Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ХАСАН АЛІ ДІБ ХІЖАЗІ

**УДК 616-003.9:582.739:615.454.1**

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТА СОЇ І МАЗІ ГЕКСАФЕН

**14.03.05 – фармакологія**

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2008**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

 **Актуальність теми.** У загальній структурі інфекційних захворювань одне з провідних місць займають ранові інфекції та гнійно-запальні пошкодження шкіри та слизової оболонки. Їх лікування та профілактика залишаються однією з актуальніших проблем сучасної медицини, яка пов’язана з одного боку з прогресуючою стійкістю ранової мікрофлори до існуючих антибактеріальних препаратів (Гаврік С.Ю., 1999), а з другого – різким підвищенням кількості ускладнень інфекційного походження (Ерюхин И.А., 1998). Відповідно даним медичної статистики 30-35% усіх хірургічних патологій обумовлені гнійною інфекцією, 7% з яких закінчуються летальними випадками (Насер Н.Р., 2006).

У комплексній фармакотерапії ранового процесу використовуються засоби місцевої дії у вигляді мазей, гелей, емульсій, спреїв та інш. Арсенал існуючих засобів місцевої терапії ран різного генезу, представлений на фармацевтичному ринку України, не задовольняє сучасним вимогам щодо ефективності, нешкідливості, ціни. Тому проблема лікування захворювань шкіри новими ефективними засобами для місцевої дії, які впливають на основні ланки ранового процесу залишається актуальною (Толстых М.П., 2004).

 Одним із перспективних напрямків сучасної фармакології є використання біологічно активних речовин рослинного походження які мають достатню сировинну базу (Чекман І.С., 2001). У своїй роботі для створення засобу з ранозагоювальною дією використовували соєву олію, яка вміщує у своєму складі БАР з репаративними, протизапальними та антиоксидантними властивостями. На базі соєвої олії – умовно названої ліпофільний екстракт сої (ЛЕС) була створена комбінована мазь Гексафен.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету “Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування у медичній практиці” (№ Державної реєстрації 0103U000478).

 **Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – вивчити протизапальні та репаративні властивості ліпофільного екстракту сої та експериментально обгрунтувати перспективність використання мазі Гексафен в якості ранозагоювального засобу.

 Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

1. Провести скринінгові дослідження за протизапальною дією ЛЕС, викликанні різними флогогенними факторами.
2. Вивчити вплив ЛЕС на судинну проникливість клітинної мембрани, процеси цитолізу, ПОЛ та антиоксидантного захисту у експериментальних тварин.
3. Вивчити вплив комбінованої мазі Гексафен на стан протизапального та ранового процесів на моделях опікових, трафаретних та лінійних ран, алергічного контактного дерматиту.
4. Вивчити вплив мазі Гексафен на патогенну мікрофлору, яка приймає участь у розвитку ранового процесу, в умовах in vitro та in vivo.
5. Вивчити токсикологічні властивості мазі Гексафен.

**Об’єкт дослідження.** Фармакологічна активність і токсичність ліпофільного екстракту сої та мазі Гексафен.

**Предмет дослідження.** Ліпофільний екстракт сої, комбінована мазь Гексафен.

**Методи дослідження.** При виконанні дисертаційної роботи використовували фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, мікробіологічні, клінічні та статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна.** Вперше проведений комплекс фармакологічних досліджень ліпофільного екстракту сої та комплексної мазі Гексафен. Встановлені виразні протизапальні, мембраностабілізувальні, анти-оксидантні, антицитолітичні та репаративні властивості ЛЕС. Доказано, що комбінована мазь Гексафен, до складу якої входить ЛЕС, проявляє протизапальну, ранозагоювальну, репаративну дію на різних моделях запалення і ранового ураження шкіри. Встановлено, що мазь Гексафен проявляє протимікробні властивості та за токсикологічними показниками відноситься до практично нетоксичних сполук, не має сенсибілізуючих властивостей. Наукова новизна підтверджена деклараційним патентом на корисну модель № 33923 від 25.07.2008.

**Практичне значення роботи.** Результати фармакологічних досліджень ЛЕС і нової ранозагоювальної комбінованої мазі Гексафен є фрагментом комплексних доклінічних досліджень з метою впровадження нової ранозагоювальної мазі у медичну практику.

