

water with lincomycin at a dose of 70 mg/kg. Duration of the experiment was 20 days. Euthanasia was performed under the thiopental anesthesia (20 mg/kg). Triglycerides (TG) and total cholesterol (TC), malondialdehyde (MDA), alkaline phosphatase (ALP), elastase, urease, lysozyme and catalase were determined in the liver homogenates. ALT activity was evaluated from the blood serum. The degree of dysbiosis by Levitsky was calculated as the ratio of the relative activities of urease and lysozyme; the antioxidant-prooxidant index API was calculated as the ratio of the catalase activity and the MDA content. The formulation "Lequin" was administered *per os* at a dose of 300 mg/kg/day, and lysozyme was administered at a dose of 30 mg/kg/day for 20 days.

Results: At NASH in the liver the content of TG, TC, MDA, the activity of AP,

elastase, urease, and the degree of dysbiosis are increased. In the blood serum the ALT activity is increased as well, while the activity of lysozyme, catalase, and API are reduced. „Lequin“ reduces the content of lipids, MDA, the urease activity, and the degree of dysbiosis in the liver, moreover it increases the activity of lysozyme, catalase, and API, thus far outperforming lysozyme.

Conclusions: At NASH in the liver there is an increase in the lipids' content, which causes the development of dysbiosis and inflammation. The drug "Lequin" has a hepatoprotective effect, surpassing conventional lysozyme in many indices.

Keywords: *nonalcoholic steatohepatitis, dysbiosis, triglycerides, cholesterol, inflammation, antidisbiotic formulations, lequin, lysozyme.*

*Впервые поступила в редакцию 10.01.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.015.16: 616-002: 615.8: 615.032

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ИБУПРОФЕНА С НИЗКОЧАСТОТНЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ

Приступа Б.В., Кравченко И.А., Снегур П.А., Лепих Я.И.

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова;
bodernet@meta.ua*

Была изучена противовоспалительная активность новых синтезированных эфиров ибупрофена при трансдермальном введении мягкой лекарственной формы с сочетанным использованием низкочастотного ультразвука. Воспалительный процесс вызывали введением растворов гистамина и трипсина в заднюю конечность экспериментальных животных. Динамику изменения воспалительного процесса определяли с помощью измерения ширины и объема пораженных конечностей.

Ключевые слова: *противовоспалительная активность, НПВС, гистамин, трипсин, эфиры ибупрофена, низкочастотный ультразвук, трансдермальное введение.*

Введение

Ультразвук давно и прочно занял свои позиции в медицине, в том числе при лечении воспалительных процессов. Его воздействие на кожу, приводящее к увеличению проницаемости является одним из важных свойств. Воздействие ультразвуком помимо повышения прони-

цаемости кожи, усиливает ее экскреторную активность, при этом увеличивает количество функционирующих сальных и потовых желез, возрастает экскреция липидов и хлоридов, изменяются окислительно-восстановительные процессы, изменяется pH кожи, увеличивается интенсивность обменных процессов, повы-

шается содержание нуклеиновых кислот, стимулируются процессы тканевого дыхания и физиологической регенерации [1]. Эффективность ультразвука зависит от состояния ткани и значительно изменяется при патологических процессах (фиброз, отёк, инфильтрация) [2, 3]. На сегодняшний день для лечебных целей в основном используется терапевтический ультразвук с частотой 800-1200 кГц. Однако для усиления проницаемости кожи целесообразно использовать низкочастотный ультразвук с частотой 10-30 кГц.

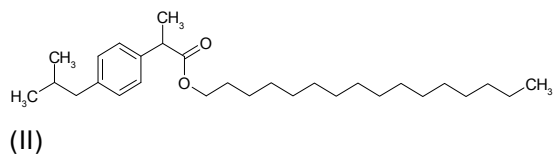
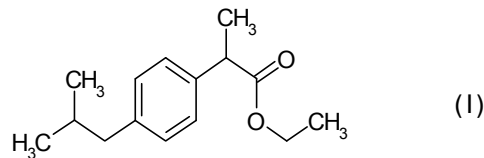
Низкочастотный ультразвук глубоко проникает в ткани, обладает выраженным бактерицидным, противоотечным, разрыхляющим и деполимеризующим действием. Значительно повышает сосудистую и эпителиальную проницаемость, обладает высокой форетической активностью [4].

