

УДК: 616.31-002.3-001.4-085.03.1

НОВИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ СПРЕЮ ДЛЯ ТЕРАПІЇ РАН, ОПІКІВ, ГНІЙНО-ВИРАЗКОВИХ УШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ТА ШКІРИ

Р.З. ОГОНОВСЬКИЙ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів
кафедра хірургічної стоматології та щелепово-лицевої хірургії, кафедра патологічної фізіології
E-Mail: ogonov@meta.ua; +380673696086

Целью работы было исследовать антимикробные, обезболивающие, регенерирующие свойства нового лечебного средства в форме спрея для терапии ран, ожогов, гнойно-язвенных повреждений слизистой оболочки рта и кожи, основным действующим веществом которого является композиционная смесь производных γ -кроднолактону и Zn-карнозину с добавлением таких компонентов, как тримекаин, поливинилпирролидон, масло мяты перечной и этанол. Установлено, что исследуемый спрей владеет более выраженными антимикробными и антифунгицидными свойствами сравнительно со скрининг-препаратом "Аэрозоль мирамистин". Результаты эксперимента подтвердили выраженную местнообезболивающую активность предлагаемого спрея и ее отсутствие у препарата сравнения. Также, на экспериментальной модели инфицированной дерматомной раны выявлено, что кратчайшие сроки начала и завершения основных фаз раневого процесса происходили при применении предлагаемого спрея, который указывает на его преобладающую ранозаживляющую эффективность, в сравнении с прототипом и контролем.

Ключевые слова: экспериментальная инфицированная дерматомная рана, γ -кроднолактон, Zn-карнозин

UDC: 616.31-002.3-001.4-085.03.1

THE NEW MEAN IN FORM SPRAY FOR THERAPY OF WOUNDS, BURNS, FESTERING-ULCEROUS DAMAGES OF MUCOUS MEMBRANE OF MOUTH AND SKIN

R.Z. OGOVNSKY

Daniel Galician Lviv National Medical University, Lviv
department of surgical stomatology and maxillifacial to surgery, department of physiopathology
E-Mail: ogonov@meta.ua; +380673696086

The purpose of work was to investigate antimicrobial, anaesthetic, regenerating properties of new remedy in spray form for therapy of wounds, burns, festering-ulcerous damages of mucous membrane of mouth and skin, the basic operating matter of which is γ -crotonolaktone and Zn-carnozine derivatives composition mixture with addition of such components, as a trimecaine, polyvinylpyrrolidone, pepper butter mint and ethanol. It is set that investigated spray owns more expressed antimicrobial and antifungal properties comparatively with screening-specimen "Aerosol of miramistin". The results of experiment confirmed the expressed local anesthesia activity of offered spray and her absence at preparation of comparison. Also, it is educed on the experimental model of the infected dermatome wound, that the earliest possible dates of beginning and completion of basic phases of wound process took place at application of offered spray, which specifies on his prevailing woundhealing efficiency, by comparison to a prototype and control.

Keywords: experimental infectious dermatome wound, γ -crotonolakton, Zn-carnozine

ВСТУП

Рановий процес – це складний комплекс місцевих та загальних реакцій організму, які розвиваються у відповідь на пошкодження тканин і ураження інфекцією. Він характеризується стадійним перебігом, стереотип якого притаманний як хірургічним, так і випадковим ранам, незалежно від того асептичні вони чи інфіковані, загоюються за типом первинного натягу або через нагноєння [1,7,10,12].

Лікування ран відноситься до однієї із найбільш старих проблем, які не втрачають свою актуальність і сьогодні, а її вагомість набуває все більшого соціально-економічного значення у зв'язку з додатковими затратами на лікування і значними труднощами в реабілітації хворих. Незважаючи на значні успіхи, не зменшується кількість хворих з рановим процесом, а більше того, сьогодні спостерігається їх ріст. Величезний клінічний досвід, здобутий при теоретичному та практичному вивченні цієї ланки хірургії, вказує на те, що навіть найефективніші лікарські засоби в процесі їх застосування втрачають свою ефективність. Дослідження та встановлення нових аспектів цієї проблеми стимулює пошук засобів спрямованого впливу на рановий процес [2,5,7,12].

Сучасний погляд на проблему лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин передбачає комплексний вплив на всі ланки патологічного процесу. У даний час проводяться роботи по створенню принципово нових лікарських препаратів, які б суттєво підвищували ефективність лікування ран та забезпечували профілактику ранових ускладнень. Найбільший інтерес у вивченні процесу загоєння ран становить фаза запалення, бо саме вона значною мірою визначає перебіг та результати репаративного процесу.

