<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-100-102>

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПАРАЦИИ ПЛОСКИХ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦЕТИЛ-6- АМИНОГЕКСАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Миронов¹ М.А., Митрошин¹ А.Н., Максимкин² А.И., Зобнина² Т.А.

¹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация

Аннотация. В опытах на 40 нелинейных крысах-самцах весом 260-300 граммов изучена ранозаживляющая и регенераторная активность кальциевого (ЛХТ-6-17) и серебряного (ЛХТ-7-17) производных N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при инфицированных метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* плоских ранах. У всех животных был смоделирован плоскостной дефект кожи площадью 400 мм². Изучаемые субстанции и препарат контроля наносились трехкратно, на 2, 5 и 9 сутки после операции. Определяли скорость восстановления многослойного плоского ороговевающего эпителия и площадь рубца плоскостного дефекта кожи, а также интенсивность свободнорадикальных реакций и содержание ФНО-альфа и ИЛ-10 в грануляционной ткани на 6 сутки после формирования раны. ЛХТ-6-17 и ЛХТ-7-17 при местном воздействии более чем в два раза по сравнению с контролем ускоряют эпителизацию плоскостной раны кожи крыс, сокращают площадь рубца.

Ключевые слова: производные N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, регенерация, плоскостная инфицированная рана, местное нанесение.

Введение. Многообразие видов ран и психосоматический статус пациентов обуславливает необходимость разработки лекарственных средств, применение которых позволяло бы достигать надежного результата в кратчайшие сроки без формирования нежелательных последствий консервативного воздействия. Примером таких ран являются послеоперационные раны у лиц, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями вен, они, как правило, имеют более длительный период заживления, чаще подвержены инфицированию. Местное воздействие на область раневого дефекта, направленное на ускорение процесса регенерации, профилактику её инфицирования, достижение оптимального косметического результата, является актуальной проблемой современной хирургии [1].

Вместе с тем, одним из перспективных веществ для поиска высокоактивных ранозаживляющих агентов с высоким потенциалом безопасности является N-ацетил-6-аминогексановой кислоты и ее производные, показавшие обнадеживающие результаты в ряде экспериментальных и клинических исследований [2].

Цель исследования: Изучение регенерационных эффектов двух отечественных производных N-ацетил-6-аминогексановой кислоты на моделях плоскостных инфицированных метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* ранах в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 40 белых нелинейных крысах самцах весом 260-300 г, полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в стандартных условиях вивария Центра перспективных исследований инновационных лекарственных веществ ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» при соблюдении требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных. После моделирования патологического процесса крысы были рандомизированы на 4 подгруппы (по 10 особей в каждой): 1-я – контрольная подгруппа (плацебо), 2-я – подгруппа сравнения (крысы с экспериментальной раной, получавшие воздействие препаратом сравнения), 3-я и 4-я – животные с раневым дефектом, получавшие местное фармакологическое воздействие исследуемыми веществами ЛХТ-6-17 и ЛХТ-7-17 соответственно.

В работе изучены кальциевая (ЛХТ-6-17) и серебряная (ЛХТ-7-17) соли N-ацетил-6-аминогексановой кислоты в виде магистральных 1% мазей производства АО «ВНЦ БАВ» (Россия). В качестве препарата сравнения применяли 5% «Солкосерил» производства Меда Фарма (Швейцария).

Для моделирования плоскостной раны у крыс под эфирным наркозом выстригали шерсть и подшерсток в области середины спины и в стерильных условиях скальпелем вырезали участок кожи и подкожно-жировой клетчатки площадью 400 мм² [3]. Раневой дефект оставляли открытым на протяжении всего периода наблюдения. Каждые 4 дня площадь раны измеряли планиметрически с помощью миллиметровой бумаги, вычисляли процент сокращения раневого дефекта. На 2, 5 и 9 сутки после воспроизведения раны на нее наносили тонким слоем: животным контрольной подгруппы – стерильный вазелин, животным подгруппы сравнения – 5% мазь Солкосерил, животным опытных групп – 1% мазь, содержащую ЛХТ-6-17 и ЛХТ-7-17 соответственно.

