

УДК 615.27:615.454.1:615.31:546.57-022.532:616.5-001.17-07-092.9-091.8

Т.В. Звягінцева, І.В. Гринь, О.В. Наумова, В.В. Гринь

**ВПЛИВ МАЗІ ТІОТРИАЗОЛІНУ З НАНОЧАСТКАМИ СРІБЛА  
НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТЕРМІЧНОГО ОПІКУ***Харківський національний медичний університет,  
м. Харків, Україна*e-mail: [iscil9uwa9@mail.ru](mailto:iscil9uwa9@mail.ru)

**Резюме:** Вивчено вплив мазі тіотриазоліну з наночастками срібла на морфологічні зміни шкіри щурів після термічного опіку. Репаративні процеси при застосуванні мазі тіотриазоліну з наночастками срібла перебігають інтенсивніше, ніж при використанні референт-препаратів («Мазь тіотриазоліну 2%», «Аргосульфан»), що підтверджується вкороченням стадії травматичного запалення, збільшенням інтенсивності й швидкості епідермізації та формування грануляційної тканини, рівномірним її дозріванням та прискоренням перебудови регенерату в переважній більшості спостережень.

**Ключові слова:** термічний опік, морфологічні дослідження, мазь тіотриазоліну, наночастки срібла.

**Вступ.** Опіки були, є і залишаються одним із найпоширеніших видів травматизму. При опіках, у першу чергу, страждає шкіра, оскільки саме вона відіграє важливу роль у захисті організму від екстремальних факторів зовнішнього середовища. В науковій літературі наявно багато даних про те, що навіть при опіках I ступеню виникають не лише функціональні порушення в шкірі, але й виражені морфологічні зміни<sup>8</sup>.

Серед методів, які використовуються в клініці для лікування опікових ран, важливе місце займає фармакотерапія (ФТ), і, в першу чергу, застосування лікарських засобів (ЛЗ), що сприяють загоєнню ран<sup>1,12</sup>. На сьогодні, в арсеналі лікарів є великий вибір ЛЗ, що мають регенераторні й репаративні властивості<sup>2,4</sup>, однак, жоден із них не є універсальним, а їх ефект далекий від оптимального. Це обумовлює необхідність пошуку та розробки нових ЛЗ із протизапальною та репаративною активністю. ЛЗ із наночастками срібла (НЧС) мають імуномодельючу, протимікробну, протизапальну дію<sup>13,14</sup>. Нещодавно створена нова субстанція, що містить тіотриазолін й НЧС<sup>9,10</sup>. Субстанція отримана в Міжнародному центрі електронно-променевої технології Інституту електрозварювання ім. Е.О. Патона НАН України (метод отримання НЧС, запропонований академіком НАН України Б.О. Мовчаном<sup>7</sup>, полягає в електронно-променевому випаровуванні та конденсації речовин у вакуумі). На основі субстанції спільно з ВАТ «Хім-

фармзавод «Червона зірка» виготовлена мазь тіотриазоліну, яка містить НЧС<sup>9,10</sup>. Раніше ми виявили<sup>3</sup> позитивний ефект цієї мазі на загоєння опікової рани.

**Мета дослідження** – морфологічне дослідження шкіри області опіку з метою підтвердження планіметричних та візуальних спостережень за процесами загоєння опікової рани під впливом мазі тіотриазоліну з НЧС.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводилися на 96 щурах популяції WAG масою 200-250 г. Тварини були розділені на 4 групи: 1 – експериментальний опік (без лікування, контроль, n=24), 2 – опік + «Мазь тіотриазоліну 2%» (ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна), засіб порівняння 1 (n=24); 3 – опік + мазь «Аргосульфан» (Фармзавод Ельфа А.О., Польща), препарат порівняння 2 (n=24); 4 – опік + мазь тіотриазоліну з НЧС (0,00081%)<sup>10</sup>, основна група (n=24). Дана концентрація отримана в результаті скринінгових досліджень протизапальної дії мазі з різною концентрацією НЧС. Тваринам усіх груп викликали термічний опік III В ступеня на попередньо вистриженій ділянці спини площею 400 мм<sup>2,5</sup>. Мазі наносили щодня протягом наступних 28 днів. Матеріалом для морфологічного дослідження слугував висічений із зони термічного пошкодження комплекс тканин (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи) всіх досліджуваних груп на 7, 14, 21, 28 добу експерименту. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні, шматочки тканин під-

