

УДК 616.5-001.15-085.27-073-092.9

© Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, В.В. Гринь, 2012.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬТАНА И ТИОТРИАЗОЛИНА ПРИ ДЕЙСТВИИ НА КОЖУ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, В.В. Гринь*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры (зав. – проф. Т.В. Звягинцева), г. Харьков.*

ASSESSMENT OF ALTAN'S AND THIOTRIAZOLIN'S EFFICIENCY IN ULTRAVIOLET RADIATION OF SKIN IN EXPERIMENT

T.V. Zvyagintseva, S.I. Myronchenko, V.V. Grin

SUMMARY

The article deals with the experimental study of therapeutic and preventive efficiency of altan, thiotriazoline and their combinations in skin local ultraviolet radiation on the base of interphase blood tensorheometry indices, which can be used as sensitive criteria for integral assessment of the pathological process severity.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЬТАНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ ПРИ ДІЇ НА ШКІРУ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЮВАННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, В.В. Гринь

РЕЗЮМЕ

Стаття присвячена вивченню лікувально-профілактичної ефективності альтану, тіотриазоліну, їх комбінації при локальному УФО шкіри в експерименті за показниками міжфазної тензиореометрії крові, які можливо використовувати як чутливі критерії інтегральної оцінки міри тяжкості патологічного процесу.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, альтан, тиотриазолин, межфазная тензиореометрия крови.

Ультрафиолетовый (УФ) спектр, составляя малую часть солнечного излучения (5%), оказывает значительное действие на организм и в частности на кожу как орган мишень. Избыточное ультрафиолетовое облучение (УФО) приводит к неблагоприятному влиянию на организм человека (солнечные ожоги, злокачественные новообразования кожи, фотодерматозы, фотостарение кожи) [1, 8]. Эффективность традиционных лекарственных средств, используемых для профилактики и лечения реакций кожи, вызванных действием этого излучения, низка и недостаточно патогенетически обоснована. Поэтому поиск и исследование препаратов с политропным фармакологическим действием, обладающих фотозащитным действием, остается актуальным. [1, 8, 11]. В этом плане наше внимание привлекли два отечественных препарата – альтан и тиотриазолин, имеющие широкий спектр фармакологической активности (противовоспалительное, антиоксидантное, ранозаживляющее, кардиопротекторное, гепатопротекторное действие и др.) [2, 9].

В развитии общих и местных проявлений УФО ключевым механизмом является поражение клеточных мембран, хотя методы оценки состояния последних не всегда достаточно объективны [1, 11]. В настоящее время о состоянии мембран судят по содержанию продуктов ПОЛ, не дающих

исчерпывающей информации о состоянии биомембран [7]. Более достоверными представляются данные о процессах, происходящих в мембранах. Такие данные можно получить, используя методы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и хемилюминесценции (ХЛ). Однако эти методы недостаточно чувствительны, поэтому требуют применения «спиновых ловушек» (ЭПР) или «активаторов свечения» (ХЛ) [3, 4].

Интегральную оценку степени окисленности липидов дает метод динамической межфазной тензиометрии, отражающий сложные адсорбционные процессы, протекающие на границе фаз в биологической жидкости и на клеточных мембранах. Потому даже незначительные колебания поверхностно-активных веществ (белков, липидов, продуктов липопероксидации, электролитов, гормонов и др.) вследствие повреждения клеточных мембран, сопровождающиеся изменением качественного и количественного состава сыворотки крови, влияют на поверхностное натяжение (ПН) и реологические свойства крови [6]. В настоящее время интенсивно изучается состояние ПН при различных заболеваниях [6]. Однако, при изучаемой патологии данных нет. [6].

Целью работы явилось изучение эффективности альтана и тиотриазолина при локальном ультрафиолетовом облучении в эксперименте по показателям межфазной тензиореометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 30 морских свинках-альбиносах массой 655-765 г. Ультрафиолетовую эритему вызывали облучением выбритого участка кожи УФ-лучами с помощью ртутно-кварцевой лампы (ОКН-11-М), помещенной на расстоянии 10 см от животного, в течение 2 минут (интенсивность 25,8 Вт/м², область спектра: УФ-В та УФ-С). При этом участок кожи экранировался круглой пластинкой с тремя отверстиями диаметром 6 мм. Уровень повреждающего действия УФ излучения оценивали по времени появления соответствующей эритемной реакции и по ее степени выраженности. Интенсивность эритемы изучали через 1, 2 и 4 часа после облучения в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – слабая эритема, 2 – четко выраженная эритема. Суммировали интенсивность 3-х пятен (Torrent J., 1988) [10].

