

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-150-153

УДК 615.454.1:615.322:615.23:616.22/.23

*Крижна С. І., #Київська Ю. О., **Тюпка Т. І., #Козар В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГЕЛЮ «ІМБИРОЛ» НА ПОКАЗНИКИ ПОЛ ТА АОС СЛИЗОВОЇ НОСУ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАВМАТИЧНОГО РИНИТУ

*Харківська академія післядипломної освіти (м. Харків)

**Харківський медичний університет (м. Харків)

#Харківський національний фармацевтичний університет (м. Харків)

kryghna@gmail.com

Робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних формах», НДР № 0108U009174.; «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», НДР № 0114U000945, 2014-2019 рр.).

Вступ. Проблема підвищення якості лікування та профілактики запальних захворювань слизової оболонки носа – риніту є однією з актуальних в фармації. Ринітом хворіють усі вікові групи населення. Вважається, що риніт – найбільш поширене захворювання на землі. Як правило, гострий риніт має інфекційне походження і постійно реєструється при грипі та гострих респіраторних вірусних інфекціях [4]. Крім того, несвоєчасне і неправильне лікування цієї патології може викликати значні труднощі: гайморит, абсцес головного мозку, гнійний менінгоенцефаліт, тромбофлебіт сигмовидного і кавернозного синусів. Тому лікування ринітів на початкових стадіях розвитку є оптимальним умовою профілактики важких інфекційних внутрішньочерепних захворювань [2,5]. Саме тому всі методи повинні бути спрямовані на усунення збудника захворювання і підвищення імунітету. Аналіз товарної структури українського ринку назальних засобів показав, що їх асортимент формується переважно за рахунок імпортованих препаратів, які мають високі оптові ціни, крім того, більшість цих препаратів, за незначним винятком, є продуктами синтетичного походження, що містять консерванти, барвники, чим і обумовлений прояв побічної дії. Значна частина цих препаратів випускається у формі крапель або спреїв, детермінує короткочасність дії [9]. З огляду на вищевикладене доцільна розробка вітчизняного назального кошти на основі біологічно активних речовин рослинного походження в оптимальній формі – мазі, яка буде забезпечувати пролонгованість терапевтичної дії. Використання препаратів, які володіють широким спектром дії, насамперед протизапальною, антибактеріальною та ін., і мають природне походження постає на перше місце сучасної фармакотерапії [1,9]. Такі властивості притаманні ефірним оліям імбиру (має широкий спектр дії, а саме: протизапальну, зігрівальну, антисептичну; оскільки ця ефірна олія має ще й потогінну дію, вона допомагає знизити високу температуру), шавлії мускатної (має виражену бактерицидну, анагетичну, протівірусну та протизапальну дію);

майорану (має антибактеріальні, протигрибкові та антисептичні властивості при риніті, запаленні пазух носа) і чайного дерева (має протизапальну, протівірусну, ранозагоювальну та антисептичну дію) [6]. Уперше в НФаУ науково обґрунтовано склад та розроблено технологію комплексного гелю місцевої дії для лікування верхніх дихальних шляхів, зокрема ринітів, «Імбирол», що містить комплекс ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева) [6,7].

Метою нашого дослідження стало проведення одного з етапів фармакологічного дослідження гелю на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводились на моделі гострого запалення носової порожнини, викликаного їдким натрієм (тампон щурам вводили у кожную ніздрю одноразово, час експозиції становив 3 сек.) протягом 12 діб. Дана модель обрана з урахуванням її високої відтворюваності, нетривалого перебігу і відповідності характеру патології клінічній картині захворювання у людини [2]. Експериментальні групи протягом 12-ти днів поспіль лікували досліджуваним гелем та препаратом порівняння «Піносолом» [5]. В експерименті використовували 18 щурів, яких після розвитку патології (3-я доба експерименту) розподіляли на групи. Перша група – позитивний контроль (тварини, яких не лікували після розвитку патології), в другу та третю групи були відібрані тварини, яким інтраназально вводили досліджуваний препарат «Імбирол» та референтний препарат (мазь «Піносол») відповідно. За допомогою біохімічних методів аналізу в інтраназальних змивах визначали показники, які узагальнено характеризують збалансованість проокисних і антиокислювальних систем, відповідальних за стан процесу вільнорадикального окислення (СРО). Змиви носової порожнини готували наступним чином. У кожную ніздрю щури шприцом з тонкою тупою голкою заливали 3-4 рази 2 мл фізіологічного розчину, який збирали через воронку в пробірку. Пробірку зі змивами центрифугували при 3000 об / хв 10 хв., у надосадовій рідині визначали показники перекісного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) загальноприйнятими методами. У інтраназальних змивах визначали вміст тіобарбітурової кислоти (ТБК) й дієнових кон'югатів (ДК). Розрахунок концентрації ДК проводили за формулою: $C = E_{\text{проба}} / 22, 727$ (мкмоль

