

единений. ЛД₅₀ составила 4000 мг/кг.

2. Активность вещества VMA-99-82 в диапазоне доз от 18,7 до 300 мг/кг, свидетельствует об отчетливой терапевтической активности вещества, в которой сопутствующие побочные эффекты выражены несущественно.

3. Терапевтическая активность соединения VMA-99-82 находится, в основном, в области поведенческих реакций, что представляет интерес для дальнейшего углубленного изучения психотропной активности и механизма действия вещества.

Список литературы

1. **Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С. и др.** Новый класс ненуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции – производные

9-[2-фенокси(бензилокси)этил]аденина // Бюлл. ВНИЦ РАМН и АВО. 2006. Вып. 1. С. 15-16.

2. **Иёжица И.Н., Спасов А.А., Бугаева Л.И., Морозов И.С.** Токсическое влияние бромантана на неврологический статус животных при однократном введении // Бюлл. Экспер. биологии и медицины. 2002. Т. 133. № 4. С. 38-44.
3. **Бугаева Л.И.** Токсикологическая характеристика новых психотропных препаратов класса актопротекторов и ноотропов: Автореферат. дис. докт. биол. наук / Л.И. Бугаева. Волгоград. 2001. 36 с.
4. **Буреш Я.** Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. М.: Высшая школа. 1991. 399 с.

Neurotoxic profile of the new adenine derivative with antiviral activity

D.G. Kovalev, N.A. Mohammad Amin

The aim of the research was to study pharmacological properties, to determine safety effect diapason toxicological properties of new adenine derivative 9-[2-(4-isopropylphenoxyp)ethyl] adenine under laboratory code VMA-99-82 which reveals antiviral activity *in vitro*. The results of the research of neurotoxic profile of the combination VMA-99-82 are presented in the work; methodics of multitest watching according to «S.Irvin» being used. In the course of the research it was determined safety level the substance VMA-99-82 refers to the class of low toxic combination. The diapason of doses (from 18.7 to 300 mg/kg) of the substance evident therapeutical effect in which accompanying side-effect are not essentially revealed was determined. Therapeutical effect of the combination VMA-99-82 is mostly in the field of behavioral reactions, which presents interest for further deep study of psychotropic effect the substance effect mechanism.

Key words: adenine derivatives, toxicological profile, «S.Irvin» test, rats.

Влияние препарата ионизированного серебра на репаративную регенерацию кожи и подлежащих тканей при моделировании термических и химических ожогов у крыс

Н.С. Пономарь¹, Ю.С. Макляков¹, Д.П. Хлопонин¹, А.О. Ревякин²

¹ – Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

² – Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Пономарь Наталья Сергеевна natasha_a4@mail.ru

По предварительным данным, полученным на моделях термических и химических ожогов у крыс, анализируемый препарат ионизированного серебра обладает регенераторно-репаративной активностью в отношении кожи и подлежащих тканей. Об этом свидетельствуют результаты анализа сроков заживления термических и химических ожогов у крыс, согласно которым по своей ранозаживляющей активности изучаемый препарат сопоставим и даже несколько превосходит метилурацил.

Ключевые слова: регенерация, ожоги, серебро.

По данным ВОЗ, в структуре смертности населения планеты третье место занимают травмы, ожоги, отравления и прочие увечья. Из них на ожоговую травму приходится порядка 14%, и каждый год от нее страдает около 840 миллионов человек [13]. В России ежегодно регистрируется более 600 тыс. случаев ожоговой травмы, при этом у 60-80% обожженных имеются поверхностные и пограничные ожоги II-IIIА степени, не требующие оперативного вмешательства [11, 12]. Среди методов, используемых в клинике для лечения подобных ожоговых ран, важное место занимает медикаментозная терапия, и, в первую очередь, применение лекарственных средств, способствующих заживлению ран [3, 8, 10].

На сегодня в арсенале врачей имеется большой выбор препаратов, обладающих свойствами регенерантов и репаратантов [2, 6], однако ни одно из них не является универсальным, а их эффект далек от

оптимального. Это обуславливает необходимость поиска и разработки новых лекарственных средств – стимуляторов регенераторных и репаративных процессов [1, 3].

