

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-001.17-092.9-085.272.6:577.152.34

*А.В. Александрова**Харьковский национальный медицинский университет***ДИНАМИКА МЕСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОЧАГА  
ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ  
СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ**

Изучена динамика местных проявлений термического ожога кожи крыс при использовании синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина. Под влиянием доксициклина заживление протекает интенсивнее, чем при лечении препаратами сравнения, что проявляется более ранними сроками сокращения площади термического повреждения. Показано, что доксициклин по терапевтической эффективности превосходит референтные препараты «Тиотриазолин» и «Метилурацил» на 32,0 и 21,0 % соответственно.

*Ключевые слова:* ожоговая рана, синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ, доксициклин.

Термические повреждения остаются одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины [1]. Ожоговая рана является важным звеном патогенеза ожоговой болезни. При лечении термических ожогов необходимо приостановить воспалительный процесс, чрезмерный распад белков, восстановить цитокиновый дисбаланс и стимулировать репаративные процессы в ране [2]. О восстановлении данных процессов можно судить в первую очередь по скорости изменения площади ожоговой поверхности, визуальным наблюдениям и терапевтической эффективности используемых для лечения препаратов [3]. В настоящее время существует достаточное количество средств местного и системного действия, которые включены в схемы лечения термических повреждений [4]. Однако высокий уровень инфекционных осложнений и снижение иммунологической реактивности организма, особенно у детей и лиц пожилого возраста, приводят к хронизации раны, длительному пребыванию пациентов в стационаре и увеличению ма-

териальных затрат на их лечение [5]. Проведенные нами морфологические исследования [6] показали, что применение синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина улучшает репаративные процессы, ускоряя заживление. Однако для полной оценки эффективности доксициклина необходимо также оценить динамику местных проявлений, скорость сокращения термического повреждения и терапевтическую эффективность синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ, что и явилось целью настоящего исследования.

**Материал и методы.** Исследование по моделированию ожогов выполнено на 96 крысах популяции WAG массой 200–250 г. На выстриженном участке задней части бедра под тиопенталовым наркозом вызывали термический ожог (Кривошапка А.В., Звягинцева Т.В., 2010). Все процедуры с животными проводили согласно закону Украины от 21.02.06 № 3447-IV, методическим рекомендациям об использовании животных в биохимических исследованиях (Стефанов О.В.,

© А.В. Александрова, 2015

2002), требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 18.03.86), Уставу Украинской ассоциации по биоэтике ХНМУ и нормам GLP (1992 г.), типовым положениям по вопросам этики МЗ Украины от 13.02.03 № 66 (протокол заседания комиссии по биоэтике № 6 от 05.06.13).

Животные были разделены на четыре группы по 24 особи в каждой группе. Первая группа (контрольная) – крысы с термическим ожогом без лечения, крысам второй группы вводили тиотриазолин в дозе 30 мг/кг (препарат сравнения), животным третьей группы – метилурацил в дозе 0,126 мг/кг (препарат сравнения), крысам четвертой группы – синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ доксициклин в дозе 2,5 мг/кг. Препараты вводили внутривенно в крахмальной взвеси сразу после термического воздействия и ежедневно в течение всего периода эксперимента (28 суток). Наблюдения за процессами заживления ожоговых ран проводили на 7, 14, 21 и 28-е сутки (по 6 крыс в каждой серии). Динамику заживления ожоговой раны оценивали по визуальным наблюдениям, площади поверхности ожога, терапевтической эффективности. Площадь ожога высчитывали по формуле

$$S=\pi R^2,$$

где  $\pi$  – константа ( $\approx 3,14$ );  $R$  – радиус круга.

Площадь ожога в процентах по отношению к общей поверхности тела рассчитывали с помощью формулы Лее в модификации формулы Мее–Рубнера [7]. Терапевтическую эффективность оценивали по динамике площади ожоговой раны и сокращению сроков ее заживления. Сокращение срока заживления раны определяли по формуле Андриева С.В. (1973); Саркисова Д.С. (1960).

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании группы животных с экспериментальным термическим ожогом кожи задней поверхности бедра без лечения отмечалась выраженная гиперемия с последующим образованием тонкого струпа коричневого цвета. Результаты исследования показали, что уже с 3-х суток начиналось размягчение центральной части толстого струпа, при надавливании из-под него выделялся серозно-гнойный экссудат. На 7-е сутки ожоговая рана представляла собой зону глубокого некроза и серозно-гнойного экссудата. В тканях дна раны сохранялся отек с образованием грануляционной ткани на границе очага поражения (рис. 1).

