

**ФГУН «Ростовский научно-исследовательский институт
микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора**

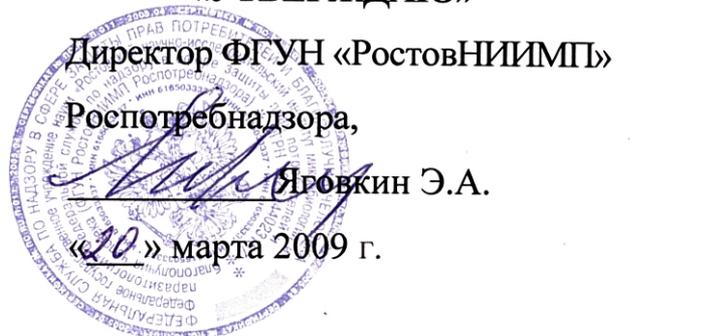
«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГУН «РостовНИИМП»

Роспотребнадзора,

**Яговкин Э.А.**

«20» марта 2009 г.



**ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ МОНОЙОДИДА**

Отчёт

Ростов-на-Дону

2009 год

Ранее было показано, что препараты Стелланина, содержащие в качестве активной субстанции 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, обладают выраженными противомикробными и регенерационными свойствами [Кузнецов и др., 2008; Родоман и др., 2008]. 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид является комплексным йод-органическим соединением. Было доказано, что антибактериальные и противогрибковые свойства Стелланина обеспечиваются действием входящего в его состав активного йода. В то же время, роль йода в проявлении регенеративных свойств препарата представляется сомнительным.

Для выяснения роли органической части молекулы Стелланина (катиона 1,3-диэтилбензимидазолия) в реализации регенерационной активности препарата были проведены исследования мазей Бетадин и Стелланин-ПЭГ в сравнении с мазевой композицией на полиэтиленоксидной основе, содержащей в качестве активного вещества 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид. Данная субстанция отличается от Стелланина отсутствием в ее составе активного йода. Концентрация в мазевой композиции 1,3-диэтилбензимидазолия монойодида составляет 1,5%, что обеспечивает такое же содержание катиона 1,3-диэтилбензимидазолия, как и в мази Стелланин-ПЭГ 3%.

Материалы и методы

Исследования было проведено на белых крысах-самцах. Животные были разделены на 4 группы. У животных всех групп вызывали ожог по методу, описанному Шалимовым и др. [1989]. Перед нанесением ожога шерсть на спине животных тщательно выстригали на участке 20×20 мм, после чего прикладывали на 5 секунд медную пластину размером 10×10 мм, нагреваемую никелевой спиралью, что приводило к развитию ожога III степени.

Через 24 часа после нанесения ожога, ежедневно, один раз в сутки животным на ожоговую рану наносили следующие препараты: группа 2 – мазь Бетадин (активная субстанция – повидон-йод); группа 3 – мазь, содержащая 1,5 % 1,3-

диэтилбензимидазолия монойодида; группа 4 – мазь Стелланин-ПЭГ 3%. Крысы 1-ой (контрольной) группы лечению не подвергались.

Отмечали сроки отторжения струпа. На 12-е сутки (после отторжения струпов у всех животных 4-ой группы) по четыре крысы из каждой группы усыпляли и брали поврежденные участки кожи с захватом неповрежденной ткани. Гистологический материал обрабатывали по стандартной методике. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. У оставшихся животных отмечали сроки полного отторжения струпа с соблюдением соответствующего режима терапии.

Результаты и обсуждение

Оценка скорости отторжения ожогового струпа показала, что по данному показателю активность сравниваемых средств была следующей: Стелланин-ПЭГ мазь 3% > Бетадин = Мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид > Контрольная группа (таблица).