/ л), де С концентрація відповідного продукту ПОЛ, Е проба – оптична щільність проби, Е коефіцієнт молярної екстинкції. Стан АОС оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) і активності ферменту антиоксидантного захисту каталази (Кат). Активність Кат оцінювали за методом Корольюк з співавт [3, 10]. Екстинкції вимірювали на УФ-26 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість перекису вносили 2 мл води. Розрахунок проводили за формулою:

Активність каталази = (Аконтрольна-Адослідна) $V \cdot t \cdot C \cdot K$ (мкмоль / (хв * л), де V – об'єм внесеної проби (0,1 мл), t – час інкубації (600 с), K – коефіцієнт мілімолярної екстинкції перекису водню (22,2 Ч 103мм⁻¹см⁻¹) [8].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартних пакетів програм Excel (2007), і Statistica, v. 6,0 (StatSoft Inc., США) на персональному комп'ютері Pentium III. Визначення виду розподілу ознаки в виборці проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлкі, а рівність дисперсій розподілу ознак в групах – за допомогою критерію Левена. Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і застосовували метод Стюдента-Ньюмена-Кейлса, а в інших випадках – ранговий аналіз варіації по Крускаля-Уолліс. Відмінності між вибірки вважали статистично значущими при (p < 0,05) [7].

Результати дослідження та їх обговорення.

Попередніми дослідженнями відтворення подібної експериментальної моделі бактеріального та хімічного риніту доведено перебіг вираженого запального процесу за морфологічними ознаками та ступінь впливу дослідженого гелю «Імбирол» у порівнянні з препаратом порівняння «Піносол». Наступним етапом визначення стану ступеню активації СРО внаслідок розвитку різних видів риніту дозволить довести або спростувати антиоксидантні властивості досліджуваного гелю. Після відтворення експериментальних ринітів доведено, що показники вільнорадикальних реакцій, при яких в результаті метаболічних процесів утворюються перекисні сполуки, відбували ступінь пошкодження тканин слизової оболонки носа, що корелює з клінічним перебігом ринітів різної етіології. Ініціаторами утворення таких сполук зазвичай являються вільні радикали-молекули чи фрагменти молекул, які мають в одному із атомів кисню неспарений електрон. Активні форми кисню частіше всього представлені супероксидним і гідрооксипероксидним радикалами. Вказані радикали вступали у взаємодію між собою з утворенням перекису водню або безпосередньо окислювати органічні молекули з утворенням вільнорадикальних фрагментів молекул чи перекисних сполук. Одним із основних субстратів для вільнорадикальних реакцій є ліпіди, в результаті окислення яких утворюються гідроперекиси (дієнові кон'югати), які в послідовному метаболізуються у вторинні – малоновий дільдегід і третинні продукти перекисного окислення ліпідів – шиффові основи [3]. На противагу вільнорадикальним процесам антиоксидантна система в організмі представлена в першу чергу системою ан-

тиоксидантних ферментів: супероксиддимуазою, яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню; каталазою, яка деструктує перекиси в ліпідні гідроперекиси; глутатіонпероксидазою, що редує ліпідні гідроперекиси за рахунок окислення глутатіону; глутатіонредуктазою, яка відновлює глутатіон шляхом окислення НАДФН, останній відновлюється через цитохромний ланцюг і систему природних антиоксидантів – альфа-токоферол, аскорбінова кислота, флавоноїди [10]. Таким чином, про- і антиоксидантні системи знаходяться у стані динамічної рівноваги, що підтримується певною організацією плазмових і клітинних ліпідів, динамічною системою обміну мембранних фосfolіпідів і холестерину, що визначають ліпідний рівень окислюваності клітинних мембран. Надприродна активація вільнорадикальних процесів тягне за собою цілий каскад негативних реакцій і патологічних процесів, які лежать в основі ряду захворювань [4].

