

УДК 615.276

ВЛИЯНИЕ ЛАУРИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗИ С КАПСАИЦИНОМ

^{2*}Бойко Ю.А., ²Шандра А.А., ¹Аят М., ¹Кравченко И.А.

¹Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова,
kisimishca@yahoo.com

²Одесский национальный медицинский университет, *yuriyalex@gmail.com

Одной из важных проблем современной фармакологии является лечение острых и хронических воспалительных процессов, что осложняется однонаправленностью действия существующих противовоспалительных препаратов. В настоящий момент, большие надежды возлагаются на биоактивные вещества получаемые из природных источников, которые могут обладать новыми противовоспалительными эффектами. Цель данной работы состояла в изучении эффективности местного применения мази с активным действующим веществом растительного происхождения при остром воспалении. Для увеличения кожной проницаемости применялись специальные усилители. В качестве лекарственной формы выступала смесь капсаицина, мягкой мазевой основы и усилителя проницаемости, способного влиять как на липиды мембран рогового слоя, так и взаимодействовать на уровне раздела водной и липидной фаз. Нами показано, что все использованные усилители проницаемости повышали терапевтическую эффективность капсаицина при лечении каррагинан-индуцированного воспаления.

Ключевые слова: капсаицин, воспаление, лауриновая кислота, диметил сульфоксид.

Введение

Современное представление о воспалении включает в себя понятие двухуровневой системы, состоящей из пары тесно взаимодействующих компонентов – местного и системного [1]. При этом, системный ответ организма на воспалительный процесс, в том числе защитные факторы врожденного, базисного и приобретенного, адаптивного, иммунитета, призван оказать свое влияние на очаг воспаления и повреждающий агент, приведший к его появлению. Необходимость локального влияния на воспаленную область обуславливает поиск способов увеличения терапевтической эффективности препаратов местного действия. Для кожных мазей одним из путей повышения лечебного эффекта является использование усилителей чрезкож-

ной проницаемости [2, 3]. Это позволяет добиться увеличения скорости поступления действующего вещества из лекарственной формы, а также повысить его концентрацию в месте локализации воспаления [4]. В качестве подобных усилителей могут быть использованы жирные кислоты, в частности лауриновая кислота [5, 6] и диметилсульфоксид [7]. Механизм воздействия жирных кислот на кожную проницаемость связан с включением последних в эпителиальные мембраны рогового слоя. Это приводит к раздельным, слабо зависящим друг от друга, неспецифическим взаимодействиям между алкильными цепями и полярными головками усилителя с соответствующими по полярности структурами эпителиальной мембраны. Возникающие при этом пространственные перестройки в липидных доменах приводят к увеличе-

нию текучести эпителиальных мембран и, как следствие, к увеличению проницаемости [8, 9]. Значительное количество литературных данных, посвященных изучению влияния диметилсульфоксида на кожную проницаемость, сводится к двум основным теориям его механизма действия: увеличению содержания водной фазы в эпидермальных мембранах из-за высокой гигроскопичности усилителя и изменения в молекулярных взаимодействиях на уровне раздела водной и липидной фаз [10].

Данные вещества были выбраны в качестве усилителей кожной проницаемости при исследовании противовоспалительной эффективности мягкой лекарственной формы с капсаицином при местном воспалительном процессе.

Материалы и методы

Основу для мягкой лекарственной формы готовили путем смешения 3 частей ПЭГ-1500 (полиэтиленгликоля-1500) и 7 частей ПЭО-400 (полиэтиленоксида-400). Полученную смесь расплавляли при постоянном перемешивании. После остывания к полученной мазевой основе добавляли 0,1 % капсаицина (действующее вещество) и 10 % усилителя кожной проницаемости (лауриновая кислота или диметилсульфоксид).

Для всех исследований использовались молодые крысы-самцы массой 200-230 г, линии Вистар, находившиеся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде. Все исследования соответствовали правилам "Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях" [11] (Страсбург, 1986) и принципам Национального конгресса Украины по биоэтике (Киев, 2003 г.) [12].

