

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗИ РЕПАЛЕН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[А. Е. Пахомова, Ю. В. Пахомова, Е. В. Овсянко, И. П. Жураковский, Н. О. Карабинцева,
Е. Е. Пахомова](#)

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Актуальность создания новых противоожоговых мазей для консервативного лечения поверхностных ожогов IIIa степени обусловлена высокой частотой возникновения данного вида травм, продолжительностью лечения пострадавших и, как следствие, увеличением сроков временной нетрудоспособности. Мазь РЕПАЛЕН, созданная авторами на основе эфирных масел лекарственных растений, показала высокую терапевтическую эффективность на этапе доклинических исследований стандартизированного термического ожога, что подтверждено данными морфологического исследования.

Ключевые слова: консервативное лечение ожогов, противоожоговая мазь, репаративная регенерация, эпителизация ран, эфирные масла лекарственных растений, экспериментальное моделирование ожогов, морфологические методы исследования, Good Laboratory Practice

Пахомова Ангелина Евгеньевна — член студенческого научного общества кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Пахомова Юлия Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-10-82, e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Овсянко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-15-24, e-mail: Vin_San92@mail.ru

Жураковский Игорь Павлович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-35-60, e-mail: murash2003@mail.ru

Карабинцева Наталия Олеговна — доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: karnatol@yandex.ru

Пахомова Екатерина Евгеньевна — член студенческого научного общества кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Актуальность. Известно, что процесс заживления поверхностных термических ожогов IIIa степени составляет до 3-х — 6-ти недель [1]. Решение проблемы направлено на создание современного высокоэффективного инновационного продукта для лечения ожоговых ран.

Известны традиционные способы консервативного лечения поверхностных ожогов кожи с помощью различных мазей. Терапевтический эффект при термических ожогах обнаружен при применении, например, мазей Пантенол [2], Левомеколь [3], Метилурациловая 10 % [4].

Авторами разработан состав и технология производства мази РЕПАЛЕН, содержащей вазелин, ланолин безводный, а также биологически активные вещества эфирных масел надземной части тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), полыни понтийской (*Artemisia pontica* L.), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) и пижмы голубой (*Tanacetum annuum* L.), полученных методом водно-паровой дистилляции.

Цель и задачи: провести доклиническое исследование и оценить терапевтическую эффективность мази РЕПАЛЕН, предназначенной для консервативного лечения термических ожогов II—IIIa степени.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 100 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 2,5-3-х месяцев, полученных в виварии Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета. Минимальный вес крыс составил 237 г, максимальный — 340 г, средний вес крыс составил — $285,2 \pm 5,1$ г. Площадь поверхности тела животных вычисляли по весу (массе) животного с помощью формулы Мееубнера [5].

Таким образом, минимальная площадь поверхности тела экспериментальных животных составила 436,59 см², максимальная — 555,34 см², средняя — 493,94 см².

В ходе эксперимента животным на боковую поверхность бедра наносили термические ожоги II—IIIa степени с помощью электромагнитного излучения инфракрасной паяльной станции YaXunYX865D в полном соответствии со «Способом экспериментального моделирования термического ожога у лабораторных животных» [6], отвечающего требованиям Надлежащей лабораторной практики — Good Laboratory Practice. В ходе эксперимента использовали следующий режим: расстояние инфракрасного нагревателя от кожи животного — 15 мм, температура на коже в зоне нагрева — 60 °С, длительность нагревания — 23 с, мощность — 100 Вт. Температуру нагревания кожи животных в эксперименте устанавливали на уровне 60 °С, основываясь на данных литературы, поскольку при данной температуре нагревания инфракрасное излучение проникает в ткани на глубину до 5 мм, прогревая их до 60 °С. Для реализации заданной цели осуществляли нанесение стандартных термических ожогов заданной площади 3,14 см² в форме круга диаметром 20 мм.

