

УДК 616-001.4:547.728.2001.5

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-14>

Я. В. Рожковський <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>
 С. І. Богату <https://orcid.org/0000-0002-7979-8232>
 Б. В. Приступа <https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>
 П. Б. Антоненко <https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>

ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ І РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ НА МОДЕЛЯХ АСЕПТИЧНОЇ ПЛОЩИННОЇ І ЛІНІЙНОЇ РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-001.4:547.728.2001.5

Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа, П. Б. Антоненко
 ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ І РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ НА МОДЕЛЯХ АСЕПТИЧНОЇ ПЛОЩИННОЇ І ЛІНІЙНОЇ РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Стаття присвячена визначенню ранозагоювальної та репаративної дії мазі з екстрактом якірців сланких у разі експериментальних ранових ушкоджень шкіри у щурів. У досліджах на моделях асептичної площинної та лінійної різаної рани у щурів підтверджена виразна ранозагоювальна і репаративна активність мазі на основі екстракту якірців сланких. Встановлена здатність мазі на основі якірців сланких у 1,5–2 рази скорочувати термін загоєння асептичної площинної рани шкіри у щурів і показано, що за виразністю ранозагоювальної дії в усі терміни експерименту досліджувана мазь не поступається перед препаратом порівняння – мазь метилурацилова. На моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри у щурів мазь на основі екстракту якірців сланких перевершує за репаративною активністю мазь метилурацилову. Встановлена лікувальна дія мазі на основі екстракту якірців сланких відкриває перспективи створення на її основі нового препарату для лікування ранових процесів шкіри.

Ключові слова: мазь з екстрактом якірців сланких, мазь метилурацилова, ранозагоювальна дія, репаративна дія.

UDC 616-001.4:547.728.2001.5

Ya. V. Rozhkovskiy, S. I. Bohatu, B. V. Prystupa, P. B. Antonenko
 STUDY OF THE WOUND-HEALING AND REPARATIVE EFFECT OF AN OINTMENT BASED ON THE EXTRACT OF *TRIBULUS TERRESTRIS* L. ON MODELS OF ASEPTIC FLAT AND LINEAR CUT WOUNDS IN RATS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

One of the promising ways to improve wound healing is the creation and wider introduction into clinical practice of natural ointments with pronounced anti-inflammatory and reparative properties, which are able to provide a complex therapeutic effect on treating skin wounds.

The aim of the study is to determine the wound-healing and reparative effect of ointment with *Tribulus terrestris* L. extract in experimental wound damage to the skin in rats.

Materials and methods. In experiments on 80 non-linear white rats of both sexes, it was analyzed the comparative wound-healing and reparative effect of an ointment based on the extract of *Tribulus terrestris* L., which was created at the Department of General and Clinical Pharmacology and Pharmacognosy of the Odesa National Medical University, and the comparison drug – methyluracil ointment. The comparative wound-healing effect of ointments was studied on the model of an aseptic planar skin wound in rats and evaluated by the planimetric method. The reparative effect of ointments was studied on a model of an aseptic linear incised skin wound and evaluated by the strength of the scar formed during wound healing in rats using the wound tensiometry method. Treatment was carried out by daily one-time application of ointments to the wound surface using an open method.

Results. The property of an ointment based on the extract of *Tribulus terrestris* L. to shorten the healing time of an aseptic planar skin wound in rats by 1.5–2.0 times was established. In addition, it was shown that in terms of the expressiveness of the wound-healing effect in all terms of the experiment, the ointment under study is not inferior to the comparison drug – methyluracil ointment. In the model of aseptic linear incised skin wound in rats, ointment based on *Tribulus terrestris* L. extract is superior to methyluracil ointment in terms of reparative activity. The established therapeutic effect of the ointment based on the extract of *Tribulus terrestris* L. opens up prospects for creating a new ointment based on it for the effective treatment of wound processes of the skin of various genesis.

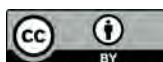
Key words: ointment with *Tribulus terrestris* L. extract, methyluracil ointment, wound healing effect, reparative effect.

