

## ВПЛИВ КОМПОЗИТУ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ НА РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ЩУРІВ З НЕІНФІКОВАНИМ ТЕРМІЧНИМ ОПІКОМ

- А. І. Дорошенко, асист. каф. фармакол.  
Г. В. Зайченко, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол.  
Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф., каф. фармакол.

- Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Представлена робота є фрагментом НДІ «Експериментальні дослідження нанодисперсного кремнезему з гуанідином» (№ держреєстрації 0115U00415).

### Вступ

Проблема лікування опікових інфекцій є актуальною проблемою сучасної медицини. Опікове ураження належить до найбільш поширених та найтяжчих хвороб у людей, поступаючи лише транспортному травматизму. Залежно від площі та глибини ураження, опікова рана викликає множинні й тривалі порушення гомеостазу, які спричиняють дисфункції органів і систем. Після порушення шкіри збільшується ризик інфікування, що може призвести до колонізації або зараження тканин, які пролягають нижче, оскільки більшість ран забезпечують сприятливі умови для розвитку аеробних і анаеробних бактерій [5].

На сьогоднішній день для лікування термічних опіків найчастіше використовують засоби для місцевого застосування, які містять у своєму складі сорбенти та протимікробні препарати (антибіотики або антисептики). Проте у зв'язку із зростаючим рівнем антибіотикорезистентності постало питання пошуку й розробки нових протимікробних агентів, які б мали вплив на мультирезистентні штами мікроорганізмів [7]. Однією з таких сполук є полігексаметиленгуанідину гідрохлорид (ПГМГ-ГХ), який має широкий спектр протимікробної дії, в тому числі і проти *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, які відіграють провідну роль в етіології опікових ран [6, 8, 9].

Також для лікування опіків рекомендовано застосовувати сорбенти, які сприяють зниженню інтоксикації на різних стадіях опікової хвороби і якнайшвидшому очищенню ран. Одним із сорбентів, який широко застосовується у терапії термічних опіків, є вискодисперсний кремнезем, що характеризується високою сорбційною ємністю щодо білків і мікроорганізмів, широким сорбційним спектром. Препарати пролонгованої дії на кремнеземній основі забезпечують пос-

тупове вивільнення лікарських речовин, у тому числі антисептиків, що дозволяє знизити добову дозу, токсичність препарату та вартість лікування [2, 4].

Розробка нового комплексного препарату для місцевого лікування ран, у тому числі опікових, який би мав сорбційні, протимікробні та ранозагоювальні властивості є одним з актуальних питань.

Тому кафедрою фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Інститутом хімії поверхні ім. О.О. Чуйка було розроблено композит нанодисперсного кремнезему (НДК) – високоактивного сорбенту, з ПГМГ-ГХ – композит НДК+ПГМГ-ГХ, який має протимікробні та ранозагоювальні властивості.

**Метою** роботи було визначити вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ на рівень метаболітів оксиду азоту в сироватці крові та шкіри в осередку ураження у щурів з неінфікованим термічним опіком.

### Матеріали та методи дослідження

Термічний опік моделювали згідно рекомендацій Яковлевої Л. В. [7], під хлороформним наркозом.

Дослід проводився на 72 безпородних білих щурах, які були розподілені на 4 групи: інтактні тварини, група контрольної патології, тварини, яких лікували препаратом порівняння хлоргексидином, та тварини, які отримували лікування композитом НДК+ПГМГ-ГХ.

Тваринам дослідних груп за допомогою нагрітої круглої металевої пластини на боковій частині стегна моделювали опік II ступеня. На наступний день після моделювання у групах хлоргексидину та композиту НДК+ПГМГ-ГХ розпочинали лікування тварин та продовжували протягом всього періоду експерименту (28 діб). На 7-у, 14-у, 21-у та 28-у добу тварин виводили з експерименту та визначали біохімічні показники крові та шкіри в осередку ураження.