Площадь полученных ожогов измеряли с помощью авторского «Устройства для измерения площади поверхностных дефектов кожи» [7], отвечающего требованиям Надлежащей лабораторной практики — Good Laboratory Practice. Таким образом, площадь термического ожога, наносимого в эксперименте (314 мм²), составила 0,72 % от минимальной площади поверхности тела крыс в группе, 0,56 % — от максимальной площади поверхности тела крыс в группе и 0,64 % — от средней площади поверхности тела крыс в группе.

В ходе эксперимента животные были разделены на 5 групп по 20 крыс. 1-я группа — аппликация мази РЕПАЛЕН; 2-я группа — аппликация 10 % Метилуроциловой мази; 3-я группа — аппликация мази Левомеколь; 4-я группа — аппликация 20 % Ихтиоловой мази; 5-я группа — контроль (без лечения). Аппликации противоожоговых мазей проводили ежедневно, начиная с 0-х суток.

Для оценки клинической эффективности мазей на контрольные сроки эксперимента (1, 3, 7, 10, 14, 21, 28 и 35-е сутки) ожоговые раны измеряли с помощью «Устройства для измерения площади поверхностных дефектов кожи» и тотально вырезали вместе с участком здоровой кожи, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, делали срезы, которые окрашивали по ван Гизону (кислым фуксином и пикриновой кислотой) [8] и подвергали морфологическому исследованию микроскопическим методом.

Результаты исследований. Проведенные доклинические исследования терапевтической эффективности мази РЕПАЛЕН показали, что на протяжении 1-х суток эксперимента у животных всех групп формировался стандартизированный термический ожог кожи II—IIIa степени, и наблюдалось увеличение площади ожоговых ран во всех группах. Кожа на месте ожоговых ран была плотная, неподвижная, не чувствительная к болевым раздражителям, образовался рыхлый, неравномерный по толщине струп (рис. 1).

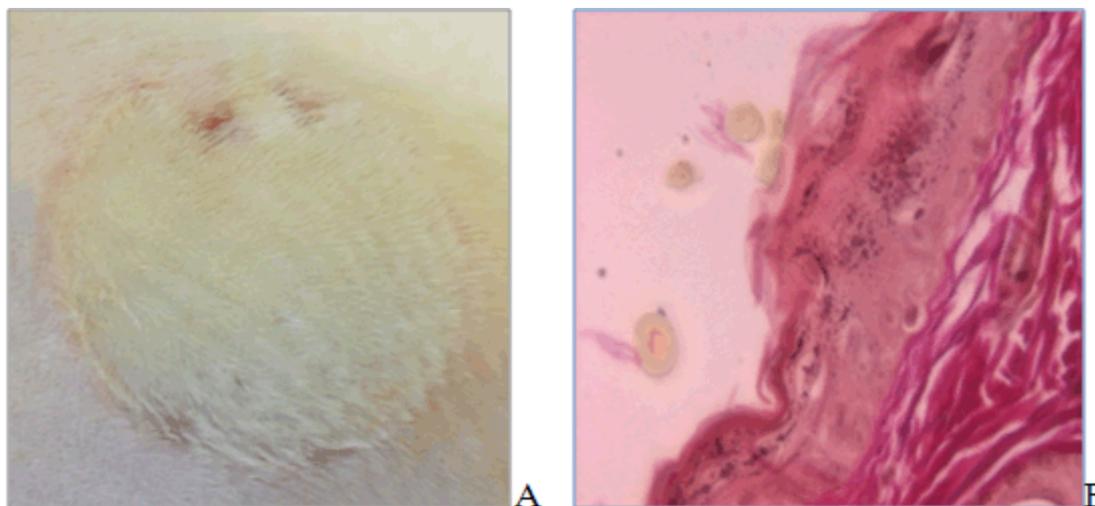


Рис. 1. А — вид ожоговой раны. Б — участок кожи в области, граничащей с зоной первичного некроза, 1-е сутки эксперимента у животных 1-й группы. Расширение кровеносных сосудов, увеличение сосудистой проницаемости.

Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 600

Максимальных значений площади ожоговых ран у животных всех групп достигли к 3-м суткам. При этом минимальный размер ожоговых ран был отмечен у животных 1-й группы и составлял $384 \pm 0,34$ мм² (+22,3 %) относительно площади исходного (стандартизированного) ожога 314 мм². Максимальные значения были отмечены в 4-й

и 5-й группах и составили $440 \pm 0,37 \text{ мм}^2$ (+40,13 %) и $468 \pm 0,17 \text{ мм}^2$ (+49,04 %) соответственно. На 3-и сутки эксперимента у животных 1-й группы (РЕПАЛЕН) струп стал плотным и возвышался над здоровым участком кожи, началось фрагментарное отторжение струпа (рис. 2).

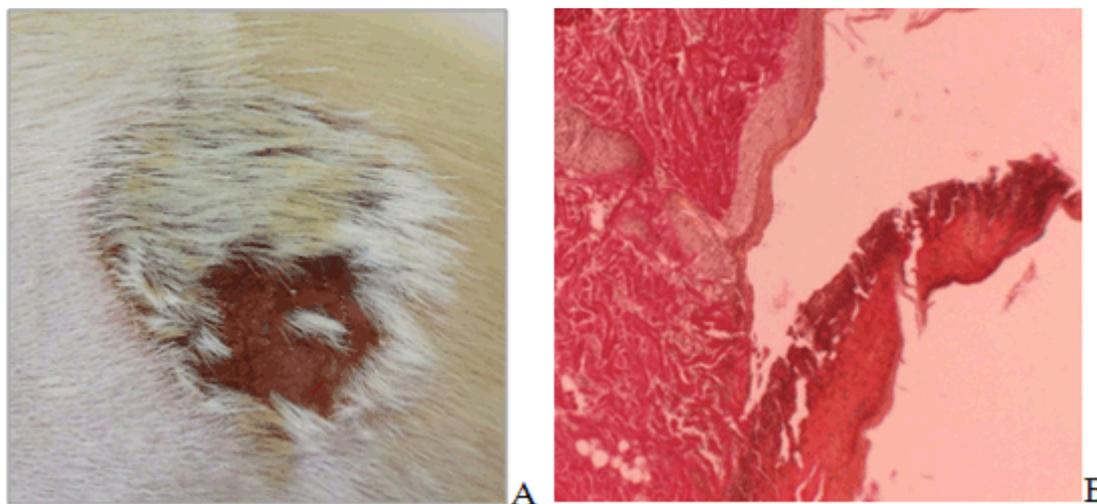


Рис. 2. А — вид ожоговой раны. Б — участок кожи в зоне паранекроза на 3-и сутки эксперимента у животных 1-й группы. Выраженная инфильтрация нейтрофилами, фрагментарное отторжение струпа. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 100

Далее на протяжении всего срока наблюдения (до 21-х суток) отмечалось уменьшение площади ожоговых ран во всех исследуемых группах.

На 7-е сутки эксперимента у животных 1-й группы (РЕПАЛЕН) размер ожоговых ран составил $228 \pm 0,34 \text{ мм}^2$ (–27,4 %), в то время как у животных 4-й группы площадь ожоговых ран превышала исходные значения на 17,2 % ($368 \pm 0,15 \text{ мм}^2$), что сопоставимо в результатами животных 5-й группы, не получавших лечение (+26,1 %). У животных 1-й группы на 7-е сутки эксперимента продолжилось отторжение струпа, в зоне нанесения термического ожога отмечались участки дистрофии и некроза эпидермиса и дермы, в дерме наблюдался выраженный отек и инфильтрация лейкоцитами (рис. 3).