Підвищення ефективності лікування запальних процесів і ранових ушкоджень шкіри залишається важливим завданням сучасної фармакології і в умовах сьогодення набуває особливої актуальності. Одним з перспективних шляхів у вирішенні цього питання

є створення та більш широке впровадження в клінічну практику мазей природного походження з виразними протизапальними, репаративними властивостями і водночас відсутністю токсичного впливу на організм. Перш за все це стосується ефективних і безпечних мазевих препаратів на основі лікарської рослинної сировини, яка містить БАР з широким спектром фармакологічної активності: протизапальної, антимікробної, репаративної, імуномодуючої тощо, яка здатна забезпечити комплексний лікувальний вплив на перебіг

© Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ранового процесу шкіри [1–4]. Однією з перспективних вітчизняних рослин, поширених на теренах Північного Причорномор'я, є якірці сланкі (*Tribulus terrestris L.*). До складу лікарської рослинної сировини (ЛРС) якірців сланких входять у значній кількості поліфенольні сполуки, фітостероли, стероїдні сапоніни, комплекс макро– і мікроелементів з потенційними протизапальними, антиоксидантними та антимікробними властивостями [5–7]. Наявність широкого спектра загально-метаболическої дії у діючих речовин *Tribulus terrestris L.* могло б позитивним чином вплинути на перебіг ранозагоювального процесу в умовах застосування фітозасобів на основі цієї сировини у разі місцевого лікування запальних і ранових пошкоджень шкіри різного генезу. Серед наявних показань у фітозасобів, представлених на фармацевтичному ринку України, до складу яких входить сировина якірців сланких, головними є ерекційна дисфункція, деякі ендокринні форми безпліддя, клімактеричний синдром, порушення жирового балансу. Проте у закордонній літературі описана їхня здатність посилювати репаративні процеси і прискорювати загоєння трофічних виразок шкіри [8; 9].

Метою подальших досліджень було визначення ранозагоювальної та репаративної дії мазі якірців сланких у разі експериментальних ранових ушкоджень шкіри у щурів.

Матеріали і методи дослідження. На кафедрі загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії ОНМедУ в рамках науково-дослідної роботи «Створення та дослідження препаратів протизапальної і репаративної дії на основі регіональної природної сировини» створений і стандартизований густий екстракт обмолоченої від плодів трави якірців сланких та на основі ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 розроблений найоптимальніший за своїми біофармацевтичними параметрами мазевий препарат, який проявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з екстрактом якірців сланких на інших гідрофільних мазевих основах [10; 11].

Дослідження проводили на 80 нелінійних білих щурах обох статей масою 220–240 г, розділених на групи по 10 тварин у кожній, вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно із санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP.

Ранозагоювальну дію мазей вивчали на моделі асептичної площинної рани шкіри у щурів і оцінювали за динамікою зміни площі ранової поверхні, яку визначали планіметричним методом [12]. Стандартні асептичні площинні дермотомні рани розміром 20x20 мм (400 мм²) моделювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба. Динаміку ранового процесу оцінювали за такими клінічними показниками, як: термін появи грануляції, крайова епітелізація, повна епітелізація. Лікування проводили шляхом щоденного одноразового нанесення мазей на ранову поверхню починаючи з першого дня після відтворення асептичної рани і до повного закриття ранового дефекту. Ступінь лікувальної дії оцінювали на 7, 14, 21 та 28 добу експерименту за динамікою площі рани та за терміном її повного загоєння.

Репаративну дію мазей досліджували на моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри і оцінювали за міцністю рубця, що утворюється у разі загоєння ран у щурів, використовуючи метод ранотензіометрії [13]. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба робили розтини довжиною 50 мм на відстані 10 мм один від одного, накладали вузлуваті шовкові шви та обробляли рану 5% спиртовим розчином йоду.

Лікування ран починали відразу ж після виходу тварин з наркозу шляхом щоденного одноразового нанесення мазей на ранову поверхню відкритим методом. Щури I групи лікування не отримували і слугували контролем; тварини II групи протягом лікування отримували мазь з екстрактом якірців сланких; у III групі лікування проводили препаратом порівняння – «Мазь метилурацилова» (ЗАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна). На 7 і 14 добу досліду щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Вирізували ділянки шкіри з повним захопленням рани, оперовану ділянку брали по всій довжині та глибині операційного рубця, розрізали на стрічки шириною 5 мм. Репаративну активність розраховували за формулою:

$$PA = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k) \times 100\%}{\Delta M_k}$$

де PA – репаративна активність, (%); ΔM_d – навантаження, у разі якого розривається шов у дослідній групі, ΔM_k – навантаження, у разі якого розривається шов у контрольній групі.

Усі експерименти проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 249 від 01.03.2012 «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Отримані дані були статистично оброблені за допомогою Microsoft Excel і пакета програм Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Визначали нормальність розподілу, використовуючи критерій W Шапіро-Воліса. У разі нормального розподілу варіантів використовували дисперсійний аналіз ANOVA. Отримані дані виражали у форматі $M \pm m$. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що на другу добу досліду у тварин, які отримували лікування, рани були сухі, а краї рани трохи набрякли. У нелікованих тварин набряк був більш виразним. Починаючи з третьої доби досліду в усіх групах тварин площа рани починала зменшуватися. Проте у тварин контрольної групи без лікування процес загоєння відбувався значно повільніше, ніж у щурів дослідних груп. Через 21 добу експерименту у тварин контрольної групи повне загоєння спостерігалось у 1 тварини, через 28 діб – у 7 тварин. У 2 тварин контрольної групи на 28-у добу площа ранової поверхні зменшувалась на 95,9%, однак рана повністю не загоїлась. Водночас повне загоєння площинних ран шкіри на фоні лікування маззю, що містить густий екстракт

якірців сланких, у 6 тварин мало місце вже на 14-ій добі експерименту, а через 21 добу повне загоєння спостерігалось у всіх тварин цієї групи (табл. 1).

