

## Влияние кремний-, титан- и цинксодержащих глицерогидрогелей на процессы репарации в коже экспериментальных животных при местном курсовом лечении термических ожогов

Р.Р. Сахаутдинова, Л.П. Ларионов, И.Е. Валамина, Т.М. Мельникова, Е.Ю. Мещерякова

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

Контактная информация: Сахаутдинова Рената Рашидовна, renata.tais@mail.ru

---

В данной работе представлены некоторые аспекты действия кремний-, титан-, цинксодержащих глицерогидрогелей на процессы репарации в коже белых крыс популяции линий Wistar при местном лечении ожоговой раны глицерогидрогелевыми основами для мягких лекарственных форм.

**Ключевые слова:** кремний, глицерогидрогель, ожог, репарация кожи.

---

### Введение

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН были синтезированы и запатентованы кремнийсодержащий глицерогидрогель (КГГ), кремний-титансодержащий глицерогидрогель (КТГГ), кремнийцинксодержащий глицерогидрогель (КЦГГ), обладающие транскутанной проводимостью лекарственных средств, ранозаживляющим и регенерирующим действием. Глицерогидрогели могут быть применены как самостоятельно, так и в качестве основ для мягких лекарственных форм. Эссенциальный микроэлемент кремний обладает способностью стимулировать пролиферацию соединительной и эпителиальной тканей. Кроме того, глицераты кремния и глицерогидрогели на их основе проявляют местную антибактериальную активность, что обуславливает возможность их применения при лечении ожоговых ран [2-4].

Оптимальное заживление кожных ран наблюдается при сбалансированном соотношении процессов регенерации и воспаления, регуляция которых происходит с помощью сложного комплекса нейроэндокринных, метаболических и других факторов. Поиск новых методов лечения термических ожогов, способных влиять на скорость и «качество» заживления, является важной задачей экспериментальной медицины.

**Цель работы** – изучить в сравнительном аспекте и выявить возможные закономерности и особенности действия кремний-, титан- и цинксодержащих глицерогидрогелей на процессы репарации кожи лабораторных животных при местном наружном лечении термических ожогов.

### Материалы и методы

Для исследования выбраны КГГ, КТГГ и КЦГГ. Эксперимент проводи-

ли на белых крысах-самцах популяции линий Wistar массой 220-320 г, распределённых на 4 группы (три опытных и одна контрольная) по 10 животных в каждой. Животные содержались в соответствии с ГОСТ Р 53434.2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)» при стандартном комбикормовом питании и свободном доступе к воде. Животные находились в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18-22°C и относительная влажность 60-70%. Освещение в помещениях естественно-искусственное.

Крысам опытных и контрольной групп под эфирным рауш-наркозом на предварительно обработанной от шерсти коже поверхности бедра создавали термический ожог II–III степени с помощью нагретой до 100-98°C металлической пластины площадью 20×60 мм. Исследуемые глицерогидрогели в дозе 2000 мг/кг наносили один раз в сутки в одно и то же время, равномерно распределяя по всей ожоговой поверхности. Крысам 1-ой группы наносили КГГ, 2-ой – КТГГ, 3-ей – КЦГГ, 4-ая группа, контрольная, имела термический ожог без лечения.

После завершения курса лечения (19 суток) для оценки процессов репарации в зоне термического ожога проводили гистологическое исследование. Кожные лоскуты размером 2×2 см с ожоговой поверхности фиксировали в 10% растворе формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Для приготовления гистологических срезов использовали микротом НМ-450 MICROM. Гистологические срезы

окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и по Вейгерту [5]. Микропрепараты исследовали на микроскопе «Olympus CX41» с применением стандартных объективов при увеличении 50, 100, 200, 400. Микрофотографии выполняли с применением системы визуализации «CellSensOlympus».

Для объективизации гистологического исследования проводили морфометрическое исследование: полуколичественная оценка васкуляризации дермы и воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами (+ слабо, ++ умеренно, +++ выраженно) в зоне аппликации с применением сетки Автандилова.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (США).

### **Результаты и их обсуждение**

Основными этапами заживления кожной раны являются отложение соединительнотканного матрикса, особенно коллагена (фиброплазия), его перестройка в рубец, возникновение феномена натяжения раны. В процессе заживления ран выделяют 4 основных компонента: ангиогенез, миграцию и пролиферацию фибробластов, продукцию внеклеточного матрикса, созревание и организацию соединительной ткани.

При гистологическом исследовании в образцах всех групп представлены кожа (эпидермис и дерма), в т.ч. зона предсуществующего термического ожога глубиной преимущественно до сосочкового слоя дермы, подкожно-жировая клетчатка (гиподерма) и фрагменты мышц.