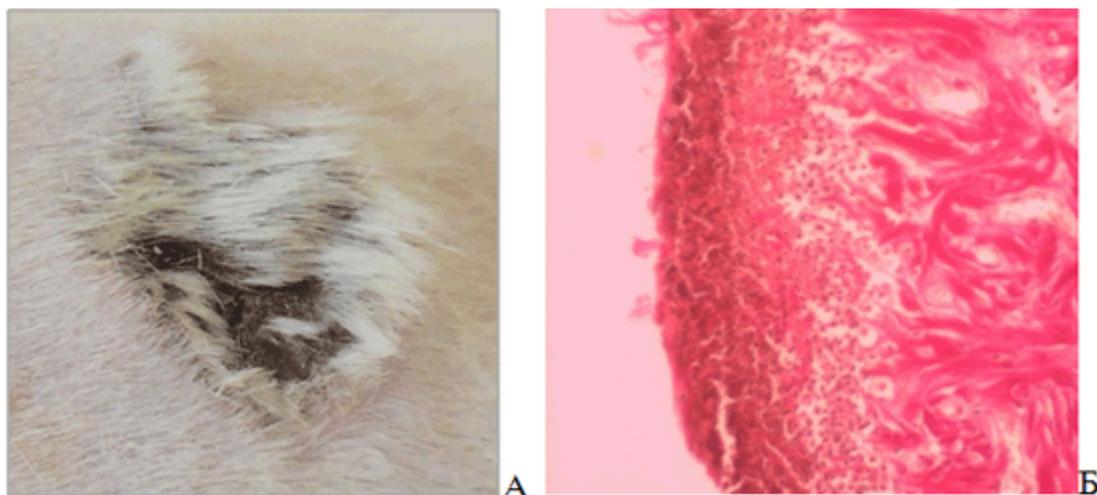


Рис. 3. А — вид ожоговой раны. Б — участок кожи в зоне паранекроза на 7-е сутки эксперимента у животных 1-й группы. Участки дистрофии и некроза эпидермиса и дермы, выраженный отек и инфильтрация лейкоцитами.

Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400

На 10-е сутки эксперимента у животных 1-й группы (РЕПАЛЕН) площадь ожоговой раны уменьшилась вдвое по сравнению с исходными размерами ожоговой раны ($-57,3\%$), дно ожоговой раны очистилось от остатков струпа и заполнилось грануляциями, появились признаки перехода грануляционной ткани в соединительную ткань, отмечено прорастание сосудов. У животных 2-й и 3-й групп площадь ожоговых ран уменьшилась по сравнению с исходным размером на $8,3\%$ и $3,4\%$ соответственно. В то время как у животных 4-й и 5-й групп площадь ожоговых ран на 10-е сутки эксперимента превышала исходные показатели на $10,8\%$ и $14,6\%$ (рис. 4).

