



О.С. Разкевич

## Дослідження протизапальних властивостей мазевої композиції Мареполіміел

Одеський національний медичний університет

**Ключові слова:** Мареполіміел, Вулнузан, гідрофільна мазь, протизапальна активність.

**Ключевые слова:** Мареполіміел, Вулнузан, гидрофильная мазь, противовоспалительная активность.

**Key words:** Marepolymyel, Vulnusan, hydrophilic ointment, anti-inflammatory activity.

Досліджено протизапальну активність гідрофільної мазевої композиції мінералів морської води Мареполіміел, що при різних експериментальних моделях запалення (карагенинова, гістамінова, серотонінова) та в умовах відтворення моделі ад'ювантного артриту у тварин за виразністю переважає референс-препарат мазь Вулнузан.

Изучена противовоспалительная активность гидрофильной мазевой композиции минералов морской воды Мареполіміел, которая при разных экспериментальных моделях воспаления (карагениновая, гистаминовая, серотониновая), а также на модели адьювантного артрита у животных по степени выраженности превосходит референс-препарат мазь Вулнузан.

It was studied the anti-inflammatory activity of hydrophilic ointment composition of marine water minerals Marepolymyel. It was detected that this ointment was more effective than reference medicine – ointment “Vulnusan” using experimental models of inflammation (karragin, histamin and serotonin) and adjuvant arthritis model.

Відомо, що лікарські препарати на основі деяких мінералів, зокрема магнію, широко застосовують у якості протизапальних засобів в бальнеології та косметології [10,11,13]. Зокрема, встановлено виразні протизапальні властивості мінералу бішофіт, що містить максимальну кількість магнію хлориду (до 95–96% в сухому залишку) [5,8,9]. У лікарській практиці стандартизований розчин бішофіту Полікатан використовують для місцевої терапії запальних захворювань слизової оболонки (риніти, синусити, тонзиліти, стоматити тощо). В Україні в бальнеологічній практиці широко застосовують розчин полтавського бішофіту [1,2]. Серед лікарських засобів мінерального походження в лікуванні хвороб шкіри активно використовують закордонні препарати на основі поморійської ропи – Полімінерол і Вулнузан (Болгарія), що характеризуються протизапальною дією, зменшують проникність кровоносних судин, стимулюють фагоцитоз, покращують регенерацію тканин, мають незначний місцевий анальгетичний ефект [4]. В Ізраїлі для лікування запальних хвороб шкіри активно використовують мазі на основі мінералів Мертвого моря. Проте в Україні, південні регіони якої надзвичайно багаті на сировинні джерела мінералів, аналогів подібних мазевих препаратів, незважаючи на відомі лікувальні властивості ропи Одеських лиманів та морської води, досі не створено.

Науковці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України» зі стандартизованого концентрату морської води отримали полімікроелементний препарат Мареполіміел, що являє собою природний комплекс метаболітів у вигляді металоорганічних сполук і солей мікроелементів, а також органічних речовин, що відіграють важливу роль в обмінних процесах організму. Ін'єкційний препарат Мареполіміел пройшов клінічну апробацію

і затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України для медичного застосування при лікуванні глаукоми, дистрофічних захворювань сітківки, туберкульозу легенів, пневмоній, церебральному атеросклерозу, хронічних запальних процесів придатків матки, професійних і вікових патологій. Мареполіміел підвищує неспецифічну резистентність організму, активно впливаючи на метаболічні й регенераторні процеси, імунологічну реактивність, має виразну фармакотерапевтичну активність при впливі на організм кисневого голодування і токсичних речовин, характеризується гепатопротекторною, противираковою, протизапальною, антиоксидантною активністю [3,7]. Наявність широкого спектра загальнометаболічної дії цього полімікроелементного препарату могло б позитивно вплинути на перебіг ранозагоювального процесу в умовах його застосування при місцевому лікуванні запальних і ранових пошкоджень шкіри різного генезу.