Таблица. Сроки отторжения струпа на ожоговой ране (сутки)

	Контроль	Повидон-йод (Бетадин мазь)	1,3-диэтилбенз- имдазолия монойодид, введенный в мазевую основу	1,3-диэтилбенз- имдазолия трийодид (Стелланин- ПЭГ мазь 3%)
Отторжение струпа (сутки)	16,6 ± 0,5	13,4 ± 0,9	13,3 ± 1,3	11,0 ± 1,0
Достоверность отличий от контроля	–	P<0,05	P<0,05	P<0,05

Проведенные гистологические исследования показали, что у животных контрольной группы на 12-е сутки после нанесения ожога начинается процесс эпителизации мест повреждений (рис.1). Дефект эпителиальной ткани определяется в центре бывшего ожога кожи. На месте дефекта располагается струп, ограниченный с боковых сторон регенерирующим эпителием. Регенерат эпителиальной ткани

представлен слоем из 1-3 уплощенных эпителиоцитов, которые наползают на место повреждения со стороны интактного эпидермиса прираневой зоны или эпителия придатков кожи и перемещаются под струпом. Последний состоит из коагулята поврежденных тканей, инфильтрован нейтрофилоцитами и отграничен от подлежащих тканей хорошо выраженным лейкоцитарным валом.

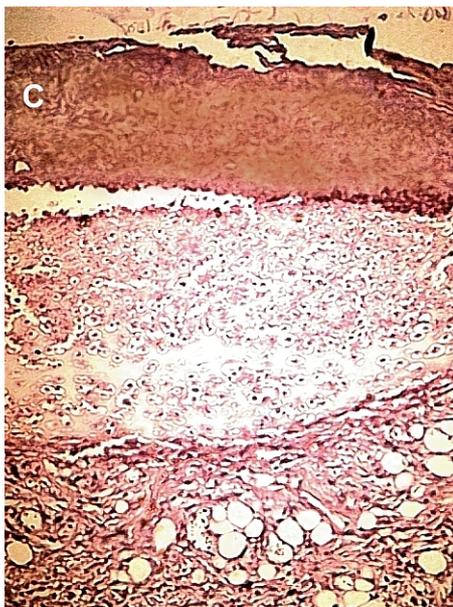


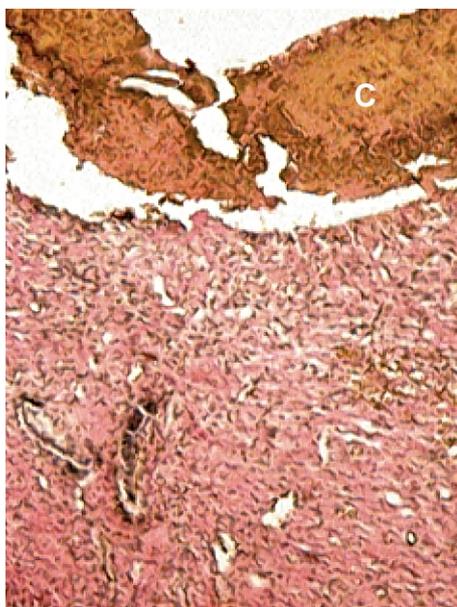
Рис. 1. Процесс регенерации в ране: 12 сутки после ожога. Контроль (без лечения). С – Струп.

Центральная часть раневого канала (под струпом и частично эпителизированной) заполнена грануляционной тканью с ориентированными вдоль раневого канала тонкостенными сосудами и фибробластами. Лимфомacroфагальная воспалительная инфильтрация ткани сочетается с очаговым повышением содержания нейтрофилоцитов. Источником грануляционной ткани является гиподерма и сетчатый слой дермы.

Новообразованная соединительная ткань содержит фрагменты предшествующих, иногда значительно поврежденных коллагеновых волокон, и отличается повышенным содержанием не только лимфомacroфагальных клеток, но и полиморфноядерных лейкоцитов.

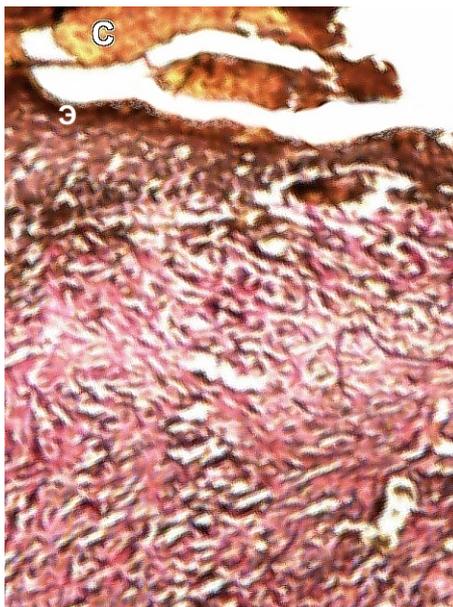
У животных 2 и 3 групп (Бетадин и мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия моноидодид, соответственно) на 12-е сутки состояние раневых дефектов имеет сходную гистологическую картину (рис. 2, 3). Эпителизация полностью еще не завершена. Струп местами спаян с коагулированными пиронинофильными фрагментами прилежащих коллагеновых волокон. Лейкоцитарный вал под струпом слабо выражен и очагово отделен от подлежащих тканей.