Воспалительную реакцию вызывали введением 0,2 мл 0,2 % водного раствора каррагинана в мягкие ткани вентральной поверхности плюсны правой лапы. После индуцирования воспалительного процесса все животные были

разделены на 4 группы по 10 крыс в группе. Первая группа служила контрольной, вторая подвергалась лечению мазью, где в качестве усилителя кожной проницаемости использовался диметилсульфоксид (действующее вещество — капсаицин), для лечения третьей группы в качестве усилителя кожной проницаемости применялась лауриновая кислота (действующее вещество — капсаицин), четвертая группа лечилась мазью без усилителя проницаемости (действующее вещество — капсаицин).

Лечение проводили путем нанесения мази в область воспаления семикратно с интервалом 20-30 минут в течение первых 3-х часов, а далее один раз в сутки до момента исчезновения внешних симптомов воспалительного процесса.

Оценка эффективности лечения проводилась по изменению морфологических признаков воспаления – толщины и объема конечности в области поражения. Толщину конечности измеряли электронным штангенциркулем УТ-7201, фирмы УАТО (Польша), изменение объема конечности определяли с помощью цифрового плетизмометра 37140, Ugo Basile (Китай).

Измерение биохимических показателей крови – активность сывороточной холинэстеразы и общего количества серомукоидов в плазме крови осуществлялось с помощью коммерческих тест-систем для экспресс-анализа производства ТОВ НВП «Филисит-Диагностика» (Украина).

Результаты и обсуждение

Введение водного раствора каррагинана в мягкие ткани плюсны приводило к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся выраженными отеками проявлениями. Использование в качестве терапевтических агентов мазей с капсаицином оказывало заметный лечебный эффект. Данные по изменению внешних проявлений воспаления представлены на рис. 1.

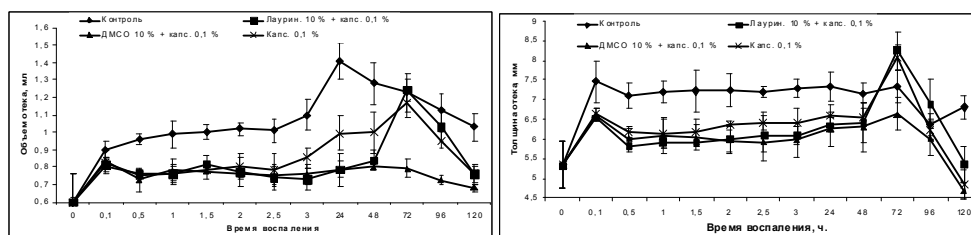


Рис. 1. Влияние мягких лекарственных форм с капсаицином и усилителями проницаемости на показатели толщины и объема конечности в области каррагинан-индуцированного воспаления у крыс

Лечения мягкими формами с капсаицином позволило добиться достоверного снижения отечных проявлений в области воспаления уже после первого нанесения мази. В дальнейшем, выраженность воспалительной реакции была значительно ниже в группах, получавших лечения мягкими формами с капсаицином, по сравнению с группой контроля. В среднем, уменьшение толщины и объема отека в опытных группах, по сравнению с контрольной, составило 30-35 %. После 5 суток лечения толщина и объем конечности в области воспаления вернулись к соответствующим показателям, которые были зафиксированы до введения флоггена. Из примененных в ходе лечения мягких лекарственных форм, наиболее эффективной оказалась мазь, где усилителем кожной проницаемости выступал диметилсульфоксид. Сходные показатели были зарегистрированы для мази с лауриновой кислотой. Мягкая лекарственная форма с капсаицином, но без усилителей проницаемости, оказалась наименее эффективной из изученных мазей.

