

Разработка и доклиническое изучение инновационных композиций мягкой лекарственной формы на основе диметилдиглицероксисилана при термической травме

А.А.Волков, Л.П.Ларионов, Н.А.Забокрицкий, Т.Г.Хонина, И.Н.Тосова, Е.В.Федотова, А.А.Мишечкина, В.Е.Кочеткова, Е.В.Тарасова

*Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург
Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН, Екатеринбург
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург*

Ожоги – одно из самых распространённых в мире травматических поражений. Так, в России на 2009 год было зарегистрировано 507,6 тысяч человек, получивших различные ожоги. Большую долю всех ожоговых поражений составляют ожоги II-III степеней.

Большую роль в лечении ожогов играет местное консервативное лечение. Большое распространение получили мази на полиэтиленгликолевой основе (ПЭГ), которая обладает высокой осмотической активностью, хорошо адсорбирует микробные и тканевые токсины. Тем не менее, несмотря на большой выбор средств, применяемых для лечения ожогов, проблема эффективной местной терапии остаётся актуальной.

В связи с этим в Институте органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН были синтезированы полиолаты кремния состава $\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{OROH})_n \cdot x\text{HOROH}$ (где $2 \leq n \leq 4$; $0,5 \leq x \leq 2,9$; $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$, $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_{7,7}\text{CH}_2\text{CH}_2-$). В синтезе были использованы полиолы, разрешенные к применению в медицине: глицерин, 1,2-пропандиол, полиэтиленгликоль-400. Полиолаты кремния пред-

ставляют собой прозрачные бесцветные жидкости, хорошо растворимые в воде. На основе синтезированных полиолатов были получены гидрогели состава $\text{Me}_{4-n}\text{Si}(\text{OROH})_n \cdot x\text{HOROH} \cdot y\text{H}_2\text{O}$ (где $3 \leq y \leq 37$), а также комбинированные гидрогели – на основе двух различных полиолатов.

Цель. Изучить ранозаживляющие свойства новых фармацевтических композиций мягких лекарственных форм на основе диметилдиглицероксисилана.

Материалы и методы

Исследование проведено согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (М., 2005) на трех группах крыс (по 10 животных в каждой группе) подтипа линии Wistar. Для изучения ранозаживляющей активности была выбрана модель термического ожога, который воспроизводился по следующей методике: на свободный от шерсти участок кожи прикладывалась металлическая пластина, нагретая до температуры 100-98°C. Время экспозиции составляло 40 сек. Таким образом, образовывался

Показатели ориентировочно-исследовательских реакций крыс в «открытом поле»