На протяжении следующих двух недель наблюдения (14–21-е сутки) в центре ожоговой раны отмечалось уменьшение зоны некроза и эпителизация раневого дефекта. К 28-м суткам ожоговая рана была частично эпителизирована с образованием тонкого рубца.

При изучении динамики площади ожоговой раны отмечалось уменьшение раневого дефекта к 7-м суткам – на 15,0 %, к 14-м суткам – на 41,0 %, к 21-м суткам – на 77,0 % и к 28-м суткам – на 86,0 % в сравнении с исходной площадью, которая составляла 4 см<sup>2</sup> (табл. 1). Полное заживление ожоговой раны у контрольных животных отмечалось на 31-е сутки.

При лечении тиотриазолином отечность и гиперемия раны были менее выражены, чем у крыс контрольной группы. Начиная с 3-х суток отмечалось размягчение центральной части толстого струпа, однако при надавливании из-под него выделялся преимущественно серозный экссудат. На 7-е сутки зона некроза в области раны была заполнена серозным экссудатом. На протяжении сле-

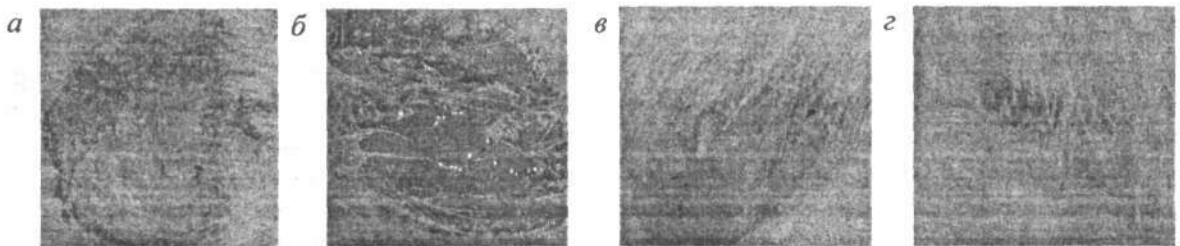


Рис. 1. Динамика заживления кожи после термического ожога задней поверхности бедра крыс на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) и 28-е (г) сутки

Таблиця 1. Динаміка площі ожогової поверхності у крыс с термічним ожогом ( $n=6$ ),  $\text{cm}^2$ 

Група	Сроки спостереження, дні			
	7-е	14-е	21-е	28-е
Ожог без лікування (контроль)	3,420±0,314	1,630±0,231	0,920±0,094	0,5700±0,0039
Тиотриазолін, 30 мг/кг	2,8600±0,2119*	1,2100±0,1756*	0,3000±0,0582*	0
Метилурацил, 0,126 мг/кг	2,3100±0,1729*	0,8900±0,1548*	0,1900±0,0585*	0
Доксициклін, 2,5 мг/кг	2,2600±0,3445*#	0,6200±0,1367*#	0	0

Примечание.  $p < 0,05$ ; достовірність різниць по порівнянню: \* с початковими значеннями; # с контролем.

дуючих двох тижнів спостереження (до 21-х діб) в центрі ожогової рани відзначалося зменшення зони некрозу, розплавлення струпа, а також епітелізація раневого дефекта, яка відбувалася швидше, ніж в контрольній групі. К 28-м діб ожогова рана практично повністю була епітелізована з утворенням ніжної рубця (рис. 2).

ливанні із-під нього виділявся переважно серозний ексудат. К 7-м діб ранева поверхня була покрита щільним струпом, ексудат серозного характеру. На протязі наступних двох тижнів спостереження (до 21-х діб) в центрі ожогової рани спостерігалося зменшення зони некрозу, розплавлення струпа і епітелізація раневого дефекта відбувалися швидше,

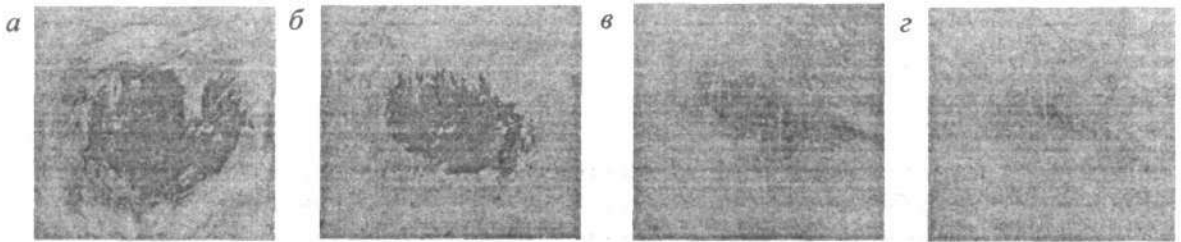


Рис. 2. Динаміка заживлення шкіри після термічного ожогу задньої поверхності бедра крыс при використанні тиотриазоліну на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) і 28-е (г) дні

Площа раневого дефекта зменшувалася інтенсивніше, ніж в контрольній групі: к 7-м діб – на 16,0 %, к 14-м – на 26,0 %, к 21-м – на 67,0 %, і к 28-м діб відзначалося повне заживлення раневого дефекта.