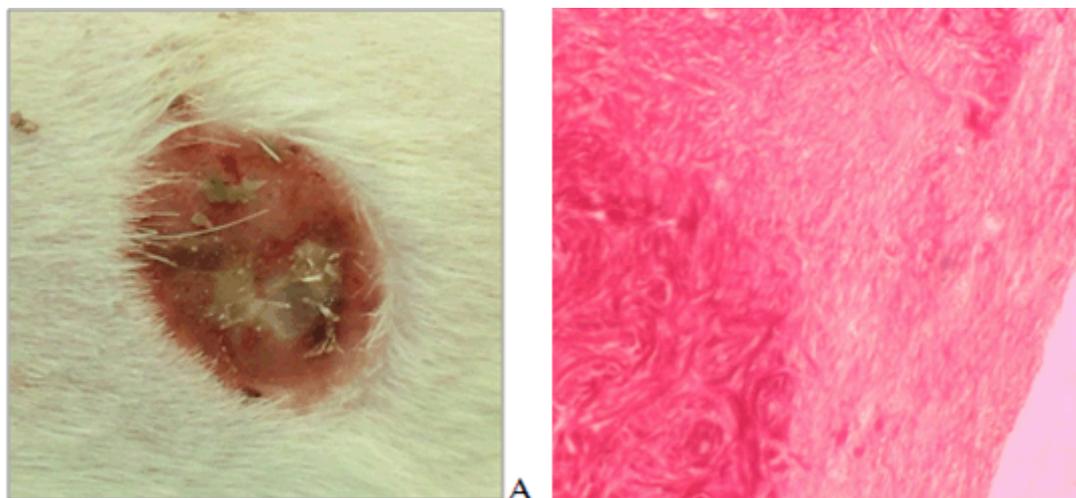


Рис. 4. А — вид ожоговой раны. Б — участок кожи в области дна ожоговой раны на 10-е сутки эксперимента у животных 1-й группы. Формирование соединительной ткани. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 100

У животных 1-й группы (РЕПАЛЕН) на 14-е сутки эксперимента площадь ожоговой раны уменьшилась на $91,0\%$ и составила $28 \pm 0,24 \text{ мм}^2$. У животных других групп площадь ожоговых ран уменьшилась по сравнению с исходными значениями на $60,51\%$ (2-я группа), на $52,87\%$ (3-я группа), на $22,93\%$ (4-я группа) и на $22,29\%$ (5-я группа). У животных 1-й группы (РЕПАЛЕН) вновь образованный эпителий активно нарастал на грануляционную ткань с двух сторон ожоговой раны навстречу друг другу, под эпителием образовалась молодая соединительная ткань, основными клеточными элементами которой были фибробласты (рис. 5).

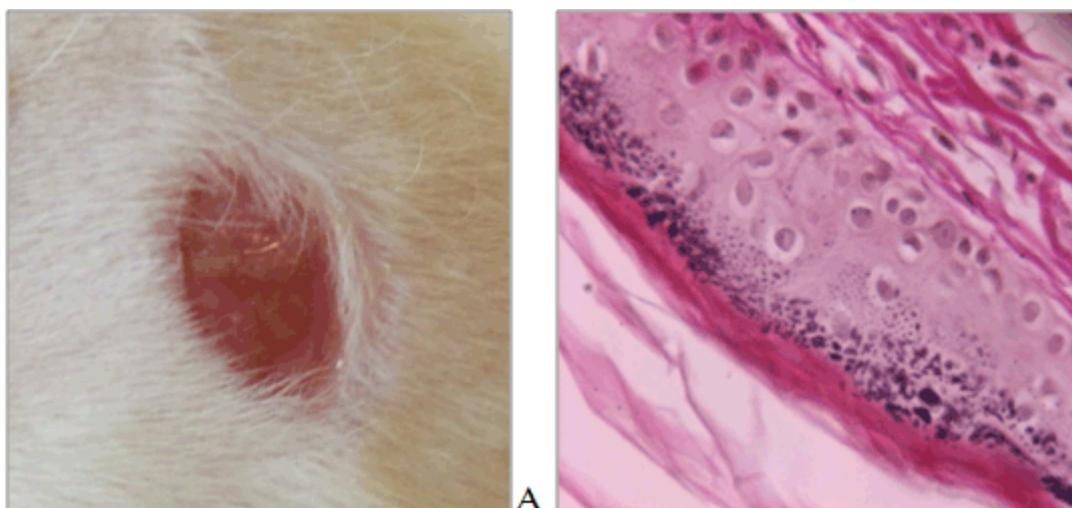


Рис. 5. А — вид ожоговой раны. Б — участок кожи в области дна ожоговой раны на 14-е сутки эксперимента у животных 1-й группы. Формирование эпителия над вновь

образованной соединительной тканью. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 600

К 21-м суткам эксперимента у животных 1-й группы (РЕПАЛЕН) ожоговые раны полностью эпителизировались, соединительная ткань имела типичное строение, характерное для здоровой кожи. Полная эпителизация ожоговых ран у животных 2-й группы наступила на 28-е сутки эксперимента, у животных 3-й и 4-й групп — на 35-е сутки эксперимента, а у животных контрольной группы — на 40-е сутки (рис. 6).

