітелізації ран. Отже, перспективне подальше вивчення крему мометазону фуроат на емульсійній основі I роду з керамідами з метою підвищення ефективності та безпеки глюкокортикостероїдної терапії.

**Ключові слова:** побічна дія, глюкокортикостероїди, загоєння ран, кераміди.

**Вступ.** Незалежно від етіологічного фактора універсальним механізмом багатьох захворювань шкіри є запалення [5,11]. Оскільки в результаті пошкодження клітин і мікросудин шкіри відбувається вивільнення цитокінів, інтерлейкінів, медіаторів запалення та інших БАР, які визначають швидкість, інтенсивність і поширення запальної реакції, остання, як правило, динамічно розвивається і складається з фаз: альтерації, ексудації та проліферації [5, 6, 10]. Тому патогенез запальних захворювань шкіри розглядають з позиції ранового процесу (фази запалення, регенерації та епітелізації), закінченням якого є загоєння пошкодженої шкіри [9]. При пошкодженні дерми рани загоюються шляхом епітелізації: спостерігається міграція та проліферація клітин епітелію. Наявність факторів росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту, Т-клітинний фактор росту та епітеліальний фактор росту підтримує синтез колагену, стимулює міграцію та поділ епітеліальних клітин, прискорює затягування країв рани. Потрібно зазначити, що епітелізація є більш успішною при підтриманні балансу вологи в рані [1,10].

Враховуючи важливу роль запалення в патогенезі дерматитів в дерматологічній практиці для місцевого лікування використовують глюкокортикостероїди (ГКС), які мають протизапальну, антипроліферативну, протисвербіжну та імунодепресивну дію [2,11]. Завдяки високій ефективності вони є незамінними при лікуванні запальних захворювань шкіри. Але при їх тривалому застосуванні залишається ризик розвитку несприятливих побічних ефектів [2]. Зокрема, ця дія глюкокортикостероїдів (ГКС) на процес ранового загоєння, яке значною мірою

зумовлене їх здатністю пригнічувати розвиток проліферативної фази запалення ранового загоєння з порушенням міграції лейкоцитів у рані [1, 8]. У результаті порушується процес фіброплазії (за рахунок інгібування синтезу ДНК, колагену та ін.), уповільнюється епітелізація, порушується процес загоєння рани, а також знижується стійкість шкіри до інфекцій [1, 7].

Отже, враховуючи загальний патогенез дерматитів та ранового процесу, а також вказані недоліки ГКС, основними вимогами до створення крему з ГКС для застосування його в дерматологічній практиці стали:

- наявність вираженої протизапальної активності (за рахунок введення мометазону фуроат, який має виражену терапевтичну дію та мінімальні побічні ефекти);

- стимуляція регенерації, поновлення структури та нормалізація функцій шкіри, збільшення бар'єрних властивостей шкіри (за рахунок введення керамідів, які стимулюють проліферативні процеси в шкірі, поповнюють дефіцит керамідів, за рахунок чого підтримується баланс вологи, підвищується еластичність та пружність шкіри).

Мета роботи – вивчення впливу складових компонентів крему (мометазону фуроат, кераміди, емульсійна основа I роду) на загоєння ран та можливості усунення побічної дії глюкокортикостероїдів на процес загоєння.

**Методи дослідження.** Об'єкт досліджень – креми, технологія яких розроблена в Державному науково-дослідному центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ) під керівництвом проф. М. О. Ляпунова (табл. 1).

Вивчення репаративної ефективності складових нового крему проводили на моделі площин-

**Таблиця 1.** Склад зразків досліджуваних кремів

Серія кремів	Склад
Крем № 1	Емульсійна основа I роду «масло у воді»
Крем № 2	Мометазону фураат, кераміди, емульсійна основа I роду
Крем № 3	Мометазону фураат, емульсійна основа I роду
Крем № 4	Кераміди, емульсійна основа I роду

них ран. Як референтний препарат використаний крем «Пантенол» (ОАО «Фітофарм»), який стимулює загоєння ран.