У 2011 році в рамках міжкафедральної НДР кафедр фармацевтичної хімії, фармакогнозії і технології ліків Одеського національного медичного університету «Створення та дослідження препаратів протизапальної і репаративної дії на основі регіональної природної сировини» на кафедрі технології ліків створено гідрофільні мазеві композиції препарату Мареполіміел з різною концентрацією мінералів. Попередніми дослідженнями встановлено, що оптимальною за біофармацевтичними параметрами є гідрофільна мазева композиція на основі ПЕГ-400 і ПЕГ 1500, що виявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з іншими гідрофільними мазевими основами [6].

### Мета роботи

Визначення порівняльної протизапальної активності оптимальної за біофармацевтичними параметрами мазевої композиції Мареполіміел і зарубіжного аналогу

(мазі Вулнузан), що досить широко застосовується у вітчизняній дерматології при лікуванні запальних хвороб шкіри різного генезу.

#### Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження виконано на 48 білих нелінійних щурах масою 180–220 г, вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP. Протизапальну дію мазевих композицій оцінювали за впливом на ексудативну фазу запалення, що викликали шляхом інтраплаттарного введення 0,1 мл таких флогогенних агентів, як каррагенін (ICN, США) (2% водний розчин), гістамін (ООО «Біохеміка», РФ) (0,1% розчин) та серотонін (ICN, США) (0,005% водний розчин). Референс-препаратом була мазь Вулнузан (Sopharma – Pharmachim, Болгарія), що являє собою стандартизовану емульсію маточного луку Поморійського озера в касторовому маслі й ланоліні [4]. Вона містить комплекс макро- і мікроелементів, а також колоїди та інші речовини органічного походження. В групі тварин, у яких набряк викликали каррагеніном, нанесення мазі Мареполіміел та препарату порівняння Вулнузан проводили 3-разово: відразу ж після введення каррагеніну, а також через 1 та 3 години протягом терміну розвитку набряку. При введенні тваринам гістаміну й серотоніну аплікацію мазей здійснювали відразу ж після введення флогогенних агентів і через 1 годину відповідно.

Величину набряку лапи щура встановлювали за допомогою спеціального приладу й вираховували за формулою:

$$D = (I/O) \times 100 - 100,$$

де D – флогестичний ефект;

O – об'єм лапи до введення флогогенного агента;

I – об'єм лапи після введення флогогенного агента.

При відтворенні каррагенінового набряку наступні вимірювання об'єму лапи здійснювали через 3 та 5 годин після введення флогогенного агента, а при

моделюванні гістамінового і серотонінового набряків подібні вимірювання проводили через 1 і 3 години.

Експериментальну оцінку впливу досліджуваних мазей на перебіг ад'ювантного артриту у щурів, який є експериментальною моделлю ревматоїдного артриту, проводили на 24 тваринах. Щурів розподілили на 3 групи (по 8 щурів у кожній): 1 група – контрольна; 2 група – дослідна, тварини якої отримували аплікації мазі Мареполіміел; 3 група – дослідна, щури якої отримували аплікації мазі Вулнузан у якості препарату порівняння. Ад'ювантний артрит викликали шляхом введення 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда підшкірно у ліву задню лапу щурів [12]. Виразність патологічного процесу оцінювали за величиною набряку задньої лапки після введення ад'юванту, який реєстрували волюметричним методом. Мазі наносили з часу відтворення ад'ювантного артриту щоденно до закінчення експерименту, а об'єм лапи реєстрували відповідно через 3, 6, 10 та 14 діб. Величину набряку вираховували за формулою:

$$D = (I/O) \times 100 - 100,$$

де D – величина набряку лапи;

O – об'єм лапки до введення ад'юванта Фрейнда;

I – об'єм лапи після введення ад'юванта Фрейнда.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерію Стьюдента.

