

DOI: 10.21802/artm.2025.4.36.48

УДК 615.03–615.4

ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТИЛУРАЦИЛУ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА ПОРІВНЯНО З ІМПОРТНИМ АНАЛОГОМ

О.М. Тарасенко, В.В. Підгайна, О.С. Кухтенко

*Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, м. Харків, Україна**ORCID ID: 0009-0009-9234-6378, e-mail: otarasenko222@gmail.com**ORCID ID: 0000-0003-3919-3092, e-mail: valentina.pidgaina@gmail.com**ORCID ID: 0000-0003-4908-6717, Scopus ID: 57219315327, e-mail: kukhtenk@gmail.com*

Резюме. Загоювальні засоби ран є важливим компонентом комплексної терапії ушкоджень шкіри, серед яких метилурацил займає провідне місце завдяки вираженій репаративній, протизапальній та імуностимулюючій активності. На фармацевтичному ринку України представлені препарати вітчизняного та імпортного виробництва, проте відмінності у технології синтезу та ступені очищення можуть зумовлювати різницю у клінічній ефективності.

Мета дослідження – порівняти ранозагоювальні властивості метилурацилу двох субстанцій різного виробничого походження (Індія та Україна) на моделі повношарової трафаретної рани у щурів.

Дослідження було проведено на 24-х щурах, розподілених на 4 групи по 6 тварин у кожній. Оцінку ефективності здійснювали за динамікою загоєння ран, площею ушкоджень, швидкістю репарації та відсотком тварин з повним загоєнням. Для проведення експерименту досліджувані зразки були переведені в м'яку лікарську форму, які разом із препаратом порівняння маззю «Левомеколь» наносились разово по 20 мг/см².

Результати показали, що застосування тест зразків Метилурацилу (Індія та Україна) забезпечувало більш ранній початок утворення грануляційної тканини та епітелізації порівняно з контрольною та референтною групами. У групах досліджуваних ТЗ Метилурацилу (Індія та Україна) рубцювання ран помічали з 6-ї по 11-ту добу, а повна епітелізація у 100 % тварин – на 18-ту добу. Водночас у групі порівняння під час лікування маззю «Левомеколь» початок рубцювання фіксували з 11-ї доби, повна епітелізація відбулася на 18-ту добу.

Таким чином, застосування ТЗ Метилурацилу (Індія) та ТЗ Метилурацилу (Україна) забезпечувало більш ранній початок репаративних процесів як у контрольній, так і в референтній групах.

Проведені дослідження підтвердили, що використання ТЗ Метилурацилу виробництва Індії та України на моделі повношарової трафаретної рани у щурів показали виражений ранозагоювальний ефект, а це потребує обґрунтованого подальшого фармакологічного дослідження.

Ключові слова: метилурацил, субстанція, ранозагоювальні властивості, мазь, терапевтична активність.

Вступ. Ранозагоювальні засоби займають провідне місце у комплексній терапії механічних, термічних і хімічних ушкоджень шкіри та слизових оболонок, а також у післяопераційному догляді. Одним із найбільш відомих представників цієї групи є метилурацил (4-метил-2,6-дигідроксипіримідин) – синтетична сполука з багатогранною фармакологічною дією. Механізм її дії зумовлений стимуляцією синтезу нуклеїнових кислот, активацією проліферації клітин епітелію та фібробластів, прискоренням утворення грануляційної тканини й епітелізації. Окрім репаративного впливу, метилурацил проявляє помірну протизапальну та імуностимулюючу активність, що підтверджено численними експериментальними й клінічними дослідженнями [3, 4, 12, 13].

Згідно з даними вітчизняної фармацевтичної статистики, в Україні щороку реалізується понад 1,2 млн упаковок препаратів на основі метилурацилу, що свідчить про стабільно високий попит серед лікарів та пацієнтів. У клінічній практиці його застосовують при лікуванні трофічних виразок, пролежнів, опіків, механічних ран, а також у стоматології та проктології [1].

На фармацевтичному ринку України представлено метилурацил вітчизняного та імпортного виробництва. Незважаючи на однакову міжнародну непатентовану назву, відмінності у технології синтезу, у ступені очищення, у вмісті супутніх домішок та

кристалічній формі субстанції можуть впливати на швидкість та якість загоєння тканин [5, 14, 17]. Окремі дослідження вказують на можливу різницю в біодоступності та вираженості репаративного ефекту між препаратами різних виробників [18, 19].