Результати вивчення стану ПОЛ та АОС у інтраназальних змивах показали, що у щурів з експериментальним ринітом відбувалася достовірно активація перекисного окиснення ліпідів у випадках як бактеріального, так і хімічного ринітів. Так, внаслідок хімічного пошкодження слизової оболонки спостерігали підвищення показників ПОЛ навіть на 12 добу у групи з контрольною патологією ТБК збільшено на 251%, ДК на 150,3%. Бактеріальний риніт призводив до збільшення показників ТБК на 247% та ДК на 140,5%. Означені параметри свідчили про розвиток виражених процесів пошкодження тканини експериментальним шляхом, p < 0,05. Одночасно спостерігали зниження системи АОЗ, про що свідчить зменшення активності каталази Кат (хімічний риніт) на 76,4%, ВГ на 73,66%; Кат (бактеріальний риніт) відповідно на 126,6%, та ВГ на 74,05% (**таблиця 1, 2**).

Проте такі порушення прооксидантно-антиоксидантного стану спостерігали виключно у групи з контрольною патологією. Застосування з лікувальною метою нового гелю «Імбирол» показало, що на 12 добу експерименту активність порушеного захисного стану тканин слизової оболонки носових шляхів значно поліпшилося. Так, параметри ТБК і ДК достовірно знизилися у обох групах, яким проводили лікування у порівнянні з контрольною патологією p < 0,05. Така позитивна динаміка спостерігалася як при хімічному, так і бактеріальному ринітах. Показники ТБК при хімічному риніті при застосуванні «Імбирол» підвищені на 12 добу експерименту на 43,9%, ДК – на 74,8% (p ≥ 0,05). При бактеріальному риніті ТБК на 37,1%, ДК – на 45,9% (p ≥ 0,05). На фоні нормалізації показників прооксидантної активності, можемо відзначити, що подібна позитивна динаміка відбулася за рахунок підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

Підвищення рівнів каталази та відновленого глутатіону при хімічному риніті відбулося на 123,4% у групі з «Імбирол» та на 91,6% у групі з «Піносол»; ВГ підвищився у групі з «Імбирол» на 166,1% та на 91,9% у групі з «Піносол». Хоча достовірної різниці у досліджених експериментальних групах не встановлено, проте, більш позитивну динаміку спостерігали у групі з новим дослідженим гелем «Імбирол», по-

Таблиця 1.

Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в інтраназальному змиві щурів з експериментальним хімічним ринітом та за умов лікування «Імбиролом», 12 день (M±m, n=10)

Показники M±m	Групи			
	I інтактні щури	II контрольна патологія (хімічний риніт)	III щури з експериментальним хімічним ринітом + «Імбирол»	IV щури з експериментальним хімічним ринітом + «Піносол»
ТБК, мкмоль/л	0,263±0,010	0,66±0,12*	0,29±0,054*/#	0,36±0,032*/#
Каталаза, мкат/л	121,84±3,95	93,09±4,81*	114,9±5,97#	105,55±7,73#
ДК, мкмоль/л	0,497±0,054	0,747±0,038*	0,559±0,044#	0,628±0,040#
ВГ, мкмоль/л	3,322±0,208#	2,447±0,104#	4,066±0,166#	3,740±0,122#

Примітки: * – p<0,05 у порівнянні з показником в групі інтактних тварин; # – p<0,05 у порівнянні з показником в групі контрольних тварин; n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2.

Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в інтраназальному змиві щурів з експериментальним бактеріальним ринітом та за умов лікування «Імбиролом», 12 день (M±m, n=10)

Показники M±m	Групи			
	I інтактні щури	II контрольна патологія (хімічний риніт)	III щури з експериментальним хімічним ринітом + «Імбирол»	IV щури з експериментальним хімічним ринітом + «Піносол»
ТБК, мкмоль/л	0,302±0,012#	0,746±0,135*	0,278±0,051#	0,343±0,031#
Каталаза, мкат/л	96,21±6,75	121,85±1,43*	105,25±5,13#	96,81±8,92#
ДК, мкмоль/л	0,444±0,048	0,624±0,022*	0,447±0,055#	0,433±0,053#
ВГ, мкмоль/л	3,048±0,101#	2,257±0,109#	3,924±0,132#	3,911±0,262#

Примітки: мкмоль/л

* – p<0,05 у порівнянні з показником в групі інтактних тварин; # – p<0,05 у порівнянні з показником в групі контрольних тварин; n – кількість тварин у групі.

казники якого на 12 добу експерименту достовірно не відрізнялися від інтактної групи використаної моделі.

АОС слизової оболонки носу при розвитку експериментальних ринітів та достовірно не відрізнялася від показників мазі «Піносол».

Таким чином, у патогенезі хімічного та бактеріального ринітів важлива роль належить активації перекисного окиснення ліпідів та зниженню антиоксидантного захисту. Застосування потужного універсального лікування «Імбирол» при експериментальному риніті сприяє нормалізації показників системи «пероксидація-антиоксидантний захист».

Висновки

1. Моделювання хімічного та бактеріального ринітів достовірно відбило порушення прооксидантно-антиоксидантної системи слизової оболонки носових ходів щурів за рахунок збільшення ТБК та ДК, та зменшення Кат та ВГ навіть на 12 добу експерименту.

2. Застосування гелю «Імбирол» протягом 9 діб достовірно відновлювало показники порушеної АОС слизової оболонки носових ходів: ТБК, ДК знизилися до рівня інтактної групи за рахунок підвищення Кат та ВГ.

3. Ефективність нового гелю «Імбирол» більш позитивну динаміку відновлення

Література

- Belenichev I.F. Antioksidanti: suchasne uyavleniya, perspektivi stvorenniya / I.F. Belenichev, S.I. Kovalenko, V.V. Dunaev // Liki. – 2006. – № 1. – S. 35-40.
- Vybor optimalnogo sredstva dlya mestnogo lecheniya faringita u detej / Yu.L. Soldatskij, E.K. Onufrieva, S.F. Gasparyan [i dr.] // Na dopomogu pediatru. – 2014. – № 1 (52). – S. 105-108.
- Korolyuk M.A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy / M.A. Korolyuk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova, V.E. Tokarev // Laboratornoe delo. – 1988. – № 1. – S. 16-19.
- Levicka S.A. Patofiziologichne znachennya khronichnix zaxvoryuvan verxnix i nizhnix dixalnih shlyaxiv v rozvitku chastix recidiviv respiratornix virusnix infekcij u ditej / S.A. Levicka, A.I. Gozhenko, V.V. Buyalo // Aktualnye problemy transportnoj mediciny. – 2014. – № 1 (35). – S. 145-148.
- Nosova Ya.V. Razrabotka metoda ekspress-diagnostiki bakterialnoj mikroflory polosti nosa / Ya.V. Nosova, X. Faruk, O.G. Avrunin // Problemi informacijnix tehnologij. – Xerson, 2013. – № 13. – S. 99-104.
- Pul-Luzan V.V. Razrabotka tehnologii gelya dlya lecheniya zabojevanij verxnix dyxatelnyx putej / V.V. Pul-Luzan, I.I. Baranova, S.A. Mamedova // Farmaciya Kazaxstana. – 2014. – № 9. – S. 50-54.
- Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv: metod. rek. / pod red. R.U. Xabrieva. – M.: Medicina, 2005. – 832 s.
- Stalnaya I.D. Metod opredeleniya dienovykh konyugatov / I.D. Stalnaya, T.G. Garishvili // Sovremennye metody v bioximii. – M.: 1977. – S. 43-44.
- All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties / I. Liakos, L. Rizzello, D.J. Scurr [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 463, № 2. – P. 137-145.
- Beutler E.D. Improved method for the determination of blood glutathione / E.D. Beutler, O. Duron, B.M. Kelly // J Lab Clin Med. – 1963. – V. 61, № 5. – P. 882-888.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГЕЛЮ «ІМБИРОЛ» НА ПОКАЗНИКИ ПОЛ ТА АОС СЛИЗОВОЇ НОСУ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАВМАТИЧНОГО РИНИТУ

Крижна С. І., Київська Ю. О., Тюпка Т. І., Козар В. В.