В этом плане большой интерес могут представлять, в частности, препараты на основе серебра, целебные свойства которого по отношению к раневому процессу известны с давних пор. За 2500 лет до н.э. египетские воины использовали серебро для лечения боевых ран – накладывали на них тонкие серебряные пластины, и раны быстро заживали. Документальные записи о лечебном эффекте серебра оставлены «отцом медицины» Гиппократом, который еще в IV веке до н.э. упоминал, что серебро способствует быстрому излечению ран и помогает при других заболеваниях [7].

Наличие у серебра антимикробной и противовоспалительной активности известно уже давно. Недаром одно время, в том числе и у нас в стране, широко

применялись такие препараты серебра, как серебра нитрат (ляпис), протаргол и колларгол, в частности, это касалось и поражений кожи, включая различного рода язвы и экземы. И лишь с наступлением эры антибиотиков о серебре стали забывать и фактически забыли. Правда, в последние годы интерес к серебру начал возрождаться, и даже появился ряд новых препаратов, содержащих серебро в комплексе с сульфаниламидами (аргосульфам, дермазин) и нашедших применение при фармакотерапии ожогов, отморожений, пролежней, трофических язв.

Несколько лет назад Ростовским НИИ «Градиент» при участии кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ был разработан новый лекарственный препарат ионизированного серебра (ПС), вошедший в Государственный реестр новых лекарственных средств в качестве дезинфектанта (для обеззараживания воды). Экспериментами по анализу его острой и хронической токсичности было установлено, что ПС может быть отнесен к категории малотоксичных и безопасных, также было продемонстрировано наличие у него противовоспалительной, антибактериальной и противогрибковой активности.

На основании вышеизложенного, мы посчитали целесообразным исследовать возможное ранозаживляющее действие этого ПС, исследовав его влияние на регенераторный потенциал поврежденной кожи и подлежащих тканей.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 60 конвенциональных рандомбредных крысах обоего пола массой 170-200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария (при естественном

освещении, t воздуха $+20-22^{\circ}\text{C}$ и влажности 55-60%) в пластиковых клетках размером $55 \times 45 \times 15$ см, с подстилкой из древесных опилок, по 4-5 особей в клетке. Крысы потребляли гранулированный комбикорм (производитель ООО «Лабораторснаб») и воду *ad libitum* в поилках объемом 200 мл. В эксперимент животных забирали после 7 дней карантина.

Все крысы были разделены на 3 группы: контрольную, которым после моделирования ожога (термического или химического) рану ежедневно 3-кратно в сутки обрабатывали 0,9% раствором NaCl; опытную, у которых раны в аналогичном контроле режиме обрабатывали анализируемым раствором ПС и группу сравнения, у которой для обработки раны использовался метилурацил.

Моделирование термического ожога [4, 9]

За сутки до моделирования ожога на боковой поверхности тела крысы осуществляли депиляцию участков кожи (4×4 см) путем выбривания безопасной бритвой. Для удобства выбривания под кожу вводили 5-10 мл 0,9% раствора NaCl – кожа при этом растягивалась и повреждений при бритье не возникало.

При нанесении ожогов пустую стеклянную пробирку с внутренним диаметром 22 мм (площадь сечения 4 см^2) и длиной 20-25 см заполняли горячей водой, помещали ее вертикально в кипящую (100°C) воду на $2/3$ высоты, прогревали в течение 1 мин, через край заполняли на $2/3$ высоты и в вертикальном положении приводили в плотный контакт с оголенным участком кожи животного на 10 сек.

Образующиеся в результате ожога III степени имели округлую форму, дно ран было ярко-красным, местами с коричневым оттенком. Края представляли собой

слегка нависающие кусочки мягких тканей красно-коричневого цвета. Вокруг раны отмечалась зона гиперемии шириной 0,5-0,8 см, небольшое количество пузырей. На дне визуализировались межреберные мышцы, у ряда крыс местами были видны ребра.

Моделирование химического ожога [4]

За сутки до моделирования ожога осуществляли депиляцию кожи ранее описанным способом. На оголенное место наносили 2-3 капли концентрированной соляной кислоты и равномерно их распределяли.

Для формирующихся в результате ожогов III степени были характерны раны овальной или, реже, округлой формы с грязным на вид дном бурого-коричневого, местами красного, цвета. Края раны слегка нависали в виде мелких рваных кусочков красно-коричневого цвета. По периферии, вокруг краев раны, отмечалась зона гиперемии шириной порядка 1 см с небольшим количеством пузырей. У всех крыс в ране были видны скелетные (межреберные) мышцы, а у ряда животных визуализировались даже обнаженные ребра.