Досліди проводили на 36 щурах вагою 170–220 г. Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри, у наркотизованих тіопенталом тварин, для цього вирізали шкіру, розміром 2 x 2 см<sup>2</sup> (400 мм<sup>2</sup>) [4]. Лікування починали через добу після відтворення ран і до повного загоєння. Тварин розділили на 6 груп по 6 щурів у кожній: 1 група – контрольна патологія (тварин не лікували), 2–5 групи – тварини, яких лікували кремом № 1–4; 6 група – тварини, яких лікували кремом «Пантенол». Площу ран вимірювали на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19,

21, 23, 25, 27, 29, 31 день досліду. В ці терміни вираховували коефіцієнт швидкості загоєння ран за формулою 1:

$$V = [S_{\max} - S(t)] / S(t), \quad (1)$$

де V – коефіцієнт швидкості загоєння ран; S<sub>max</sub> – максимальна площа ран (на 1 день), мм<sup>2</sup>; S(t) – площа рани в день вимірювання, мм<sup>2</sup>.

Вірогідність відмінностей між середніми величинами визначали за t критерієм Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95 % (p ≤ 0,05) [3].

**Результати й обговорення.** Результати дослідів репаративної дії зразків досліджуваних кремів на моделі площинних ран наведені в таблицях 2 і 3.

**Таблиця 2.** Показники ранозагоювальної дії зразків досліджуваних кремів на моделі площинних ран у щурів, n=6

Дні досліду	Контрольна патологія		Крем № 1 (основа)		Крем № 2 (мометазон+ кераміди)		Крем № 3 (мометазон)		Крем № 4 (кераміди)		Крем «Пантенол»	
	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V
Вихід	403,8±21,9		344,2±11,9		428,2±26,5		390,0±25,2		428,7±25,8		388,7±25,8	
1 день	335,5±30,5	0,20	288,8±15,5	0,19	360,7±12,4	0,19	348,0±24,4	0,12	363,7±23,9	0,18	335,0±15,3	0,16
3 день	308,3±27,1	0,31	226,8±11,3	0,52	290,0±21,3	0,48	317,0±26,6	0,23	311,7±25,2	0,38	275,2±18,9	0,41
5 день	261,7±23,6	0,54	161,8±18,4	1,10	262,2±20,7	0,63	263,3±26,6	0,48	220,5±30,2	0,94	154,8±23,9*	1,50
7 день	210,7±30,0	0,92	129,0±17,3	1,71	229,0±22,1	0,87	318,8±41,8	0,22	107,7±27,6*	2,98	91,5±16,1*	3,30
9 день	162,3±23,2	1,49	78,3±10,0*	3,40	191,7±26,5	1,23	391,5±53,2	-0,004	46,2±11,3*	8,30	39,5±9,8*	8,79
11 день	120,7±21,3	2,35	46,2±6,5*	6,52	170,8±22,7	1,51	395,8±55,6	-0,02	21,7±7,4*	18,8	23,3±4,2*	15,7
13 день	90,0±16,5	3,49	35,3±10,0*	8,80	156,2±21,8	1,74	436,0±72,8	-0,12	13,8±6,5*	30,1	14,3±3,4*	26,2
15 день	55,3±13,7	6,30	22,8±5,3*	14,1	138,7±17,3	2,10	444,8±81,6	-0,14	7,3±2,4*	57,7	8,3±2,2*	45,8
17 день	45,7±10,7	7,84	13,0±3,6*	25,5	112,7±18,2	2,80	461,5±91,6	-0,18	4,8±1,8*	88,3	4,8±1,3*	80,0
19 день	38,8±9,2	9,40	6,0±1,3*	56,4	88,7±21,5	3,83	473,2±106,5	-0,21	2,7±1,0*	157,8	2,8±0,8*	137,8
21 день	23,8±5,8	16,0	4,0±1,1*	85,1	69,2±22,3	5,20	500,8±109,5	-0,28	2,0±0,7*	213,4	1,5±0,16*	258,1

