

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра фармакології та технології ліків

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: **«Хіміко-технологічні особливості компонентного складу
лікарських форм для оптимізації фармакотерапії
експериментальних опіків»**

« Chemical-technological features of the component composition of dosage forms
for optimization of pharmacotherapy of experimental burns»

Виконала: студентка денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Кузнецова Тетяна Вікторівна

Керівник: к. б. н., доц. Кобернік А.О. _____
(підпис)

Рецензент: д.б.н., снс. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ____ від ____ 20__ р.

Завідувач кафедри
_____ д.мед. н., проф. Грицук О.І.
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії
протокол № ____ від « ____ » _____ 20__ р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Голова екзаменаційної комісії
_____ д. х. н., проф. Марцинко О.Е.
(підпис)

Одеса – 2021

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі фармакології та технології ліків факультету хімії та фармації Одеського національного університету (ОНУ) імені І.І. Мечникова МОН України.

Робота присвячена дослідженню біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини – *Cetraria islandica*, розробці лікарської форми та встановленню оптимальної схеми лікування експериментальних опіків на термічній моделі.

Було здійснено кількісний та якісний аналіз лікарської рослинної сировини - слоєвища ісландського моху та розроблено лікарські форми на його основі.

Було досліджено протиопікову активність та здатність прискорювати процес регенерації пошкоджених тканин за допомогою підібраної схеми лікування з використанням лікарських форм на основі природних полісахаридів. Показано, що використання природних полісахаридів значно прискорює відшарування первинного опікового струпу, що сприяє значному прискоренню процесу регенерації ранової поверхні шкіри дослідних тварин.

Кваліфікаційна робота магістра викладена на 53 сторінках друкованого тексту та містить: 7 таблиць; 4 рисунки; використано 49 літературних джерел.

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Загальна характеристика опіків та методів їх лікування	8
1.2. Класифікація опіків.....	9
1.3. Етіологія та патогенетичні основи ураження організму при опіковому ураженні шкірних покривів.	16
1.4. Застосування лікарських засобів рослинного походження в лікуванні опіків.....	19
1.5. Перспективи використання рослинних полісахаридів в якості лікарських і лікувально - профілактичних засобів.....	20
1.6. Загальна характеристика та використання цетрарії ісландської з лікувальною метою	21
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1. Матеріали.....	25
2.2. Методи дослідження.....	26
2.2.1. Методика кількісного визначення полісахаридів в лікарській рослинній сировині.....	26
2.2.2. Методика визначення суми екстрактивних речовин	27
2.2.3. Дослідження вмісту поліфенольних сполук в екстрактах методом Фоліна-Чокальтео.....	27
2.2.4. Методика приготування зразків гелю.....	30
2.2.5. Методика вивчення протиопікових властивостей.....	31
2.2.6. Статистична обробка результатів експерименту.....	32
2.3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	35
2.3.1. Фітохімічний аналіз досліджуваної рослинної сировини	35
2.3.2. Обґрунтування складу досліджуваних зразків гелю.....	37
2.3.3. Вивчення протиопікових властивостей досліджуваних зразків гелю	39

	4
УЗАГАЛЬНЕННЯ	45
ВИСНОВКИ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІС - інтоксикаційний синдром

ОХ – опікова хвороба

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

СРС – суха рослинна сировина

ПФС – поліфенольні сполуки

АОА – антиоксидантна активність

ВСТУП

Опікова рана – це руйнівна травма з системними наслідками, що виникає під час контакту шкіри з хімічними речовинами (кислоти, луги, солі важких металів тощо), електричним струмом, деякими лікарськими засобами (ЛЗ), а також при дії високої температури, сонячних і рентгенівських променів. Незважаючи на те, що рівень виживання після опіків зростає, проблема їх лікування залишається актуальною в сучасній медицині та фармації. Оскільки показники захворюваності та смертності від опіків усе ще значні, дослідження зі створення нових засобів і розробка їх технологій сприяють підвищенню показників одужання пацієнтів [1, 2, 3].

Опікові травми викликають в організмі потерпілих глибокі системні зміни, значні якісні та кількісні зміни метаболічних процесів відбуваються відразу після опіку [4]. Опіки є одним з широко поширених травматичних уражень шкіри. У структурі загального травматизму вони займають третє місце серед травм мирного часу [5]. Ендогенна інтоксикація і пов'язане з нею зниження неспецифічної резистентності організму викликають значні морфофункціональні зміни органів і тканин при термічному опіку. Ці порушення продовжуються аж до повного загоєння опікових поверхонь [6].

