

анафілаксії. На основани полученных данных установлено выраженное антиаллергическое действие вещества под шифром "R-10", которое по некоторым показателям превосходит эффективность препаратов сравнения "Лоратадин" и "Кетотифен".

**Ключевые слова:** аллергия, антиаллергическая активность, активная кожная анафилаксия.

## ANTIALLERGIC ACTIVITY OF 3-(TETRAHYDROBENZO[B]TIE-NO[2,3-D]PIRIMIDIN-2-IL)KUMARINS DERIVATIVES ON MODEL OF IMMEDIATE TYPE ALLERGIC REACTION

L.V. Yakovleva, O.B. Lenytska

National Pharmaceutical University, Kharkiv  
Central Scientific-Research Laboratory

**Summary:** the results of research of antiallergic action of 3-(tetrahydrobenzo[b]tieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)kumarins derivatives, which were studied on the model of active skin anaphylaxis, are adduced in this article. Basing on the received data it was established the expressed antiallergic action of substance under the code "R-10" which on some parameters surpasses the efficiency of preparations of comparison "Loratadine" and "Ketotifen".

**Key words:** allergy, antiallergic activity, active skin anaphylaxis.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.А. Грошовим

УДК 615.451.1:616.147.17-007.64

## ВИВЧЕННЯ СЕНСИБІЛІЗУВАЛЬНОЇ ТА МІСЦЕВОПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ МАЗІ "ЕСТАН"

©К.П. Бездітко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** наведені результати вивчення сенсibilізувальної та місцевопoдразнювальної дії нової мазі "Естан", розробленої на основі екстрактів кори дуба та насіння кінського каштана. Враховуючи призначення до застосування мазі "Естан" та її фізико-хімічні властивості, вивчення сенсibilізувальної дії проводили на моделі наскірних аплікацій. Місцевопoдразнювальний вплив мазі досліджували при її одноразовому та тривалому застосуванні. Встановлено, що мазь "Естан" не чинить сенсibilізувальної та місцевопoдразнювальної дії.

**Ключові слова:** токсичність, сенсibilізувальна та місцевопoдразнювальна дія, експериментальне вивчення, мазь "Естан".

ВСТУП. Створення нових ефективних препаратів на основі рослинної сировини є актуальним і пріоритетним напрямком сучасної фармації. Однією з найголовніших характеристик лікарських препаратів, що створюються поряд з високою фармакологічною активністю, є їх безпечність. Спеціалістами ВАТ "ХФЗ "Червона зірка" для місцевого лікування геморою та інших проктологічних захворювань на основі екстракту кори дуба та екстракту з насіння кінського каштана була створена мазь "Естан". Вивчення її сенсibilізувальної та місцевопoдразнювальної дії було метою даного дослідження.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчення можливої сенсibilізувальної дії мазі "Естан" проведено на

моделі наскірних аплікацій на 12-ти статевозрілих мурчаках обох статей світлої масті масою 280-310 г, які були поділені на дві групи по 6 тварин у кожній. Тваринам першої групи наносили мазь "Естан" в умовотерапевтичній дозі 25 мг/см<sup>2</sup>, тваринам другої групи (негативний контроль) наносили відповідну кількість основи лікарського засобу. Мазь та основу тваринам наносили на шкірно один раз на добу щоденно протягом всього терміну дослідження на вистрижену ділянку шкіри (правий бік) розміром 5×5 см [1, 5, 7]. Завершальну дозу мазі "Естан" наносили на 11-й та 21-й дні досліду на вистрижену ділянку шкіри мурчаків розміром 5×5 см (лівий бік). Два терміни нанесення завершальної дози пояснюються тим,

що сильні алергени можуть викликати значну сенсibiliзацію вже за 10 днів, тоді, як слабкі лише за 20 днів. Критеріями алергічної реакції служили загальний стан тварин, кількість лейкоцитів у периферичній крові, товщина шкірної складки та стан шкіри. Ступінь ураження шкіри враховували у першу годину, а потім через 24 години після нанесення завершальної аплікації та оцінювали в умовних балах: 1 бал – крапкова слабка гіперемія; 2 бали – крапкова виражена гіперемія; 3 бали – суцільна помірна гіперемія; 4 бали – суцільна виражена гіперемія й інфільтрація [1,5,8]. Всі досліджувані показники визначали у тварин до відтворення сенсibiliзації, а також до і після нанесення завершальної нашкірної аплікації мазі [1, 5].