Результати досліджень впроваджені у навчальний процес у ВНЗах ІІІ та ІV рівня акредитації: Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця на кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології, Дніпропетровській державній медичній академії на кафедрі загальної і клінічної фармації, Вінницькому національному медичному університеті ім.. М.І.Пирогова на кафедрі фармації, Харківській державній зооветеринарній академії на кафедрі фармакології і токсикології.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі біології, фізіології та анатомії НФаУ. Разом з науковим керівником визначена мета та задачі дослідження, розроблені методичні підходи до фармакологичного вивчення ЛЕС і нової ранозагоювальної мазі Гексафен. Особисто автором проведені інформаційний та патентний пошук, аналіз даних літератури, виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка даних, аналіз и систематизація отриманих результатів, зроблені відповідні виводи.

**Апробація роботи.** Основні положения дисертаційної роботи викладалися на: VI Національному з’їзді фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (28-30 вересня 2005 р., м. Харків); Міжнародній науково-практичній конференції «Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития» (1-15 жовтня 2005 р., м. Одеса); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (17-18 травня 2007 р., м. Харків); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте 2007» (1-15 червня 2007 р., м. Одеса); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (15-16 листопада 2007 р., м. Харків); Всеукраїнському Конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації», (16-19 квітня 2008 р., м. Харків).

**Публикації. За** матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових робіт: з них 4 статті у провідних фахових виданнях ВАК України, 1 патент та 6 тез доповідей.

**Об’єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 149 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів експериментальних досліджень, розділу“Аналіз і обговорення результатів досліджень”, висновків, списку літератури. Робота илюстрована таблицями. Список літератури складається з 227 найменувань, з яких 39 – іноземних авторів.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

 Об’єктами фармакологічних досліджень були олія зі шроту сої, умовно названа ліпофільний екстракт сої, та нова комбінована мазь з ранозагоювальними властивостями на основі ліпофільного екстракту сої – Гексафен.

 Ліпофільний екстракт сої (ЛЕС) був отриманий на кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В.С., який у своєму складі має насичені та ненасичені жирні кислоти (табл. 1).

 Крім того, до складу ліпідів ЛЕС входять: фосфоліпіди (1,5-2,5%), каротиноїди (1,0-3,0 мг%), токофероли (0,15-0,21%), стерини (0,19-0,30%).

 Другим об'єктом дослідження була обрана фармацевтична композиція у формі мазі Гексафен, яка розроблена на кафедрі промислової фармації під керівництвом проф. Чуєшова В.І.

## Таблиця 1

### Ліпідно-кислотний склад ЛЕС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Найменування | % | Найменування | % |
| Насичені: | Ненасичені: |
| Лаурінова | < 0,1 | Олеїнова | 25,01 |
| Мирістинова | < 0,1 | Лінолієва | 50,05 |
| Пальмітинова | 9,19 | Лінолєнова | 7,53 |
| Стеарінова | 4,97 | Ейкозенова | 0,25 |
| Арахідонова | 0,55 |  |  |
|  В с ь о г о : 16,71 |  В с ь о г о : 82,84 |

Оскільки мазь повинна забезпечити високий ступінь всмоктування лікарської субстанції, для створення мазі Гексафен використовували емуль-гелєву основу. До складу мазі Гексафен входять антимікробні засоби – гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат, тіотріозолін з антиоксидантними та репаративними властивостями і ЛЕС як стимулятор репаративних процесів у рані.

 Експериментальні дослідження виконані на 280 білих нелінійних щурах масою 180-230 г, нелінійних статтєвозрілих мишах масою 18-20 г, 18 мурчаках масою 350-550 г. Роботу з тваринами проводили відповідно до Міжнародних вимог щодо гуманного ставлення до тварин згідно вимог директиви 86/609/ЕЕС по питанням захисту тварин, а також згідно Методичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

 Протизапальну активність ЛЕС вивчали на моделях гострого ексудативного запалення, викликанного карагеніном (1% розчин), зимозаном (2% розчин) та формаліном (2% розчин) в дозі 4 мл/кг, внурішньошлунково. В якості препаратів порівняння були обрані олія обліпихи (Київський вітамінний завод) у дозі 2 мл/кг та диклофенак натрію під торговою назвою Вольтарен у дозі 8 мг/кг.