Среди препаратов, использующих при воспалениях, одно из передовых мест занимают нестероидные противовоспалительные средства, к которым относится ибупрофен. Он обладает противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностью. Механизм действия заключается на ингибировании биосинтеза простагландинов E и F как на центральном так и на периферическом уровне. Препарат, содержащий вещество ибупрофен попадает к потребителю в различных лекарственных формах. Для лечения местных воспалительных процессов часто используют мазевые лекарственные формы. Оптимизация процесса лечения возможна только с помощью создания новой лекарственной формы с пролонгированным терапевтическим действием. [5].

Сочетанное использование ультразвукового воздействия и нестероидных противовоспалительных средств, в частности ибупрофена, давно привлекает внимание ученых.

С целью улучшения проникновения активного вещества в кожу и далее в поврежденные ткани, а также для увеличения продолжительности их действия,

нами были синтезированы сложные эфиры ибупрофена с алифатическими спиртами — этиловый (I) и гексадециловый (II).



А также была разработана мазь, содержащая новые эфиры ибупрофена в процентном соотношении в пересчёте на молекулу ибупрофена, в состав которой входит ПЭГ 1500: ПЭО 400: 1,2 пропиленгликоль в соотношении 4: 2: 3, которая не имеет противопоказаний к использованию.

Целью нашей работы было изучение противовоспалительного действия сочетанного использования низкочастотного ультразвука с мягкой лекарственной формой, содержащей сложные эфиры ибупрофена.

Материалы и методы исследования

Противовоспалительное действие изучалось на моделях гистаминового и трипсинового воспалений, вызванного введением 0,1 мл растворов 0,5 % трипсина и 0,1 % гистамина, под плантарный апоневроз задней конечности крыс, с дальнейшим определением изменения объема и ширины поврежденной конечности [6]. Опытный образец низкочастотного ультразвукового излучателя был разработан на физическом факультете ОНУ имени И.И.Мечникова. Исследование проводили на белых крысах-самцах, массой 180-200 г, полученных с вивария Одесского национального медицинского университета. Эксперименты проводились согласно методическим рекомендациям Государственного фармакологического центра МОЗ Украины [7] и комиссии с биоэтики ОНУ имени И.И. Мечни-

кова МОН Украины (протокол № 2 от 14 апреля 2009 г.).

Лечение проводили нанесением мази на пораженный участок кожи с последующим 10-ти минутным облучением низкочастотным ультразвуком сразу после введения флогогенного агента, а так же, через 1, 3 и 6 часов, соответственно. Определение ширины и объема задних конечностей животных проводили через каждые 30 минут на протяжении трёх часов от начала эксперимента, а также через 6 и 24 часа. Для сравнения использовали 2 группы животных, одну из которых лечили 5 % мазью ибупрофена (Долгит крем, производитель: ДОЛОРГИТ ГмБХ и Ко, Германия), а вторая не подвергалась лечению (группа контроля).

Статистические показатели вычисляли с помощью программного пакета Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что на модели гистаминового и трипсинового воспалений, которые являются короткоживущими воспалениями, четко наблюдается усиление чрезкожного проникновения сложных эфиров ибупрофена в очаг воспаления под действием низкочастотного ультразвука, что проявляется в более выраженном их противовоспалительном действии, по сравнению с действием ультразвука.

На рисунке 1 отмечено, что после введения флогогенного агента (трипсин), через 30 минут наблюдается увеличение ширины пораженной конечности на 63,5 % для контрольной группы, тогда как у группы, которую лечили гексадециловым эфиром ибупрофена (соединение 2), ширина возросла на 49 %.

Группы, где в качестве лечения использовали этиловый эфир ибупрофена (соединение 1) и мазь,

содержащую ибупрофен, ширина конечностей возросла на 59 % и 52 %, соответственно. У групп исследуемых животных, которых лечили только низкочастотным ультразвуком, ширина пораженной конечности возросла на 55 %. Через час после начала эксперимента у всех групп ширина воспалённых конечностей возросла в среднем на 63 % от начальных показателей. А у групп, где в качестве лечения использовали соединение 2 и низкочастотный ультразвук, показатели ширины конечностей, в сравнении с интактными показателями, увеличились на 52 % и 57 %, соответственно. В дальнейшем наблюдается умеренное снижение воспалительной активности для всех экспериментальных групп. Интактных показателей все группы достигли через 24 часа. Необходимо отметить, что в группе, где использовался гексадециловый эфир с последующим облучением низкочастотным ультразвуком, в сравнении с другими группами, наблюдалось более быстрое уменьшение ширины пораженных конечностей.