На 6 сутки свежую грануляционную ткань снимали, гомогенизировали и определяли активность свободно-радикальных процессов и общую антиокислительную активность методом индуцированной хемилюминисценции [4] с использованием спектрофотометра «Emilite 1210» (США). Количественное определение цитокинов – ФНО-альфа и ИЛ-10 – в грануляционной ткани осуществляли методом ИФА с применением наборов антител производства «Cusabio Biotech Co. LTD» (США).

Результаты исследования и их обсуждение.

Местное применение 1% мазей, содержащих исследуемые кальциевую и серебряную соли N-ацетил-6-аминогексановой кислоты приводило к сокращению сроков эпителизации раневого дефекта, более чем в два раза, не уступая при этом препарату сравнения. В контрольной группе полная эпителизация происходила в среднем на 21 сутки, тогда как в опытных группах этот показатель был 10,3 и 10 суток соответственно для ЛХТ 6-17 и ЛХТ 7-17. Для препарата сравнения этот показатель составил – 11,3 суток. При этом необходимо заметить, что производные N-ацетил-6-аминогексановой кислоты оказывали также и благоприятное косметическое воздействие, уменьшая площадь формирующегося рубца.

При анализе тканевой концентрации провоспалительного (ФНО-альфа) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в грануляционной ткани обращало на себя внимание преобладание тканевого содержания ФНО-альфа в группе крыс контрольной подгруппы, тогда как концентрация ИЛ-10 была незначительной. Местное воздействие исследуемыми производными приводило к снижению тканевого содержания ФНО-альфа и восстановлению продукции регуляторных молекул с противовоспалительным действием (ИЛ-10).

На 21 сутки животных выводили из эксперимента. Брали участки кожи на границе здоровой кожи и зажившего дефекта и оценивали гистологическую картину в группе крыс, получавших

лечение и контрольной группе. В опытной группе рана зажила с полным восстановлением многослойного плоского ороговевающего эпителия, тогда как в контрольной группе произошло формирование плотного рубца из соединительной ткани. Эпителизация была выражена в меньшей степени.

Выводы. ЛХТ-6-17 и ЛХТ-7-17 при местном воздействии более чем в два раза по сравнению с контролем ускоряют эпителизацию плоскостной раны кожи крыс, сокращают площадь рубца. Данный эффект может быть обусловлен оптимизацией местных свободно-радикальных реакций и тканевой концентрации цитокинов, участвующих в регуляции воспалительных и регенеративных процессов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Linden L., Emmans P., Safranek S. Topical preparations for wound healing. Am Fam Physician. 2014; 89(12):978-979.
2. Bjorhn G., Nilsson I.M. The effect of antifibrinolytic agents on wound healing. Int J Oral Maxillofac Surg. 1988; 17(4):275-276.
3. Coskunpiran E., Arkan H., Dedeoglu B.G. et al. Determination of effective miRNAs in wound healing in an experimental rat model. Cell Mol Biol. 2015;61(8):89-96. doi:10.14715/cmb/2015.61.8.15
4. Gartner G.C., Werner C., Barrandon V., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453(7103):314-321. doi:10.1038/nature07039

MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF REPAIR OF FLAT INFECTED RAS WITH BACKGROUND OF USE OF SOME DERIVATIVES OF N-ACETYL-6-AMINOHEXANE ACID

Mironov¹ M.A., Mitroshin¹ A.N., Maksimkin² A.I., Zobnina² T.A.

¹Penza state university, Penza, Russian Federation

²National research Mordovia state university, Saransk, Russian Federation

Annotation. In experiments in 40 nonlinear male rats weighing 260-300 g, the wound healing and regenerative activity of calcium (LHT-6-17) and silver (LHT-7-17) N-acetyl-6-aminohexanoic acid derivatives were studied. The study was conducted on flat wounds infected with the methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. All animals had a simulated skin defect of 400 mm². The studied substances and placebo were applied three times, at 2, 5 and 9 days after surgery. The rate of recovery of the multi-layered squamous epithelium and the scar area of the planar skin defect were determined. The intensity of free radical reactions and the content of TNF-alpha and IL-10 in granulation tissue were determined on the 6th day after the formation of the wound. LHT-6-17 and LHT-7-17 with a local effect of more than twice compared with placebo accelerated restoration of the epithelium of the plane skin wound, effectively reduced the area of the scar.

Key words: N-acetyl-6-aminohexanoic acid derivatives, regeneration, flat infected wound, local application.