Моделирование обеих разновидностей ожогов осуществляли под эфирным наркозом, согласно требованиям Международного этического комитета по экспериментам на лабораторных животных [5].

На 2-е сутки эксперимента проводили вульвографию. Для этого на образовавшуюся ожоговую рану накладывали кальку, переносили контуры ран и вычисляли их площадь. Среднюю площадь ран оценивали на 5, 10 и 15-е сутки эксперимента.

Статистическую обработку полученных результатов исследований прово-

дили с использованием общепринятых методов параметрической (t -критерий Стьюдента) статистики при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, USA).

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные по итогам моделирования термических и химических ожогов у крыс, в том числе с применением ПС, представлены в табл. 1, 2.

Так, на модели термических ожогов по сравнению с контрольной группой животных, у которых на 5 сутки эксперимента средняя площадь раны уменьшилась по сравнению с исходной всего на 16,1% (табл. 1), в группе ПС этот показатель составил 23%, что было также несколько больше, чем на фоне препарата сравнения метилурацила (19,1%). На 5-й день края ран у крыс группы ПС были неподвижны, спаяны с дном, завершалось покрытие их эпителиальной тканью. В группе контроля и на фоне метилурацила края раны также были покрыты эпителием, но местами их эпителизация была не завершена, а края ран с дном плотно спаяны не были.

На 10-е сутки, после снятия струпа с ожоговой поверхности, раны крыс, леченных ПС, имели чистое розовое дно и располагались на уровне краев кожи. Средняя площадь их уменьшилась почти на 52%, что было существенно больше, чем в контроле (23,4%), и выше, чем на фоне метилурацила (41,8%). Еще более убедительные результаты были получены к 15-м суткам эксперимента, составив 82,2%, 72% и 45% для групп, получавших ПС, метилурацил, и группы контроля, соответственно. Окончательное и полное заживление ожоговых ран у крыс, пролеченных ПС, наступало к 17-19-м суткам, в группе, леченных

Таблица 1

Заживление ран у крыс после термического ожога

№	Препарат	Средняя площадь раны, мм ²			
		Исходная	5-й день	10-й день	15-й день
1	Контроль	34,2±0,9	28,7±2,2	26,2±2,1	18,8±1,3
2	Метилурацил	33,7±0,8	24,5±2,1	17,8±1,7 ¹	9,5±0,9 ¹

Примечание: Данные в таблице представлены в виде М±m для всех групп животных;

¹ – достоверные отличия по отношению к группе контроля (p<0,05).

метилурацилом, – к 19-21-му дню, у контрольной группы – к 21-24-му дню.

На следующем этапе эксперимента производили анализ влияния испытуемого ПС на течение химического ожога. В этом случае общая картина в целом напоминала таковую при термическом ожоге.

На 5-е сутки терапии ПС средняя площадь ран уменьшалась на 37,2%, что было сравнимо с группой метилурацила (36,6%) и недостоверно превышало показатели группы контроля (26%) (табл. 2). К 10-м суткам в опытной группе (ПС) площадь ран снизилась почти на 63% (по сравнению с 58% в группе, леченной

метилурацилом), что уже от контроля (35,3%) отличалось существенно. Таким образом, в эти сроки эксперимента средняя площадь раны у крыс опытной группы, будучи сопоставимой с группой сравнения, была в 1,8 раза меньше, чем в контроле.

К 15-м суткам на фоне применения ПС средняя площадь раны уменьшалась уже на 87,8%, причем ее размеры были в 1,9 раза меньше, чем при использовании метилурацила и в 4 раза – по сравнению с контролем.

Уже к 16-17-м суткам у крыс, леченных раствором ПС, отмечалось полное,

без каких-либо рубцовых изменений, заживление ожоговых ран. Аналогичные изменения наблюдались и в группе животных, получавших метилурацил, но только к 18-20-му дню. В группе контроля полное заживление ран отмечено только на 21-23-е сутки.