Капсаицин относится к липофильным соединениям с $\log P = 3,6$. Одним из возможных объяснений увеличения проникновения капсаицина сквозь кожу при добавлении лауриновой кислоты, является разупорядочивание липидной упаковки мембран кератиноцитов. Нарушение структуры поверхностного слоя состоящего из гидрофильных головок облегчает доступ капсаицина во внутренние гидрофобные области. Еще более эффективным оказывается применение диме-

тилсульфоксида – оказывающего влияние на разделение фаз липиды/вода.

Наблюдаемый терапевтический эффект использованных мазей связан с десенситизацией ванилоидных рецепторов, относящихся к семейству рецепторов катионных каналов TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V1), при длительном воздействии капсаицина. Снижение реакционной способности TRPV1 сопровождается инактивацией катионных каналов капсаицин-чувствительных нервных окончаний, что приводит к уменьшению выделения медиаторов воспаления, снижению болевой реакции [13]. Кроме непосредственного взаимодействия с рецепторными структурами капсаицин, как и ряд других фитофенолов (куркумин, генистеин, ресвератрол), обладает способностью напрямую влиять на компоновку липидных мембран, изменяя поверхностные свойства, толщину слоя, и плотность упаковки. Модификации липидного матрикса ведут к изменению активности мембранных белков, в том числе – мембрано-связанных металлопротеиназ, механочувствительных ионных каналов, потенциал чувствительных калиевых и натриевых каналов [14].

Исследование изменений биохимических показателей характеризующих воспалительный процесс, позволяет оценить течение патологии и эффективность назначенного лечения. В качестве специфических биохимических маркеров воспаления были выбраны активность холинэстеразы и уровень сывороточных серомукоидов. Изменения показателей

Таблица 1

Активность холинэстеразы сыворотки крови при лечении каррагинанового воспаления у крыс, мкмоль/с·л

Группа	День после введения каррагинана					
	0	1	2	3	4	5
Контроль	29,34	24,38	17,73	9,37	11,61	12,37
Мазь с капсаицином	29,34	27,84	22,49	13,91	16,85*	21,85*
Мазь с капсаицином и лауриновой к-той.	29,34	26,76	20,64	15,14*	17,25*	24,12*
Мазь с капсаицином и диметилсульфоксидом	29,34	26,47	20,36	14,76*	16,67*	25,48*

Примечание: * — $P < 0,05$

Таблица 2

Концентрация серомукоидов сыворотки крови при лечении каррагинанового воспаления у крыс, ед. опт. пл.

Группа	День после введения каррагинана					
	0	1	2	3	4	5
Контроль	0,49	1,21	1,6	1,36	1,09	0,94
Мазь с капсаицином	0,49	1,25	1,57	1,44	1,02	0,73
Мазь с капсаицином и лауриновой к.	0,49	1,18	1,45	1,24	0,86	0,67
Мазь с капсаицином и диметилсульфоксидом	0,49	1,23	1,47	1,16	0,79*	0,61*

Примечание: * — $P < 0,05$

активности холинэстеразы приведены в табл. 1.

Снижение активности холинэстеразы наблюдалось во всех исследованных группах, самые низкие значения активности фермента приходились на третий день воспаления. В группе контроля на третий день воспаления активность холинэстеразы составляла 9,37 мкмоль/с·л, в то время как в группах лечения мазями с капсаицином активность холинэстеразы составила 15,14 и 14,76 мкмоль/с·л для мази с лауриновой кислотой и диметилсульфоксидом, соответственно. Отличия в уровнях активности для приведенных групп являются достоверными и позволяют судить о терапевтической эффективности примененных лекарственных препаратов.

Динамика изменений в концентрации сывороточных серомукоидов (табл. 2) была сходна с соответствующими показателями для холинэстеразы. Наиболее интенсивное снижение сывороточного уровня серомукоидов наблюдалось для групп, которые лечились мазями с капсаицином и усилителями проницаемости – количество серомукоидов было ~ в 1,5 ниже, чем в контрольной группе.