Зважаючи на зазначене, актуальним завданням є проведення порівняльного дослідження ранозагоювальних властивостей метилурацилу двох субстанцій різного виробничого походження (Індії та України) з метою визначення їхньої терапевтичної еквівалентності та можливих відмінностей у клінічній ефективності.

Мета дослідження – експериментально обґрунтувати порівняльну терапевтичну активність метилурацилу вітчизняного та імпортного виробництва за показниками ранозагоювальної ефективності.

Об'єкт і методи дослідження. Фармакологічні дослідження були проведені на 24-х щурах масою 230–260 г, яких тримали у віварію, що функціонує на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ). У дослідженні використано зразки метилурацилу вітчизняного та імпортного виробництва (Україна, Індія) для порівняльної оцінки їх ранозагоювальної активності.

Тварини перебували в спеціально обладнаному приміщенні з контрольованими параметрами мікроклімату: температура підтримувалася в межах 18–22 °С, відносна вологість – 50–65 %, світловий режим – «12 год світло/12 год темрява». Для утримання використовували пластикові клітки з автономною системою вентиляції. Лабораторію щоденно піддавали знезараженню ультрафіолетовим випромінюванням.

Догляд за тваринами здійснювали відповідно до стандартних операційних процедур ННЦ медико-біологічних досліджень НФаУ. Тварини мали необмежений доступ до питної води. Усі дослідження проводили з дотриманням вимог Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 року щодо захисту тварин, які використовуються в наукових цілях (Протокол Комісії з біоетики №13 від 13.03.2024) [2]. Перед початком експерименту щури проходили семиденну акліматизацію. У цей період щодня проводили огляд кожної тварини з оцінкою поведінкових реакцій та загального стану здоров'я, а також контролювали можливі випадки хвороб чи летальних наслідків. Догляд здійснювали з дотриманням рекомендацій та принципів GLP. Моделювання ран виконували на попередньо депільованій ділянці шкіри площею 1×1 см². Тварин вводили в наркоз тіопенталом у дозі 40 мг/кг, дотримуючись принципів гуманного поводження з тваринами [15].

На другу добу після відтворення трафаретних ран тварин розподіляли по групах методом рандомізації відповідно до площі ушкоджень та розпочинали лікування [10, 11].

Дослідних тварин було поділено на чотири групи по 6 особин у кожній: I – контрольна патологія; II – група, яка отримувала лікування ТЗ із застосуванням Метилурацилу (Україна); III – група, яка отримувала лікування ТЗ, Метилурацил (Індія); IV – група порівняння, якій терапію здійснювали маззю «Левомеколь» (на макрогальній основі) [7].

Для проведення дослідження щодо визначення репаративної активності субстанції, досліджувані речовини були переведені в м'яку лікарську форму за допомогою введення речовин у макрогальну основу в концентрації 4,0 %, що відповідає разовій дозі при намазуванні 20 мг/см² [9, 16].

Ранозагоювальний ефект препаратів оцінювали шляхом вимірювання площі трафаретних ран за методикою Л.Н. Попової та визначення коефіцієнта темпу загоєння та частки щурів із повністю відновленими ранами у порівнянні з контрольною групою. Ефективність досліджуваних засобів відстежували впродовж 24-х діб терапії до моменту остаточного рубцювання пошкоджень [10, 19].

Динаміку загоєння визначали за ступенем прояву набряку та гіперемії. Вплив досліджуваних препаратів на загальний трофічний стан оцінювали шляхом контролю змін маси тіла тварин впродовж експерименту на 1-у, 7-у, 14-у та 21-у доби [8, 19].

Результати дослідження та їх обговорення. Загоєння експериментальних ран у тварин супроводжувалося типовою запальною реакцією, яка

проявлялася гіперемією та набряком протягом перших 2–3 діб [6, 20]. У контрольній групі на 3-ю добу спостерігали інтенсивне виділення ексудату з ознаками вторинної інфекції. Починаючи з 8-ї доби, вираженість запалення поступово знижувалася, рани вкривалися товстими темно-коричневими кірками, під якими формувалася грануляційна тканина червоного кольору. Рубцювання ран у контрольних тварин відбувалося з 15-ї по 21-у добу експерименту.

У тварин, яким застосовували тест-зразки Метилурацилу, на 4 добу відзначалося зниження гіперемії та набряку, а також утворення грануляційної тканини. На 8-му добу відзначали відшарування струпів, під якими виявляли грануляційну тканину рожевого кольору без ознак кровотечі. Рубцювання ран відмічалось в період з 6-ї по 11-ту добу, а повна епітелізація у 100 % тварин – на 18-ту добу. У групі порівняння мазь «Левомеколь» початок рубцювання фіксували з 11-ї доби, повна епітелізація відбулася на 18-ту добу.