Терапію проводили хлоргексидином у дозах, зазначених в інструкції до застосування, скорегованих на масу піддослідних тварин, а також композитом НДК+ПГМГ-ГХ у попередньо визначених дозах (2000 мг/кг із вмістом ПГМГ-ГХ 20%).

Робота з лабораторними тваринами проводилася

Таблиця 1

Вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ та хлоргексидину на рівень загальних метаболітів NO(мкмоль/л) у сироватці крові щурів при термічному опіку (M±m, n=6)

| Групи        | Терміни спостереження (доба) |                 |                 |                |
|--------------|------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | 7-а                          | 14-а            | 21-а            | 28-а           |
| Інтактні     | 31,71±1,28                   |                 |                 |                |
| Контроль     | 67,54±5,32*                  | 56,31±4,24*     | 44,5±3,21*      | 37,11 ±3,45*   |
| Хлоргексидин | 51,34 ±2,34*#                | 39,64 ± 3,19*#  | 36,76 ± 1,56*#  | 33,26 ±2,43*#  |
| НДК+ПГМГ-ГХ  | 41,76 ± 2,31*#&              | 35,78 ± 2,54*#& | 33,12 ± 1,56*#& | 31,58 ± 1,23*# |

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з інтактними; #  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контролем; &  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей композиту НДК+ПГМГ-ГХ порівняно з хлоргексидином

відповідно до положень «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими цілями» (Страсбург, 18.03.06), а також Гельсінською декларацією, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.), Статутом української асоціації з біоетики та нормами GLP (1992 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» і «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р [3].

На основі числових значень показників розраховували середнє арифметичне (M) і стандартну помилку середнього (m). Після перевірки нормальності розподілу здійснювали визначення значущості відмінностей між середніми величинами в групах та в динаміці із параметричного t-критерію Стюдента. U-тест Манна-Уїтні використовували для порівняльного аналізу двох незалежних виборок з дисперсії ненормального розподілу. Множинні порівняння проводилися за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для нормального розподілу та рангового критерію Крускала Уолліса для ненормального розподілу. Для перевірки значущості відмінностей між величинами дисперсій для серій даних застосовували тест Фішера. Різницю між показниками вважали значущою при рівні статистичної значимості понад 95 % ( $p < 0,05$ ) [1]. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою комп'ютерних програм «Statistics» (Statsoft, США) та Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США).

## Результати дослідження та їх обговорення

У групі без лікування вміст загальних метаболітів NO як у крові, так і вогнищі ушкодження був достовірно вище порівняно з інтактними тваринами протягом усього періоду спостереження (табл. 1, 2).

Так, рівень сумарних метаболітів NO в крові перевищував норму на 7-му добу у 2,1 рази, на 14-ту добу – на 77 %, на 21-ту добу – на 40 %, на 28-ту добу – на 17 %; у шкірі: на 7-у добу – у 3 рази, на 14-ту добу – у 2,5 рази, на 21-у добу – на 89 %, на 28-у добу – на 50 % (табл. 1, 2).

У групі контролю спостерігався підвищений, порівняно з інтактними тваринами, рівень нітрит-аніону в сироватці крові на 7-у добу – у 5,6 разів, на 14-ту добу – у 4,6 разів, на 21-у добу – у 2,6 рази, на 28-у добу – на 63% (табл. 3). У вогнищі ураження вміст нітрит-аніону також був більшим, ніж у тварин групи інтактного контролю, протягом всього періоду спостереження: на 7-у добу – у 3,9 рази, на 14-ту добу – у 3 рази, на 21-у добу – у 2,73 рази, на 28-у добу – у 2,03 рази (табл. 4).