В даний час продовжує зростати інтерес до лікарських рослин і препаратів на їх основі, які мають досить виражений вплив на біологічні процеси організму при мінімальних побічних токсичних ефектах. В даний час затребувані зовнішні лікарські засоби, що містять в якості діючих речовин екстракти з рослинної сировини. Практичний досвід показує, що такі препарати виявляються ефективнішими, їм властива пролонгована і різнобічна фармакологічна дія [7].

Активно вивчаються слоєвища цетрарії ісландської, а зокрема їх полісахариди, як перспективні джерела лікарських і лікувально-профілактичних засобів [8].

Метою роботи було дослідження біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини – *Cetraria islandica*, розробка лікарської форми та встановлення оптимальної схеми лікування експериментальних опіків на термічній моделі.

Для досягнення мети роботи необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Визначити вміст полісахаридів у водному екстракті слоєвища, та встановити вміст екстрактивних речовин та суми поліфенольних сполук у водно-спиртовому екстракті.

2. Розробити склад досліджуваних зразків лікарських форм на основі екстрактів ісландського моху

3. Встановити протеолітичну активність деяких ферментів за умови їх включення в гель на основі природних полісахаридів з екстрактів *Cetraria islandica*.

4. Дослідити рівень протиопікової активності при використанні розроблених лікарських форм для лікування термічних уражень шкіри.

5. Оптимізувати схему лікування експериментального термічного опіку з обґрунтуванням доцільності введення в неї різних лікарських компонентів на різних стадіях лікування.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено визначення вмісту полісахаридів у водному екстракті слоєвища, що складає 51%, а також встановлено вміст екстрактивних речовин та суми поліфенольних сполук у водно-спиртовому екстракті, їх показники склали 16,6 % та 17,4 мг/г сировини, відповідно.

2. Було оптимізовано склад досліджуваних зразків лікарських форм, шляхом використання об'єднаних водного та спиртово-водного екстрактів після відгону розчинника в останньому (зразок 1), а також за рахунок додаткового введення до складу ферменту трипсину (зразок 2).

3. Встановлено, що включення трипсину в гель на основі природних полісахаридів з екстрактів *Cetraria islandica* практично не знижує його протеолітичної активності.

4. Показано, що використання зразку №2 (лікарська форма з трипсином) сприяє швидкому (на 3 добу) відшаруванню первинного струпа, що, в свою чергу, значно прискорює процес регенерації ранової поверхні шкіри.

5. Встановлено, що на 23-у добу досліді площа опіку зменшилася для груп, яких лікували зразком №1 та №2 приблизно на 80%, і в абсолютних показниках складала 48 і 52 мм², відповідно, проти аналогічних показників контролю – зниження на 55% та площа ураження на кінець досліді 192 мм², відповідно.

6. Доведено, що оптимізація лікування на ранній стадії термічного опіку полягає в обов'язковому введенні до складу гелю протеолітичного ферменту, оскільки використання зразку №2 сприяє швидкому (на 3 добу) відшаруванню первинного струпа, що значно прискорює процес регенерації ранової поверхні шкіри. Надалі ж присутність ферменту не впливає на перебіг процесу загоєння

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Burn wound: Pathophysiology and its management by herbal plants / D. Kaushik, S. Kamboj, P. Kaushik et al. // Chron Young Sci. – 2013. – Vol. 4. – Is. 2. – P. 86–93.
2. Epidemiological study of pediatric burns at a tertiary care centre in South India / R.S. Powar, B.M. Sudhir, M.D. Prabhu et al. // Int J Community Med Public Health. – 2016. – Vol. 3. – P. 1242–1246.
3. Herndon D.N. Chapter 4: Prevention of burn injuries [Електронний ресурс] / D.N. Herndon // Total Burn Care. – 4th ed. – New York : Saunders Elsevier, 2012. – Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9781437727869>
4. Козинец Г.П. Ожоговая интоксикация / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский [и др.] // Патогенез, клиника, принципы лечения.– К.: Феникс, 2004.– С. 272.
5. Муразян Р.И. Экстренная помощь при ожогах / Р.И. Муразян, Н.Р. Панченков. – Москва. : Медицина, 2003. – 127 с.
6. Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский, СПб.: СпецЛит, 2000.– 480 с.
7. Попова О.И. Полисахариды омелы белой / Д. А Муравьева // Фармация. – 1990. – № 3. – С. 41 – 44.
8. Криштанова М.А. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно–профилактических средств / Н.А. Криштанова, М.Ю. Сафонова, В.Ц. Болотова, Е.Д. Павлова, Е.И. Саканян // Весник ВГУ. – 2005. – № 1. – с. 212-221.
9. Анощенко Ю.Д. Медико-социальная характеристика больных с ожоговой травмой. – 1993. – № 8. – С. 16–17.
10. Современное медикаментозное лечение ран. – Киев. – 2002. – 39 с.