Предметом исследования были препарат растительного происхождения «Альтан» (ЗАО НВЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина) и синтетический препарат «Мазь тиотриазолина 2%» (ОАО «Химфармзавод «Красная звезда», Украина).

Животные были распределены на 5 групп: интактные (1 группа); животные, подвергшиеся локальному УФО, контроль (2 группа); животные, подвергшиеся локальному УФО, с применением альтана (3 группа), мази тиотриазолина (4 группа) и при совместном применении альтана и мази тиотриазолина (5 группа). Альтан вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг, мазь тиотриазолина наносили на кожу за 1 час до облучения и через 2 часа после него [9, 10].

Кроме того, через 4 часа после облучения в сыворотке крови определяли показатели межфазной тензиометрии с использованием компьютерных тензиометров «MPT2-Lauda» (Германия) «ADSA-Toronto», (Канада): ПН при $t=0,01$ с ($\sigma_{0,01}$), $t=1$ с (σ_1) и $t=100$ с (σ_{100}), $t\infty$ (σ_∞), модуль вязкоэластичности (ϵ), время релаксации (τ) и фазовый угол (μ) [6].

Экспериментальные данные были статистически обработаны методом вариационной статистики (дисперсионный анализ (ANOVA), при сравнении выборок – методы множественных сравнений с поправкой Бонферони при уровне достоверности $p \leq 0,05$) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при местном УФО кожи морских свинок уже через 1 час после облучения эритема развивалась у 50 % животных (суммарная эритема 1,2 балла), через 2 часа – у 67 % животных суммарная эритема составляла 2,2 балла. Через 4 часа после облучения суммарная интенсивность 3-х пятен возрастает, составляя 5,7 баллов. Эритема развивалась у 100 % животных.

Защитное действие альтана характеризовалось отсутствием развития эритемы через 1 и 2 часа после облучения и выраженным уменьшением интенсивности эритемы (2,2 балла) через 4 часа на 61 % относительно животных без лечения. Мазь тиотриазолина оказывала фотопротекторное действие, полностью предупреждая развитие эритемы через 1 час после облучения и у 50 % животных (суммарная эритема 0,6 баллов) через 2 часа после него. Через 4 часа после облучения интенсивность эритемы снижалась на 56 % (суммарная эритема 2,5 балла) по сравнению с животными, лечение которым не проводилось. Наибольшая степень подавления эритемы наблюдалась при сочетанном применении альтана и мази тиотриазолина. У этих животных применение препаратов полностью предупреждало развитие гиперемии через 1 и 2 часа после облучения и у 50 % через 4 часа после него. Через 4 часа после облучения (суммарная интенсивность 3-х пятен – 1 балл) наблюдалось выраженное снижение гиперемии в сравнении с контролем (на 82 %).

Биохимические исследования крови показало, что развитие патологического процесса при локальном УФО кожи, сопровождающееся поражением клеточной мембраны, отражалось в показателях межфазной тензиометрии (табл. 1). В группе контроля у животных через 4 часа после УФО наблюдалось достоверное повышение ПН при коротких $\sigma_{0,01}$, средних σ_1 и длинных σ_{100} временах жизни поверхности, времени релаксации крови τ на 24,5 % и снижению угла наклона кривой тензиограмм λ на 37,6 % в сравнении с интактными животными (табл. 1).

Использование альтана способствовало уменьшению ПН крови одновременно в зонах коротких ($\sigma_{0,01}$), средних (σ_1) и больших (σ_{100}) времен жизни поверхности, времени релаксации крови τ на 22,4 % и увеличению угла наклона кривой λ на 33,4 % по сравнению с животными, которым лечение не проводилось (табл. 1).

Мазь тиотриазолина помимо снижения ПН при разных временах существования поверхности и времени релаксации крови τ на 29,3 % вызывала увеличение угла наклона кривых тензиограмм λ на 35 % по сравнению с животными без лечения (табл. 1). Тензиометрия и реометрия крови при сочетанном лечении альтаном и мазью тиотриазолина выявила достоверное уменьшение ПН $\sigma_{0,01}$, σ_1 и σ_{100} , времени релаксации на 35,6 % и увеличение угла наклона кривой на 39,8 % относительно группы контроля (табл. 1).