Можливу місцевоподразнювальну дію мазі "Естан" вивчали при нанесенні на слизову оболонку ока кролів [5, 6]. Дослідження проводили на 3-х статевозрілих кролях масою 2,0-2,8 кг. Нанесли 50 мг мазі в кон'юнктивальний міхур правого ока тварин одноразово і на 1 хв притискали слюзно-носовий канал біля внутрішнього кута ока. Ліве око було контролем. Станом слизової оболонки ока тварин спостерігали через 5, 15 хв, 1 год і потім щоденно протягом 5-ти днів. Оцінку ушкоджувальної дії проводили в балах: 0 – відсутність реакції слизової оболонки ока; 1 – легке почервоніння слізної протоки; 2 – почервоніння слізної протоки і склери у напрямку рогики; 3 – почервоніння всієї кон'юнктиви і склери [5, 6].

Місцевоподразнювальну дію мазі "Естан" при ректальному введенні вивчали на двох видах тварин – 33 статевозрілих щурах-самцях масою 235-270 г та 33 щурах-самицях масою 200-225 г і 8 статевозрілих кролях обох статей з масою 2,04-2,87 кг в дозі 1 мл/кг та 2,5 мл/кг, відповідно, в межах експерименту із дослідження хронічної токсичності [9]. Негативним контролем служили тварини, яким вводили відповідну кількість основи мазі. Доза 1 мл/кг є умовнотерапевтичною для щурів. Доза для кролів складає 2,5 умовнотерапевтичні дози для щурів. Тривалість експерименту у щурів складала один та три місяці, у кролів – три місяці. Після закінчення періоду досліджень проводили евтаназію тварин відповідно до норм та правил біоетики: щурів декапітували під легким ефірним наркозом; кролів виводили з експерименту методом повітря-

ної емболії. Для морфологічного дослідження висікали ділянки слизової різних зон прямої кишки. Матеріали фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну і заливали в целоїдин-парафін. Зрізи слизової зафарбували гематоксиліном і еозином [3]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Micros 400. Мікрофотографії, зроблені цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500, обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета програм "Statistica 6,0" [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** При вивченні сенсibiliзувальних властивостей мазі "Естан" встановлено, що її щоденне нанесення протягом 10-ти днів не змінювало загальний стан тварин: мурчакі були рухливими, активними. Проведене на 11-й день тестування показало відсутність проявів будь-якої алергічної реакції з боку інтактною шкіри у відповідь на нанесення завершальної аплікації мазі. Тому нашкірне нанесення мазі продовжували до 20-го дня [1, 5, 8]. Нанесення завершальної нашкірної аплікації мазі на 21-й день сенсibiliзації не викликало явищ гіперемії на шкірі ні в одній з тварин як у дослідній, так і в контрольній групах. Кількість лейкоцитів у крові, що була підрахована до і після нанесення завершальної нашкірної аплікації мазі не мала достовірних відмінностей з вихідними даними.

Таким чином, результати експерименту свідчать про те, що мазь "Естан" у дозі 25 мг/см<sup>2</sup> не виявляє сенсibiliзувальної дії (табл. 1).

Дослідження місцевоподразнювальної дії на слизову оболонку ока кролів при нанесенні мазі "Естан" у кон'юнктивальний міхур не виявило видимої реакції з боку слизової оболонки ока протягом всього періоду спостереження.

При тривалому ректальному введенні мазі "Естан" за весь час експерименту у дослідних та контрольних тварин були відсутні будь-які клінічні прояви подразнювального ефекту. При розтині у щурів та кролів всіх експериментальних груп макроскопічний стан слизової прямої кишки відповідав фізіологічній нормі. Слизова була блідо-рожевого кольору, рельєф складок виразний, наліт на поверхні відсутній, гіперемії чи ін'єкції судин не помічено.