Мониторинг времени	Первая группа					Вторая группа				
	Время ухода с центрального круга, сек	Количество квадратов	Количество вставаний	количество «норок»	Груминг, количество	Время ухода с центрального круга, сек	Количество квадратов	Количество вставаний	Количество «норок»	Груминг, количество
До ожога										
Исходно	7,50±4,11	8,25±3,42	3,00±2,77	4,75±3,78	2,75±2,17	7,25±2,24	16,00±8,52*	6,60±3,69*	2,80±1,56*	2,80±1,69
30 мин	5,85±2,81	21,00±6,19	5,75±3,23	2,50±1,87	3,25±2,81	6,40±3,80	2,40±3,19*	3,80±2,93*	6,60±2,74*	3,40±2,94
60 мин	8,75±3,69	14,75±10,10	4,75±2,69	3,00±2,88	4,00±1,78	6,20±4,44*	18,40±8,73*	7,00±2,97*	3,40±2,67	5,20±1,90*
90 мин	8,50±2,46	18,25±3,33	4,50±3,34	5,75±2,71	5,25±3,78	8,20±3,06	8,20±6,65	7,40±4,40*	5,40±3,19	3,20±2,93*
120 мин	4,25±3,69	11,25±5,62	6,00±3,57	5,25±3,23	3,78±2,69	5,00±2,55	17,20±4,48*	9,00±2,77*	4,20±3,36	4,20±1,68*
10-е сутки после ожога										
Исходно	4,40±1,59	15,00±9,29	7,00±3,33	9,60±3,94	3,40±3,01	5,60±3,42	8,80±2,09*	8,80±2,72	6,40±3,53*	10,00±1,38*
30 мин	6,20±3,47	11,80±2,09	3,00±2,40	3,40±2,52	4,60±3,01	5,80±3,41	9,40±3,53*	7,20±3,84*	5,40±2,60	8,60±4,49*
60 мин	8,60±3,94	18,40±8,55	4,80±2,93	3,60±2,36	3,20±2,50	6,20±3,63	12,20±3,36*	6,60±4,49	5,60±2,67	3,60±2,81
90 мин	9,20±3,89	17,40±7,63	4,20±2,09	8,20±2,99	3,80±1,68	5,80±2,50*	13,80±5,98*	3,20±2,18	9,20±4,35	5,80±3,79
120 мин	5,60±2,81	18,40±8,86	4,20±2,50	5,00±3,22	6,20±3,73	4,60±2,60	14,20±5,89	5,20±2,09	13,80±4,26	5,60±3,99
20-е сутки после ожога										
Исходно	8,00±5,87	21,60±14,51	5,00±3,09	5,00±2,77	4,00±1,63	3,60±1,70*	17,80±11,12*	4,40±2,52	3,80±2,35	2,40±0,99
30 мин	4,00±2,77	9,60±5,73	2,00±0,61	2,00±1,07	2,40±1,32	1,80±1,14*	8,20±5,48	2,40±0,99	3,60±2,36	1,80±0,73
60 мин	3,00±1,63	5,40±1,17	2,40±0,99	1,40±0,48	2,00±0,61	1,40±0,78	15,20±5,41*	3,20±1,14	4,80±2,58*	1,60±0,78
90 мин	2,20±1,14	4,00±0,87	2,60±0,48	3,00±2,14	2,40±0,99	1,80±1,14	8,80±7,29	4,00±1,38	1,80±0,73*	1,20±0,39
120 мин	1,20±0,39	13,40±8,64	3,00±1,38	2,20±1,44	2,40±1,17	2,20±1,44	28,20±5,98*	3,00±1,63	3,20±0,96	2,60±1,32

* – Примечание: p<0,05

ожог II-IIIa степени. На следующие сутки начинали лечение животных. Первая группа крыс получала аппликации следующей фармацевтической композиции: никотиновая кислота 1,0%, пефлоксацин 0,5%, хлоргексидин 0,025%, основа – диметилдиглицероксисилан. Вторая группа животных также получала аппликацию, но содержащую: аекол 5,0%, пефлоксацин 0,5%, метронидазол 0,5%, основа – диметилдиглицероксисилан. Контрольной группе ожоговые поверхности обрабатывали фурацилином.

До нанесения термической травмы, на следующие сутки, на 5-е и 10-е сутки после выполнения ожога проводили исследование по оценке функционального состояния ЦНС крыс при использовании методики «открытое поле», в ходе которого регистрировали следующие показатели: время нахождения в центральном круге, количество пересечённых квадратов, количество заглядываний в «норки», количество вставаний на задние лапы, груминг.

Курс лечения продолжался 20 суток. На 21-е сутки проводили забор крови у животных (под эфирным наркозом) из полостей сердца.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Excel 2003.

Результаты и их обсуждение

Смоделировав термический ожог у экспериментальных животных, были выявлены некоторые особенности активности крыс в тесте «открытое поле». Результаты исследований представлены в таблице.

Процесс ранозаживления у животных первой группы завершился к 18-м суткам, в отличие от животных второй группы, где полное ранозаживление наблюдалось к 13-м суткам. У животных из контрольной группы процесс ранозаживления завершился только к 21-м суткам.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что среди двух представленных композиций наиболее эффективной является вторая, что возможно связано с входящим в ее состав аеколом. Тем не менее, учитывая небольшую выборку (по 10-ти животных в группе), говорить о каких-либо окончательных результатах преждевременно.