Изменения концентрации сывороточных серомукоидов позволяют судить об интенсивности деструктивных и репаративных процессов протекающих в зоне воспаления. Наблюдавшаяся нормализация данного параметра в группах лечения свидетельствует о благоприятном ходе патологического процесса благодаря использо-

ванной медикаментозной коррекции.

Выводы

Проведенные исследования показали эффективность капсаицина, как противовоспалительного агента, в случае каррагинан-индуцированного воспаления. Включения в состав мазей с капсаицином усилителей трансдермальной проницаемости позволяет увеличить уровень прохождения капсаицина через кожу, тем самым повысив его концентрацию в очаге воспаления, что приводит к росту терапевтической эффективности. Доказательством эффективности использованных усилителей кожной проницаемости являлось уменьшение внешних признаков воспалительного процесса и нормализация биохимических показателей в экспериментальных группах, подвергавшихся лечению препаратами с усилителями проницаемости по сравнению с группой животных, где в качестве лекарственного препарата выступала мазь с капсаицином без усилителей проницаемости.

Литература/References

1. Chereshev V.A., Cheresheva M.V. Immunological mechanisms of local inflammation // Med. Immunology. - 2006.

- Т. 13, №6. - P. 557-568 / Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления // Мед. Иммунолог. – 2006. – Т. 13, №6. – С. 557-568
2. Kravchenko IA Transdermal administration of drugs / IA Kravchenko. - Odessa: "Astroprint", 2001. - 168 p. / Кравченко И.А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов / И.А. Кравченко. – Одесса: «Астропринт», 2001. – 168 с.
 3. Kravchenko IA Physical and chemical bases enhance transdermal drug / IA Kravchenko, SA Andronati VB Larionov. - Odessa: "Astroprint", 2002. - 224 p. / Кравченко И.А. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов / И.А. Кравченко, С. А. Андронати, В.Б. Ларионов. – Одесса: «Астропринт», 2002. – 224 с.
 4. Paudel K.S., Milewski M., Swadley C.L., Brogden N.K., Ghosh p., Stinchcomb A.L. Challenge and opportunities in dermal/transdermal delivery // Ther. Deliv. – 2010. – Vol. 1, N 1. – P. 109-131
 5. Ibrahim S.A., Li S.K. Efficiency of fatty acids as chemical penetration enhancers: mechanisms and structure enhancement relationship // Pharm. Res. – 2010. – Vol. 27, N 1. – P. 115–125
 6. Yerramsetty K. M., Rachakonda V. K., Neely B. J. Effect of different enhancers on the transdermal permeation of insulin analog / / Int. J. Pharm. – 2010. – Vol. 398, N 1-2. – P. 83-92
 7. Marren K. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs. // Phys Sportsmed. – 2011. – v.39, N 3. – P. 75-82.
 8. Ibrahim S.A., Li S.K. Effects of chemical enhancers on human epidermal membrane: Structure-enhancement relationship based on maximum enhancement // Emax. J. Pharm. Sci. –2009. – Vol. 98. – P. 926–944
 9. Ibrahim S.A., Li S.K. Effects of solvent deposited enhancers on transdermal permeation and their relationship with Emax // J. Control. Release. – 2009. – Vol. 136. – P. 117–124
 10. Ozguney I.S., Karasulu H.Y., Kantarci G., et al. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations // AAPS PharmSciTech. – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. E1-E7
 11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Strasbourg, Council of Europe, 1986, № 123, 51 p.
 12. The general ethical principles of animal experimentation // Endocrinology. - 2003 - Vol 8, № 1. - P. 142-145. / Загально-етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринолог. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
 13. Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol. Re. – 1999. – Vol. 51. – P. 159-212.
 14. Ingolfsson H.I., Thankur P., Herold K., et al. Phytochemicals perturb membranes and promiscuously alter protein function // ACS Chem. Biol. – 2014. – Vol. 9. – P. 1788-1798

Summary

EFFECT OF LAURIC ACID AND DIMETHYL SULFOXIDE TO THERAPEUTIC EFFECT OF CAPSAICIN OINTMENT

Boyko Y.A., Shandra A.A., Ayat M., Kravchenko I.A.