Рівень нітратів у сироватці крові та вогнищі ураження був достовірно вищим за норму – не відновлювався навіть до 28-ї доби. У тварин групи контролю рівень нітратів у крові та шкірі на 7-у добу був вищим в 1,8 і 2,7 рази відповідно, на 14-ту добу – на 56,8 % і 84,5 % відповідно, на 21-у добу – на 33 % і 66,5 % відповідно, на 28-у добу на 9,5 % і 33 % відповідно (табл. 5, 6). Таким чином, термічний опік супроводжується тривалим і стійким підвищенням усіх метаболітів NO як у сироватці крові, так й осередку ураження без нормалізації навіть до 28-ї доби.

Таблиця 2

Вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ та хлоргексидину на рівень загальних метаболітів NO (мкмоль/г) у вогнищі ураження в щурів при термічному опіку (M±m, n=6)

| Групи        | Терміни спостереження (доба) |                 |                 |                |
|--------------|------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | 7-а                          | 14-а            | 21-а            | 28-а           |
| Інтактні     | 19,11 ±1,23                  |                 |                 |                |
| Контроль     | 58,29 ± 5,91*                | 48,43 ± 3,12*   | 36,11 ± 2,45*   | 28,65 ± 2,23*  |
| Хлоргексидин | 48,34 ± 3,64*#               | 36,23 ± 2,23*#  | 29,11 ± 1,34*#  | 24,12 ± 1,34#  |
| НДК+ПГМГ-ГХ  | 42,98 ± 1,23*#&              | 31,89 ± 1,11*#& | 26,73 ± 2,59*#& | 20,05 ± 1,27#& |

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з інтактними; #  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контролем; &  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей композиту НДК+ПГМГ-ГХ порівняно з хлоргексидином

Таблиця 3

Вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ та хлоргексидину на рівень нітрит-аніонів (мкмоль/л) у сироватці крові щурів при термічному опіку ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

| Групи        | Терміни спостереження (доба) |               |                |                |
|--------------|------------------------------|---------------|----------------|----------------|
|              | 7-а                          | 14-а          | 21-а           | 28-а           |
| Інтактні     | 3,26 ± 1,21                  |               |                |                |
| Контроль     | 18,34 ± 2,30*                | 15,02 ± 1,89* | 8,45 ± 1,31*   | 5,31 ± 1,42*   |
| Хлоргексидин | 11,25 ± 1,46*#               | 6,24 ± 1,32*# | 5,01 ± 1,24*#  | 4,01 ± 0,89*#  |
| НДК+ПГМГ-ГХ  | 10,01 ± 1,11*#&              | 6,02 ± 1,02*# | 4,25 ± 1,34*#& | 3,41 ± 1,28*#& |

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з інтактними; #  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контролем; &  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей композиту НДК+ПГМГ-ГХ порівняно з хлоргексидином

Застосування хлоргексидину приводило до зниження рівня загальних метаболітів NO в сироватці крові та шкірі щурів при термічному опіку порівняно з групою без лікування на 7-у добу на 24 % і 17 % відповідно, на 14-ту добу – на 29,6 % і 25,2 % відповідно, на 21-ту добу – на 17,4 % і 19,4 % відповідно, на 28-у добу – на 10,4 % і 15,8 % відповідно (табл. 1, 2). Вміст нітрит-аніонів у крові та шкірі щурів цієї групи протягом усього експерименту також був меншим, ніж у контролі: на 7-у добу – на 38,6 % і 27,9 %, на 14-ту добу – на 58,5 % і 29,3 %, на 21-у добу – на 40,7 % і 35,3 %, на 28-у добу – на 24,5 % і 38,3 % відповідно (табл. 3, 4).

Хлоргексидин також знижував рівень нітратів у сироватці крові та шкірі порівняно з другою групою: на 7-у добу – на 25,1 % і 18,5 %, на 14-ту добу – на 27,8 % і 11 %, на 21-у добу – на 17 % і 18,8 %, на 28-добу – на 3,9 % і 15,6 % відповідно (табл. 5, 6). Таким чином, у динаміці експерименту препарат порівняння хлоргексидин знижує рівень усіх метаболітів NO в сироватці

крові та вогнищі ураження щурів при термічному опіку, але відновлює лише до 28-ї доби.

