

ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТА ГИДРОГЕЛЕЙ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖОГА У ГРЫЗУНОВ

Е.Д. Семивеличенко^{1,*}, А.С. Романовский¹, А.В. Еремин²,
С.М. Напалкова¹, О.В. Буюклинская¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² Филиал ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» —
Институт высокомолекулярных соединений

199004, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр., 31

В статье представлены результаты исследования эффективности гидрогелей, содержащих комплексы кальция и/или иономеры на основе комплексов меди (II), на скорость заживления раневой поверхности, образованной в результате термического ожога.

Ключевые слова: крысы, заживление ран, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, медь, кальций

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семивеличенко Е.Д., Романовский А.С., Еремин А.В., Напалкова С.М., Буюклинская О.В. Оценка ранозаживляющего эффекта гидрогелей на модели экспериментального ожога у грызунов. *Биомедицина*. 2024;20(3E):211–215. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-211-215>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 05.08.2024

Опубликована 01.11.2024

ASSESSMENT OF THE WOUND-HEALING EFFECT OF HYDROGELS ON AN EXPERIMENTAL BURN MODEL IN RODENTS

Evgeniy D. Semivelichenko^{1,*}, Anton S. Romanovsky¹, Aleksey V. Eremin²,
Svetlana M. Napalkova¹, Olga V. Buyuklinskaya¹

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

² Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center
“Kurchatov Institute” — Institute of Macromolecular Compounds
199004, Russian Federation, Saint Petersburg, Vasilievsky Island, Bolshoy Ave., 31

The article presents the results of a research study into the effectiveness of hydrogels containing calcium complexes and/or ionomers based on copper (II) complexes on the healing rate of a wound surface formed by a thermal burn.

Keywords: rats, wound healing, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, copper, calcium

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Semivelichenko E.D., Romanovsky A.S., Eremin A.V., Napalkova S.M., Buyuklinskaya O.V. Assessment of the Wound-Healing Effect of Hydrogels on an Experimental Burn Model in Rodents. *Journal Biomed*. 2024;20(3E):211–215. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-211-215>

Submitted 15.04.2024

Revised 05.08.2024

Published 01.11.2024

Введение

Термический ожог — это поражение кожи с полным или частичным разрушением клеток кожи и/или нижележащих тканей [2]. По данным ВОЗ, ежегодно 11 млн чел. страдают от ожоговых ран, и 180 000 случаев заканчиваются летальным исходом [5]. В Российской Федерации в 2022 г. за медицинской помощью с термическими ожогами обратились 203 000 чел., из них умерло 6120. Ожоговый травматизм составляет 1,6% от всех травм, вызванных внешним воздействием [1]. Несмотря на развитие регенеративной терапии и комбустиологии, лечение ожоговых больных до сих пор является сложной задачей, т. к. не разработаны и не внедрены идеальные наружные средства лечения ожоговых ран, к тому же в 94% случаев в ране обнаруживаются бактерии. На данный момент препаратами, ускоряющими регенерацию тканей при ожоге, являются декспантенол, метилурацил, облепиховое масло, препараты ультрафильтратов телячьей крови [2]. Однако они имеют ряд недостатков, которые ограничивают их использование. В совокупности эти факторы определяют время госпитализации пациента. Так, в России средняя длительность пребывания на койке составляет 17,9 дня, а занятость койки составляет 262,7 дня. Это в свою очередь определяет финансовую стоимость ведения одного больного [1]. Именно поэтому актуальны разработка и поиск новых субстанций, обладающих высоким ранозаживляющим эффектом.

Гидрогели представляют собой сшитые полимерные цепи с трёхмерной (3D) сетчатой структурой, которые могут поглощать относительно большие количества жидкости. Преимущества гидрогелей: возможность регулировать биоразлагаемость и биосовместимость путём модификации функциональных групп, обес-

печивают увлажнение раны, образуют защитный барьер на поверхности раны, обеспечивают газообмен, ускоряют заживление, имеется возможность введения в состав различных активных фармацевтических субстанций [4].

Целью данного исследования являлась оценка ранозаживляющего эффекта гидрогелей, содержащих комплексы кальция и/или иономеры на основе комплексов меди (II), в сравнении с препаратом Депантол® на модели термического ожога у лабораторных крыс.