#### Результати та їх обговорення

Встановлено, що після введення флогогенного агента каррагеніну у тварин контрольної групи спостерігали виразний набряк лапки, що зростав поступово і був максимальним через 4–5 годин спостережень. У зоні набряку фіксували ціаноз, а тварини при переміщенні, внаслідок болі, уникали наступання на зазначену лапку. Мазева композиція Мареполіміел і препарат порівняння Вулнузан з різною ефективністю пригнічували виразність ексудативної фази запального процесу. Дані щодо порівняльного впливу обох мазей на запальний процес, викликаний введенням каррагеніну, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Вплив маzewої композиції Мареполіміел і препарату порівняння Вулнузан на зміну об'єму задньої лапи щурів (в %) (n=8) при різних моделях запалення (M±m)

Тривалість спостереження (год)	Контроль	Мазь Мареполіміел	Мазь Вулнузан
Каррагенінова модель			
3	96,8±4,7	77,0±3,3 *#	88,1±3,5
5	114,5±6,6	73,2±6,0 * #	94,6±5,0 *
Гістамінова модель			
1	44,3±3,1	32,0±3,8 *	35,1±4,0*
3	34,1±3,0	22,5±3,4 *	25,9±2,8 *
Серотонінова модель			
1	82,6±4,5	63,1±3,3 *#	73,7±4,2
3	62,9±4,0	42,2±4,1 *#	51,2±2,9 *

Примітки: \* – зміни достовірні відносно до контрольної групи тварин (P<0,05); # – зміни достовірні відносно до групи тварин, які отримували Вулнузан (P<0,05).

При відтворенні гістамінової моделі запалення введення гістаміну викликало у тварин набряк, ціаноз кінцівки та біль, що підтверджувалось характерною поведінкою щурів. Максимальний набряк лапки спостерігали через 1 годину після введення флогогенного агента, він дорівнював +44,3% (P<0,05). Наведені в таблиці 1 дані свідчать, що мазева композиція Мареполіміел, як і в умовах попередньої моделі запалення, мала виражену протизапальну дію, зменшуючи набряк лапки після введення гістаміну через 1 годину на 27,7% (P<0,05), через 3 години – відповідно на 34,0% (P<0,05). Водночас, препарат порівняння Вулнузан поступався за активністю протизапальної дії і зменшував набряк лапки щурів після введення гістаміну через 1 годину на 20,7% (P<0,05), а через 3 години спостережень – на 24,0% (P<0,05).

При відтворенні серотонінової моделі запалення введення серотоніну викликало максимальний набряк лапки щурів приблизно через 1 годину. При цьому збільшення об'єму лапи становило +82,6% (P<0,05), через 3 години набряк зменшувався до +62,9% (P<0,05). У тварин, які отримували аплікації Мареполіміелу, набряк лапи через 1 годину після введення серотоніну був меншим, порівняно з контрольною групою на 21,1% (P<0,05), через 3 години – на 32,9% (P<0,05). У тварин, які отримували аплікації Вулнузану, відповідний показник через 1 годину зменшувався на 10,7% (P>0,05), а через 3 години – на 18,6% (P<0,05). Встановлено, що на моделі набряку, викликаного введенням серотоніну, мазева композиція Мареполіміел виявила протизапальну активність, яка за виразністю переважає препарат порівняння Вулнузан.

При дослідженні протизапальних властивостей мазей на моделі ад'ювантного артриту піддослідним тваринам у задню лапку вводили повний ад'ювант Фрейнда. При цьому у тварин розвивався ревматоїдний артрит, що є рівноцінною моделлю ревматоїдного артриту людини [12]. Після введення ад'юванта в групі контрольних тварин спостерігали набряк задньої лапки, що розповсюджувався на суглоб. Рухливість ураженої кінцівки різко обмежена, внаслідок болі тварини уникали пересування. Протягом перших діб після введення флогогену у тварин спостерігали в'ялість та адинамію. Як свідчать дані, наведені в таблиці 2 та на рис. 1, мазь Мареполіміел позитивно впливає на перебіг артриту у тварин, викликаного введенням ад'юванту Фрейнда. В умовах її застосування у тварин достовірно зменшувався набряк лапи. Так, через 3 доби експерименту у щурів, що отримували аплікації Мареполіміела, величина набряку лапки порівняно з контрольною групою зменшувалась на 12,7% (P>0,05), через 6 діб – на 26,0% (P<0,05), через 10 діб – на 36,8% (P<0,05), через 14 діб цей показник склав 41,5% (P<0,05) (рис. 1).