Таким чином, застосування ТЗ Метилурацилу забезпечувало більш ранній початок репаративних процесів як в контрольній, так і в референтній групах.

Аналіз планіметричних показників показав, що на 8-му добу лікування площа ран у групі ТЗ Метилурацилу (Україна) та ТЗ Метилурацилу (Індія) зменшилася на 48,4 % та 50,8 % відповідно, одночасно у групі Левомеколь – лише на 44 %. Швидкість скорочення площі ран у тварин, які отримували Метилурацил, перевищувала аналогічні показники для Левомеколу у 1,16 та 1,07 раза відповідно (на 8–11 добу досліджу). Повне 100 % рубцювання ран у групах ТЗ Метилурацилу на 1-у добу випереджало групу, що отримувала мазь Левомеколь та на 3 доби – контрольну групу (табл. 1).

Хірургічне нанесення рани на шкіру та наркотизування не викликало загибелі тварин, проте отриманий стрес та больова реакція на деякий час спричинили втрату апетиту, який став причиною втрати маси через 7 днів, окрім групи тест – зразків Метилурацилу. На 14-ту добу експерименту в усіх групах відзначався позитивний приріст маси тіла, суттєвих міжгрупових відмінностей не встановлено (табл. 2).

Отримані результати свідчать про виражену ранозагоювальну активність зразків метилурацилу як вітчизняного, так і закордонного виробництва. Це узгоджується з даними сучасних досліджень Шматенко О. П. та спів. (2025), Rudiuk V.V. (2023), у яких підтверджено здатність метилурацилу стимулювати проліферацію клітин, синтез нуклеїнових кислот та процеси епітелізації [12, 13]. За даними наукової публікації Соломенного А. та співавт. (2023), м'які лікарські форми на основі метилурацилу виявляють ефективність під час місцевого застосування, сприяючи прискоренню репаративних процесів та зменшенню запалення на поверхні рани [14]. Отже, отримані результати узгоджуються із сучасними уявленнями про механізми регенерації шкіри та підтверджують терапевтичну доцільність використання метилурацилу незалежно від країни-виробника.

Таблиця 1
Динаміка загоєння трафаретних ран у щурів за планіметричними даними під час лікування досліджуваними ТЗ, n=6, (M±m)

Доба експерименту	Показники	Контроль	ПП, Левомеколь, мазь	ТЗ, Метилурацил, 4 % (Україна)	ТЗ, Метилурацил, 4 % (Індія)
Вихідні дані	S _{вихідь} , мм ²	51,50±0,65	50,67±0,67	51,00±0,41	51,00±0,41
	S _{вихідь} , мм ²	38,90±5,73	34,00±2,66	29,35±1,98	29,10±2,11
	V _{заг} , мм ² /добу	24,47	33,0	42,45	42,94
4 доба	S, мм ²	30,10±5,16	22,30±2,19	17,85±3,46***	18,50±4,94***
	V _{заг} , мм ² /добу	41,5	44,0	48,4	50,8
8 доба	S, мм ²	9,25±1,70	6,33±2,85	3,25±0,48***	3,00±0,58***
	V _{заг} , мм ² /добу	82,0	87,5	93,6	94,1
11 доба	S, мм ²	2,63±0,47	2,00±0,00	1,13±0,31	1,13±0,52
	V _{заг} , мм ² /добу	94,9	96,1	97,8	97,8
15 доба	S, мм ²	0,67±0,33	0,33±0,33	0,00±0,00	0,00±0,00
	V _{заг} , мм ² /добу	98,04	99,64	100	100
18 доба	S, мм ²	0,33±0,33	0,00±0,00	-	-
	V _{заг} , мм ² /добу	99,02	100	-	-
19 доба	S, мм ²	0,00±0,00	-	-	-
	V _{заг} , мм ² /добу	100	-	-	-
21 доба	S, мм ²	-	-	-	-
	V _{заг} , мм ² /добу	-	-	-	-

Примітки:

- * – різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою (за критерієм Манна–Уїтні);
- ** – відмінності достовірні відносно групи порівняння (за критерієм Манна–Уїтні);
- S (мм²) – площа трафаретної рани;
- V – показник швидкості загоєння трафаретних ушкоджень, (ум.од.);
- n – число тварин у кожній експериментальній групі.