 При вивченні деяких механізмів дії враховували кількісний склад ЛЕС (насичені та ненасичені жирні кислоти). У зв’язку з цим було доцільним дослідити вплив ЛЕС на судинну проникливість, стан мембрани, процеси цитолізу, ПОЛ та антиоксидантний захист.

 Капілярозміцнювальну дію вивчали на моделі проникливості судин передньої черевної стінки щурів за методом Голікова П.П., 1964. Мембраностабілізувальну активність ЛЕС вивчали за методикою Jager F.C. (Вороніна Л.М. зі співав., 1996)

 Вплив ЛЕС на процеси цитолізу, ПОЛ та антиоксидантний захист проводили на моделі експериментального гепатиту у щурів, викликанного введенням CCl4. В якості референс-препарату використовували силібор (ФК “Здоров’я”). В умовах даної патології досліджували показники ПОЛ – ТБК-реактанти, дієнові кон’югати (ДК) та систему антиоксидантного захисту за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977) (Beutler E.D., et.al., 1963). У сироватці крові визначали активність маркерних ферментів цитолізу АлАТ, АсАТ (Камышников В.С., 2000).

 Репаративну активність з переважними альтеративними змінами вивчали на моделі УФ-еритеми на мурчаках (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

 Наступним етапом дослідження було вивчення ранозагоючої активності комбінованої мазі Гексафен, а також ЛЕС, які забезпечують антимікробний, протизапальний, знеболювальний, судиннозміцнюючий та репаративний вплив на рановий процес у другій та третій фазах. Препаратом порівняння при вивченні фармакологічної активності був обраний Вундехіл (Ейм, м. Харків) – ранозагоювальна мазь. Лікувальний ефект мазі Гексафен вивчали на моделі опікових ран (Дроговоз С.М. та інш., 1994). У якості показників використовували швидкість загоєння опіків за бальною шкалою, клінічні та біохімічні показники крові у тварин. В якості модельної патології використовували модель «лінійних різаних ран» (Кочнєв О.С., 1991, Ісаєв В.А., 1994) та модель «трафаретних ран» (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001). Стан ран оцінювали за динамікою планіметричних показників (швидкість загоєння, їх площа) за вмістом загального білка у сироватці крові біуретовим методом, активністю АлАТ та АСАТ (Камышников В.С., 2000), а також концентрацією ДНК та РНК у гомогенаті шкіряної рани (Спирин А.С., 1958).

 Оскільки мазь Гексафен рекомендується використовувати у дерматологічній практиці, а також вважаючи спроможність мазі Гексафен пригнічувати активність флогогенних медіаторів при гострому ексудативному запаленні, доцільно було б вивчити вплив Гексафена на алергічне запалення шкіри, викликане 2,4-динітрохлорбензолом (ДНХБ) за методом (Залкан П.М., Иевлева Е.А., 1965). Ступінь терапевтичного ефекту оцінювали за бальною шкалою.

Антимікробну активність мазі Гексафен вивчали на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф.. Дикого І.Л. за загальноприйнятими у мікробіології методом (ДФУ, 2001; Даценко Б.М. зі співав. 1989).

 Гостру токсичність з урахуванням середньолетальних доз при внутрішньошлунковому введенні та нашкірному нанесенні проводили за методом Пастушенко Т.В., 1978. Ступінь токсичності визначали за класифікацією Сидорова К.К., 1983. Вплив мазі Гексафен на стан слизової оболонки, індекси алергізуючої та шкіро-подразнюючої активності вивчали відповідно методичних рекомендацій (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001). Статистичну обробку результатів проведених досліджень здійснювали за методом варіативної статистики за допомогою коефіцієнтів Ст’юдента (t) та Вілкоксона-Уітні (w) (Глянц С.В., 1998). Розрахунки проводили за допомогою спеціальної програми Statistica 5,0 for Windows на ПК Pentium 2000.

# РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

 Комплекс проведених скринінгових досліджень дозволив визначити ефективну дозу ЛЕС на моделях гострого ексудативного запалення різної етіології (карагенінового, зимозанового та формалінового).