В группе с аппликацией КГГ (1-ая группа) в зоне ожога частично сохранялся струп, морфологически под струпом в 50% случаев имелась полная эпителизация, в 50% – краевая эпителизация. При полной эпителизации раны грануляционная ткань прорастала тонкими коллагеновыми волокнами с новообразованными капиллярами, в сетчатом слое дермы формировался соединительнотканый рубец (рис. 1). При краевой эпителизации под струпом определялась очаговая лейкоцитарная воспалительная инфильтрация, зона термического ожога выполнена созревающей грануляционной тканью, в которой преобладали фибробласты и гистиоциты, встречались единичные нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты.

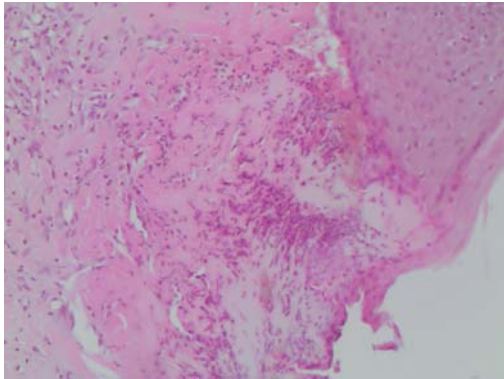


Рис. 1. КГГ. Краевая эпителизация раны, в дерме – тонкий слой грануляционной ткани, коллагеновые волокна формируют дно эпидермального дефекта. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 100$ .

В группе с аппликацией КТГГ (2-ая группа) в 60% случаев выявлено заживление ожоговой раны под струпом с полной эпителизацией. В 40% случаев определялась краевая эпителизация раны, центральные отделы раны прикрыты струпом

и грануляционной тканью с выраженной воспалительной инфильтрацией и формированием соединительнотканного рубца в дерме, с признаками гиалиноза. При полной эпителизации определялся пролиферативный акантоз, субэпидермально – слой образованной грануляционной ткани с неравномерным кровенаполнением в капиллярах и единичными нейтрофилами в их просвете (рис. 2).

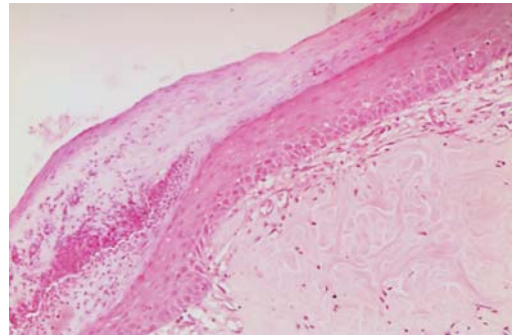


Рис. 2. КТГГ. Заживление раны под струпом, субэпидермально определяется тонкий слой грануляционной ткани, в дерме формируется соединительнотканый рубец. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 100$ .

В группе с аппликацией КЦГГ (3-ая группа) определялась полная эпителизация раны в 75% случаев с признаками отека эпидермиса, полнокровия субэпителиально расположенных сосудов, пролиферацией эпителия с признаками созревания в зоне ожоговой раны. В ряде случаев (25%) на большем протяжении грануляционная ткань покрыта эпителием, «наползающим» на зону ожога с краев раны. При краевой эпителизации раны сохранялась лейкоцитарная межэпителиальная инфильтрация и лейкостаз в тонкостенных сосудах капиллярного типа. При окраске пикрофуксином по Ван Гизону выявлены пучки грубых коллагеновых волокон в сетчатом слое дермы (рис. 3).

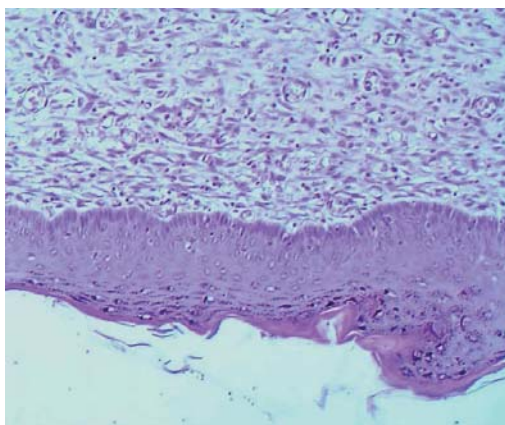


Рис. 3. КЦГГ. Эпителий утолщен, в основном за счет отека, клеточность не повышена, эпителий – с признаками созревания, межэпителиально определяется нейтрофильная инфильтрация. В сосудах – лейкостаз. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 100$ .

В контрольной группе определялась полная эпителизация раны с выраженным пролиферативным акантозом эпителия, формированием соединительнотканного рубца в дерме, с признаками гиалиноза. В ряде случаев выявлен одиночный дефект эпидермиса с лейкоцитарной инфильтрацией дермы и единичными нейтрофилами в просвете тонкостенных сосудов (рис. 4).