Дні дослід- ду	Контрольна патологія		Крем № 1 (основа)		Крем № 2 (мометазон+кераміди)		Крем № 3 (мометазон)		Крем № 4 (кераміди)		Крем «Пантенол»	
	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V	площа ран, мм <sup>2</sup>	V
23 день	18,3±4,2	21,1	1,8±0,16	190,0	57,3±20,5	6,50	450,8±97,3	-0,16	0,67±0,16*	638,9	0,67±0,16*	579,2
25 день	11,3±3,7	34,7	0,67±0,16	512,7	45,7±20,0	8,40	453,0±106,8	-0,16	-	-	0,16±0,16*	2428,4
27 день	4,7±1,3	84,9	0,33±0,16	1042	34,2±16,8	11,5	371,5±47,1	0,22	-	-	-	-
29 день	2,0±0,5	200,9	-	-	26,5±16,3	15,2	385,0±48,5	0,01	-	-	-	-
31 день	-	-	-	-	16,0±6,5	25,8	385,0±43,7	0,01	-	-	-	-

**Примітки:** 1. V – коефіцієнт швидкості загоєння ран; 2. \* – вірогідне відхилення щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ; 3. n – кількість тварин в дослідних групах.

**Таблиця 3.** Динаміка епітелізації ран у тварин під дією дослідних кремів на моделі площинних ран, n=6

Дні дослід- ду	% тварин із загоєними ранами					
	Контрольна патологія	Крем № 1 (основа)	Крем № 2 (мометазон+кераміди)	Крем № 3 (мометазон)	Крем № 4 (кераміди)	Крем «Пантенол»
17 день	-	-	-	-	-	-
19 день	-	-	-	-	33,3	16,7
21 день	-	-	-	-	50,1	33,3
23 день	-	-	-	-	50,1	50,1
25 день	-	33,3	-	-	100	83,3
27 день	16,7	66,7	16,7	-	-	100
29 день	33,3	100	16,7	-	-	-
31 день	100	-	50,1	-	-	-

**Примітка:** n – кількість тварин в експериментальних групах.

Аналіз отриманих даних (табл. 2 та 3) показав, що у щурів, яких не лікували, скорочення площі ран протягом 7-ми діб відбувається повільно: на 3-тю добу коефіцієнт швидкості загоєння склав 0,31, на 5-ту добу – 0,54. З 9-ї доби загоєння контрольних ран відбувається інтенсивніше та до 27-ї доби спостерігається повна репарація ран у 16,7 % тварин, а на 31-шу добу – 100 % епітелізація ран.

Результати досліджень показали, що креми № 1 (основа), № 4 (кераміди) і «Пантенол» мають виражені репаративні властивості, про що свідчить прискорення загоєння ран, зменшення площини рани та строків загоєння порівняно з контролем (табл. 2 та 3).

Швидкість загоєння ран відбувається швидше вже з 3-ї доби лікування у тварин, яким наносили крем №1, 4 і «Пантенол» порівняно з контролем у 1,7 раза, 1,2 раза та 1,3 раза відповідно; на 5-ту добу – у 2 рази, у 1,7 раза та у 2,8 рази відповідно. У подальшому рани загоюють швидше: на 9-ту добу – у 2,3 раза, 5,6 разів і 5,9

разів відповідно; на 23-тю добу лікування – у 9,0 раз, 32,4 раза та 27,5 раза, відповідно.

Повну епітелізацію рани у всіх тварин (100 %) в групі, яких лікували кремом № 4, спостерігали на 25 день; в групі, яких лікували кремом «Пантенол» – на 27-й день; в групі, яких лікували кремом № 1 – на 29-й день експерименту. Таким чином, крем № 4 (кераміди) сприяв скороченню термінів загоєння ран на 6 днів, крем «Пантенол» – на 5 днів, крем № 1 (основа) – на 2 дні порівняно з контролем.

