

УДК 615.275.4:615.454.1:616-001.17-036.864-092.9

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗИ МЕТИЛУРАЦИЛА, СОДЕРЖАЩЕЙ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА, ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ У КРЫС

Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Гринь И.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Исследована ранозаживляющая эффективность мази метилурацила, содержащей наночастицы серебра, на модели термического ожога у крыс. Показано, что исследуемая мазь метилурацила, содержащая наночастицы серебра, ускоряет заживление ожоговой раны кожи, превосходя по выраженности репаративное действие мази метилурациловой.

Ключевые слова: ожоговая рана, метилурациловая мазь, наночастицы серебра, заживление.

Актуальность проблемы термических поражений обусловлена высокой частотой их возникновения в быту, на производстве, при возникновении природных и техногенных катастроф, сложностью и длительностью их лечения [1]. Перспективным направлением создания новых лекарственных средств (ЛС) является использование наноматериалов в составе лекарственных форм путем образования комплекса между известными ЛС и наночастицами (НЧ), в частности НЧ серебра, обладающими противовоспалительным, противомикробным, иммуномодулирующим действием [2].

Харьковским национальным медицинским университетом предложена новая субстанция, содержащая метилурацил (обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим действием, стимулирует процесс регенерации) и НЧ серебра [3]. Субстанция получена в Международном центре электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е. О. Патона НАН Украины, возглавляемого академиком Б. Е. Патон. Метод получения НЧ серебра, предложенный академиком Б.А. Мовчаном [4], состоит в электронно-лучевом выпаривании и конденсации веществ в вакууме и отличается от других методов вакуумного выпаривания универсальностью, технологической гибкостью, производительностью и экономичностью. На

основе субстанции совместно с ОАО «Химфармзавод «Красная звезда» изготовлена мазь метилурацила, которая содержит НЧ серебра [3].

Целью исследования явилось изучение влияния мази метилурацила, содержащей НЧ серебра, на течение процесса заживления раны при термическом ожоге кожи у крыс.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 72 крысах-самцах популяции WAG массой 200–250 г, разделенных на 3 группы: 1 – термический ожог, без лечения (контроль), n = 24; 2 – термический ожог+метилурациловая мазь (ММ, препарат сравнения), n = 24, 3 – термический ожог+мазь метилурацила, содержащую НЧ серебра (основная группа), n = 24. У всех животных на выстриженном участке задней части бедра под барбитуровым наркозом вызывали термический ожог III-B степени площадью 400 мм² [5]. Мази наносили тонким слоем на ожоговую поверхность один раз в день сразу после термического воздействия и до окончания заживления. Визуально оценивали внешний вид ран, наличие и характер отделяемого, вид струпа, отмечали сроки полного заживления ран. На 7, 14, 21 и 28 сутки определяли площадь (S) ожоговой поверхности методом планиметрии [5]. О темпах заживления су-

дили по коэффициенту скорости уменьшения раны, который вычисляли по формуле [6]:

$$V = \frac{S_{\max} - S(t)}{S(t)}$$

где V – коэффициент скорости заживления ран

S_{\max} – максимальная площадь ран (на 1 день), мм²

$S(t)$ – площадь раны в день измерения, мм²

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия t-Стьюдента с поправкой Бонферони при уровне достоверности $p < 0,05$ [7].

Результаты исследований

Под влиянием термического воздействия у всех крыс без лечения развивался однопольный термический ожог. Полного заживления раны к 28-му дню не происходило.

На фоне лечения ожоговой раны у животных обеими мазями воспалительный процесс вокруг раны и характерные гнойно-серозные выделения отсутствовали или были значительно меньше по сравнению с животными без лечения. Эффективность лечения отмечалась уже на 7 сутки эксперимента, когда S ожогового дефекта у леченных животных была достоверно меньше, чем в контроле, на

21,0 % (препарат сравнения) и 28,1 % (основная группа) (табл. 1).