Таким образом, судя по полученным результатам, можно вынести предварительный вердикт о наличии у исследуемого препарата ионизированного серебра свойств регенеранта и репаранта, которые, по меньшей мере сопоставимы, а при химических ожогах объективно превышают таковые у препарата сравнения метилурацила. Применение ПС сокращало сроки заживления ожоговых термических ран в среднем на 2 суток по сравнению с группой, леченной метилурацилом, и на 4 суток по сравнению с контрольной группой. Аналогичные показатели для химических ожогов составили 2 и 4,5 суток, соответственно.

Однако, для вынесения четкого и однозначного вердикта относительно наличия у испытуемого препарата свойств регенеранта и репаранта необходимы более масштабные и углубленные исследования, в том числе с применением биохимических и морфологических методов исследования.

Выводы

Исходя из результатов проведенного эксперимента, можно констатировать наличие у анализируемого препарата ионизированного серебра способности стимулировать репаративную регенерацию кожи и/или подлежащих тканей. Судя по показателям времени заживления ран после термических и химических ожогов, ПС по своей регенеративно-репаративной активности сопоставим и порой даже несколько превосходит метилурацил.

Список литературы

1. **Билич Г.Л., Колла Э.В.** Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в клинике и эксперименте. Горький. 1978. С. 10-17.
2. **Герасимова Л.И., Назаренко Л.И.** Термические и радиационные поражения: Руководство для врачей. М.: 2005. 384 с.
3. **Динзмор Ч.Е.** Истоки современных исследований в области регенерации: история вопроса // Онтогенез. 1992. Т. 23. № 1. С. 5-22
4. **Исмаилова А.Ф., Белов А.Е., Зарудий Ф.С., Исмаилова Л.У., Кривоногов В.П., Халимов Р.Ф., Толстиков Г.А., Тропынина Ю.В.** Влияние некоторых производных пиримидина на репаративную регенерацию кожи лабораторных животных при стрессе // Эксп. и клин. фармакология. 2000. Т. 63. № 4. С. 68-69.
5. **Каркищенко Н.Н.** Лабораторные животные (положение и руководство). М.: Межакадемическое изд-во «ВПК». 2003. 138 с.
6. **Комбустиология / под ред. Э.Я. Фисталь, Г.П.Козинец.** Донецк. 2006. 236 с.
7. **Кульский Л.А.** Серебряная вода. Киев: Наукова думка. 1987. 136 с.
8. **Лазарев М.В., Лифшиц Р.И.** Стимуляторы регенерации и анаболизаторы // Клинич. хирургия. 1983. № 1. С. 15-19.
9. **Парамонов Б.А., Чеботарев В.Ю.** Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2002. Т. 134. № 11. С. 593-597.
10. **Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко.** М.: Медицина. 1993.

Таблица 2

Заживление ран у крыс после химического ожога

№	Препарат	Средняя площадь раны, мм ²			
		Исходная	5-й день	10-й день	15-й день
1	Контроль	39,1±3,1	28,9±2,0	25,3±1,6	18,8±1,3
2	Метилурацил	38,8±2,9	24,6±2,1	16,3±1,8 ¹	8,9±1,0 ¹
3	ПС	38,7±2,8	24,3±1,8	14,4±1,6 ¹	4,7±0,9 ¹²

Примечание: Данные в таблице представлены в виде М±m для всех групп животных;

¹ – достоверные отличия по отношению к группе контроля (p<0,05);

² – достоверные отличия по отношению к метилурацилу (p<0,05).

- 11. Спиридонова Т.Г.* Консервативное лечение ожоговых ран // Росс. мед. журн. 2003. – Т. 9. № 13-14. С. 560-563.
- 12. Спиридонова Т.Г.* Патогенетические аспекты лечения ожоговых ран // Росс. мед. журнал. 2002. Т. 10, № 8-9. С. 395-399.
- 13. Berns E.* Characteristic and current status of injuriment in the world // Dutch J. Biol. & Med. 2005. Vol. 3. P. 23-27.

Ionized silver medicinal preparation influence on reparative regeneration of the skin & underlying tissues in the model of thermal & chemical burns in rats

N.S. Ponomar, Yu.S. Maklyakov, D.P. Khloponin, A.O. Revyakin

According to preliminary results, obtained on the models of thermal & chemical burns in rats an analyzed ionized silver medicinal preparation possesses a regenerative & reparative activity in skin and/or underlied tissues. The parameters of wound healing time are indicative of such properties, which are comparable or even slightly exceed the same of methyluracil.

Key words: regeneration, burns, silver.