Показано, что подкожное введение гистамина (рис 2) в заднюю конечность животных через 30 минут спровоцировало воспалительный процесс и увеличение их ширины на 47 % у контрольной группы, а также на 24 % у группы, которую лечили мазью с ибупрофеном. В группах, где для лечения использовали соединение 1 и соединение 2, ширина конечностей возросла на 38 % и 25 %. В группе животных, которых лечили низко-

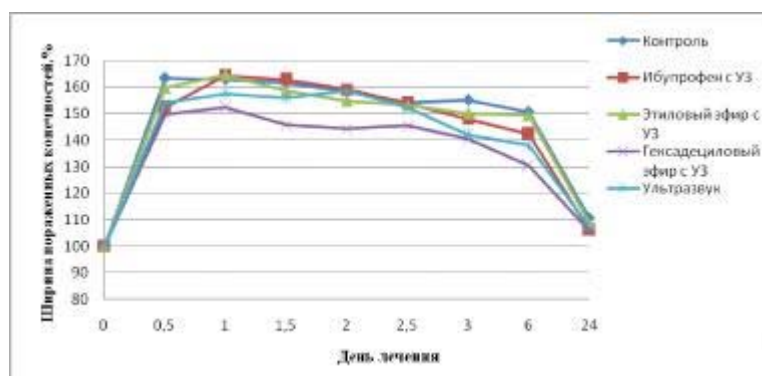


Рис 1. Динамика изменения ширины пораженных конечностей на модели трипсинового воспаления

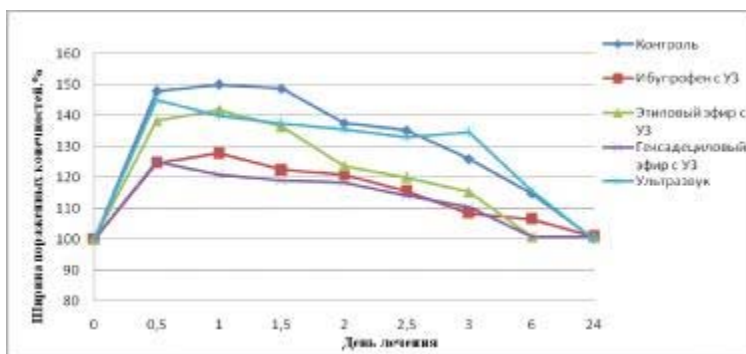


Рис 2. Динамика изменения ширины пораженных конечностей на модели гистаминового воспаления

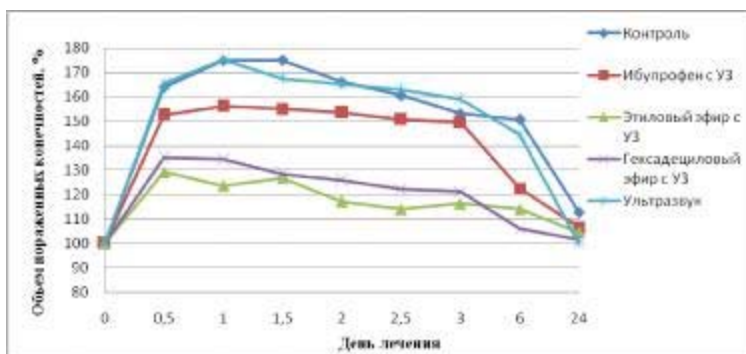


Рис 3. Динамика изменения объема пораженных конечностей на модели трипсинавого воспаления

частотным ультразвуком, наблюдалось увеличение ширины пораженных конечностей на 45 % от интактных показателей. В обоих модельных экспериментах для групп, которых лечили мазью с соединением 2, наблюдается более быстрое уменьшение показателей ширины воспалённых конечностей, в сравнении с остальными группами. Через 6 часов от начала эксперимента, показатели ширины пораженных конечностей, у групп, где в качестве лечения использовали мазь, содержащую этиловый и гексадециловый эфиры ибупрофена, достигли уровня начальных результатов, тогда как у других исследуемых групп животных, ширина конечностей вернулась к норме только через 24 часа от начала введения флогогенного агента.

Другая картина наблюдается при изучении динамики изменения объема пораженных конечностей исследуемых животных. На трипсиновой модели воспаления (рис. 3) объем пораженной конечности через 1 час после введения

флогогенного агента, в сравнении с интактными показателями, увеличился на 24 % и 35 % для групп, которых лечили соединениями 1 и 2. У группы, которую лечили 5 % мазью, содержащую ибупрофен, прирост объема составлял 56 %, по сравнению с контрольной группой, прирост которой составил 75 %.