В следующие сроки были зафиксированы преимущества ММ, содержащей НЧ серебра, по сравнению с референс-препаратом. Так, на 14-21 сутки лечение ММ сокращало S ожога на 25,3-46,5 % относительно животных без лечения. В этот срок S раны у животных основной группы уменьшалась на 53,1-70 % в сравнении с S ран группы контроля и на 37,2-43,9 % в сравнении с S ран животных группы препарата сравнения. С уменьшением S ран у животных повышалась и скорость заживления. Наибольшая скорость заживления наблюдалась в основной группе (табл. 1). Коэффициент скорости заживления на 7 сутки эксперимента превышал аналогичный показатель для контроля в 3,6 раза. На 14 сутки терапии V превышал таковой в группах контроля и препарата сравнения в 2,9 и 1,9 раза, на 21 сутки – в 3,7 и 1,9 раза соответственно. Кроме того, на 22 сутки опыта в основной группе у 33 % животных произошло полное заживление ран. На 23 сутки лечения процент животных с рубцами составлял 50 %, на 24 сутки – 100 %. Полное заживление ожоговых ран у животных с применением препарата сравнения отмечалось на 2 суток позже – на 26 сутки, а в группе контроля без лечения – полного заживления не наблюдалось даже в конце срока наблюдения (28

сутки).

Влияние мази метилурацила, содержащей НЧ серебра, на планиметрические показатели при термическом ожоге ($M \pm m$)

Сроки наблюдения, сутки	Планиметрические показатели	Контроль (без лечения)	Мазь метилурациловая (препарат сравнения)	Мазь метилурациловая+НЧ серебра (основная группа)
1	S раны, мм ²	400,0	400,0	400,0
7	S раны, мм ² V , усл.ед.	342,56 ± 31,40 0,17	286,07 ± 21,19* 0,39	246,21 ± 17,29* 0,62
14	S раны, мм ² V , усл.ед.	163,3 ± 23,10 1,44	121,97 ± 17,56* 2,28	76,57 ± 15,48* ^ 4,22
21	S раны, мм ² V , усл.ед.	59,3 ± 9,40 5,75	31,72 ± 5,82* 11,60	17,79 ± 5,85* ^ 21,48
28	S раны, мм ²	2,28 ± 0,39	Полное заживление	Полное заживление

Примечания:

* — изменения достоверно относительно группы без лечения ($p \leq 0,05$);

^ — изменения достоверны относительно группы с референс-препаратом ($p \leq 0,05$);

S – площадь ожоговой раны;

V – коэффициент скорости заживления ран.

Следовательно, мазь метилурациловая, содержащая НЧ серебра, оказывает выраженное противоожоговое действие, уменьшая площадь и степень выраженности клинических проявлений ожоговых ран, сокращая сроки их заживления, превышая по этим крите-

риям препарат сравнения – мазь метилурациловую.

Выводы

1. Местное применение мази метилурациловой, содержащей НЧ серебра, при термическом ожоге у крыс уменьшает площадь и степень выраженности клинических проявлений ожоговых ран, сокращает сроки их заживления.
2. Ранозаживляющее действие мази метилурациловой, содержащей НЧ серебра, превосходит по выраженности репаративное действие препарата сравнения – мази метилурациловой.

Литература

1. Муразян Р. И. Экстренная помощь при ожогах / Р. И. Муразян, Н.Р. Панченков. – Москва : Медицина, 2003. – 127 с.
2. Чекман И. С. Фармакологический, токсикологический и клинический аспекты наномедицины / И. С. Чекман // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2008. – № 4(5). – С. 3.
3. Пат 77777 Україна, МПК А61К9/06, А61К 33/38, А61Р 29/00. Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі; Лісовий В. М., Звягінцева Т. В., Трутаєв І. В., МIRONCHENKO С. І.; заявник та патенто власник Трутаєв І. В. – № u 2012 10159 ; заявл. 27.08.2012 ; опубл. 25.02.2013, Бюл. № 4.
4. 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.
5. Яковлева Л. В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази «Пролидоксид» / Л. В. Яковлева, С. С. Кальф-Калиф, О. В. Ткачева // Провизор. – 1999. – №1. – С. 35–38.
6. Алгоритм доклінічного вивчення препаратів для місцевого лікування ранового процесу : методичні рекомендації / уклад. Л. В. Яковлева, О. В. Ткачева, Я. О. Бутко; МОЗ України, Укр. центр наук. мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, НФаУ. – Київ, 2013. – 31 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