Материалы и методы

Синтез гидрогелей был произведён в Институте высокомолекулярных соединений. Основу экспериментальных препаратов — гидрогель — готовили смешением р-ра PVP ($M_w \sim 106$), PEG-400, ацетата натрия, этанола, глицерина, триэтаноламина и воды с последующей УФ-обработкой (Hg-лампа высокого давления, 250 Вт, 20 мин). Р-р комплекса кальция $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$ был приготовлен взаимодействием триэтиленгликоля (TEG) и р-ра $Ca(OAc)_2$. Иономерные комплексы $[Cu^{II}(L)_n](polymer)$, (L — триэтилентетрамин (TETA) или N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамин (TMEDA); polymer — частично гидролизованный поливинилпирролидон (HPVP) или сополимер винилпирролидон-котоновая кислота (VPKK)) были приготовлены растворением свежесозданного $Cu(OH)_2$ в р-ре полимерной карбоновой кислоты (HPVP или VPKK) с последующим добавлением аминатного лиганда L (TETA или TMEDA). Во всех экспериментальных р-рах концентрация $[Ca^{2+}]$ составляла 120 μM , концентрация $[Cu^{2+}]$ — 120 μM (группы 1–6), 240 μM (группа 7) и 360 μM (группа 8).

Исследование проводилось на аутбредных крысах-самцах (n=50), которые были рандомизированы в 10 групп по 5 особей: группы S1–S8 — исследуемые гидрогели; группа 9 — препарат сравнения Депантол®; группа 10 — патология без лечения (негативный контроль). Для моделирования ожога (III степень) в крестцовой и хвостовой областях у крыс выбривалась шерсть для доступа к коже, проводилась наркотизация (смесь Золетил-Ксилазин), затем металлическим круглым зондом наносилось повреждение кожного покрова (термостатирование 350°C, экспозиция 1 мин, D_{зонда} =25 мм). Поражённый участок ежедневно оценивался и измерялся с фотофиксацией. Препараты наносили 28 дней по 0,2 мл.

Результаты исследований

После моделирования образовалась раневая поверхность с плотным, неравномерным по толщине струпом. В ходе эксперимента оценивалась динамика заживления раневой поверхности, а также смертность в каждой группе. Динамика заживления оценивалась по размеру площади раневой

поверхности и индексу заживления. Была посчитана медиана площади раневой поверхности в каждой группе за каждые 7 сут эксперимента, также рассчитан индекс заживления по следующей формуле [3]:

$$\frac{(S - S_n) \times 100}{(S \times T)},$$

где S — площадь раны при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь раны при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сут.

Обработка данных и построение графиков проводилось в программе GraphPad Prism 9 («GraphPad Software», США). Для оценки различий применялся двухфакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при p<0,05.

В ходе анализа ранозаживляющего эффекта гидрогелей и эталонного препарата были получены данные, представленные в таблице.

В ходе эксперимента были получены следующие результаты: гидрогели 1, 2 и 5 показали высокую эффективность в сравнении с препаратом Депантол®, а также в сравнении с гидрогелями 6 и 7. Гидрогель 3 показал более низкую эффективность, чем

Таблица. Динамика заживления

Table. Healing dynamics

Группа	День				
	1-й	7-й	14-й	21-й	28-й
S1 гидрогель (основа)	21,07±1,79	22,07±1,55	19,91±0,8	11,97±4,42	7,49±3,34
S2 (основа + [Cu(ТЭТА)](HPVP))	23,22±2,95	23,07±2,75	20,12±1,7	15,16±3,25	7,51±2,88
S3 (основа + [Ca(ТЭГ) ₂](OAc) ₂ + [Cu(ТЭТА)](HPVP))	24,06±3,36	22,49±1,76	18,92±1,42	13,79±4,05	9,38±6,54
S5 основа + [Cu(Tmeda)](VPKK)	22,77±3,57	22,85±0,88	18,07±2,28	11,72±2,7	5,34±1,35
S6 (основа + [Ca(ТЭГ) ₂](OAc) ₂ + 1 экв. [Cu(Tmeda)](VPKK))	21,24±0,87	20,83±1,42	19,32±1,13	15,52±2,93	11,43±1,52
S7 (основа + [Ca(ТЭГ) ₂](OAc) ₂ + 2 экв. [Cu(Tmeda)](VPKK))	24,12±2,06	22,98±1,12	22,57±3,10	16,26±2,31	9,39±4,11
9 Препарат сравнения – Депантол®	23,53±0,92	23,39±2,24	19,39±2,64	14,56±6,75	10,29±5,88
10 Контрольная группа (Негативный контроль)	24,36±2,12	30,65±1,74	29,47±1,59	23,02±1,57	17,91±2,13

Примечание: данные представлены в виде M±m, где M — среднее арифметическое значение показателя группы, m — среднее квадратическое отклонение.

Note: data are presented as M±m, where M — arithmetic mean of the group index, m — standard deviation.

1 и 5, но более высокую, чем препарат сравнения и гидрогели 6 и 7.