Раневой канал заполнен созревающей рубцовой тканью с достаточно большим содержанием кровеносных сосудов и высокоактивных фибробластов с крупными ядрами. В центре раневого канала отмечается лишь тенденция к горизонтальному расположению коллагеновых волокон.



**Рис. 2. Процесс регенерации в ране: 12 сутки после ожога.
Мазь Бетадин. С- струп.**

Несколько нарастает количество и отмечается лучшая сохранность одиночных или небольших групп старых, предшествующих, фуксинофильных коллагеновых волокон, что может быть связано с лучшим кровоснабжением. При хорошем кровоснабжении возможна и большая активность и количество макрофагов, которые на ранних стадиях заживления наряду с фибробластами обеспечивают организацию поврежденных коллагеновых волокон [Серов, Шехтер, 1981].



**Рис. 3. Процесс регенерации в ране: 12 сутки после ожога.
Мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия *монойодид* 1,5%.
С- струп, Э – эпидермис.**

В целом для 2 и 3 групп характерно более ускоренный, чем в контроле темп заживления ожоговых ран и лучшая результативность восстановительного процесса.

У животных 4-ой группы (Стелланин-ПЭГ мазь 3%) в те же сроки место повреждения характеризуется отсутствием струпа, наличием развитого утолщенного эпидермиса, отсутствием сосочкового и сетчатого слоя дермы с замещением этих слоев зрелой рубцовой тканью с умеренным содержанием фибробластов, коллагеновых волокон и сосудов, ориентированных параллельно поверхности кожи (рис. 4).

Таким образом, при применении Стелланина-ПЭГ заживление ожоговой раны к 12-м суткам заканчивается рубцеванием, однако ремоделирование рубцовой ткани и дифференцировка эпидермиса еще не завершены.

Необходимо отметить, что применение препарата Стелланин-ПЭГ мазь 3% обеспечивает наилучшие показатели восстановительного процесса после нанесения ожоговой травмы кожи спины крыс. Заживление раны закончилось к 12-му дню фиброплазией с формированием зрелой рубцовой ткани и полной эпителизацией зоны повреждения.



**Рис. 4. Процесс регенерации в ране: 12 сутки после ожога.
Мазь Стелланин-ПЭГ 3%. Э – эпидермис.**

Гистологические исследования подтвердили, что регенерационная активность сравниваемых средств следующая: Стелланин-ПЭГ мазь 3% > Бетадин = Мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид > Контрольная группа

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что аналог Стелланина – 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид, заведомо не обладающий противомикробной активностью, тем не менее, проявляет регенерационную активность, сопоставимую с действием такого широко применяемого при местном лечении ран препарата, как Бетадин.

Данный факт однозначно свидетельствует о прямой активации катионом 1,3-диэтилбензимидазолия процессов репаративной регенерации в ране. При этом сочетание антимикробного действия активного йода, входящего в состав препарата, с регенерационной активностью органической частью молекулы обеспечивают столь высокую эффективность препаратов Стелланина при местной терапии раневых дефектов.

Литература

- Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Страдомский Б.В., Карев М.А., Никитин В.Г., Оболенский В.Н. 2008. Применение препарата активного йода в комплексном лечении венозных трофических язв // Флебологическая. Тезисы докладов VII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России: 60.
- Родоман Г.В., Страдомский Б.В., Карев М.А., Никитин В.Г., Наумов Е.К. 2008. Применение современных антисептических средств у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей // Проблемы амбулаторной хирургии. Материалы IX научно-практической конференции. М.: 240-241.
- Серов В.В., Шехтер Ф.Б. 1981. Соединительная ткань. М.: Медицина. 312 с.
- Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. 1989. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 272 с.

Ответственный исполнитель,
доктор медицинских наук

 Л.Н. Терновская