Загальний репаративний ефект, розрахований за площею під кривою «час-ефект», для крему № 1 (основа) склав 799,5; для крему № 4 (кераміди) – 1035,5 (різниця порівняно з основою склав 29,5 %), для крему № 5 «Пантенол» – 1076,6 (різниця порівняно з основою складає 34,7 %). Різниця в ефективності загоєння ран між кремом з керамідами і кремом «Пантенол» складає всього 4 %.

Крем № 3 (мометазон) не має репаративних властивостей, про що свідчить відсутність дина-

міки загоєння ран (площина рани на початку експерименту становила  $(390,0 \pm 25,2)$  мм<sup>2</sup>, в кінці досліду –  $(385,0 \pm 43,7)$  мм<sup>2</sup>). Протягом експерименту рани були великі за розміром, вкриті тонкою плівкою із кровоточивими вкрапленнями, а в подальшому спостерігали приєднання інфекційного процесу і загибель тварин (33 % щурів цієї групи загинуло). Отримані результати підтверджують дані літератури, що при довготривалому застосуванні ГКС відбувається затримка загоєння ран; атрофія епідермісу і дерми, поява пурпури на шкірі, приєднання інфекції [9].

На відміну від крему, що містить тільки мометазон (№3), крем, який містить мометазон та кераміди (№ 2), сприяє загоєнню ран, про що свідчать показники швидкості загоєння, зменшення пло-

щини та часткове загоєння ран усіх тварин у групі. Під впливом крему № 2 спостерігається наступна динаміка показника коефіцієнта швидкості загоєння ран: на початку досліду (на 3-й день) показник відповідав 0,44; в середині досліду (на 15-й день) – 2,10; в кінці досліду (на 27-й день) – 11,5. Тоді як в групі контролю даний показник на 3-тю добу експерименту склав 0,31; на 15-й день – 6,30; на 27-й день – 84,9. Результати спостереження за динамікою епітелізації ран у тварин під впливом крему № 2 показали, що на 27-му і 29-ту добу досліду повне загоєння ран спостерігали у 16,7 % тварин в групі, на 31-шу добу – у 50,1 % тварин. У тварин, яких лікували кремом, який містить тільки мометазон (№ 3), не було динаміки загоєння ран (табл. 4).

**Таблиця 4.** Порівняння репаративних властивостей кремів № 2 і 3

Показники репаративної дії	Крем № 2 (мометазон + кераміди)	Крем № 3 (мометазон)
Площа ран	↓ в 26,8 раза	↓ в 1,0 раз
Коефіцієнт швидкості загоєння	25,8	0,01
Епітелізація ран у тварин (%)	50,1	–
Загибель тварин (%)	–	33,3

Отже, за результатами порівняльного аналізу репаративної дії кремів № 2 (мометазон+керамідами) та № 3 (мометазон) можна зробити висновок, що крем мометазон з керамідами меншою мірою, але все ж таки сприяв загоєнню ран, про що свідчить зменшення площини ран, швидкість загоєння та епітелізація ран. За результатами даних досліджень крем № 2 виявляє позитивну динаміку на процес загоєння ран за рахунок введення до складу крему керамідів. Необхідно також відмітити, що введення керамідів сприяє зниженню негативного впливу мометазону на рановий процес, про що свідчить відсутність загибелі тварин та епітелізації ран.

**Висновки.** Проведено вивчення впливу складових компонентів крему (мометазону фураат, кераміди, емульсійна основа I роду) на загоєння ран та можливість усунення негатив-

ної дії глюкокортикостероїдів на процес загоєння на моделі площинних ран. В результаті досліду встановлено:

1. Мометазон негативно впливає на процес загоєння ран, про що свідчить відсутність динаміки загоєння та епітелізації ран, приєднання інфекційного процесу і загибель тварин.

2. Введення керамідів до складу кремів з глюкокортикостероїдами призвело до зниження негативного впливу глюкокортикостероїдів на загоєння ран.