Найбільш виражений вплив на рівень усіх метаболітів NO в сироватці крові та шкірі мав композит НДК+ПГМГ-ГХ. Композит мав нормалізуючий вплив на рівень загальних метаболітів NO і в крові, і в шкірі вже до 21-ї доби і знижував цей показник порівняно з хлоргексидином. У групі, яка отримувала хлоргексидин, концентрація загальних метаболітів NO в крові була меншою на 7-у добу – на 18,6 %, на 14-у добу – на 9,7 %, і 21-у добу – на 9,9 % і на 28-у добу – не реєструвалося достовірних відмінностей (табл. 1). При застосуванні композиту НДК+ПГМГ-ГХ рівень загальних метаболітів NO в шкірі знижувався порівняно з хлоргексидином: на 7-му добу – на 11 %, на 14-ту добу – на 12 %, на 21-у добу – на 8 %, на 28-у добу – на 16,9 % (табл. 2).

Під впливом композиту НДК+ПГМГ-ГХ до 28-ї доби відновлювався й вміст нітрит-аніонів у сироватці

Таблиця 4

Вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ та хлоргексидину на рівень нітрит-аніонів (мкмоль/г) у вогнищі ураження у щурів при термічному опіку ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

| Групи        | Терміни спостереження (доба) |                |                |                |
|--------------|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|              | 7-а                          | 14-а           | 21-а           | 28-а           |
| Інтактні     | 4,43 ± 1,19                  |                |                |                |
| Контроль     | 17,32 ± 1,89*                | 13,23 ± 1,45*  | 12,08 ± 1,32*  | 9,03 ± 1,11*   |
| Хлоргексидин | 12,49 ± 1,21*#               | 9,36 ± 0,09*#  | 7,81 ± 0,42*#  | 5,57 ± 0,27*#  |
| НДК+ПГМГ-ГХ  | 9,73 ± 0,48*#&               | 8,06 ± 1,12*#& | 6,11 ± 0,34*#& | 4,96 ± 0,45*#& |

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з інтактними; #  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контролем; &  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей композиту НДК+ПГМГ-ГХ порівняно з хлоргексидином

Таблиця 5

Вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ та хлоргексидином на рівень нітратів (мкмоль/л) у сироватці крові щурів при термічному опіку ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

| Групи        | Терміни спостереження (доба) |                 |                 |                |
|--------------|------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | 7-а                          | 14-а            | 21-а            | 28-а           |
| Інтактні     | 27,78 ± 1,63                 |                 |                 |                |
| Контроль     | 50,04 ± 3,13*                | 43,56 ± 3,11*   | 36,98 ± 1,13*   | 30,42 ± 1,45*  |
| Хлоргексидин | 37,46 ± 1,79*#               | 31,46 ± 1,34*#  | 30,67 ± 0,42*#  | 29,22 ± 1,13*# |
| НДК+ПГМГ-ГХ  | 33,38 ± 2,41*#&              | 29,03 ± 2,29*#& | 28,37 ± 0,76*#& | 27,86 ± 1,67*# |

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з інтактними; #  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контролем; &  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей композиту НДК+ПГМГ-ГХ порівняно з хлоргексидином

Таблиця 6

Вплив композиту НДК+ПГМГ-ГХ та хлоргексидину на рівень нітратів (мкмоль/г) у вогнищі ураження у щурів при термічному опіку (M±m, n=6)

| Групи        | Терміни спостереження (доба) |                 |                 |                 |
|--------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              | 7-а                          | 14-а            | 21-а            | 28-а            |
| Інтактні     | 15,04 ± 2,23                 |                 |                 |                 |
| Контроль     | 40,78 ± 2,75*                | 27,75 ± 2,51*   | 25,04 ± 1,75*   | 20,01 ± 1,46*   |
| Хлоргексидин | 33,23 ± 1,13*#               | 24,67 ± 1,13*#  | 20,32 ± 0,11*#  | 16,89 ± 0,78*#  |
| НДК+ПГМГ-ГХ  | 30,75 ± 2,34*#&              | 21,45 ± 2,46*#& | 17,23 ± 1,27*#& | 15,68 ± 1,15*#& |