Динаміка загоєння рани на фоні застосування мазі метилурацилової була подібною до динаміки планіметричних показників рани тварин, які лікувались маззю на основі екстракту якірців сланких: на 7-у добу площа дермотомної рани щурів у середньому зменшувалась на 51,4%, через 14 діб – відповідно на 84,8%. При цьому у 6 з 10 тварин рана загоювалась повністю, а повне загоєння рани у всіх тварин цієї групи нами фіксувалось на 21-ій добі спостережень.

Таким чином, результати проведених дослідів показали, що мазь на основі екстракту якірців сланких спричиняє антиальтеративну і ранозагоювальну дію на площинні асептичні рани шкіри у щурів. За виразністю антиальтеративної дії, яка оцінювалась за показником повного закриття ранового дефекту, ця мазь у 1,5–2 рази скорочує термін епітелізації рани порівняно з контрольною групою, не поступаючись за ранозагоювальною активністю перед препаратом порівняння – маззю метилурациловою (рис. 1).

Результати дослідження порівняльної ранозагоювальної дії мазевих препаратів на моделі асептичної лінійної різаної рани у щурів виявили, що більш повноцінне загоєння відбувалось у тварин, яких лікували маззю з екстрактом якірців сланких. У тварин цієї групи міцність післяопераційного рубця через 7 діб спостережень збільшувалась порівняно з показником нелікованої групи на 89,1% (P<0,05), а через 14 діб – відповідно на 76,0% (P<0,05).

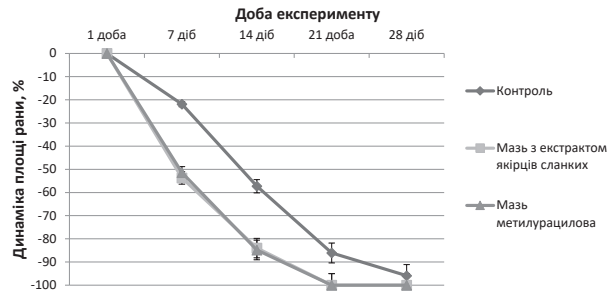


Рис. 1. Порівняльний вплив мазі на основі екстракту якірців сланких та мазі метилурацилової на динаміку площі асептичної рани шкіри щурів, (M ± m) (n=10)

Репаративна активність засобу порівняння мазі метилурацилової за таких умов виявилась достовірно нижчою. Під впливом цього фітозасобу на 7-у та 14-у добу експерименту міцність рубця за даними ранотензіометрії зростала стосовно показників контрольної групи лише на 49,4% та 41,8% (P<0,05) (табл. 2).

Отже, нами встановлено, що за показником репаративної активності, яка вимірювалась через 7 і 14 діб після відтворення лінійної різаної рани у щурів і оцінювалась за даними ранотензіометрії, мазь з екстрактом якірців сланких у зазначені терміни відповідно у 1,80 рази (P<0,05) та 1,82 рази (P<0,05) переважає препарат порівняння – мазь метилурациловою.

Отже, встановлена виразна ранозагоювальна та репаративна дія мазі на основі екстракту якірців слан-

Таблиця 1

Порівняльний вплив мазі з екстрактом якірців сланких і мазі метилурацилової на динаміку площі асептичної рани шкіри щурів, (M ± m) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)		Мазь з екстрактом якірців сланких		Мазь метилурацилової	
	S, мм ²	Динаміка (%)	S, мм ²	Динаміка (%)	S, мм ²	Динаміка (%)
Початковий рівень	400		400		400	
7	312,2 ± 22,3	-21,9	185,0 ± 13,9*	-53,7	194,5 ± 12,8*	-51,4
14	170,8 ± 20,0	-57,3	64,0 ± 6,0* (6)	-84,0	60,9 ± 8,1* (6)	-84,8
21	55,7 ± 6,7 (1)	-86,1	Рани загоїлись		Рани загоїлись	
28	16,4 ± 3,0 (7)	-95,9				

Примітка: * – зміни достовірні стосовно контрольної групи тварин (P<0,05); у дужках позначено кількість тварин з повним загоєнням рани.