One of the main pharmacological problems today in the treatment of chronic and acute inflammation diseases consists of the fact that anti-inflammatory drugs usually exhibit side effects. The natural products offer a great hope in the identification of bioactive lead compounds and their development into drugs for treating inflammatory diseases. Objective to determine the efficacy of topically applied ointments with plant substance for acute inflammation. To overcome the diffusional barrier property of skin, percutaneous penetration enhancers are used. Here, the non-steroidal antiinflammatory drug, capsaicin, were prepared in ointment with varying penetration enhancers. We have found that all investigated penetration enhancers increase therapeutic effect of capsaicin at the treatment of carrageenan induced inflammation.

Key words: *capsaicin, inflammation, lauric acid, dimethyl sulphoxide.*

Резюме

**ВПЛИВ ЛАУРИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА
ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДУ НА
ТЕРАПЕВТИЧНУ ДІЮ МАЗІ З
КАПСАЇЦИНОМ**

*Бойко Ю.А., Шандра А.А., Аят М.,
Кравченко І.А.*

Однією з важливих проблем сучасної фармакології є лікування гострих та хронічних запальних процесів, що ускладнюється односпрямованістю дії існуючих протизапальних препаратів. Сьогодні великі сподівання покладають на біоактивні речовини рослинних джерел походження, які можуть мати нові протизапальні властивості. Мета даної роботи полягала у вивченні ефективності місцевого використання мазі з активною речовиною рослинного походження при

гострому запаленні. Для збільшення шкіряної проникності використовувались спеціальні підсилювачі. Як лікарська форма виступала суміш капсаїцину, м'якої мазевої основи та підсилювачів проникності, що впливають як на ліпіди мембран рогового шару, так і діють на рівні розподілу водної та ліпідної фаз. Нами показано, що усі використані підсилювачі проникності збільшували терапевтичну ефективність капсаїцину при лікуванні карагінан-індукованого запалення.

Ключові слова: капсаїцин, запалення, лаурінова кислота, диметилсульфоксид.

*Впервые поступила в редакцию 20.08.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615. 32: 549. 456. 1]. 03: 616. 379 – 008. 64 – 092. 9

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИЕМА
ПРЕФОРМИРОВАННОГО СРЕДСТВА «ВЕТИСМАГ» (РАСТВОРА
БИШОФИТА) НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И
ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ЖИВОТНЫХ С АЛЛОКСАНОВЫМ
ПРЕДИАБЕТОМ**

Насибуллин Б.А., Гуца С.Г., Тихоход Л.В., Васильев А.А.

*ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской
реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины», г.
Одесса; gushchasergey@rambler.ru*

Работа проведена на 40 белых крысах с экспериментальной моделью аллоксанового предиабета, контроль – 7 интактных белых крыс. Для коррекции углеводного обмена применяли преформированное средство «ВЕТИСМАГ» (раствор бишофита с общей минерализацией 5 г/дм³). Действие «ВЕТИСМАГ» на организм животных оценивалось по изменению теста толерантности к глюкозе, активности ферментов и степени выраженности ответной реакции мочевыделительной системы. Выявлено, что «ВЕТИСМАГ» способствует нормализации углеводного обмена и снижает нагрузку на почечную функцию.

Ключевые слова: бишофит, магний, углеводный обмен, аллоксановый предиабет, почки.

Нарушения углеводного обмена являются довольно распространенной патологией среди сегодняшнего населения Земли. Наиболее тяжелой его формой признан сахарный диабет (СД) [1]. СД — синдром хронической гипергликемии, развивающейся под влиянием генети-

ческих и экзогенных факторов [2, 3, 4]. К настоящему времени на земном шаре сахарным диабетом страдают 120 млн. человек [5, 6]. В 2014 году уровень заболеваемости диабетом составил 9 % среди взрослого населения 18 лет и старше [7]. По оценкам, в 2012 году 1,5