давали стандартному спиртовому проведенню, парафінові зрізи фарбували гематоксиліном й еозином, за методом *Ван Гізон*<sup>6,11</sup>. Використано методи: експериментальний, клініко-фармакологічний, морфологічний, лабораторний, аналітико-порівняльний.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В 1-й групі тварин на 7 добу експерименту в ділянці термічного опіку переважають ознаки 1-ої фази раневого процесу – травматичного запалення – сформована зона некрозу епідермісу, дерми й гіподерми у вигляді тканинного детриту з обривками колагенових волокон, зруйнованими придатками й судинами шкіри, розсіяною дифузною запальною інфільтрацією. Разом із тим, спостерігаються початкові ознаки 2-ої фази раневого процесу – утворення грануляційної тканини та епітелізації – у периферичних відділах зони некрозу спостерігаються тяжі проліферуючих фіброblastів, що врастають між зруйнованими структурами. У ділянках шкіри, що прилягають до зони некрозу, епідерміс з ознаками гіперкератозу, дистрофії, гіперплазії та гіпертрофії; колагенові та м'язові волокна, нервові стовбури, придатки шкіри з дистрофічними змінами. На 14 добу в зоні термічного впливу в частині випадків переважають явища 2-ої фази раневого процесу: сформована безперервна зона грануляційної тканини з епідермізацією її периферичних відділів. Однак, у 70% спостережень у зоні ушкодження зберігається велика ділянка некрозу, грануляції слабо розвинуті, в прилеглих тканинах є вторинні стромальні некрози та кісти, крововиливи. На 21 добу у всіх випадках сформована безперервна зона регенерату, тривають процеси її епідермізації, проте, в 90% спостережень вона не завершена. З'являються ознаки 3-ої фази раневого процесу (формування і перебудова рубця), які починаються по периферії зони регенерату з перевагою в ній колагенових волокон, витісненням інших компонентів грануляційної тканини. Рівномірне дозрівання грануляційної тканини в половині випадків гальмується розвитком вторинних некрозів, кіст, відторгненням новоствореного епідермісу. Спостерігається фібротизація тканин, прилеглих до зони регенерату (рис. 1).

На 28 добу переважає 3-я фаза раневого процесу, проте, під епідермісом зустрічаються осередки молоді грануляційної тканини, що обумовлює нерівномірне фіброзування регенерату з осередками гіперплазії, дистрофії, деструкції новоствореного епідермісу. Розташовані навколо тканини фіброзовані. Таким чином, у щурів з термічним опіком шкіри, які не отримували лікування, протягом експеримен-

ту спостерігається послідовна зміна фаз раневого процесу з формуванням й перебудовою рубця.

У 2-й групі тварин (лікування маззю тіотриазоліну) на 7 добу експерименту в зоні впливу превалюють явища травматичного запалення (деструктивні зміни епідермісу, дерми й гіподерми з перифокальним запаленням й неявно вираженими дисциркуляторними змінами в оточуючих тканинах). У порівнянні з контрольною групою зазначається прискорення 2-ої фази раневого процесу – у 70% випадків шар грануляцій безперервний з епідермізацією периферичних відділів. На 14 добу пласт грануляційної тканини у 80% спостережень безперервний, триває епідермізація зони регенерату. У інших 20% випадків у її центральних відділах зберігаються невеликі ділянки некрозу, а в прикордонних тканинах – дрібні стромальні некрози й кісти, що може сприяти нерівномірному дозріванню грануляцій. На 21 добу у всіх випадках зона регенерату безперервна, з повною епідермізацією у 80% спостережень, прилеглі тканини відновлюють свою нормальну будову. Зазначаються ознаки перебудови регенерату: накопичення пучків колагенових волокон із певною просторовою орієнтацією, зниження вмісту судин та клітин (рис. 2).

На 28 добу у всіх тварин має місце рівномірне фіброзування та повна епідермізація регенерату з осередками гіперплазії епідермісу у 20% випадків.

У 3-й групі тварин (лікування маззю «Аргосульфам») на 7 добу в зоні впливу, як і в попередніх групах, спостерігається морфологічна картина травматичного запалення з початковим новоутворенням сполучної тканини і епідермізацією, у 30% випадків шар грануляцій безперервний. На 14 добу триває формування грануляційної тканини та її епідермізація, однак, новостворений епідерміс з дистрофічними змінами, у 40% випадків у центральних відділах зони впливу зберігається значна ділянка некрозу, у прилеглих тканинах є вторинні некрози й кісти, осередки фіброзу навколо судин, нервів. На 21 добу у 100% спостережень молода сполучна тканина безперервна з ознаками перебудови, у 60% із повною її епідермізацією, осередками гіперплазії та дистрофії епідермісу. У 40% прилеглих тканин з надмірним фіброзуванням, некрозами й кістами (рис. 3).