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з інтактними; #  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контролем; &  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей композиту НДК+ПГМГ-ГХ порівняно з хлоргексидином

крові та вогнищі ураження. Композит знижував концентрацію нітрит-аніонів у крові порівняно з хлоргексидином на 7-у добу – на 11 %, на 14-ту добу – не спостерігалось достовірних відмінностей, на 21-ту добу – на 15 %, на 28-у добу – на 15 % (табл. 3). Використання композиту НДК+ПГМГ-ГХ призводило до зниження вмісту нітрит-аніонів у шкірі щурів порівняно з хлоргексидином вже на 7-у добу – на 22 %, на 14-у добу – на 13,9 %, на 21-у добу – на 21,7 %, на 28-у добу – на 11 % (табл. 3, 4).

Рівень нітратів у сироватці крові композит НДК+ПГМГ-ГХ нормалізував вже на 14-ту добу, що свідчить про більшу активність композиту порівняно з хлоргексидином. Композит НДК+ПГМГ-ГХ знижував концентрацію нітратів у крові на 7-у, 14-у, 21-у добу щодо хлоргексидину на 11 %, 7,7 % і 7,5 % відповідно. На 28 добу не спостерігалось достовірних відмінностей (див. табл. 5). При застосуванні композиту НДК+ПГМГ-ГХ в осередку ураження відбулося відновлення вмісту нітратів вже на 21-у добу. При застосуванні хлоргексидину рівень нітратів в осередку ураження знижувався порівняно з хлоргексидином на 7-у добу – на 7,5 %, на 14-у добу – на 13 %, на 21-у добу – на 15,2 %, на 28-у добу – на 7,2 % (табл. 6).

## Висновки

Нами було підтверджено, що метаболіти оксиду азоту відіграють важливу роль у механізмі розвитку опікової рани, оскільки рівень метаболітів NO був значно вищим за норму як у сироватці крові, так і у вогнищі ураження протягом усього періоду спостереження. Застосування хлоргексидину призводило до зниження рівня всіх метаболітів NO в сироватці крові та вогнищі ураження щурів при термічному опіку, але відновлення їх рівня спостерігалось лише до 28-ї доби експерименту. Композит НДК+ПГМГ-ГХ, порівняно з хлоргексидином, мав більш виражений вплив на рівень всіх метаболітів NO: нормалізував уміст загальних метаболітів NO та нітрит-аніонів у крові та шкірі вже до 21-ї доби, нітратів у крові – до 7-ї доби, у вогнищі – до 21-ї доби.

Проведене дослідження свідчить про те, що композит НДК+ПГМГ-ГХ має виражені протизапальні та ранозагоювальні властивості, що дає змогу використовувати його як комбінований засіб для лікування термічних опіків.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується порівняти адсорбційні, протизапальні та регенеративні властивості композиту НДК+ПГМГ-ГХ in vivo на моделі інфікованої рани.