3. Кераміди мають ранозагоювальну дію та за ефективністю вони не поступаються препарату порівняння – «Пантенолу».

4. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення крему мометазону на емульсійній основі I роду з керамідами з метою підвищення ефективності та безпеки глюкокортикостероїдної терапії.

#### Література

- Абаев Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 427 с.
- Рациональные подходы к местной глюкокортикостероидной терапии хронических дерматозов с расчетом потенциальной активности препаратов / Т. П. Коржочкова, В. И. Степаненко, Л. В. Сологуб [та ін.] // Дерматология и венерология. – № 3(13). – 2010. – С. 3–7.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – М. : Морион,

2001. – 408 с.

- Рибак В. А. Фармакологічне вивчення ранозагоювальної та репаративної дії нової комбінованої мазі «Трофепарин» / В. А. Рибак, В. М. Кузнецова // Одеський мед. журнал. – 2003. – № 5. – С. 26–28.
- Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / под. ред. Н. Г. Короткого. – Тверь: «Губернская медицина», 2001. – 528 с.
- Altemeyr P. Wound Healing and skin physiology / P. Altemeyr. – Berlin: Spriger, 1995. – 717 p.
- Angelotti N. Treatment of skin ulcers and wounds through

the centuries / N. Angelotti, P. Martini // *Minerva Med.* – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 49–55.

8. Bowyer G. W. Small fragment wounds: biophysics and pathophysiology / G. W. Bowyer, G. J. Cooper, D. Rice // *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* – 1996. – Vol. 40, Suppl. – P. 159–164.

9. Evans D. Topical negative pressure for treating chronic wounds: a systematic review / D. Evans, L. Land // *Br. J.*

*Plast. Surg.* – 2001. – Vol. 54, № 9. – P. 238–242.

10. Mousa H. A. Wound management: a literature review / H. A. Mousa // *J. Clin. Nurs.* – 1998. – Vol. 37, № 1. – P. 11–17.

11. F. Schultz-Larsen *Epidemiol. Of atopic dermatitis* Schultz-Larsen F / F. Schultz-Larsen, J. M. Hanifin // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 22 – P. 1–24.

## **ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО УСТРАНЕНИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ КРЕМОВ С ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН**

**Я. А. Бутко, С. М. Дроговоз, А. Н. Ляпунова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

*Государственный научно-исследовательский центр лекарственных средств, Харьков*

**Резюме:** проведено изучение негативного влияния глюкокортикостероидов на процесс заживления ран, о чем свидетельствует отсутствие динамики заживления и эпителизации ран, присоединение инфекционного процесса и гибель животных. Введение керамидов в состав крема способствует снижению негативного влияния глюкокортикостероидов на раневой процесс, о чем свидетельствует отсутствие гибели животных и эпителизация ран. Поэтому перспективно дальнейшее изучение крема мометазона фуруат на эмульсионной основе I рода с керамидами с целью повышения эффективности и безопасности глюкокортикостероидной терапии.

**Ключевые слова:** побочный эффект, глюкокортикостероиды, заживления ран, керамиды.

## **STUDYING OF A POSSIBLE SIDE EFFECTS ELIMINATION OF CREAMS WITH GLUCOCORTICOSTEROIDS ON THE HEALING PROCESS OF WOUNDS**

**Ya. O. Butko, S. M. Drohovo, A. M. Lyapunova**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

*State Research Center of Medicines, Kharkiv*

**Summary:** the studying of glucocorticosteroids side effects on the healing process of wounds was carried out. It was seen by the absence of the dynamics of healing and epithelialization of wounds, the joining of infection and death of animals. The introduction of ceramides into the cream helps to decrease the side effects of glucocorticosteroids on wound process. It was seen by the absence of the death of animals and epithelialization of wounds. Therefore, the further study of cream mometasone furoate on the emulsion base of the I kind with ceramides is perspective and helps to improve the effectiveness and safety of glucocorticosteroid therapy.

**Key words:** side effect, glucocorticosteroids, wound healing, ceramides.