На 28 добу триває перебудова рубцевої тканини, фіброзом прилеглих тканин. Епідермізація повна зі збереженням локусів гіперплазії, дистрофії, десквамації епітелію.

У 4-й (основній) групі (лікування маззю тіотриазоліну з НЧС) у препаратах шкіри щурів на 7 добу експерименту в зоні ушкодження є морфологічні прояви як травматичного запалення (зона некрозу шкіри у межах епідерміса і дерми з перифокальним запаленням, помірно виражений набряк навколишніх тканин із повнокрів'ям судин і периваскулярними крововиливами), так і утворення грануляційної тканини, її епітелізації. Причому порівняно з контрольною групою в 90% спостережень зазначається прискорення формування як грануляційної тканини, так і новоутворення епідермісу. На 14 добу триває процес формування регенерату, який у 90% спостережень носить безперервний характер, продовжується епідермізація. На 21 добу зона регенерату у всіх спостереженнях носить безперервний характер, у 90% випадків вона повністю епідермізована, у 10% – із осередками дистрофії епідермісу.

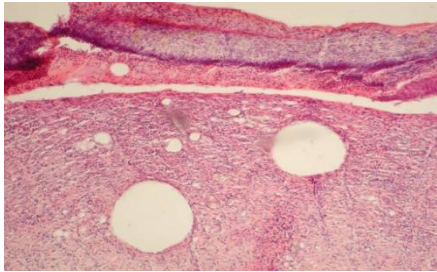


Рис. 1. Стромальні кісти зони регенерату. Десквамація новоствореного епідермісу з повторною епідермізацією. Контроль, 21 доба. Забарвлення гематоксилином й еозином, x100.



Рис. 2. Зниження вмісту судин на периферії зони регенерату. Лікування маззю тіотриазоліну, 21 доба. Забарвлення за ван Гізон, x400.

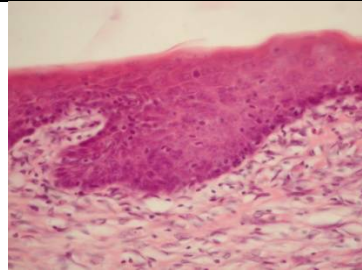


Рис. 3. Осередкова гіперплазія новоствореного епідермісу. Лікування маззю «Аргосульфан», 21 доба. Забарвлення гематоксилином й еозином, x400.

У цьому ж терміні присутні морфологічні ознаки формування і перебудови рубцевої тканини – наростає кількість пучків колагенових волокон, змінюється їх розташування, знижується вміст клітин і судин. Тканини навколо відновлюють свою нормальну будову (рис. 4).

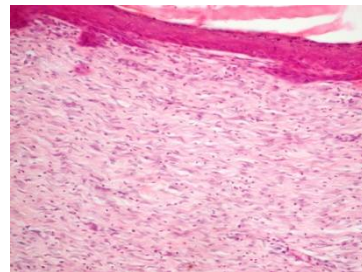


Рис. 4. Завершена епідермізація зони регенерату. Лікування маззю тіотриазоліну з НЧС, 21 доба. Забарвлення гематоксилином й еозином, x200

На 28 добу у всіх випадках закінчена епідермізація, триває рівномірне формування й перебудова рубцевої тканини.

Таким чином, при застосуванні мазі тіотриазоліну з НЧС у більшості випадків деструктивний процес не має тенденції до поглиблення, що сприяє більш ранньому згасанню запалення, початку репаративного процесу у порівнянні з попередніми групами тварин. На більш ранніх термінах формується молода сполучна тканина, відбувається її епідермізація.

#### Висновки:

1. Термічний опік у щурів, які не отримували лікування, протікає по типу неповної репаративної регенерації з формуванням рубцевої тканини.
2. При використанні препаратів порівняння («Мазь тіотриазоліну 2%» та «Аргосуль-

фан») процес загоєння, в порівнянні з контрольною групою, протікає зі зниженням інтенсивності й термінів запалення, прискоренням створення й дозрівання грануляцій, їх епідермізації. Разом із тим, у 20-40% випадків мають місце вторинні стро-

мальні некрози й кісти, осередки гіперплазії, дистрофії й деструкції епідермісу, фіброзування прилеглих тканин.