## Література

1. Гланц С. Медико-біологіческая статистика. Москва. Практика. – 1998. – 459 с.
2. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. реком. / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Х. : Вид-во НФаУ. – 2013. – 52 с.
3. Стефанов, О. В. (Ред.) Доклінічні дослідження лікарських засобів. – Київ: Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Чернякова Г. М. Сучасний погляд на місцеве лікування опіків з інфекційною складовою / Г. М. Чернякова, В. В. Мінухін, Є. П. Воронін // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 68-72.
5. Bowler P.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management / P.G. Bowler, B.I. Duerden, D.G. Armstrong // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14 (2). – P. 244-269. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88973>.
6. Gilbert P. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet / P. Gilbert, L.E. Moore // J. appl. microbiol. – 2005. – Vol. 99(4). – P. 703-15.
7. Global action plan on antimicrobial resistance / World Health Organization. – (2015) 40 p.
8. Oule M.K. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight methicillin-resistant Staphylococcus aureus and nosocomial infections. / M.K. Oule, R. Azinwi, A.M. Bernier, T. Kablan, A.M. Maupertuis, S. Mauler [et al.]. // J. med. microbiol. – 2008. – Vol. 57(12). – P. 1523-8.
9. Zhou Z. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride shows bactericidal advantages over chlorhexidine digluconate against ESKAPE bacteria / Z. Zhou, D. Wei, Y. Lu // Biotechnol. and appl. biochem. – 2015. – Vol. 62(2). – P. 268-74.

Надійшла до редакції 01.08.2019



А. І. Дорошенко, Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова

## ВПЛИВ КОМПОЗИТУ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ НА РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ЩУРІВ З НЕІНФІКОВАНИМ ТЕРМІЧНИМ ОПІКОМ

**Ключові слова:** термічний опік, метаболіти оксиду азоту, нанодисперсний кремнезем, полігексаметиленгуанідину гідрохлорид.

Лікування опікових інфекцій є актуальною проблемою сучасної медицини. Опікове ураження належить до найбільш поширених та найтяжчих хвороб у людей. На сьогоднішній день для лікування термічних опіків найчастіше використовують засоби для місцевого застосування, які містять у своєму складі сорбенти та протимікробні препарати. Проте у зв'язку із зростаючим рівнем антибіотикорезистентності постало питання пошуку й розробки нових протимікробних агентів, які б мали вплив на мультирезистентні штами мікроорганізмів. Також для лікування опіків рекомендовано застосовувати сорбенти, які сприяють зниженню інтоксикації на різних стадіях опікової хвороби і якнайшвидшому очищенню ран. Одним із сорбентів, який широко застосовується у терапії термічних опіків, є високодисперсний кремнезем. Тому розробка нового комплексного препарату для місцевого лікування ран, у тому числі опікових, який би мав сорбційні, протимікробні та ранозагоювальні властивості, є одним з актуальних питань.

**Метою дослідження** був вплив композиту нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідину гідрохлоридом на рівень метаболітів оксиду азоту в сироватці крові та шкірі в осередку ураження у щурів з неінфікованим термічним опіком. У результаті було визначено, що препарат порівняння хлоргексидин знижував рівень метаболітів оксиду азоту протягом періоду лікування, проте нормалізував їх лише на 28-у добу експерименту. Композит нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідину гідрохлоридом, порівняно з хлоргексидином, мав більш виражений вплив на рівень всіх метаболітів NO: нормалізував уміст загальних метаболітів NO та нітрит-аніонів у крові та шкірі вже до 21-ї доби, нітратів в крові – до 7-ї доби, у вогнищі – до 21-ї доби.

Проведене дослідження свідчить про те, що композит нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідину гідрохлоридом має виражені протизапальні та ранозагоювальні властивості, що дає змогу розглядати його як потенційний комбінований засіб для лікування ранових ушкоджень, у тому числі опікових.

А. И. Дорошенко, А. В. Зайченко, Н. А. Горчакова

## ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИТА НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА С ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА ГИДРОХЛОРИДОМ НА УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У КРЫС С НЕИНФИЦИРОВАННЫМ ТЕРМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ

**Ключевые слова:** термический ожог, метаболиты оксид азота, нанодисперсный кремнезем, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид.