 Встановлено, що ЛЕС у дозі 4 мл/кг у мишей при внутрішньошлунковому введенні проявив виражений протизапальний ефект (рис.1).



Рис. 1. Антиексудативна активність ЛЕС на моделі карагенінового запалення у мишей

Примітка: \* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

 Порівняльний аналіз дії ЛЕС з референс-препаратами обліпиховою олією та вольтареном довів, що протизапальний ефект ЛЕС у дозі 4 мл/кг (43,6%) був декілька більшим ніж у обліпихової олії (41,5%) та поступався за антиексудативною активністю НПЗЗ вольтарену (60,5%). Таким чином, можна зробити висновок, що ЛЕС проявляє значну протизапальну дію на моделі карагенінового набряку, впливаючи на калікреїн-кінінові медіатори запалення.

 Аналіз результатів дослідження на моделі зимозанового набряку довів, що ліпофільний екстракт проявив менш виразну протизапальну дію у дозах 2 та 8 мл/кг у щурів. Найбільш виразну фармакологічну дію ЛЕС виявив у дозі 4 мл/кг на піку запалення 1-2 год. – у середньому 31% відносно контрольної патології. Аналогічна протизапальна дія була притаманна вольтарену та обліпиховій олії, у середньому пік запалення 1-2 год. (30%), (рис. 2). Отримані результати свідчать про те, що ЛЕС, який у своєму складі має великий вміст ненасичених жирних кислот, найбільше пригнічує лейкотриєнові фактори запалення та алергії у дозі 4мл/кг.



Рис. 2. Антиексудативна активність ЛЕС на моделі зимозанового набряку у щурів

Примітка: \* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

 На моделі формалінового набряку екстракт сої (ЛЕС) найбільш активно пригнічував розвиток набряку у дозі 4 мл/кг (30,65% відносно контрольної патології). Антиексудативна активність препаратів порівняння вольтарену становила 63,5%, а обліпихової олії 28,5%. Отримані дані пояснюються потужними антиоксидантними властивостями ненасичених лінолієвої та ліноленової кислот, які входять до складу ЛЕС. Внаслідок цього зменшується проникливість кровоносних судин, що призводить до інволюції набряку.

 Оскільки УФ подразнення шкіри являє собою альтеративне запалення, провідним механізмом розвитку якого є інтенсифікація процесу перекісного окиснення ліпідів (Владимиров Ю.А., 1972), наступним етапом нашого дослідження було вивчення впливу ЛЕС на стан шкіри мурчаків на фоні УФ-еритеми (рис. 3).

Рис. 3. Протизапальна активність ЛЕС на моделі УФ-еритеми

Примітка: \* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

Отримані дані вказують на виразні протизапальні та репаративні властивості ЛЕС у дозі 4 мл/кг, які не поступалися препарату порівняння обліпиховій олії (рис. 3). На 3-ю добу під впливом ЛЕС та обліпихової олії спостерігалось зниження інтенсивності пошкоджень, у порівнянні з контролем на 42% та 46% відповідно. На 5-ту добу – на 47% та 45%. На 7-му добу відбулося майже повне загоєння. У тварин контрольної групи зниження набряку спостерігалось на 3-4-ту добу, повне загоєння рани було зафіксовано на 9-10 добу. Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що у механізмі протизапальної та репаративної дії ЛЕС суттєву роль відіграють поліфенольні сполуки, насичені та ненасичені жирні кислоти, які стабілізують мембрани клітин за рахунок інгібування ПОЛ та відновлення антиоксидантного захисту організму (Скакун Н.П., 1995).

 Тому наступним етапом подальших досліджень було вивчення можливих механізмів дії вивчаємого екстракту.

 Одним з механізмів розвитку запальних реакцій є збільшення проникності судин, тому доцільним було вивчення впливу ЛЕС на судинну проникливість черевної стінки щурів, в яку вводили різні флогогени – каолін, гістамін, формалін, яєчний білок, карагенін. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що ЛЕС в дозі 4 мл/кг на фоні усіх флогогенів достовірно затримував швидкість пофарбування папул у порівнянні з контролем. Найбільш виразний результат було отримано на фоні введення формаліну 17,8 хв. (р ≤ 0,05) у порівнянні з контролем – 8-9 хв. відповідно. Таким чином, отримані результати підтверджують судиннозміцнюючу дію ЛЕС, яка сприяє зниженню набряків та чинить протизапальну дію.