References

1. Murazian R.I., Panchenkov N.R. 2003, Emergency care for burns, Moscow: Medicine, 127 p. (in Russian).
2. Chekman I.S. 2008, Pharmacological, toxicological and clinical aspects of nanomedicine, Pharmacology and drug toxicology, No 4(5), pp. 3. (in Ukrainian).
3. Patent 77777 Ukraine IPC A61K9/06, A61K 33/38, A61P 29/00. Method of increase of anti-inflammatory activity of pharmaceutical drugs in a soft dosage form; Lisovyi V.M., Zvyagintseva T.V., Trutaev I.V., Mironchenko S.I.; applicant and patent holder Trutaev I.V. № u 2012 10159 ; applied 27.08.2012; published 25.02.2013, Bulletin № 4. (in Ukrainian).
4. Movchan B.A. 2008, Electro-radial hybrid nanotechnology of precipitation of inorganic materials in vacuum, Topical issues of modern material science, Vol. 1, pp. 227-247. (in Ukrainian).
5. Yakovleva L.V. Kal'f-Kalif S.S., Tkacheva O.V. 1991, Pharmacological study of the new wound-healing ointment "Prolidoxidum", Provisor, No 1, pp. 35-38. (in Ukrainian).
6. Algorithm of preclinical study of the drugs for local treatment of wound process: guidelines / originated by L.V. Yakovleva, O.V. Tkacheva, Ya.O. Butko; Ministry of Health of Ukraine, *Ukrainian Centre for Scientific Medical Information, Patents, and Licenses*, NUPh, Kyiv, 2013, 31 p. (in Ukrainian).
7. Glants S. 1998, Biomedical statistics ants, Moscow: Practice, 459 p. (in Russian).

Резюме

РАНОЗАГОЮВАЛЬНА ДІЯ
МЕТИЛУРАЦИЛОВОЇ МАЗІ, ЯКА
МІСТИТЬ НАНОЧАСТИНКИ СРІБЛА, ПРИ
ТЕРМІЧНИХ ОПІКАХ У ЩУРІВ

*Звягінцева Т.В., МIRONCHENKO С.І.,
Гринь І.В*

Досліджено ранозагоючу ефективність мазі метилурацилу, що містить наночастинки срібла, на моделі термічного опіку в щурів. Показано, що досліджувана мазь метилурацилу, що містить наночастинки срібла, прискорює загоєння опікової рани шкіри, перевершуючи за різністю репаративну дію метилурацилової мазі.

Ключові слова: опікова рана, метилурацилова мазь, наночастки срібла, загоєння.

Summary

WOUND HEALING ACTION OF METHYLURACYLUM OINTMENT WITH SILVER NANOPARTICLES ON THERMAL BURN IN RATS

Zvyagintseva T.V., Mironchenko S.I., Grin I.V.

We investigated the wound healing effectiveness of methyluraculum ointment with silver nanoparticles in thermal burn

model in rats. It is shown that methyluraculum ointment with silver nanoparticles accelerates the healing of burn wounds of the skin, exceeding thereparative effect of methyluraculum ointment.

Key words: thermal burn, methyluraculum ointment, silver nanoparticles, wound healing

Впервые поступила в редакцию 05.05.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.718+616.005+616-008.64:616-092.4

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РЕПЕРФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ

Мальченко О.А., Анисимова Л.В., Кубышкин А.В., Харченко В.З.

Крымский медицинский университет имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь. E-mail: anisimova.l@patfiz-csmu.net

Поведенные исследования показали, что развитие экспериментального синдрома ишемии-реперфузии сопровождается изменением активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и мышечной ткани. В мышечной ткани в большей степени активируются протеиназы, обладающие высоким деструктивным потенциалом, а их активация сопровождается угнетением протекторного ингибиторного потенциала, прежде всего за счет снижения активности местносинтезируемых кислотостабильных ингибиторов. На системном уровне реперфузионные нарушения характеризуются активацией в первую очередь трипсиноподобных протеиназ, способных приводить к активации большого количества регуляторных протеолитических систем и запускать каскад системных нарушений. Развивающийся системный дисбаланс протеиназ и их ингибиторов сыворотки крови может играть ключевую роль в прогрессировании патологии и приводить к развитию системных осложнений.

Ключевые слова: реперфузионный синдром, сыворотка крови, мышечная ткань, протеолиз.

Введение

В настоящее время реперфузионный синдром рассматривается как важнейший патофизиологический феномен, который инициирует тяжелые метаболические расстройства гомеостаза, способствует развитию нарушений микроциркуляторного русла и системной гемодинамики, обуславливает развитие по-

лиорганной недостаточности у больных и пострадавших с критическими состояниями [1, 2]. Особенно ярко реперфузионный синдром проявляется в тех случаях, когда ишемии-реперфузии подвергается мышечная ткань, что связано с высокой чувствительностью мышц к гипоксии [3,4]. Причем ключевым патогенетическим звеном при развитии репер-