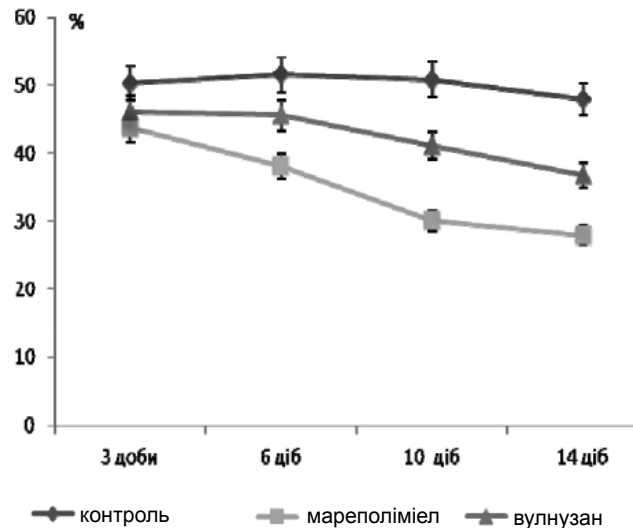


Рис. 1. Порівняльна протизапальна активність мазі Мареполіміел і Вулнузан при ад'ювантному артриті (в % збільшення відносно до об'єму лапи інтактних щурів).

Таблиця 2  
Вплив мазевої композиції Мареполіміел та препарату порівняння Вулнузан на зміни об'єму задньої лапи щурів (в %) (n=8) при ад'ювантному артриті (M±m)

Тривалість спостереження (доби)	Контроль	Мазь Мареполіміел	Мазь Вулнузан
3	50,2±3,4	43,8±3,2	46,1±4,1
6	51,5±3,3	38,1±2,8 *	45,5±3,9
10	50,8±2,6	30,1±3,1*#	41,1±3,0*
14	47,9±3,1	28,0±2,1*#	36,7±2,3*

Примітки: \* – зміни достовірні відносно до контрольної групи тварин (P<0,05); # – зміни достовірні відносно до групи тварин, які отримували Вулнузан (P<0,05).

Препарат порівняння Вулнузан за умов даної моделі патології виявив меншу активність. Зокрема у тварин, які отримували аплікації Вулнузану, зменшення набряку через 3 доби експерименту склало 8,1% (P>0,05), через 6 діб – 11,6% (P>0,05), через 10 діб – 19,1% (P<0,05), через 14 діб – 23,4% (P<0,05).

Отже, встановлено, що мазь, яка містить 50% комплексу мінералів Мареполіміел, виявила виразніший протизапальний ефект на моделі експериментального ревматоїдного артриту, порівняно з препаратом порівняння Вулнузан. В усі терміни спостережень перебігу ад'ювантного артриту протизапальна активність Мареполіміелу переважала референс-препарат в 1,5–1,9 рази.

Таблиця 3  
Порівняльний вплив мазевої композиції Мареполіміел і препарату порівняння Вулнузан на зміни об'єму задньої лапи щурів (в %) (n=8) при різних моделях запалення (M±m)

Мазева композиція	Модель набряку			
	Каррагенінова	Гістамінова	Серотонінова	Ад'ювантний артрит
Мареполіміел	-36,1*#	- 34,0*	-32,9*#	-41,5*#
Вулнузан	-17,3*	-24,0*	-18,6*	-23,4*

Узагальнені дані порівняння протизапальної активності мазевої композиції Мареполіміел і мазі Вулнузан при різних експериментальних моделях запалення наведено в таблиці 3.