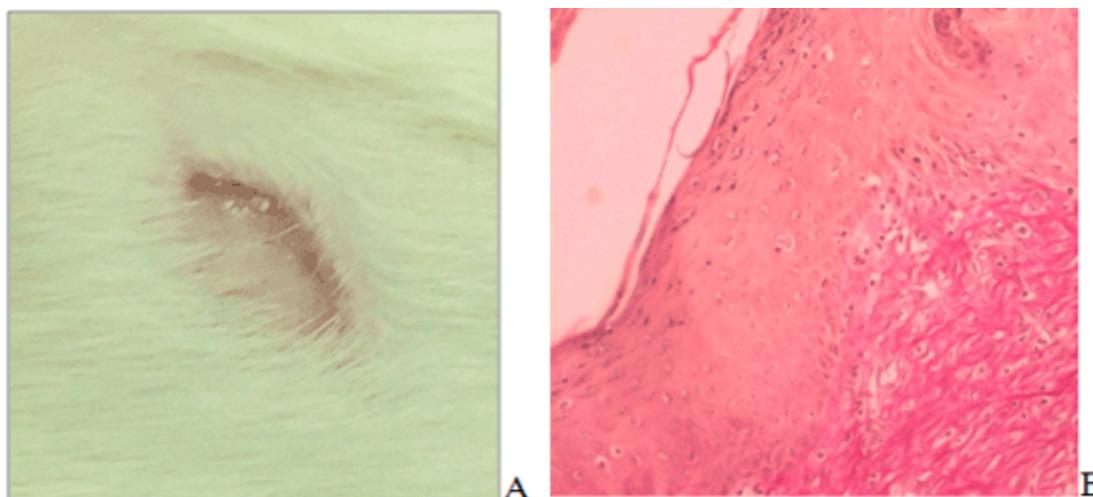


Рис. 6. А — вид ожоговой раны. Б — участок кожи в области дна ожоговой раны на 21-е сутки эксперимента у животных 1-й группы. Полная эпителизация ожоговой раны. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400

Выводы. Проведенные доклинические исследования с помощью экспериментальной модели термического ожога, отвечающей требованиям Надлежащей лабораторной практики — Good Laboratory Practice, показали, что мазь РЕПАЛЕН за счет комплексного действия компонентов мазевой основы и биологически активных веществ эфирных масел надземной части тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), полыни понтийской (*Artemisia pontica* L.), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) и пижмы голубой (*Tanacetum annuum* L.) обладает широким спектром противоожогового действия (противовоспалительный, ранозаживляющий, антимикробный эффекты); сокращает сроки лечения поверхностных термических ожогов кожи II—IIIa степени до 3-х недель, что в 2 раза меньше, чем при лечении традиционными мазями (10 % Метилуроциловая мазь, мазь Левомеколь, 20 % Ихтиоловая мазь), что может способствовать повышению трудового потенциала населения за счет сокращения сроков временной нетрудоспособности.

Список литературы

1. Логинов Л. П. Современные принципы местного лечения термических ожогов / Л. П. Логинов // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 34. — С. 123-125.
2. Сравнительная оценка влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов II-III степени в эксперименте / Н. В. Островский [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 6, ч. 3. — С. 512-515.
3. Особенности ультраструктурной организации фибробластов грануляционной ткани при использовании раневого покрытия «ЛИТОПЛАСТ» после термического ожога кожи / О. Ю. Павленко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2006. — № 3. — С. 28-29.
4. Влияние препарата ионизированного серебра на репаративную регенерацию кожи и подлежащих тканей при моделировании термических и химических ожогов у крыс //

- Н. С. Пономарь [и др.]. — Биомедицина. — 2012. — № 1. — С. 143-148.
5. Кочетыгов Н. И. Ожоговая болезнь / Н. И. Кочетыгов. — Л. : «Медицина», 1973.
 6. Приоритетная справка на изобретение РФ № 2014152729. Способ экспериментального моделирования термического ожога у лабораторных животных / Пахомова А. Е., Пахомова Е. Е., Пахомова Ю. В., Яворский Е.М. — 24.12.14.
 7. Приоритетная справка на полезную модель РФ № 2014151653. Устройство для измерения площади поверхностных дефектов кожи / Пахомова А. Е., Пахомова Е. Е., Пахомова Ю. В. — 19.12.14.
 8. Волкова О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. — М. : Медицина, 1971. — 272 с.