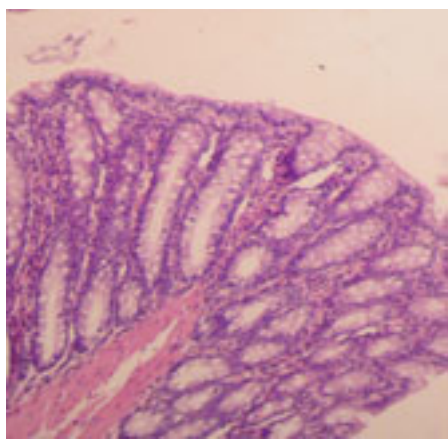
Таблиця 1. Товщина шкірної складки у мурчаків на тлі застосування мазі "Естан"

Термін дослідження	Умови дослідження	Групи тварин	
		негативний контроль	дослідна група
11-й день	до нанесення завершальної аплікації	1,28±0,07	1,65±0,08
	після нанесення завершальної аплікації	1,45±0,07	1,87±0,10
21-й день	до нанесення завершальної аплікації	2,05±0,18	1,88±0,16
	після нанесення завершальної аплікації	1,95±0,12	1,88±0,07

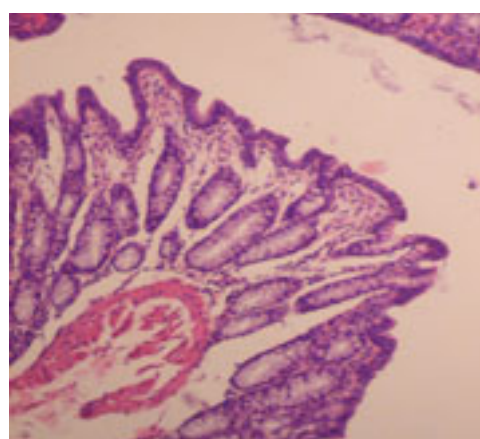
Примітка: у всіх групах тварин n=6.

Гістологічне дослідження підтвердило відсутність клінічних ознак подразнення прямої кишки. У щурів як після 1-го, так і 3-х місяців ректального введення мазі "Естан" та її основи, слизова оболонка прямої кишки зберігала незмінену гістологічну структуру. Рисунок складок керкрінгового рельєфу чіткий. Кишкові поверхневі клітини мали типову форму. У них чітко розподілялася базальна та апікальна частини. Облямівка щільна, чітка. Чисельність келихоподібних клітин достатня. Кишкові крипти чисельні та глибокі. Келихоподібні клітини в них рівномірно розподі-

лені по всій довжині. Гермінативна зона нормальна (рис. 1а). У кролів також не помічали структурних та функціональних змін в слизовій оболонці кишки після тривалого застосування мазі та її основи. Келихоподібних клітин багато як у покривному епітелію, так і у криптах, де вони рівномірно розподілялись по всій довжині. Морфологічна характеристика ентероцитів відповідала нормі, гермінативна зона крипт не змінена. Судинна та стромальна клітинна реакція, стан лімфоїдної тканини в досліді та контролі знаходилися в цілому на одному рівні (рис. 1б).



а



б

**Рис. 1.** Прямая кишка щура (а) та кроля (б) після 3-х місяців застосування мазі "Естан". Стан слизової оболонки відповідає нормі. Гематоксилін-еозин. x150

Отже, мазь "Естан" не чинить місцевоподразнювальної дії як при одноразовому, так і при тривалому застосуванні.

**ВИСНОВКИ.** В результаті проведених досліджень можна зробити такі висновки:

1. Мазь "Естан" при нашкоїрному нанесенні мурчакам у дозі 25 мг/см<sup>2</sup> не виявляє сенсїбілізуючої дії.

2. Мазь "Естан" не виявляє місцевоподразнювальної дії на слизову оболонку ока кролів при її нанесенні у кон'юнктивальний міхур у кількості 50 мг мазі, та на слизову оболонку прямої кишки при її тривалому ректальному введенні протягом 3-х місяців щурам та кролям.