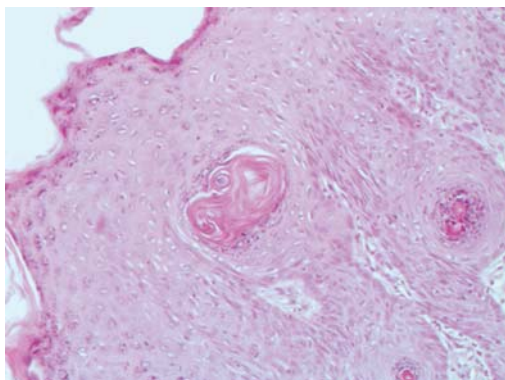


Рис. 4. Контрольная группа. Выраженный акантоз эпителия, межклеточный отек, тонкий слой грануляционной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 100$ .

При применении КЦГГ на 19-й день зона ожога ещё выполнена созревающей, хорошо васкуляризированной грануляционной тканью с многочисленными коллагеновыми фибриллами. Клеточный компонент грануляционной ткани представлен фибробластами и гистиоцитами с единичными нейтрофилами.

При полуколичественной оценке воспалительной реакции в группе аппликации КТГГ выраженность воспалительной реакции соответствовала данному показателю в группе контроля. Менее выраженная воспалительная реакция отмечена в группе воздействия на ожоговую поверхность КГГ и КЦГГ.

При сравнительном морфометрическом исследовании васкуляризации в зоне аппликации полуколичественным методом с помощью сетки Автандилова было установлено, что при аппликации КЦГГ количество обнаруживаемых сосудов в дерме выше ( $45 \pm 3,00\%$ ) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ( $42,4 \pm 3,20\%$ ). При использовании КГГ полуколичественная оценка васкуляризации ( $42,5 \pm 4,50\%$ ) не отличалась от таковой в контрольной группе. В группе с КТГГ показатель васкуляризации снижен ( $32,2 \pm 2,30\%$ ) по сравнению с контрольной группой.

### Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном заживляющем эффекте КЦГГ, при воздействии которого на область термического ожога отмечены более полноценная репарация поврежденных структур кожи, лучшая васкуляризация при полуколичественной оценке в зоне аппликации и

наименее выраженная воспалительная реакция по сравнению с другими группами.

2. В группе с аппликацией КТГГ процессы репарации имели тенденцию к замедлению по сравнению с группой, где использовался КЦГГ, однако дифференцировка поверхностных клеток приближалась к архитектонике зрелого эпидермиса, т.к. имелись явления поверхностной кератинизации. Васкуляризация и воспалительная реакция соответствовали таковым, наблюдаемым в контрольной группе.

3. В группе с аппликацией КГГ процессы репарации кожи были ниже наблюдаемых в группах, где применялось лечение КЦГГ и КТГГ, при этом воспалительная реакция была выражена более слабо. Рубец в большинстве случаев был представлен зрелыми коллагеновыми волокнами, дериваты кожи в зоне рубца отсутствовали. При использовании КГГ проявления фиброплазии задерживались, зона термического ожога была менее зрелой, чем в группе с аппликацией КТГГ и КЦГГ, и

представлена грануляционной тканью с сохраняющейся воспалительной клеточной инфильтрацией, содержащей большое количество нейтрофильных лейкоцитов.

### Список литературы

1. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Куличенко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. 2002. № 2. С. 24-26.
2. Патент РФ № 2255939, 2005. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе // Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н.; опубл.10.07.2005, бюл. № 19.
3. Патент РФ № 2322448, 2008. Сольватокм-плексы глицератов кремния и титана, обладающие транскутанной активностью, и гидрогели на их основе // Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Бояковская Т. Г., Суворов А.Л.; опубл. 20.04.2008, бюл. № 11.
4. Патент РФ № 2458929, 2012. Кремнийтитан-содержащие производные полиолов и гидрогели на их основе // Чупахин О.Н., Иваненко М.В., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Светозеров А.В.; опубл. 20.08.2012. бюл. № 23.
5. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. - М.: Медицина. 1986. С. 5-11.

## The influence of silicon, titanium and zinc-containing glycerohydrogels on repair skin of experimental animals in the local exchange treatment of thermal burns

R.R. Sakhautdinova, L.P. Larionov, I.E. Valamina, T.M. Mel'nikova,  
E.U. Mescheryakova

Work is devoted to studying investigation of some aspects of pharmacological effects of silicon-, titanium-, zinc-containing glycerohydrogels of Wistar population on white rats. It was shown, that the gels increase adaptation of testing animals at treatment of thermal burn.

**Key words:** silicon, glycerohydrogels, burn, repair skin.