 Відомо, що одним з механізмів порушення проникливості судин є порушення цілісності клітинних мембран. Виходячи з цього вивчали мембраностабілізувальну активність ЛЕС. Встановили, що ЛЕС проявляє виразну мембраностабілізувальну дію на рівні 70,3%, препарат порівняння – обліпихова олія – 77,4%. Протизапальна дія поліфенольних сполук частково пояснюється не тільки мембраностабілізувальними, капілярозміцнюючими, але й антиоксидантними властивостями (Чекман І.С., 2000). Тому вивчали антиоксидантні властивості ЛЕС, до складу якого входять рослинні антиоксиданти – ненасичені та насичені жирні кислоти, які здатні нормалізувати активність ПОЛ та відновлювати функції антиоксидантної системи (Меньшикова Е.Б. та інш., 1997). Процеси цитолізу, ПОЛ та антиоксидантного захисту вивчали у щурів в умовах ураження печінки тетрахлорметаном, який є класичним мембранотоксином.

 Показано, що антицитолітичні властивості ЛЕС та силібору у дозі 50 мг/кг свідчать про достовірне, у порівнянні з контролем, зниження концентрації продуктів ПОЛ – ДК в 1,3 і 1,2 рази відповідно та кінцевих продуктів ПОЛ ТБК-реактантів у 1,7 та 1,2 рази відповідно (табл. 2).

Під впливом ЛЕС та силібору у вивчаємих дозах спостерігалось відновлення функції антиоксидантної системи організму тварин, на що вказує достовірне зростання, у порівнянні з контролем, рівня відновленого глютатіону G-SH у 1,5 та 1,3 рази відповідно. Наведені дані підтверджують здатність ЛЕС та силібору пригнічувати процеси ПОЛ та зупиняти не тільки процеси ВРО, але й каскад цитолітичних процесів.

Таблиця 2.

### Показники системи ПОЛ-АОС у гомогенаті печінки щурів в умовах

тетрахлорметанового гепатиту

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Умови досліду |
| Інтакт | Контрольнапатологія | ЛЕС,4 мг/кг | Силібор,50 мг/кг |
| ДК, мкмоль/г | 9,81±0,71 | 13,3±0,96\* | 10,5±0,62 | 11,0±0,66 |
| ТБК-реактанти, мкмоль/г | 30,75±0,88 | 93,5±0,83\* | 56,3±1,81\*\* | 78,3±2,51\* |
| G-SH, у.о.  | 36,28±2,02 | 29,64±2,01\* | 43,1±3,03\*\* | 38,6±4,87 |

Примітка: \* – відхилення достовірно по відношенню до інтакту;

\*\* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

 Таким чином, на фоні експериментального гострого гепатиту, викликаного CCl4, ЛЕС у дозі 4 мл/кг проявляє виразну антиоксидантну, антицитолітичну та мембраностабілізувальну дію, поліпшуючи функціональну активність гепатоцитів, зменшуючи виразність цитодеструктивних процесів, гальмуючи процеси ПОЛ та відновлюючи антиоксидантний захист організму тварин.

 Наступним етапом досліджень було вивчення ранозагоювальної активності мазі Гексафен, виготовленої на основі ліпофільного екстракту сої, який виявив протизапальну, репаративну, сосудозміцнюючу, антиоксидантну та мембраностабілізуючу активності. Також до складу мазі Гексафен входить антимікробний компонент гексаметилентетрамін та знеболювальний компонент – фенілсаліцилат. Такий склад мазі дозволяє передбачити її вплив на рановий процес у ІІ та ІІІ фазах.

 Вивчення ранозагоювальної активності мазі Гексафен на моделі трафаретних ран у щурів показало, що найбільш ефективною, за показником зменшення площі ран, виявилась мазь Гексафен. Так, на 9-ту та 15-ту добу лікування маззю, площа ран була достовірно меншою, ніж у тварин, лікованих маззю Вундехіл. Швидкість загоєння ран під впливом мазі Гексафен перевищила на 9-ту добу у 2,17 рази, на 15-ту добу у 4,16 рази відповідно ці показники у тварин контрольної групи. Натомість у тварин, лікованих маззю Вундехіл, швидкість загоєння ран перевищувала показники тварин контрольної патології у 1,28 та 1,78 рази відповідно (рис.4).