При лікуванні тварин метилурацилом відзначалося виражена гіперемія з подальшим утворенням тонкого струпа коричневого кольору (рис. 3). Починаючи з 3-х діб також відбувалося розм'якшення центральної частини товстого струпа, однак при надав-

чем в групі з використанням тиотриазоліну. К 28-м діб ожогова рана була повністю епітелізована з утворенням рубця.

Площа раневого дефекта зменшувалася ще інтенсивніше, ніж в групі крыс, лічених тиотриазоліном: к 7-м діб – на 32,5 %, к 14-м – на 45,0 %, к 21-м – на 79,0 % відносно показателя групи без лікування, к 28-м діб відзначалося повне заживлення раневого дефекта.

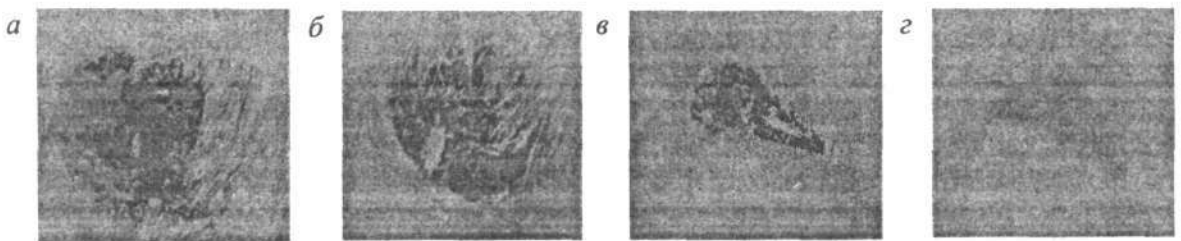


Рис. 3. Динаміка реакцій шкіри після термічного ожогу задньої поверхності бедра крыс при використанні метилурацилу на 7-е (а), 14 (б), 21-е (в) і 28-е (г) дні

У животных с использованием доксициклина в дозе 2,5 мг/кг сразу после нанесения ожога отмечалась гиперемия с последующим образованием тонкого струпа коричневого цвета. Зона некроза в области раны была заполнена серозным экссудатом. Начиная с 3-х суток происходило размягчение центральной части толстого струпа с выделением исключительно серозного экссудата. К 7-м суткам раневая поверхность была покрыта плотным струпом, экссудат серозного характера. На протяжении следующих двух недель (до 21-х суток) зона некроза в центре ожоговой раны уменьшалась быстрее, эпителизация раневого дефекта происходила интенсивнее, отек и гиперемия были менее выражены, чем в группе с ожогом без лечения. К 28-м суткам отмечалась полная эпидермизация зоны регенерата с образованием рубца (рис. 4).

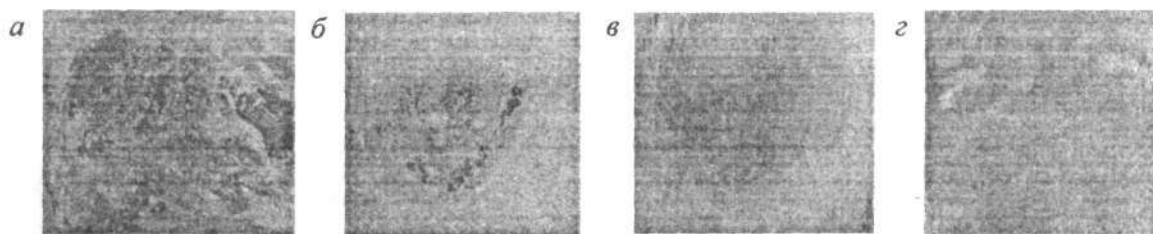


Рис. 4. Динамика реакций кожи после термического ожога задней поверхности бедра крыс при применении доксициклина в дозе 2,5 мг/кг на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) и 28-е (г) сутки

Площадь раневого дефекта уменьшалась наиболее активно в сравнении с показателями крыс всех других групп: к 7-м суткам – на 34,0 и 21,0 % в сравнении с группой без лечения и тиотриазолином соответственно, к 14-м – на 62,0 и 49,0 %, к 21-м суткам отмечалось полное заживление раневого дефекта.