Таблиця 2

Порівняльний вплив мазі з екстрактом якірців сланких і мазі метилурацилової на міцність рубця неінфікованої рани шкіри у щурів, (M ± m) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)	Мазь з екстрактом якірців сланких		Мазь метилурацилової	
		Показник ранотензіометрії, г	Репаративна активність, %	Показник ранотензіометрії, г	Репаративна активність, %
7	180,8 ± 9,4	342,0 ± 14,0*	89,1	270,2 ± 18,6*	49,4
14	401,2 ± 23,6	706,1 ± 37,1*	76,0	568,8 ± 24,2*	41,8

Примітка: * – зміни достовірні стосовно контрольної групи тварин (P<0,05).

ких відкриває перспективи подальших доклінічних і клінічних досліджень з метою створення на її основі нового мазевого препарату для ефективного лікування ранових процесів шкіри різного генезу.

Таким чином, результати проведеної роботи дають підстави зробити такі висновки:

1. Мазь на основі екстракту якріців сланких володіє досить виразною ранозагоювальною і репаративною активністю.

2. Мазь на основі екстракту якріців сланких у 1,5–2 рази скорочує термін загоєння асептичної площинної рани шкіри у щурів і за виразністю ранозагоювальної дії всі терміни експерименту не поступається перед маззю метилурациловою.

3. На моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри у щурів мазь на основі екстракту якріців сланких перевершує за репаративною активністю мазь метилурациловою.

ЛІТЕРАТУРА

- Larionov VB, Tsisak AO, Eberle LV, Bieniet SS. Adaptogenic effect of gels with *Cetraria islandica* L. extract on regenerative properties of skin in a model of thermal burn. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2022; 16(4): 240–247. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.33250/16.04.240>.
- Koshova OIu, Myrhorod VS, Bashura OH, Bobro SH, Yeromin OP. Farmakolohichne doslidzhennia kombinovanoho heliu na osnovi ekstraktiv likarskykh roslyn dlia likuvannia dermatoziv. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2021; (3): 57–63. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12438>.
- Maloshtan LM, Zehkhdani EA, Shakina LA. Effect of ointment containing dry licorice root extract on phagocytic activity of blood granulocytic neutrophils in mice with experimental dermatitis. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2017; (4): 44–47. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.71204>.
- Maliuhina OO, Smoilovska HP, Bielenichev IF, Mazulin OV, Khortetska TV. Wound healing activity of the lipophilic extract of *Tagetes erecta* L. *Zaporozhye medical journal*. 2019; (2): 253–257. Available from: <http://znmj.zsmu.edu.ua/article/view/161510>.
- Zhu W, Du Y, Meng H, Dong Y, Li L. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. *Chem Cent J*. 2017; 11(1): 60. doi: 10.1186/s13065-017-0289-x.
- Ștefănescu R, Tero-Vescan A, Negroiu A, Aurică E, Vari CE. A Comprehensive Review of the Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Properties of *Tribulus terrestris* L. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 752. doi: 10.3390/biom10050752.
- Tian C, Chang Y, Zhang Z, et al. Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from *Tribulus terrestris* L. leaves. *Heliyon*. 2019; 5(8): e02234. Published 2019 Aug 22. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02234.
- Khalid A, Nadeem T, Khan MA, Ali Q, Zubair M. *In vitro* evaluation of immunomodulatory, anti-diabetic, and anti-cancer molecular mechanisms of *Tribulus terrestris* extracts. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 22478. doi: 10.1038/s41598-022-26742-6. PMID: 36577761; PMCID: PMC9797551.
- Ghildiyal S, Gautam MK, Joshi VK, Goel RK. Wound healing and antimicrobial activity of two classical formulations of *Laghupanchamula* in rats. *J Ayurveda Integr Med*. 2015; 6(4): 241–7. doi: 10.4103/0975-9476.157952. PMID: 26834423; PMCID: PMC4719484.
- Burda NYe, Klyvniak BM, Zhuravel IO.; National Pharmaceutical University. Medical agents with anti-inflammatory action: pat. 110212 UA. 2016 December 26. 18. 3 p. (in Ukrainian).
- Klyvniak BM. Pharmacognostic study of *Tribulus terrestris* L. (dissertation). Odesa: Odesa National Medical University; 2017. 139 p. (in Ukrainian).
- Yakovlieva LV, Tkachova OV, Butko YaO, Larianovska YuB. Experimental study of new drugs for local treatment of wounds. Guidelines. Kharkiv: NfaU; 2013. 52 p. (in Ukrainian).
- Stefanov OV. Preclinical research of medicines: method. recommendations. Kyiv: Avitsena; 2001. 528 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 21.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування svetabogatu.sb@gmail.com