Таблиця 2

Вплив на динаміку маси тіла (г) щурів, $M \pm m$ ($n=6$)

Термін дослідження	Контроль	ПП, Левомеколь, мазь	ТЗ, Метилурацил, 4 % (Україна)	ТЗ, Метилурацил, 4 % (Індія)
Вихідні дані	250,00±14,36	256,67±14,45	242,75±8,11	233,50±14,55
7 доба	237,00±16,18	254,27±12,45	242,25±10,42	233,00±8,97
14 доба	248,33±13,02	257,45±13,28	249,50±8,63	246,00±7,22
21 доба	256,30±12,00	261,47±15,16	253,50±5,30	252,00±8,12

Висновки. Таким чином, проведені дослідження довели, що застосування ТЗ Метилурацилу вітчизняного виробництва на моделі повношарової графаретної рани у щурів показало виражену загоювальну дію рани. Застосування досліджуваних засобів сприяло зменшенню проявів запалення, знижувало ризик поширення інфекції та прискорювало скорочення площі дефекту рани. Повне рубцювання ран відбувалося на 3 доби раніше порівняно з контрольною групою та на 1 добу швидше, ніж при застосуванні мазі «Левомеколь».

Отриманні результати обґрунтовують доцільність подальших фармакологічних досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Internet]. Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist>. Accessed 2024 Nov 19.
2. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Off J Eur Union. 2010; L276:33-79.
3. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014 Dec 3; 6(265):265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>. PMID: 25473038; PMCID: PMC4973620
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008; 453(7193):314-321. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature07039>
5. Hladukh YeV, Ruban OA, Saiko IV, Chuieshov VI, Lipunova OO. Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv: bazovyi pidruch. dlia studentiv vyshch. navch. farmatsevt. zakl. (2-he vyd., vypr. ta dopov.). Kharkiv: Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet, Novyi Svit. 2000. 2018 p.
6. Kravchenko VH, ta in. Dermatolohiia i venerolohiia: navch.-metod. posib. Kyiv: Liudmyla. 2020. 296 p.
7. Levomekol [Internet]. Compendium. Available from: <https://compendium.com.ua/info/34316/levomekol/>
8. Nour S, Bhardwaj N, Montes R, Mandal BB. A review of accelerated wound healing approaches: cell therapy, bioactive delivery and biomaterials. *J Mater Sci Mater Med*. 2019; 30(10):120. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6328-9>
9. Ostashchenko TM, Lutska AV. Analitichni doslidzhennia naukovykh publikatsii na prykladi «Farmatsevtichnoho zhurnalu» za 1959–2022 shchodo rozroblennia skladu ta tekhnolohii likarskykh zasobiv dlia likuvannia ranovoho protsesu. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2022; 77(4):75-83. Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.08>
10. Pidhaina VV, Matviichuk OP, Taranenko YuS, Kukhtenko OS. Doslidzhennia ranozahoiuvalnykh vlastyvopei kremu na osnovi kory verby biloi ta tsynku. *Health & Education*. 2024; (4):61-6.
11. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019; 99(1):665-706. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>.
12. Rudiuk VV. Syntez novykh polimorfnykh form aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv ta yikh vplyv na fizyko-khimichni ta farmakolohichni vlastyvopei. 2023.
13. Shmatenko OP, Solomennyi AM, Trokhymchuk VV, Lutska AV, Tomchuk VV. Obgruntuvannia tekhnolohii kombinovanoho likarskoho zasobu mistsevoi dii z antybakterialnoiu ta protyzapalnoiu aktyvnistiu [Rationale of technology for a combined topical drug with antibacterial and anti-inflammatory activity]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2025; 6(1):178-185. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.1\(6\)-178](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.1(6)-178)
14. Solomennyi A. Study of the quality composition of modern wound-healing agents based on decamethoxine and methyluracil. *SWorld-Ger Conference Proceedings*. 2023; (gec25-01):44-50. Available from: <https://doi.org/10.30890/2709-1783.2023-25-01-024>
15. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii*. Kyiv: Avitsena. 2001. 528 p.
16. Tarasenko OM, Myhal AV, Rudiuk VV, Kukhtenko OS. Formulivannia kontseptsii vntrishnoho transferu yak etapu otsinky zdatnosti protsesu do masshtabuvannia na prykladi skhemy otrymannia substantsii 6-metyluratsyl. *Visnyk Farmatsii*. 2025; 109(1):122-8. Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.24959/nphj.25.172>
17. Tarasenko V, Pidlisnyy A, Koval A, Solomennyi A, et al. Technological and biopharmaceutical aspects of developing the basics of soft medicinal local action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020; 11(1):92-99.
18. Tarasenko VO, Shmatenko OP, Syrota PS, ta in. Marketynhovi analiz rynku likarskykh zasobiv dlia likuvannia ranovoho protsesu ta opikovoii khvoroby u viiskovosluzhbovtziv na hospitalnomu etapi. *Sots Farmats Okhor Zdorov*. 2021; 7(1):71-9.
19. Tkachova OV. Farmakolohichne vyvchennia novykh likarskykh preparativ, stvorenykh na osnovi pryrodnykh substantsii i pryznachenykh dlia mistsevoho