Для досягнення цієї мети використовують препарати з багатогранним механізмом дії. Саме зовнішній спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення і є найбільш безпечним, оскільки дає можливість легко змінити дозу при необхідності [8,9,11].

Сучасні вимоги до місцевих ранозагоюючих лікарських засобів передбачають: можливість використання препарату в різні фази ранового процесу, відсутність токсичної, алергізуючої та місцевопоздразнюючої дії, широкий спектр антибактеріальної дії, високу антимікробну і протизапальну активність [2,6,8,10].

МЕТА РОБОТИ

Розробити такий засіб для терапії ран, опіків, гнійно-виразкових ушкоджень слизової оболонки рота та шкіри, який, завдяки удосконаленню складу та поліпшенню подачі лікарського засобу забезпечуватиме антимікробну, знеболюючу, регенеруючу, протинабрякову активність, захищатиме рану від подальшого інфікування за рахунок утворення захисної, антибактеріальної плівки на ушкодженій ділянці слизової оболонки та шкіри.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання поставлених завдань було розроблено нову форму фармакологічного засобу з антимікробними, знеболюючими, регенеруючими властивостями для терапії ран, опіків, гнійно-виразкових ушкоджень слизової оболонки рота та шкіри на основі композиційну суміш на основі похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину з додаванням таких компонентів, як тримекаїн, полівінілпіролідон, олію м'яти перцевої і етанол 96% за наступного співвідношення інгредієнтів, мас. %:

композиційна суміш похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину	1,6÷2,4
тримекаїн	1,6÷2,4
полівінілпіролідон	2,5÷3,5
олія м'яти перцевої	0,08÷0,12
етанол 96%	45,0÷55,0
вода очищена	до 100,0.

Суміш на основі похідних γ -кротонолактону та карнозину сприяє регенерації інфікованих ран сполучних тканин, проявляючи антисептичну, протинабрякову та некролітичну активність [4].

Тримекаїн забезпечує швидку, глибоку і тривалу місцевознечуючу активність. Він відносно малотоксичний, не проявляє подразнювальної та алергізуючої дії. Полівінілпіролідон виявляє добрі склеюючі властивості і при висиханні водно-спиртового розчину утворює еластичну плівку. Він також забезпечує пролонгований ефект суміші на основі похідних γ -кротонолактону та карнозину і тримекаїну, утворюючи з ними тимчасові комплекси. Олія м'яти перцевої проявляє слабкі антисептичні властивості, створює охолоджуючий ефект та зменшує больові відчуття при інфікованих ранах, опіках, гнійно-запальних процесах. Етанол 96%, як зовнішній антисептик, служить також консервантом для розчину, сприяє швидкому утворенню плівки на ушкодженій

ділянці шкіри після розбризкування спрею, оскільки він легко випаровується. Вода очищена разом з етанолом забезпечує відповідну рідку консистенцію засобу.

Антимікробний, знеболюючий, регенеруючий засіб у формі спрею для терапії ран, опіків, гнійно-виразкових ушкоджень слизової оболонки рота та шкіри готують таким чином: розраховану кількість полівінілпіролідону розчиняють у воді очищеній при температурі 95-100⁰С; до напівохолодженого розчину додають при перемішуванні тримекаїн, суміш на основі похідних γ -кроднолактону та карнозину; олію м'яти перцевої розчиняють в етанолі 96%, додають до охолодженого водного розчину, енергійно збовтують 2-3 хвилини і фільтрують.

Спрей є прозорою рідиною, жовто-коричневого кольору із запахом м'яти перцевої. Вміст етанолу в ньому становить 48-50%, значення рН середовища не перевищує 6,0. Одержаний розчин заливають у скляний балончик з нагвинчуваним механічним розпилювачем насосного типу.

Антимікробну та антифунгіцидну дії спрею композиційної суміші за умов *in vitro* проводили методом дифузії у агар (метод "колодязів). Як тест-мікроорганізми були використані еталонні штами бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* 6783, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 184. Як скринінг-препарати використовували "Аерозоль мірамістину" – відомий засіб вітчизняної продукції (Реєстраційне посвідчення №94/266/1; завод-виробник – ДЗ ДНЦЛЗ Україна) із аналогічними властивостями та однаковою формою нанесення для лікування інфікованих ран різної локалізації та етіології, опіків II-IIIА ступенів.