Заключение

В группах животных, получавших препарат чистого гидрогеля (S1) и гидрогель, содержащий иономерный комплекс $[Cu^{II}(TMEDA)](VPKK)$ (S5), результат превосходил Депантол® по индексу заживления в 3 раза, по площади остаточного раневого процесса — в 3 и 6 раз (40,12 мм² (S1), 23,54 мм² (S5) и 134 мм² (S9, препарат сравнения, соответственно). В группах S6 и S7 показан умеренный эффект или схожий с препаратом сравнения. Препарат на основе гидрогеля и комплекса

$[Ca(TЭГ)_2](OAc)_2$ (S4, $[Ca^{2+}] \sim 120 \mu M$) вызвал гибель экспериментальных животных, хотя в большинстве внеклеточных жидкостей $[Ca^{2+}]$ составляет около 1 mM, а его внутриклеточная концентрация — порядка 0,1 μM , за счёт совместного действия насосов и переносчиков, выводящих ионы Ca^{2+} , или концентрирующих их в эндоплазматическом ретикулуме или митохондриях клеток. Вероятной причиной наблюдаемого эффекта является лёгкое проникновение комплекса кальция через клеточную мембрану, обусловленное составом комплекса $[Ca(TЭГ)_2](OAc)_2$, однако данное предположение требует дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И., Романенко О.И., Харьков Т.Л., Чумарина В.Ж. Здравоохранение в России 2023. *Статистический сборник Росстат*. 2023;53–56. [Alexandrova G.A., Akhmetzyanova R.R., Golubev N.A., Kirillova G.N., Ogryzko E.V., Eskov Yu.I., Romanenko O.I., Kharkova T.L., Chumarina V.Zh. Zdravookhranenie v Rossii 2023 [Healthcare in Russia 2023]. *Statisticheskiiy sbornik Rosstat* [Statistical Collection of Rosstat]. 2023;53–56. (In Russian)].
- Семивеличенко Е.Д., Ермолаева А.А., Пономаренко В.В., Новоселов А.В., Плиско Г.А., Ивкин Д.Ю., Антонов В.Г., Карев В.Е., Титович И.А., Ерёмин А.В. Исследование эффективности действия препаратов на основе молекулярных комплексов аденозин-полимер на модели термического ожога. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):209–219. [Semivelichenko E.D., Ermolaeva A.A., Ponomarenko V.V., Novoselov A.V., Plisko G.A., Ivkin D.Yu., Antonov V.G., Karev V.E., Titovich I.A., Eremin A.V. Issledovanie effektivnosti deystviya preparatov na osnove molekulyarnykh kompleksov adenzin-polimer na modeli termicheskogo ozhoga [Study of the effectiveness of drugs based on molecular complexes of adenosine-polymer on the model of thermal burn]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Drug Development & Registration]. 2022;11(3):209–219. (In Russian)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-209-219
- Шабунин А.С., Зиновьев Е.В., Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Макаров А.Ю., Федюк А.М., Рыбинских Т.С., Першина П.А., Костяков Д.В., Семиглазов А.В., Пятакова С.Н. Оценка эффективности лечения ожогов 3 степени пептидом hldf6 и наночастицами серебра в геле carbopol 2020 в эксперименте *in vivo*. *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(3):4–10. [Shabunin A.S., Zinoviev E.V., Vissarionov S.V., Asadulaev M.S., Makarov A.Yu., Fedyuk A.M., Rybinskikh T.S., Pershina P.A., Kostyakov D.V., Semiglazov A.V., Pyatakova S.N. Otsenka effektivnosti lecheniya ozhogov 3 stepeni peptidom hldf6 i nanochastitsami srebra v gele carbopol 2020 v eksperimente *in vivo* [Evaluation of the efficacy of treatment of 3rd degree burns with hldf6 peptide and silver nanoparticles in carbopol 2020 gel *in vivo* experiment]. *Rossiyskie biomeditsinskie issledovaniya* [Russian Biomedical Research]. 2023;8(3):4–10. (In Russian)]. DOI: 10.56871/RBR.2023.37.44.001
- Ho T.C., Chang C.C., Chan H.P., Chung T.W., Shu C.W., Chuang K.P., Duh T.H., Yang M.H., Tyan Y.C. Hydrogels: Properties and applications in biomedicine. *Molecules*. 2022;27(9):2902. DOI: 10.3390/molecules27092902
- Markiewicz-Gospodarek A., Koziol M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn wound healing: Clinical complications, medical care, treatment, and dressing types: The current state of knowledge for clinical practice. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(3):1338. DOI: 10.3390/ijerph19031338

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Семивеличенко Евгений Дмитриевич*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Evgeniy D. Semivelichenko*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Романовский Антон Сергеевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: anton.romanovskij@spcpu.ru

Anton S. Romanovsky, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: anton.romanovskij@spcpu.ru

Ерёмин Алексей Владимирович, к.х.н., доц., Филиал ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» — Институт высокомолекулярных соединений;
e-mail: ha9room@gmail.com

Aleksey V. Eremin, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center “Kurchatov Institute” — Institute of Macromolecular Compounds;
e-mail: ha9room@gmail.com

Напалкова Светлана Михайловна, д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Svetlana M. Napalkova, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Буюклинская Ольга Владимировна, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

Olga V. Buyuklinskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author