- likuvannia ranovoho protsesu [dissertation abstract]. Kharkiv. 2014. 45 p.
20. Yakovlieva LV, Tkachova OV, Butko YaO, Lari-anovska YuB. Eksperymentalne vyvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannia ran: metodychni rekomendatsii. Kharkiv: Vyd-vo NFaU. 2013. 52 p.

UDC 615.03–615.4

**EVALUATION OF THE THERAPEUTIC
ACTIVITY OF DOMESTICALLY PRODUCED
METHYLURACIL COMPARED TO AN
IMPORTED ANALOG**

O.M. Tarasenko, V.V. Pidhaina, O.S. Kukhtenko

*National University of Pharmacy, Department of
Industrial Technology of Drugs and Cosmetics,
Kharkiv, Ukraine*

ORCID ID: 0009-0009-9234-6378,

e-mail: otarasenko222@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3919-3092,

e-mail: valentina.pidgaina@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4908-6717,

Scopus–Author ID: 57219315327,

e-mail: kukhtenk@gmail.com

Abstract. Wound-healing agents are an important component of complex therapy for mechanical, thermal, and chemical injuries of the skin and mucous membranes. Among them, methyluracil occupies a leading position due to its pronounced reparative, anti-inflammatory, and immunostimulating activity. Its pharmacological effect is linked to the stimulation of nucleic acid production, enhancement of epithelial cell and fibroblast proliferation, as well as the promotion of granulation tissue development and epithelialization. On the Ukrainian pharmaceutical market, there are both domestic and imported preparations of methyluracil; however, differences in synthesis technology and purification degree may determine variations in clinical efficacy.

The objective of this study was to evaluate and compare the wound-healing effects of methyluracil obtained from two different production sources (India and Ukraine) using a full-thickness stencil wound experimental wound model using rats.

The experiment was carried out on 24 rats, which were allocated into 4 groups of 6 animals each: Group I –

control pathology; Group II – animals treated with the test sample (TS) of methyluracil produced in Ukraine; Group III – animals treated with TS Methyluracil (India); Group IV (comparison group) – animals treated with “Levomekol” ointment.

Effectiveness was assessed by wound healing dynamics, lesion area, repair rate, and the percentage of animals with complete healing. Prior to the experiment, the animals underwent a 7-day acclimatization period. Animal care complied with GLP principles and relevant recommendations.

Healing of experimental wounds in animals was accompanied by a typical inflammatory response manifested by hyperemia and edema during the first days. In the control group, on day 3, intense exudate secretion with signs of secondary infection was observed. Scarring in control animals occurred between days 15–21.

The results showed that application of the test samples of methyluracil (India and Ukraine) ensured earlier onset of granulation tissue formation and epithelialization compared to the control and reference groups. In the methyluracil-treated groups (India and Ukraine), scarring was observed between days 6–11, with complete epithelialization in 100 % of animals by day 18. Meanwhile, in the comparison group (treated with Levomekol ointment), scarring started on day 11, and complete epithelialization was achieved by day 18.

Thus, the use of TS Methyluracil (India) and TS Methyluracil (Ukraine) ensured an earlier onset of reparative processes compared to both the control and reference groups.

Surgical wound application and anesthesia did not cause animal deaths. However, stress and pain reaction led to temporary appetite loss, resulting in body weight reduction after 7 days. By day 14, however, all groups demonstrated positive weight gain, with no significant intergroup differences.

The study confirmed that methyluracil (India and Ukraine) in a full-thickness stencil wound rat model exhibited a pronounced wound-healing effect. Its use contributed to suppression of the inflammatory response, reduction of infection risk, and accelerated wound defect closure, justifying the feasibility of further pharmacological studies.

Keywords: methyluracil, substance, wound-healing properties, ointment, therapeutic activity.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 08.07.2025 р.

Стаття прийнята до друку 19.09.2025 р.