Лечение ожоговых инфекций является актуальной проблемой современной медицины. Ожоговое поражение относится к наиболее распространенным и тяжелым заболеваниям у людей. На сегодняшний день для лечения термических ожогов чаще всего используют средства для местного применения, которые содержат в своем составе сорбенты и противомикробные препараты. Однако в связи с растущим уровнем антибиотикорезистентности актуален вопрос поиска и разработки новых противомикробных агентов, которые будут эффективны против мультирезистентных штаммов микроорганизмов. Также для лечения ожогов рекомендуется применять сорбенты, которые способствуют снижению интоксикации на разных стадиях ожоговой болезни и скорейшему очищению ран. Одним из сорбентов, который широко применяется в терапии термических ожогов, является высо-

кодисперсный кремнезем. Потому разработка нового комплексного препарата для местного лечения ран, в том числе ожоговых, который имел бы сорбционные, противомикробные и ранозаживляющие свойства, является одним из актуальных вопросов.

**Целью исследования** было определить влияние композита нанодисперсного кремнезема с полигексаметиленгуанидина гидрохлоридом на уровень метаболитов оксид азота в сыворотке крови и кожи в очаге поражения у крыс с неинфицированным термическим ожогом. В результате было определено, что препарат сравнения хлоргексидин снижал уровень метаболитов оксид азота в течение периода лечения, однако нормализовал их только на 28-й день эксперимента. Композит нанодисперсного кремнезема с полигексаметиленгуанидина гидрохлоридом, по сравнению с хлоргексидином, имел более выраженное влияние на уровень всех метаболитов NO: нормализовал содержание общих метаболитов NO и нитрит-анионов в крови и коже уже до 21-х суток, нитратов в крови – до 7-х суток, в очаге – до 21-х суток.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что композит нанодисперсного кремнезема с полигексаметиленгуанидина гидрохлоридом обладает выраженными противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами, что позволяет рассматривать его как потенциальное комбинированное средство для лечения раневых повреждений, в том числе ожоговых.

A. I. Doroshenko, G. V. Zaychenko, N. A. Gorchakova

## EFFECT OF A NANODISPERSION SILICA COMPOSITE WITH POLYHEXAMETHYLENE GUANIDINE HYDROCHLORIDE ON THE LEVEL OF NITROGEN OXIDE METABOLITES IN RATS WITH UNINFECTED THERMAL BURN

**Keywords:** thermal burn, nitric oxide metabolites, nanodispersion silica, polyhexamethylene guanidine hydrochloride.

The of treating burn infections is an urgent problem of modern medicine. Burn damage is one of the most common and serious diseases in people. To date, for the treatment of thermal burns, they are most often used for topical use, which contain sorbents and antimicrobial agents. However, in connection with the growing level of antibiotic resistance, the issue of the search and development of new antimicrobial agents that have influenced multiresistant strains of microorganisms is relevant. Also, for the treatment of burns, it is recommended to use sorbents that help reduce intoxication at different stages of a burn disease and speedy wound cleansing. One of the sorbents that is widely used in the treatment of thermal burns is highly dispersed silica. Therefore, the development of a new complex drug for local treatment of wounds, including burns, which should have sorption, antimicrobial and wound healing properties is one of the urgent issues.

**The aim of the study** was to determine the effect of a composite of nanodispersion silica with polyhexamethylene guanidine hydrochloride on the level of nitric oxide metabolites in blood serum and skin in the lesion focus in rats with an uninfected thermal burn. As a result, it was determined that the comparison drug chlorhexidine reduced the level of nitric oxide metabolites during the treatment period, but normalized them only on the 28th day of the experiment. Compared with chlorhexidine, the composite of nanodispersion silica with polyhexamethylene guanidine hydrochloride had a more pronounced effect on the level of all NO metabolites: normalized the content of total NO metabolites and nitrite anions in the blood and skin already up to 21 days, and nitrates in the blood up to 7 days, in the outbreak – up to 21 days.

The study suggests that the composite of nanodispersion silica with polyhexamethylene guanidine hydrochloride has pronounced anti-inflammatory and wound healing properties, which allows us to consider it as a potential combination agent for the treatment of wound injuries, including burns.