Рис.4. Вплив мазей Гексафен та Вундехіл на швидкість загоєння трафаретних ран.

Примітка: \* – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, р≤0,05;ї

\*\* – відхилення достовірне по відношенню до препарату порівняння, р≤0,05

 Оскільки мазь Гексафен рекомендована у дерматологічній практиці, доцільно було б вивчити її активність на моделі контактного алергічного дерматиту. У процесі експерименту було з’ясовано, що після лікування маззю Гексафен, починаючи з 3-ї доби, спостерігали достовірне зменшення розмірів шкіряної складки, набряку та гіперемії, відносно контрольної патології. Гематологічні показники під впливом мазі Гексафен зменшувалися, а саме кількість лейкоцитів, еозинофілів та моноцитів, що свідчить про протизапальні та протиалергійні властивості мазі Гексафен. На 11-ту добу спостерігалось повне одужання тварин. Препарат порівняння – Вундехіл також виявив виражену лікувальну дію на моделі 2,4-динітрохлорбензолового дерматиту, яка характеризувалась достовірними змінами у зменшенні кількості паличкоядерних, сегментоядерних нейрофілів та моноцитів, хоча загальний рівень лейкоцитів достовірно не відрізнявся від контролю. Таким чином, мазь Гексафен виявила виразну терапевтичну дію на моделі контактного дерматиту, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом, за рахунок ЛЕС, який входить до складу мазі. За активністю мазь Гексафен перевищувала референс-мазь Вундехіл у середньому в 2 рази.

 Вивчення антимікробної активності мазі Гексафен показало, що вона діє відносно бактеріальних культур Bacillus subtilis (49,0 мм) та Staphylococcus aureus (37,0 мм).

 Однією з найголовніших характеристик лікарських засобів є, поряд з фармакологічними властивостями, їх безпечність. Отримані результати вивчення гострої токсичності при нашкірному нанесенні щурам дозволяють віднести мазь Гексафен до IV класу практично нешкідливих речовин згідно з класифікацією Сидорова К.К. (1973). Мазь Гексафен не визиває місцевоподразнюючої, алергізуючої та шкірно-подразнюючої дії.