Дослідження місцевознечулюючої дії пропонованого спрею і відомого засобу "Аерозоль мірамістину" проводились за методом Реньє на рогівці очей кролів. В кон'юнктивальний мішок ока шляхом одноразового розпилювання вводили одну дозу пропонованого засобу (0,15 г), другого ока – таку ж кількість засобу-прототипу. Через 3-и хв. часу рогівки очей подразнювали за допомогою волоска Фрея та фіксували присутність рефлексу змикання вій, зникнення якого що свідчило про настання знечулюючого ефекту. Тривалість місцевознечулюючої дії визначали як час від моменту її настання до повного відновлення чутливості рогівки очей.

Ранозагоювальні властивості досліджували на моделі стандартної трафаретної інфікованої дерматомної рани, відтвореної за методикою М.Д. Абдулаєва [3] при допомозі спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм). Як об'єкт дослідження було обрано змодельовані в лабораторних умовах інфіковані рани білих щурів-самців масою 180-220 г. Тварин зі сформованими ранами було розділено на три групи по 10 осіб обох статей у кожній: 1-а група (контрольна) – тварини, яким не проводили лікування; 2-а група (дослідна 1) – тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили досліджуваний спрей у дозі 0,15 г на основі композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину двічі на добу; 3-а група (дослідна 2) – тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили скринінг-препарат "Аерозоль мірамістину". З метою оцінки ефективності лікування здійснювали візуальне дослідження ранової поверхні на 3, 5, 7, 10, 14 та 21 день після формування гнійної рани.

Математико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою персонального комп'ютера із інстальованим відповідним програмним пакетом "Statistica 7".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Однією з важливих вимог до ранозагоювальних засобів для терапії ран, опіків, гнійно-виразкових ушкоджень слизової оболонки рота та шкіри є попередження вторинного інфікування, тому вони повинні володіти поміркованими антисептичними властивостями до широкого спектру мікрофлори. Порівняльне вивчення антимікробної активності запропонованого спрею і аерозолу «Аерозоль мірамістину», що служив прототипом, проводили методом дифузії в агаровий гель з еталонними штамами грампозитивних та грамегативних мікроорганізмів (таблиця 1).

Таблиця 1. Антимікробна активність досліджуваного спрею та аерозолу "Аерозоль мірамістину" (M \pm m, n=6)

Препарат	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>St. aureus</i>	<i>Ent. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Bac. subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
Дослідний спрей	24,17 \pm 0,31*	21,00 \pm 0,37	20,00 \pm 0,57	25,37 \pm 0,30*	26,33 \pm 0,34*	22,13 \pm 0,61
Скринінг-препарат	20,64 \pm 0,42	19,53 \pm 0,56	18,5 \pm 0,67	22,42 \pm 0,40	23,48 \pm 0,52	20,75 \pm 0,48

*Примітки:** – статистично достовірна різниця отриманих даних

Результати досліджень свідчать, що запропонований спреї в усіх випадках володіє більш вираженими антимікробними та протигрибковими властивостями порівняно з препаратом порівняння – "Аерозоль мірамістину".

Результати дослідження місцевознечулюючої дії запропонованого спрею експериментально підтвердили виражену місцевознечулюючу активність запропонованого спрею та її відсутність у аерозолі-прототипу. Тривалість знечулення роگیлки перевищувала 30th хв.

Критеріями візуальної оцінки перебігу ранового процесу були терміни ліквідації перифокального запалення, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, кількість і характер ексудату очищення рани від гнійно-некротичних тканин, поява грануляцій, виповнення грануляціями, початок кураєвої епітелізації. Узагальнені та статистично оброблені дані спостереження подано у таблиці 2.

З наведених даних таблиці 2 видно, що найкоротші терміни початку та завершення основних фаз ранового процесу відбувалися при застосуванні досліджуваного спрею, що вказує на його переважаючу ранозагоювальну ефективність у порівнянні з скринінг-препаратом та контролем.