3. Репаративний процес при застосуванні мазі тиотриазоліну з наночастками срібла перебігає інтенсивніше, ніж при використанні референт-препаратів, що підтвер-

джується обмеженням деструктивного процесу в межах епідермісу й дерми, прискоренням епітелізації й повним закриттям дефекту в переважній більшості спостережень на 21 добу vs 28 діб при застосуванні референт-препаратів.

#### Література:

1. Влияние препарата ионизированного серебра на репаративную регенерацию кожи и подлежащих тканей при моделировании термических и химических ожогов у крыс / Н.С. Пономарь, Ю.С. Макляков, Д.П. Хлопонин [и др.] // Биомедицина. – 2012. – № 1. – С. 143-148.
2. Герасимова Л.И. Термические и радиационные поражения: Руководство для врачей / Л.И. Герасимова, Л.И. Назаренко. – М., 2005. – 384 с.
3. Гринь И.В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс. [Электронный ресурс] / И.В. Гринь, С.И. Миронченко, В.В. Гринь // Международный студенческий научный вестник. – 2014. – №2. – Режим доступа: <http://www.eduherald.ru/119-11847>.
4. Комбустиология / под ред. Э.Я. Фисталь, Г.П. Козинца, – Донецк, 2006. – 236 с.
5. Кривошапка А.В. Роль провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации ожоговой раны: дис... канд. мед. наук: 14.03.04 «Патологическая физиология» / А.В. Кривошапка. – Х., 2012. – 150 с.
6. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли – М.: Мир, 1960. – 648 с.
7. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – 2008. – Т. 1. – С. 227-247.
8. Особенности гистологического состояния кожи в условиях термического ожога после применения наночастиц цеолитов дальневосточных месторождений / К.С. Голохваст, И.В. Рева, А.М. Паничев [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11, № 5 (2). – С. 453-455.
9. Пат. 77770 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Фармацевтичний засіб з протизапальною активністю, виконаний у м'якій лікарській формі / В.М. Лісовий, Т.В. Звягінцева, І.В. Трутаєв, С.І. Миронченко; заявник та власник Трутаєв І.В. – №u201210131; заяв. 23.08.2012; опуб. 25.02.2013; бюл. № 4/2013.
10. Пат. 77777 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі / В.М. Лісовий, Т.В. Звягінцева, І.В. Трутаєв, С.І. Миронченко; заявник та власник Трутаєв І.В. – №u201210159; заяв. 27.08.2012; опуб. 25.02.2013; бюл. № 4/2013.
11. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.
12. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1993. – 592 с.
13. Фотопротекторное действие мази тиотриазолина с наночастицами серебра при ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок / В.Н. Лесовой, Т.В. Звягінцева, В.В. Гринь [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 3). – С. 396-399.
14. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles / Z. M. Xiu, Q. B. Zhang, H. L. Puppala [et al.]. // Nano Lett. – 2012. – Vol. 12, № 8. – P. 4271-4275.

УДК 615.27:615.454.1:615.31:546.57-022.532:616.5-001.17-07-092.9-091.8

#### ВЛИЯНИЕ МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА

Т. В. Звягінцева, И. В. Гринь, О. В. Наумова, В. В. Гринь

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Резюме:** Изучено влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на морфологические особенности термического повреждения кожи крыс. Репаративные процессы при применении мази тиотриазолина с наночастицами серебра протекают интенсивнее, чем при использовании референт-препаратом («Мазь тиотриазолина 2%», «Аргосульфам»), что подтверждается укорочением стадии травматического воспаления, увеличением интенсивности и скорости эпидермизации и формирования грануляционной ткани, равномерным ее созреванием и ускорением перестройки регенерата в подавляющем большинстве наблюдений.

**Ключевые слова:** термический ожог, морфологические исследования, мазь тиотриазолина, наночастицы серебра.

---

UDC 615.27:615.454.1:615.31:546.57-022.532:616.5-001.17-07-092.9-091.8

**INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE OINTMENT WITH SILVER NANOPARTICLES ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SKIN OF RATS WITH EXPERIMENTAL BURN**

*T. V. Zvyagintseva, I. V. Grin, O. V. Naumova, V. V. Grin*  
*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Summary:** The morphological features of thermal rat burn after administration of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles were studied. The application of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles caused more intense reparative processes in comparison with the referent drugs («Thiotriazoline Ointment 2%», «Argosulfan»). It was proved by reduced traumatic inflammation stage, increased intensity and speed of epidermization and granulation tissue formation, even maturation and accelerated regenerate restructuring during most studies.

**Keywords:** thermal burn, morphological researches, Thiotriazoline ointment, silver nanoparticles.

---

*Надійшла до редакції 29.11.2015 р.*