3. Доцільне подальше вивчення мазі "Естан" з метою створення нового препарату місцевої дії для лікування проктологічних захворювань.

#### Література

1. Доклінічне вивчення сенсїбілізуючої дії лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. Г.М. Бутенко. – Київ, 2002. – 42 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації./ За ред. О.В. Стефанова. – Київ, 2001. – 528 с.
3. Матвієнко А.В., Степанова Л.В. Морфологічні дослідження на етапі доклїнічного вивчення лікарських засобів (Методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України). – Київ, 2001. – 20 с.
4. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-454.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому)

изучению новых фармакологических веществ: Методические рекомендации / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: "Медицина", 2005. – 832 с.

6. De Silva O. Alternative Methods to Eye Irritation: The way forward // Symposium on Alternatives to Animal Testing. – Brussels, 1999. – P. 44.

7. Fentem J.H. Skin Irritation // Symposium on Alternatives to Animal Testing. – Brussels, 1999. – P. 24-25.

8. Kimber I., Hilton J., Dearman, R.J. et al. Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory exercise // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1998. – Vol. 117. – P. 137-146.

9. Lisby S., Baadsgaard O. Mechanisms of irritant contact dermatitis // In: Textbook of contact dermatitis. – Berlin: Springer, 2001. – P. 91-110.

## ИЗУЧЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МАЗИ “ЭСТАН”

**Е.П. Бездетко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** представлены результаты изучения сенсibiliзирующего и местнораздражающего действия новой отечественной мази “Эстан”, созданной на основе экстрактов коры дуба и семян каштана конского. Учитывая показания к применению мази “Эстан” и ее физико-химические свойства, изучение сенсibiliзирующего действия проводили на модели кожных аппликаций. Местнораздражающее действие мази исследовали при ее однократном и длительном применении. Установлено, что мазь “Эстан” не оказывает сенсibiliзирующего и местнораздражающего действия.

**Ключевые слова:** токсичность, сенсibiliзирующее и местнораздражающее действие, экспериментальное изучение, мазь “Эстан”.

## STUDY OF SENSIBILIZING AND LOCALLY IRRITATING ACTION OF A NEW UKRAINIAN OINTMENT “ESTAN”

**К.Р. Bezditko**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the article presents the research results of sensibilizing and irritating action of a new ointment “Estan”. It contains extracts from oak bark and of horse-chestnut seeds. The model of skin applications was used for research of sensibilizing action. The irritating influence of ointment was explored at its non-permanent and prolonged application. The studies showed that ointment “Estan” has not sensibilizing and irritating action.

**Key words:** toxicity, sensibilizing and irritating action, experimental investigation, ointmen “Estant”.

*Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем*

УДК 615.451.1.014.24:634.511:547.98

## ДОСЛІДЖЕННЯ ІНТЕРФЕРОНІДУКУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ОТРИМАНИХ ІЗ COTINUS COGGYGRYA SCOP.

**©І.Л. Бензель, М.М. Козловський, Г.В. Крамаренко, Л.В. Бензель**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України*

**Резюме:** вивчено оптимальні умови екстракції біологічно активних речовин із листків *Cotinus coggygria Scop.* Виділено із вказаної сировини сумарні екстракти, окремі фракції та індивідуально діючі речовини по-різному стимулюють утворення інтерферону в організмі тварин, що суттєво залежить від дози застосування відповідних ліофілізованих фітосубстанцій. Найперспективнішими слід вважати субстанції SK-1, SK-7, SK-13, SK-15 і SK-19, які мають виражену інтерферонідукуючу дію і можуть бути використані для створення нових лікарських засобів для профілактики та лікування інфекційних захворювань.

**Ключові слова:** скупія звичайна, інтерферонідукуюча дія, гостра токсичність, фітосубстанція, біологічно активні речовини.

ВСТУП. Пошук і створення нових лікарських засобів рослинного походження, а також раціональне та комплексне використання сировини

дикорослих і культивованих рослин України, залишається актуальним завданням сучасної наукової та практичної фармації. Однією з таких