Таблиця 2. Порівняльна оцінка ефективності застосування досліджуваного спрею композиційної суміші ($M \pm m$, $n=10$)

Критерії оцінки ранового процесу	Групи тварин (терміни – доба)		
	Контрольна	Дослідний спреї	Скринінг-препарат
Ліквідація перифокального запалення	6,5±0,2	2,4±0,1*	3,6±0,3*
Очищення рани	7,8±0,4	3,7±0,2*	5,2±0,2*
Поява грануляцій	9,4±0,3	4,8±0,2*	6,5±0,4*
Виповнення грануляціями	12,1±0,4	6,0±0,2*	7,3±0,3*
Початок краєвої епітелізації	15,7±0,2	8,1±0,3*	9,8±0,3*

Примітки: * – статистично достовірна різниця до даних контрольної групи

ВИСНОВОК

Таким чином, позитивний результат запропонованого засобу досягається завдяки удосконаленню складу, оптимального кількісного співвідношення інгредієнтів та зміні виду лікарської форми, що забезпечує тривалу антимікробну, знеболюючу, протизапальну, протинабрякову активність, скорочення терміну лікування ран, опіків, гнійно-виразкових ушкоджень слизової оболонки рота і шкіри, дає можливість підвищити якість терапії, уникнути побічних явищ, шкідливого впливу на навколишнє середовище.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отриманий позитивний вплив на загоєння експериментальної дерматомної рани спрею композиційної суміші похідних γ -кетонолактону та Zn-карнозину дозволяє рекомендувати провести більш ретельне його дослідження за вимогами Державного Експертного Центру МОЗ України та здійснити реєстрацію з метою подальшого промислового випуску та застосування в практичній медицині.

ВІДПОВІДНІСТЬ ЕТИЧНИМ СТАНДАРТАМ

Експерименти на тваринах проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої в 2002 році, директив Національних Комітетів з етики наукових досліджень.

Проведення експериментів схвалено Комітетом з етики. Дотримано сучасні правила утримання і використання лабораторних тварин, що відповідають принципам Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, котрі використовуються для наукових експериментів і потреб (Страсбург, 1985).

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков А.В. Експериментальне дослідження репаративної активності мазі "Глітацид" на асептичні та інфіковані рани шкіри / А.В. Березняков, С.Б. Попов, О.А. Рубан // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – №6 (11). – С. 42-44.
2. Галимзянов Ф.В. Лечение инфицированных ран и раневой инфекции. Учебное пособие. / Ф.В. Галимзянов // Екатеринбург: УГМА, 2012. – 88 с.
3. Коньков Д.Г. Фармакотерапевтична ефективність мазей, що містять відборон, при експериментальних ранах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец.14.03.05 "Фармакологія"/ Д.Г.Коньков. – Одеса, 2009. – 20 с.

4. Огоновський Р. З. Пофазна швидкість загоєння експериментальної інфікованої рани на тлі адреналінового пошкодження міокарді та її корекції / Р. З. Огоновський, М. С. Регада, Ю. Б. Пастернак // Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 3. – С. 16–19.
5. Цыганенко А. Я. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей / А. Я. Цыганенко, Е. В. Гирич, О. А. Головина // экспериментальная і клінічна медицина. – 2008. – № 1. – С. 66–68.
6. Шалімов О. О. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / О. О. Шалімов. – К., 2002. – 35 с.
7. Development of a Bayesian model to estimate health care outcomes in the severely wounded / A. Stojadinovic, J. Eberhardt, T. S. Brown [et al.] // J. Multidiscip. Healthc. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 125–135.
8. Hindhede A. A clinical case-series evaluation of a superabsorbent dressing on exuding wounds / A. Hindhede, F. Meuleneire // Journal of Wound Care. – 2012. – № 11. – P. 576-580.
9. Kieser D. C. Leading wound care technology : The ARANZ medical silhouette / D. C. Kieser, C. Hammond // Adv. Skin Wound Care. – 2011. – № 2. – P. 68–70.
10. Lees P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutics of pradofloxacin in the dog and cat / P. Lees // Journal of Veterinary Pharmacological Therapy. – 2012. – № 12. – P. 111-116.
11. Nanoengineering a biocompatible inorganic scaffold for skin wound healing / G. E. Poinern, D. Fawcett, R. K. Brundavanam [et al.] // J. Biomed. Nanotechnol. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 497–510.
12. Pastar I. Micro-RNAs: New Regulators of Wound Healing / I. Pastar, H. Ramirez, O. Stojadinovic and oth. // Surgical Technology International. – 2011. – №12. – P. 51-60.

Огоновський Роман Зіновійович – доктор медичних наук; в.о. професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького;

Адреса для листування – 79060, м. Львів, вул. Наукова 24, кв. 68;

Контактні телефони: дом. – (0322) 631084, роб. – (0322) 757612, моб. – 80673696086;

E-Mail: ogonov@meta.ua

Дата поступлення: 26.03.2013 р