#### Висновок

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок про наявність у гідрофільної мазевої композиції на основі

мінералів морської води Мареполіміелу протизапальної активності, що при різних експериментальних моделях запалення (карагенінова, гістамінова, серотонінова), а також в умовах відтворення експериментальної моделі ад'ювантного артрити у тварин за виразністю переважає референс-препарат (мазь Вулнузан).

#### Список літератури

1. Золотарьова Т.А. Функціонально-структурні зміни слизової оболонки шлунка шурів при іммобілізаційно-холодовому стресу під впливом внутрішнього призначення розчину бішофіту в умовах експерименту / Т.А. Золотарьова, Н.В. Драгомирецька, Н.О. Шевченко, Б.А. Насібуллін // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2011. – №1. – С. 12–16.
2. Казаков Ю.М. Полтавський бішофіт у практиці сімейного лікаря / Ю.М. Казаков, В.В. Єжов, Л.Д. Тондій та ін. // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. – №12. – С. 245.
3. Коновалова Н.В. Эффективность мареполимизла в комплексном лечении увеитов туберкулезной этиологии / Н.В. Коновалова // Офтальмол. журнал. – 2010. – №1. – С. 34–37.
4. Машковский М.Д. Лекарственные / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
5. Мотов А.А. Экспериментальное исследование фармакологических свойств гидрофильных мазей бишофита: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.25 «Фармакология» / А.А. Мотов. – Пятигорск, 2006. – 20 с.
6. Рожковський Я.В. Фармакотерапевтична ефективність гідрофільної мазі комплексу мінералів лиманної ропи / Рожковський Я.В., Разкевич О.С. // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10–12 жовтня 2011 р.: тези доп. – Київ, 2011. – С. 271–272.
7. Сотнікова О.П. Вплив деяких метаболітичних засобів на виразність і тривалість цитохімічних змін окремих структур зорового аналізатора / О.П. Сотнікова, Т.Ю. Іванійчук // Одеський медичний журнал. – 2011. – №3. – С. 29–33.
8. Спасов А.А. Противовоспалительное действие бишофитной мази / А.А. Спасов, Т.А. Оробинская, Л.С. Мазанова и др. // Эксперим. и клинич. Фармакология. – 2007. – №6. – С. 32–35.
9. Спасов А.А. Влияние гидрофильной мази минерала бишофит на процессы регенерации инфицированной кожной раны / А.А. Спасов, Т.А. Оробинская, Л.С. Мазанова и др. // Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – №9. – С. 26–29.
10. Сысоев Б.Б. Проблемы создания на основе минерала бишофит эффективных лекарственных форм / Б.Б. Сысоев, И.Ю. Митрофанова, Э.Ф. Степанова // Фундаментальные исследования. – 2011. – №6. – С. 218–221.
11. Чекман І.С. Мангієвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.А. Горчакова та ін. – Запоріжжя, Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. – 124 с.
12. Theisen-Popp P. Antirheumatic drug profiles evaluated in the adjuvant arthritis of rats by multiparameter analysis / P. Theisen-Popp, R. Muller-Peddinhous // Agents Actions. – 1994. – №42. – P. 50–55.
13. Yoshizawa Y. Water, salt and skin barrier of normal skin / Y. Yoshizawa // Skin research and technology. – 2003. – №9. – P. 31–33.

#### Відомості про автора:

Разкевич О.С., асистент каф. фармакогнозії ОНМУ.

#### Адреса для листування:

Разкевич Олеся Степанівна. 65114, м. Одеса, вул. Топольова, буд. 24, кв. 27.

E-mail: razkevich1984@ukr.net

Надійшла в редакцію 27.12.2011 р.