Динамика изменения объема конечностей у группы, где для лечения использовали только низкочастотный ультразвук, не значительно отличается от динамики изменения объема у животных контрольной группы, и через час от начала эксперимента объем конечностей, также как и у контрольной группы, вырос на 75 %.

Дальнейшее исследование показало положительную тенденцию снижения объема воспалённых конечностей для групп, которых лечили соединениями 1 и 2. На протяжении эксперимента, лучшую динамику уменьшения объема пораженных конечностей показала группа животных, где в качестве лечения использовали этиловый эфир ибупрофена.

На модели гистаминового воспаления (рис 4), через 1 час после введения флогогенного агента, наблюдается резкое увеличение объема конечностей, у группы, которую лечили 5 % мазью ибупрофена на 41 %, а у контрольной группы на 40 %.

Для группы, где в качестве лечения использовали мазь с соединением 1, показатель увеличения объема составлял 28 %, а для группы, которую лечили мазью, содержащей соединение 2, увеличение составило 16 %. На протяжении эксперимента, показатели динамики изменения объема конечностей на модели гистаминового воспаления, при лечении

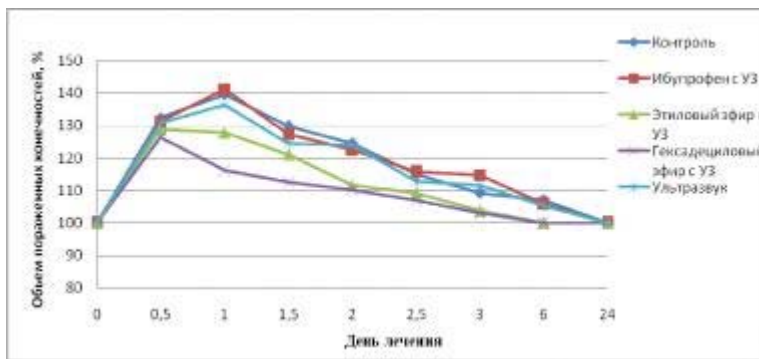


Рис 4. Динамика изменения объема пораженных конечностей на модели гистаминового воспаления

низкочастотным ультразвуком, не значительно отличались от контрольной группы и группы, которую лечили мазью с ибупрофеном.

Через 2 часа после введения гистамина, показатели объема пораженных конечностей в группах, где использовали мазь с соединениями 1 и 2, заметно сравнялись и были на тот момент примерно на 12 % выше уровня интактных показателей, а через 6 часов показатели объема конечностей для этих групп приблизились к начальным. Через 24 часа после начала эксперимента результаты всех остальных групп вернулись к интактным показателям.

Выводы

Проанализировав результаты проведенного исследования, мы пришли к выводу, что воздействие эфиров ибупрофена в сочетании с низкочастотным ультразвуком приводит к быстрому проникновению их в кожу с образованием кожного депо. Ультразвук способствует дальнейшему поступлению эфиров в пораженные ткани, что и приводит к наблюдаемой положительной динамике и уже ко второму часу эксперимента наблюдается значительное уменьшение показателей объема и ширины пораженных конечностей.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что сложные эфиры ибупрофена в сочетании с низкочастотным ультразвуком проявляют высокую противовоспалительную активность.

Литература

1. Улащик В.С., Чиркин А.А. // Ультразвуковая терапия. Минск, 1983.
2. Лещинский А.Ф., Зуза З.И. // Лечение воспалительных заболеваний. Изд-во Здоров'я, Киев, 1976
3. Чеснокова Н. П. Воспаление: этиология, патогенез, патогенетическое обоснование принципов терапии / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, О. Л. Морозова // Саратов.: СГМУ. — 2008. — С.3 — 45.
4. Морозова И.Л., Войченко Н.В., Рыжковская Е.Л., Кузнецова Т.Е., Улащик В.С. Обоснование использования низкочастотного ультразвука для ультрафонофореза хондроитина сульфата при артрите // Физиотерапия Бальнеология Реабилитация 2014., N 6., С.13-18.
5. Коваленко В.Н. Компендиум. Лекарственные препараты / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — Киев: Морион, 2005. — 100с.
6. Ravi V. Anti-Inflammatory Effect of Methanolic Extract of Solanum nigrum Linn Berries/V. Ravi, T.S.M. Saleem, S.S. Patel, J. Raamamurthy, K. Gauthaman// International Journal of Applied Research in Natural Products., June-July 2009., Vol. 2 (2)., P. 36.
7. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. — Київ: МОЗ України. Державний фармакологічний центр, 2001. — 527 с.