PRECLINICAL RESEARCH OF REPALLEN OINTMENT AT TREATMENT OF THERMAL COMBUSTIONS IN EXPERIMENT

[A. E. Pakhomova](#), [J. V. Pakhomova](#), [E. V. Ovsyanko](#), [I. P. Zhurakovsky](#), [N. O. Karabintseva](#),
[E. E. Pakhomova](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

Relevance of creation of new antiburn ointments for conservative treatment of superficial combustions of IIIa degree is caused by the high frequency of emergence of this type of injuries, duration of patients' treatments and, as a result, augmentation of terms of temporary invalidity. The REPALLEN ointment composed by the authors of the article on the basis of essential oils of herbs showed high therapeutic efficiency at a stage of preclinical researches of the standardized thermal combustion. It was confirmed by the data of morphological research.

Keywords: conservative treatment of combustions, antiburn ointment, reparative neogenesis, cuticularization of wounds, essential oils of herbs, experimental modeling of combustions, morphological methods of research, Good Laboratory Practic

About authors:

Pakhomova Angelina Evgenyevna — member of students scientific society of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Pakhomova Julia Vyacheslavovna — doctor of medical science, professor of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 229-10-82, e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Ovsyanko Elena Vladimirovna — doctor of medical science, assistant professor of human anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: Vin_San92@mail.ru

Zhurakovsky Igor Pavlovich — doctor of medical science, senior scientific worker of CSRL at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: murash2003@yandex.ru

Karabintseva Natalia Olegovna — doctor of pharmaceutical science, professor, head of pharmaceutical technology and biotechnology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: karnatol@yandex.ru

Pakhomova Ekaterina Evgenyevna — member of students scientific society of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

List of the Literature:

1. Loginov L. P. Modern principles of local treatment of thermal combustions / L. P. Loginov // Russian medical journal. — 2001. — V. 9, N 34. — P. 123-125.
2. Comparative assessment of influence of medicines for local treatment of wounds on adhesion of thermal combustions of the II-III degree in experiment / N. V. Ostrovsky [et al.] // Basic researches. — 2014. — N 6, V. 3. — P. 512-515.
3. Features of ultrastructural organization of fibroblasts of granulation tissue when using a wound covering of «LITOPLAST» after a thermal combustion of a skin / O. Y. Pavlenko [et al.] // Modern problems of science and education. — 2006. — N 3. — P. 28-29.
4. Influence of preparation of ionized silver on reparative neogenesis of skin and subjects of tissues when modeling thermal and corrosive burns at rats // N. S. Ponomar [et al.]. — Biomedicine. — 2012. — N 1. — P. 143-148.
5. Kochetygov N. I. Burn disease / N. I. Kochetygov. — L.: «Medicine», 1973.
6. The priority reference on the invention of the Russian Federation N 2014152729. Method experimental modeling of thermal combustion at laboratory animals / Pakhomova A. E., Pakhomova E. E., Pakhomova J. V., Yavorsky E.M. — 24.12.14.
7. The priority reference on the useful Russian Federation model N 2014151653. The device for measurement of the area of superficial defects of Skin / Pakhomova A. E., Pakhomova E. E., Pakhomova J. V. — 19.12.14.
8. Volkova O. V. Fundamentals of histology with histological equipment / O. V. Volkova, Y. K. Eletsy. — M.: Medicine, 1971. — 272 P.