Резюме. Проведено один з етапів фармакологічного дослідження нового гелю «Імбирол», що містить комплекс ефірних олій. Доведено на моделі хімічного та бактеріального ринітах, що на тлі активації перекисного окиснення ліпідів та зниження антиоксидантного захисту, Імбирол проявляє виражені лікувальні антиоксидантні властивості у порівнянні з референтним препаратом «Піносол». Так, підвищення рівнів каталази та відновленого глутатіону при хімічному риніті відбулося на 123,4% у групі з «Імбирол» та на 91,6% у групі з «Піносол»; ВГ підвищився у групі з «Імбирол» на 166,1% та на 91,9% у групі з «Піносол». Ефективність нового гелю «Імбирол» має більш позитивну динаміку відновлення АОЗ слизової оболонки носу при розвитку експериментальних ринітів та достовірно не відрізняється від показників референтного препарату «Піносол».

Ключові слова: риніт, ПОЛ, АОС, слизова оболонка, гель.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕЛЯ «ИМБИРОЛ» НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОЛ И АОС СЛИЗИСТОЙ НОСА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО РИНИТА

Крыжная С. И., Киевская Ю. А., Тюпка Т. И., Козар В. В.

Резюме. Проведен один из этапов фармакологического исследования нового геля «Имбирол», содержащий комплекс эфирных масел. Доказано на модели химического и бактериального ринитов, что на фоне активации перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной защиты, «Имбирол» проявляет выраженные лечебные антиоксидантные свойства по сравнению с референтным препаратом «Пиносол». Так, повышение уровня каталазы и восстановленного глутатиона при химическом рините составило на 123,4% в группе с «Имбирол» и на 91,6% в группе с «Пиносол»; ВГ повысился в группе с «Имбирол» на 166,1% и на 91,9% в группе с «Пиносол». Эффективность нового геля «Имбирол» имеет более позитивную динамику восстановления АОЗ слизистой оболочки носа при развитии экспериментальных ринитов и достоверно не отличается от показателей референтного препарата «Пиносол».

Ключевые слова: ринит, ПОЛ, АОС, слизистая оболочка, гель.

INVESTIGATION OF THE INFLUENCES OF GEL «IMBIROL» ON THE INDICATORS OF THE LIPIDS PEROXIDATION AND AOS ENDOTHELIAL LAYER OF NOSE RAT IN THE EXPERIMENTAL TRAUMATIC RHINITIS

Kryzhna S. I., Kievskaya Yu. A., Tyupka T. I., Kozar V. V.

Abstract. One of the stages of pharmacological research of the new gel "Imbirol" containing a complex of essential oils was carried out. It has been proved that the basis of pathogenesis of chemical and bacterial rhinitis is the activation of lipid peroxidation and the reduction of antioxidant activity in injury of mucous layer of nose in experimental model. In case of application of powerful universal treatment with gel "Imbirol" in experimental rhinitis contributes to the normalization of the indicators of the system "peroxidation-antioxidant protection". "Imbirol" shows pronounced therapeutic antioxidant properties in comparison with the reference preparation "Pinosol". Thus, the increase in the level of catalase and reduced glutathione in chemical rhinitis was 123.4% in the group with "Imbirol" and 91.6% in the group with "Pinosol"; reduced glutathione increased in the group with "Imbirol" by 166.1% and by 91.9% in the group with "Pinosol". The effectiveness of the new gel "Imbirol" has a more positive dynamics of prooxidant-antioxidant system recovery of the nasal mucosa during the development of experimental rhinitis and does not differ significantly from the parameters of the reference preparation "Pinosol". The simulation of chemical and bacterial rhinitis reliably reflected the disturbance of the prooxidant-antioxidant system of the mucous membrane of the nasal passages of rats by increasing thiobarbituric acid and diene conjugates, and decreasing catalase and glutathione even at 12 days of the experiment.

Keywords: rhinitis, prooxidant-antioxidant system, mucous membrane, gel.

Рецензент – проф. Гасюк Ю. А.

Стаття надійшла 10.11.2017 року