# В ИС Н О В К И

1. Встановлена виражена протизапальна дія ЛЕС у дозі 4 мл/кг на моделях гострого карагенінового, зимозанового, формалінового запалення та на моделі ультрафіолетової еритеми у експериментальних тварин. Це обумовлено антиексудативними, антиальтеративними та репаративними властивостями, що пов’язано з інгібуванням медіаторів запалення серотоніну, гістаміну, брадикініну, простагландинів, лейкотриєнів.
2. При вивченні впливу ЛЕС на судинну проникливість та стан мембран експериментальних тварин встановлено, що ЛЕС у дозі 4 мл/кг проявляє виражену судиннозміцнюючу та мембраностабілізуючу дію. В умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів ЛЕС, проявив виражену, на рівні препарату порівняння силібору у дозі 50 мг/кг, гепатопротекторну дію, що обумовлено антицитолітичними, антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями.
3. Доказано, що мазь “Гексафен”, у склад якої входить ЛЕС, за рахунок виражених протизапальних, протиалергійних, репаративних, ранозагоювальних властивостей, виявляє виразний терапевтичний вплив на протікання ранових процесів шкіри різного етіопатогенезу (термічного, алергічного, опікового, різаного, рваного), і перевищує за силою терапевтичної дії препарат порівняння мазь Вундехіл у середньому у 2 рази.
4. Встановлена виражена антимікробна активність мазі “Гексафен” в умовах in vitro по відношенню до аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Мазь Гексафен проявляє високу активність, по відношенню до Staphylococcus aureus та Bacillus subtilis.
5. Нова комбінована ранозагоювальна мазь “Гексафен” є практично нетоксичною, не виявляє місцевоподразнюючої, алергізуючої та шкірорезорбтивної дії.
6. За результатами дослідження мазь “Гексафен”, яка проявляє ранозагоювальну та репаративну властивості, може бути рекомендована для подальшого дослідження, з метою використання у медичній практиці, для лікування ранового процесу різного етіопатогенезу у ІІ та ІІІ фазах.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Вивчення репаративної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу / Ю.М.Кобець, В.І. Чуєшов, Л.М.Малоштан, Хіжазі Хасан / Вісник фармації. – 2008. – № 2 (54). – С. 67-69. (Особистий внесок: аналіз даних літератури, участь у проведенні експерименту, аналізі отриманих даних).
2. Вивчення протизапальної активності ліпофільного комплексу на основі насіння сої / Р.Ф.Єрьоменко, Л.М.Малоштан, Хасан Хіжазі, І.Г.Левашова / Вісник фармації. – 2006. – № 2 (46). – С. 68-70. (Особистий внесок: проведення експерименту, підготовка статті).
3. Hijasi H., Malochtan L.N., Eremenko R.F / Utilisation complexe des composants de soja dants la pratique terapeutique / Pharma-sante. – 2007. – № 5. – Р. 25-28. (Особистий внесок: аналіз даних літератури, участь у проведенні експерименту, аналізі отриманих даних, підготовка статті).
4. Хасан Хіжазі, Малоштан Л.М., Єрьоменко Р.Ф. Дослідження антиоксидантної та антицитолітичної активностей ліпофільного екстракту сої / Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 5 (44). – С. 130-132. (Особистий внесок: проведення експерименту, підготовка статті).
5. Хіжазі Хасан, Малоштан Л.М. Дослідження протизапальної дії мазі «Гексафен» на моделі дерматиту у мурчаків, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом // Сьогодення та майбутнє фармації: матеріали Всеукр. Конгресу. 16-19 квітня 2008 р., м. Харків, – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 411.
6. Хіжазі Хасан, Мудрик І.М., Малоштан Л.М. Мембраностабілізуюча здатність ліпофільного екстракту сої // Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте 2007: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 1-15 червня 2007 р., м. Одеса – О.: Вид-во Черноморье, 2007. – Т. 15. – С. 69-70.
7. Хіжазі Хасан, Мудрик І.М., Малоштан Л.М. Ліпофільний екстракт сої – перспективна БАР рослинного походження // Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 1-15 жовтня 2005 р.; м. Одеса. – О.: Вид-во Черноморье, 2005 р. – Т. 1. – С. 45-46.
8. Хижази Хасан, Мудрик І.М., Малоштан Л.М. Антиексудативна здатність фітопрепаратів сої та евкаліпту // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Нац. з’їзду фармац. України; 28-30 вересня 2005 р., м. Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 572.
9. Хіжазі Хасан, Мудрик І.М., Малоштан Л.М. Вивчення антиоксидантної активності ліпофільного екстракту сої // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 17-18 травня 2007 р.; м. Харків – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 208-209.
10. Хасан Хіжазі, Кобець Ю.М. Дослідження токсичного впливу комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу при шкірно-резорбтивному застосуванні // Клінічна фармація в Україні: матеріали VII Всеукр. наук.-практ. конф. з мінор. участю 15-16 листопада 2007 р, м. Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 176-177.
11. Пат. 33923 Україна, МПК А61 К 9/06 А61 К 31/13. Фармацевтична композиція у формі мазі для лікування ранового процесу у другій та третій фазах / Ю.М.Кобець, В.І.Чуєшов, Л.М.Малоштан, Хіджазі Алі Діб Хасан, Н.І.Філімонова (Україна). – № u 2007 11368; Заявл. 15.10.2007; Опубл. 25.07.2008, Бюл. №14 – 6 с. (Особистий внесок: приймав участь у патентному пошуку, в підготовці опису до патенту експериментальні дослідження).

# Анотація

 **Хасан Алі Діб Хіжазі.** **“Експериментальне фармакологічне дослідження ліпофільного екстракту сої і мазі Гексафен”. – Рукопис.**

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за фахом – 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.

 Дисертація присвячена фармакологічному вивченню ліпофільного екстракту з сої (ЛЕС) та мазі Гексафен, розробленої на основі ЛЕС.