По уровню терапевтической эффективности доксициклин превосходил препараты сравнения тиотриазолин и метилурацил: на 14-е сутки показатель составил 62,0; 25,0 и 45,0 % соответственно; на 21-е сутки – 100,0; 68,0 и 79,0 % соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Терапевтическая эффективность доксициклина при ожоговых ранах

Препарат	Терапевтическая эффективность, %				Сокращение срока заживления ран, %
	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	
Доксициклин	34	62	100	100	32,3
Тиотриазолин	17	25	68	100	9,7
Метилурацил	33	45	79	100	9,7

На протяжении исследования во всех группах животных значительных изменений в поведенческих реакциях, активности, массе, а также нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (аппетит, дефекация), мочеполовой системы (уринация) в сравнении с интактными животными не наблюдалось.

### Выводы

1. Термический ожог у крыс, не получавших лечения, протекает по типу неполной репаративной регенерации с формированием рубцовой ткани.

2. Препараты сравнения тиотриазолин и метилурацил способствуют сокращению площади термического повреждения (площадь ожоговой раны сокращается интенсивнее, чем в контрольной группе, и к 28-м суткам происходит полное заживление).

3. Использование синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ для лечения экспериментальных животных с термическим ожогом кожи способствует более интенсивному заживлению повреждения, чем при лечении референтными препаратами, что подтверждается более ранним сокращением площади ожоговой поверхности (заживление наступает на 21-е сутки). По терапевтической эффективности доксициклин превосходит препараты сравнения тиотриазолин и метилурацил на 32,0 и 21,0 % соответственно.

## Список литературы

1. Wound repair and regeneration / G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon [et al.] // J. Nature. – 2008. – V. 453. – P. 314–321.
2. Лавров В. А. Молекулярные механизмы воспаления у обожженных : Электронный ресурс / В. А. Лавров // Комбустиология. – 2003. – № 15. – URL: <http://www.burn.ru> (дата обращения: 21.08.06).
3. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries / Y. D. Stoilova, I. A. Haidushkal, M. A. Murdjeval [et al.] // Folia. Med. – 2007. – № 1–2. – P. 49–58.
4. Протизапальний вплив N-стеароїлетаноламіну на експериментальну опікову травму в шурів / Н. М. Гула, А. А. Чумак, А. Г. Бердишев [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 107–116.
5. Wiechman S. A. ABC of burn. Psychosocial aspects of burns injuries / S. A. Wiechman, D. R. Patterson // BMJ. – 2004. – V. 329, № 7462. – P. 391–393.
6. Александрова А. В. Заживление ожоговой раны при лечении синтетическим ингибитором матричных металлопротеиназ доксициклином / А. В. Александрова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 61–62.
7. Кочетыгов Н. И. О способах воспроизведения термических ожогов в эксперименте / Н. И. Кочетыгов // Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова. – 1964. – 46 с.

*А.В. Александрова*

**ДИНАМІКА МІСЦЕВИХ ПРОЯВІВ ВОГНИЩА ТЕРМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СИНТЕТИЧНОГО ІНГІБІТОРУ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕІНАЗ**

Вивчено динаміку місцевих проявів термічного опіку шкіри шурів при використанні синтетичного інгібітору матричних металлопротеїназ доксицикліну. Під впливом доксицикліну загоєння протікає інтенсивніше, ніж при лікуванні препаратами порівняння, що проявляється більш ранніми термінами скорочення площі термічного пошкодження. Показано, що доксициклін з терапевтичної ефективності перевершує референтні препарати «Тіотриазолін» та «Метилурацил» на 32,0 та 21,0 % відповідно.

*Ключові слова:* опікова рана, синтетичний інгібітор матричних металлопротеїназ, доксициклін.

*A.V. Aleksandrova*

**THE DYNAMICS OF LOCAL MANIFESTATIONS OF THERMAL DAMAGE IN THE APPLICATION OF SYNTHETIC INHIBITORS OF MATRIX METALLOPROTEINASES**

The dynamics of the local manifestations of thermal burn of rats in using a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases Doxycycline have been studied. Under the influence of Doxycycline healing takes place more intensively than in the treatment of comparisons drug that appears earlier dates for reducing the area of thermal damage. It is shown, that Doxycycline exceeds the reference drugs Tiotriazolium and Metyluracilum on therapeutic efficacy on 32,0 and 21,0 % respectively.

*Key words:* burn injury, synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, Doxycycline.

Поступила 25.02.15