References

1. Ulashchik VS Chirkin AA .// Ultrasound therapy. Minsk 1983.
2. Leszczynski AF, Zuza ZI // Treatment of inflammatory diseases. Publ Health Protection, Kiev 1976
3. Chesnokov NP Inflammation: etiology, pathogenesis, treatment pathogenetic substantiation / NP principles Chesnokov, TA Newazhay, OL Morozova // Saratov .: SSMU. - 2008. - С.3 - 45.
4. Morozova IL, Voichenko NV, Ryzhkovskaya EL, Kuznetsova TE, Ulashchik VS Justification for the use of low-frequency ultrasound phonophoresis chondroitin sulfate in arthritis // Physiotherapy Balneology Rehabilitation 2014., N 6., S.13-

- 18.
5. Kovalenko VN Compendium. Medications / Edited by VN Kovalenko, AP Viktorov. - Kiev: Morion, 2005. - 100 s.
6. Ravi V. Anti-Inflammatory Effect of Methanolic Extract of Solanum nigrum Linn Berries / V. Ravi, T.S.M. Saleem, S.S. Patel, J. Raamamurthy, K. Gauthaman // International Journal of Applied Research in Natural Products., June-July 2009., Vol. 2 (2)., P. 36.
7. Stefanov O.V. Preclinical studies of medicines. Guidelines / O.V. Stefanov. - Kyiv, Ukraine Ministry of Health. State Pharmacological Centre, 2001. - 527 p.

Резюме

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ВИКОРИСТАННЯ СКЛАДНИХ ЕСТЕРІВ ІБУПРОФЕНУ З НИЗЬКОЧАСТОТНИМ УЛЬТРАЗВУКОМ

*Пристапа Б.В., Кравченко І.А.,
Снегур П.А., Лепих Я.І.*

Була вивчена протизапальна активність нових синтезованих естерів ібупрофену при трансдермальному введенні м'якої лікарської форми з поєднаним використанням низькочастотного ультразвуку. Запальний процес викликали введенням розчинів гістаміну та трипсину в задню кінцівку експериментальних тварин. Динаміку зміни запального процесу визначали за допомогою вимірювання ширини та об'єму уражених

кінцівок.

Ключові слова: протизапальна активність, НПЗЗ, гістамін, трипсин, ефіри ібупрофену, низькочастотний ультразвук, трансдермальне введення.

Summary

ANTIINFLAMMATORY ACTION COMBINED USE OF IBUPROFEN ESTERS AND LOW- FREQUENCY ULTRASOUND

*Pristupa, B.V. Kravchenko I.A. ,
Snegur P.A., Lepih Ya. I ,*

We studied the anti-inflammatory activity of newly synthesized esters of ibuprofen transdermal dosage form with a soft combine the use of low-frequency ultrasound. The inflammatory process was induced by introducing solutions of histamine and trypsin in the hind limb in experimental animals. The dynamics of change in the inflammatory process determined by measuring the width and volume of the affected limbs.

Key words: anti-inflammatory activity, NSAIDs, histamine, trypsin, ibuprofen esters, low-frequency ultrasound, transdermal delivery.

*Впервые поступила в редакцию 29.01.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

133

УДК 616-092.9:613.24/.25:613.65:612.015.11

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВІВ НЕЗБАЛАНСОВАНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Ніколаєва О.В., Павлова О.О., Сіренко В.А., Ковальцова М.В.,
Сулхдост І.О.*

*Харківський національний медичний університет, Україна
e-mail: yamarinka@ukr.net*

У вагітних щурів встановлено, що незбалансоване харчування з підвищеним (гр. 1) чи зменшеним вмістом нутрієнтів (гр. 2), а також хронічний стрес (гр. 3) призводить до перебудови морфофункціонального стану підшлункової залози, у вигляді деструктивних змін у панкреоцитах (гр. 1, 2, 3), запальних змін (гр. 2), гемодінамічних порушень (гр. 3); визиває цитокіновий дисбаланс (підвищення інтерлейкіну-12), тим самим посилює пошкодження залози у всіх тварин.

Ключові слова: харчування, стрес, цитокіни, підшлункова залоза, щури.