Таким образом, локальное УФО кожи вызывает эритему, максимально выраженную через 4 часа после облучения, и сопровождается достоверными изменениями большинства показателей межфазной тензиометрии крови. Применение альтана, мази

Таблица 1

Показатели межфазной тензиометрии и реометрии крови морских свинок через 4 часа после локального УФ-облучения ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели межфазной тензио-реометрии	Группа животных				
	Интактные	Без лечения (контроль)	Альтан	Мазь тиотриазолина	Альтан+мазь тиотриазолина
$\sigma_{0,01}$, мН/м	71,84±0,33	75,49±0,23 ^{##}	72,72±0,59 ^{**}	71,76±0,66 ^{**}	68,51±0,81 ^{***}
σ_1 , мН/м	65,90±0,44	68,81±0,38 ^{##}	65,61±0,82 ^{**}	64,42±0,62 ^{***}	62,01±0,67 ^{***}
σ_{100} , мН/м	55,22±0,28	58,95±0,18 ^{##}	55,43±0,80 ^{***}	55,03±0,56 ^{***}	54,33±0,68 ^{***}
σ_{∞} , мН/м	45,61±0,23	44,76±1,02	45,18±0,21	45,69±0,69	44,22±0,70
λ , мН/м ⁻¹ сек ^{1/2}	18,46±1,06	11,51±0,38 ^{###}	15,35±0,77 ^{**}	15,55±0,47 ^{**}	16,09±0,29 ^{**}
μ , мН/м ⁻¹ сек ^{1/2}	136,80±8,30	121,92±9,06	155,82±17,17	130,91±5,22	150,16±9,06
τ , сек	187,01±6,11	232,80±3,35 [#]	180,54±7,08 ^{**}	164,70±10,76 ^{***}	149,93±8,39 ^{***}
ϵ , мН/м	33,57±1,50	25,35±2,29	30,47±2,17	28,73±1,54	31,85±1,42

Примечания: 1. Достоверность различий по сравнению с интактными животными (# – $p \leq 0,05$; ## – $p \leq 0,01$; ### – $p \leq 0,001$); 2. Достоверность различий по сравнению с группой без лечения (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$).

тиотриазолина, а также их комбинация вызывает замедленное развитие эритемы, уменьшение степени ее выраженности на участках кожи, подвергшихся локальному УФО, и способствует нормализации физико-химических свойств крови.

ВЫВОДЫ

1. Локальное УФО кожи вызывает развитие эритемной реакции, сопровождающееся поражением клеточной мембраны, подтверждаемым показателями межфазной тензиореометрии (повышение ПН в зоне малых, средних и длинных времен жизни поверхности и время релаксации крови и уменьшение угла наклона кривых тензиограмм).

2. Альтан, мазь тиотриазолина и их сочетанное применение оказывают выраженное фотозащитное действие и нормализуют динамические межфазные тензиограммы, вызывая помимо снижения ПН при разных временах существования поверхности и времени релаксации крови увеличение угла наклона кривых тензиограмм.

3. Выявленные достоверные изменения показателей межфазной тензиометрии и реометрии возможно использовать в качестве чувствительных интегральных критериев диагностики местных повреждений кожи, индуцированных действием УФ излучения, для мониторинга течения процесса и эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е. Р. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С. 14-17.
2. Бибик В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Украинський медичний альманах. – 2000. – № 4. – С. 226-229.
3. Блюменфельд Л. А. Электронный парамагнитный резонанс / Л. А. Блюменфельд, А. Н. Тихонов // Соросовский Образовательный Журнал. – 1997. – № 9. – С. 91-99.
4. Владимиров Ю. А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции / Ю. А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. – 1999. – № 6. – С. 25-32.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
6. Казаков В. Н. Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике / В. Н. Казаков, А. Ф. Возианов. – Донецк: Из-во государственного медицинского Университета им. М. Горького, 2000. – 180 с.
7. Коган В. Я. Проблема анализа эндогенных

продуктов перекисного окисления липидов / В. Я. Коган, Д. М. Орлов. " М. : Итоги науки и техники, 1986. " Т. 18. " 134 с.

8. Марголина А. Фотостарение кожи – профилактика и лечение. А. Марголина // Косметика & Медицина. – 2001. – № 2. – С. 44–53.

9. Сахарова Т. С. Экспериментальне обґрунтування фармакодинаміки та механізму дії нової групи природних антиоксидантів на основі

елаготанінів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук : спец. 14.03.05 „Фармакологія” / Т. С. Сахарова. – Харків, 2008. – 33 с.

10. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна, 1998. – 189 с.

11. Pinnell S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection / S. R. Pinnell // Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 1. – P. 1–19.