 Встановлена виразна протизапальна дія ЛЕС на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового запалення. Доведено, що ЛЕС у дозі 4 мг/кг виявив судиннозміцнюючу, мембраностабілізувальну та антиоксидантну дію. Експериментально доведено, що мазь Гексафен, до складу якої входить ЛЕС, чинить значний терапевтичний вплив на стан ранових процесів шкіри різного генезу (термічного, алергічного, опікового, різаного та інш.) та перевершує за виразністю терапевтичний ефект препарату порівняння мазь Вундехіл у середньому у 2 рази.

 Нова комбінована мазь Гексафен за результатами токсикологічних досліджень є відносно нетоксичною, не виявляє місцево-подразнюючої, алергізуючої та шкірорезорбтивної дії.

 Ключові слова:Ліпофільний екстракт сої, протизапальна, антиоксидантна, мембраностабілізуюча активність, мазь Гексафен, ранозагоювальна, репаративна дія.

 **Хасан Али Диб Хижази.** **“Экспериментальное фармакологическое исследование липофильного экстракта сои и мази Гексафен”. – Рукопись.**

 Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

 Диссертационная работа содержит материалы по экспериментальному изучению липофильного экстракта сои (ЛЭС) и мази Гексафен, в состав которой входит ЛЭС.

 При изучении липофильного экстракта установлено выраженное противовоспалительное действие в дозе 4 мл/кг на моделях острого каррагенинового, зимозанового и формалинового воспаления, которое связано с угнетением медиаторов простагландиновой и лейкотриеновой систем.

 У экспериментальных животных установлено сосудосуживающее и мембраностабилизирующее действие ЛЭС. В условиях острого тетрахлорме-танового гепатита ЛЭС проявил выраженное антицитолитическое, антиоксидантное и гепатопротекторное действие на уровне силибора в дозе 4 мл/кг.

 Мазь Гексафен проявила терапевтический эффект в условиях раневых процессов кожи различного генеза (термического, аллергического, ожогового, резаного), провосходящий по силе терапевтический эффект препарата сравнения мази Вундехил в среднем в 2 раза.

 Установлена выраженная антимикробная активность мази Гексафен в условиях in vitro по отношению к аэробным и анаэробным микроорганизмам. Наиболее высокую активность мазь проявила в отношении Staphylococcus aureus и Bacillus subtilis.

 Новая комбинированная ранозаживляющая мазь Гексафен является практически нетоксичной, не проявляет местнораздражающего, аллергического и кожно-резорбтивного действия.

 По результатам исследования мазь Гексафен, проявляющая ранозаживющие и репаративные свойства, может быть рекомендована для дальнейшего изучения с целью применения в медицинской практике для лечения раневого процесса различного этиогенеза во II и III фазе.

Ключевые слова: Липофильный экстракт сои, противовоспалительная, антиоксидантная, мембраностабилизирующая активность, мазь Гексафен, ранозаживляющее, репаративное действия.

**Hassan Ali Dib Hijazi. Pharmaceutical experimental study for Lipophilic of Soya extract and GEXAFAN ointment. – Hand written.**

Dissertation is for scientific candidate of pharmaceutical sciences in specialty 14.03.05 – Pharmacology. – National Pharmacological University, Kharkov, 2008.

This dissertation contains materials in experimental study for Lipophilic of Soya extract “LSE” and GEXAFAN ointment which contain “LSE”.

During the severe inflammation caused by Karagenine, Zimozan and Formaline, “LSE” with a doze of 4 ml/kg, showed strong anti-inflammatory effect, which lowered the mediators of the prostaglandine and the Leukotrien systems.

Further, “LSE” on experimental laboratory animals, shows vessels contracting and membrane stabilization effects. While during the test of severe Tetrachlormetane Hepatitis, “LSE” shows also anti oxidant, hepatic protection and anti cytolysis effects in comparison of SILIBOR with 50 mg/kg.

As to the GEXAFAN ointment, it shows its therapeutic effect on any skin wounds (allergic, burn, cut) by two times the therapeutic effect of VUNDEKHIL ointment.

The new combined GEXAFAN wound heeling ointment, shows also in testing, that it is non toxic and does not show any local rashes, allergic and skin absorption effects.

Key words: Lipophilic of Soya extract, anti-inflammatory, antioxidant membrane stabilization effects, Gexafan ointment, reparation, wound heeling effects.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>