11. Алексеев А.А. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, профилактика и лечение: монография / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, В.П. Яковлев. М.: Вузовская книга, 2010. - 416 с.
12. Бігуняк В.В. Термічні ураження / Посібник для студентів вищих медичних закладів IV рівня акредитації. Укрмедкнига, 2004. – 195 с.
13. Пальцын А.А. Морфологическое изучение инфицированных ожоговых ран / Е.Г Колокольчикова, А.А Алексеев и соавт.// Хирургия – 2000 – № 3 С. 33 – 37.
14. Боярская А.М. Лейкоцитарные воспалительные реакции в ожоговой ране у детей при ранней некрэктомии с одномоментной аутодермопластикой / А.М Боярская, Г.М Жуков. // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України. - Харків, 2000. – С. 307 – 308.
15. Марковская О.В. Оптимизация хирургического лечения детей с тяжелой термической травмой. Автореф. Дис. к. м. н. СПб. – 2000 – С.20.
16. Фисталь Э.Я. Осложнения ожогох ран: классификация, клиника, профілактика, лечение // Электронный журнал «Комбустиология». – 2003. – № 11.
17. Носенко В.М. Морфологічні зміни в нервовій системі при опіковій хворобі / В.М. Носенко // Вісник проблем біології та медицини. 2001. – № 4. – С. 14 – 22.
18. Місцеве медикаментозне лікування опіків. – Київ.– 2007.– 29с.
19. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006.– 2270 с.
20. Козинец Г.П. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения. / Г.П. Козинец, С.В.Слесаренко, А.П Радзиховский., Н.Е Повстяной., Б.С Шейман. – Киев, 2003. – 209 с.
21. Козинец Г.П. Эндотоксикоз при ожогах и электротравмах и дифференцированные подходы к его лечению / Г.П. Козинец, Б.С. Шейман, С.В. Слесаренко, О.И. Осадчая // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. Т. 2., Тернопіль: «Укрмедкнига». – 2002. – С. 617 – 619.

22. Гендель Л.Л. Использование полуселективного метода экстракорпоральной гемокоррекции для лечения больных распространенными формами атеросклероза, требующих интенсивной терапии / Л.Л. Гендель, М.В. Белоцерковский, К.Я. Гуревич // Анест. и реаниматол. – 1994. – № 2. – С.53 – 55.

23. Данилов Р.К. Регенерация кожи. / Р.К. Данилов, Ю.К. Графова // В кн.: Руководство по гистологии. СПб.- Специальная литература. – 2001. – Т. 2 – С.45 – 52.

24. Козинец Г.П. Мир без ожогов / Г.П. Козинец, Слесаренко С.В. Шейман Б.С. // Комбустиология. – № 16 – 17. – 2003.

25. Lupinская С.М. Изучение биологически активных веществ липы, крапивы и душицы и сывороточных экстрактов на их основе / С.М. Lupinская, С.В. Орехова, О.Г. Васильева // Химия растительного сырья. – 2010. – № 3. – С. 143 – 145.

26. Ro J.Y. Inhibitory mechanism of aloe single component (Alprogen) on mediator release in guinea pig lung mast cells activated with specific antigen-antibody reactions. / J.Y. Ro, B. Lee, J.Y. Kim, Y. Chung, M.H. Chung, S.K. Lee, et al // J. Pharmacol Exp Ther. – 2000; 292.:114 – 21.

27. Лукашевич Н.П. Фармакогнозия: учебно- методическое пособие для студентов по специальности «Ветеринарная фармация» / [и др.]. – Витебск: ВГАВМ, 2011. – 118 с.

28. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. [Текст] : пособие по фармакотерапии для врачей / М.Д. Машковский. Т. 1. – [Б. м.: б. и.]. – 1987. – 624 с.

29. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. // Е.П. Безуглая, С.Г. Белов. К.: Здоров'я, 1995.

30. Большаков В.Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм. Текст лекций. СПб. – 1991. – 48 с.

31. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. Изд. 2, перераб. и доп. – М. – 2001. – 431 с.

32. Кузьмина А.А. Разработка фитопрепаратов для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания у детей: Автореф. на соиск. учен. степени канд. фарм. наук: 15.00.02 и 14.00.25. – СПб, 2000. – 29 с.

33. Зузук Б.М. Цетрарія ісландська (ісландський мох): *Cetraria Islandica* L. / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик // Провізор. – 2007. – № 12. – С. 36-39.

34. Зузук Б.М. Цетрарія ісландська (ісландський мох) *Cetraria Islandica* L. / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик // Провізор. – 2007. – № 13-14. – С. 52-55.

35. Компендиум онлайн [www.http://compendium.com.ua/](http://compendium.com.ua/).

36. Сафонова М.Ю. Фармакогностическое и фармакологическое изучение слоевищ цетрарии исландской – *Cetraria islandica* (L.) Ach.: Автореф. дисс. на соиск. уч. степени канд. фарм. наук 15.00.02 и 14.00.25 / СПб., – 2002. – 27 с.

37. http://cosmetic.ua/islandskiy_moh_tsetrariya_v_kosmetike

38. Гіржеу О.Ф. Виділення та характеристика біологічно-активних речовин з *Cetraria Islandica* // – ОНУ ім. І.І. Мечникова. - Кваліфікаційна робота. – 2013. – 43с.

39. Коберник А.А. Идентификация биологически активных веществ слоевище *Cetraria islandica* / А.А. Коберник, И.А. Кравченко, Е.Ф. Червоненко (Гиржеу), Т.В. Михайлова, М. Набих // Актуальні питання транспортної медицини. – 2015. – № 2.

40. Турелік Г. Ю. ІММОБІЛІЗАЦІЯ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ В ПРИРОДНІ ПОЛІСАХАРИДИ. – ОНУ ім. І.І. Мечникова. - Кваліфікаційна робота. – 2014. – 51с.

41. Сукурова Ю. М. Використання полісахаридів нищих рослин для лікування експериментальних опіків. – ОНУ ім. І.І. Мечникова. - Кваліфікаційна робота. – 2014. – 58с.

42. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – Київ.: МОЗ України. Державний фармакологічний центр. – 2001. – 527 с.

43. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. Доп. 3. Харків: РІГЕР, 2009. – 280 с.

44. Кисличенко В. С. Визначення впливу кратності екстракції на вихід біологічно активних речовин з трави грициків звичайних / В. С. Кисличенко, В. Ю. Кузнецова, Ю. С. Колісник // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – Х : Видавництво НФаУ, 2014. – С. 86 - 87.

45. Herndon D.N. Chapter 1: A brief history of acute burn care management [Електронний ресурс] / D.N. Herndon // Total Burn Care. – 4th ed. – New York : Saunders Elsevier, 2020. – Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437727869000011>.

46. Mechanism of Wound-Healing Activity of Hippophae rhamnoides L. Leaf Extract in Experimental Burns [Електронний ресурс] / N.K. Upadhyay, R. Kumar, M.S. Siddiqui, A. Gupta // Evid Based Complement Alternat Med. – 2019. – Vol. 2011. – P. 659705.

47. The effect of saffron (*Crocus sativus*) extract for healing of seconddegree burn wounds in rats / G. Khorasani, S.J. Hosseinimehr, P. Zamani et al. // Keio J Med. – 2018. – Vol. 57(4). – P. 190–195.

48. An alternative for local treatment of superficial burns / D. Enescu, T. Bratu, P. Berechet-Comanescu et al. // Annals of Burns and Fire Disasters. – 2018. – Vol. XXI. – Iss. 3. – P. 138–140.

49. Kolarsick P.A.J. Anatomy and physiology of skin / P.A.J. Kolarsick, M.A. Kolarsick, C. Goodwin // Journal of the Dermatology Nurses' Association. – 2011. – Vol. 3(4). – P. 203–213.