

К ВОПРОСУ ОБ ОБОСНОВАННОМ ВЫБОРЕ МАТРИЦЫ-ОСНОВЫ И СОЗДАНИИ НА ЕЕ БАЗЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СРЕДСТВ

© Евгений Владимирович Зиновьев, Карэн Акопович Дадаян, Александр Карэнович Дадаян, Андрей Александрович Попов, Андрей Андреевич Жилин, Камал Фахраддинович Османов, Василий Аркадьевич Гордиенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Евгений Владимирович Зиновьев — д.м.н., профессор, заведующий НИЛ экспериментальной хирургии. E-mail: evz@list.ru

Резюме. В настоящей работе приводятся результаты систематического исследования возможности применения модифицированных гидрогелей в качестве основы для создания ранозаживляющих рецептур при лечении гипергликемических гнойных ран на примере 158 белых беспородных крыс при использовании для их получения 0,5% гидрогелей синтетического редкосшитого акрилового полимера Carbopol ETD2020 фирмы Noveon (США).

Ключевые слова: модифицированные гидрогели, ранозаживление, гипергликемические гнойные раны, редкосшитый акриловый полимер Carbopol ETD2020

TO THE QUESTION OF THE JUSTIFIED CHOICE OF THE MATRIX-BASIS AND THE CREATION OF PERSPECTIVE WELL-HEALING MEANS ON ITS BASIS

© Eugene V. Zinoviev, Karen A. Dadayan, Alexander K. Dadayan, Andrei A. Popov, Andrei A. Zhilin, Kamal F. Osmanov, Vasily A. Gordienko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Evgeny V. Zinoviev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Laboratory of Experimental Surgery. E-mail: evz@list.ru

Summary. This work presents the results of a systematic study of the possibility of using modified hydrogels as the basis for creating wound healing formulations in the treatment of hyperglycemic purulent wounds using 158 white outbred rats as examples for the production of 0.5% hydrogels of the synthetic rare-cross-linked acrylic polymer Carbopol ETD2020 from Noveon (USA).

Keywords: modified hydrogels, wound healing, hyperglycemic purulent wounds, rare cross-linked acrylic polymer Carbopol ETD2020.

Согласно Государственной фармакопее РФ гели относятся к мягким лекарственным формам вязкой консистенции [1]. По типу дисперсных систем различают среди них гидрофобные и гидрофильные гели. Они представляются крайне перспективной лекарственной формой предназначенной для местного лечения ран, в том числе и гнойных. По сравнению

с мазями гели имеют рН, близкий к таковому у кожи, не нарушают значительно газообмен и жидкостный баланс кожи, быстро и равномерно распределяется по поверхности после нанесения. В состав полимерной матрицы геля технологически легко включить как гидрофобные, так и гидрофильные лекарства. В качестве такой матрицы, — основы, в данной работе был

выбран редкосшитый акриловый полимер фирмы Noveon (США) Carbopol ETD2020 [2–4] и были проведены систематические исследования, подтверждающие выбор самого загустителя для приготовления основы. Кроме того, было изучено влияние самой матрицы, — гидрогеля на основе загустителя Carbopol ETD2020, на живые организмы в процессе проведения доклинических испытаний.

Ранее уже проводились исследования в поисках более эффективных способов лечения аллоксановой гипергликемии крыс с помощью геля карбопола с различным содержанием синтетического пептида PL 14736, представляющего собой пептид, первоначально выделенный из желудочного сока человека и обладающего противовоспалительным действием. В сравнении с применением стандартного лекарственного препарата, содержащего бекаплермин (гель Регранекс) были получены обнадеживающие положительные результаты при определённых концентрациях пептида PL 14736 в геле [5]. В офтальмологии применение гидрогелей на основе синтетических полимеров, биополимеров и гибридных гелей на основе полисахаридов и синтетических полимеров способствует пролонгированному действию содержащихся в них лекарственных препаратов [6]. Было установлено [7], что биоадгезивный поликарбофильный гель (фирма Noveon) при pH=5,5 способен поддерживать в течение по меньшей мере 7 дней биологическую активность гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF) и его активность в отношении вируса папилломы человека. Эффективность GM-CSF в рецептуре с этим гелем была эквивалентна эффективности с жидким, чистым GM-CSF. Если GM-CSF фактор помещали в другие полимерные гели, то активность его резко снижалась. В результате проведения исследований применения гидрогелей на основе редкосшитых акриловых полимеров в мировой медицинской практике появились многочисленные патенты, некоторые из них приведены в данной статье [8–13]. В них было показано, что применение всевозможных фармацевтических составов, на основе гидрогелей, полученных при использовании редкосшитых акриловых полимеров, даёт положительные результаты при лечении различных заболеваний. В настоящей работе приводятся результаты систематического исследования возможности применения модифицированных гидрогелей в качестве основы для создания ранозаживляющих

рецептур при лечении гипергликемических гнойных ран на примере 158 белых беспородных крыс при использовании для их получения 0,5% гидрогелей синтетического редкосшитого акрилового полимера Carbopol ETD2020 фирмы Noveon (США).

Экспериментальное обоснование способа получения гидрогелей и используемые методики оценки эффективности действия лекарственных препаратов.

С целью обоснования концентрации редкосшитого акрилового полимера (РАП) Carbopol ETD2020 при изготовлении гидрогеля провели эксперименты по оценке его способности высвобождать активные вещества, его намазываемости, оценку осмотической активности гидрогелей и устойчивости к длительному (до 1 года) хранению. На основании анализа полученных данных была установлена оптимальная концентрация РАП-0,5% [14]. Модификацию гидрогеля на основе Carbopol ETD2020 и дистиллированной воды проводили по собственной оригинальной методике [15] путем воздействия на водную дисперсию полимера частотно-модулированным переменным электрическим полем.

Нами была проведена доклиническая оценка общетоксического, местно-раздражающего и аллергизирующего действия 0,4%-0,6% гидрогелей на 158 мелких лабораторных животных, — крысах при внутрижелудочном, накожном применении, а также после аппликации их на раны спины [14].

Для экспериментального изучения эффективности лекарственных рецептур на основе 0,5% гидрогеля на основе Carbopol ETD2020 в том числе электрически модифицированные для лечения гнойно-некротических поражений (ГНП) на фоне синдрома диабета (СД) с их состав были включены: янтарная кислота, повидаргол, капатол, сульфадiazин серебра, эпидермальный фактор роста, природный комплекс фуллеренов C₆₀ производства фирмы «ООО Рэний 08» (Санкт-Петербург).

Были проведены гистологические и планиметрические исследования.

Были также проведены экспериментальные исследования по изучению чувствительности культуры *Staphylococcus aureus* 209 P in vitro с растворёнными в гидрогеле вышеуказанными ранозаживляющими препаратами.

У 30 белых беспородных крыс обоего пола в динамике после воспроизведения ГНП на фоне СД определяли коэффициент поляризации поражённых участков кожи с учетом способа их обработки ранозаживляющими рецептурами.

Результаты гистологических, планиметрических, микробиологических исследований и импедансометрии ГНП на фоне СД.

Сводные результаты оценки сроков заживления ран с учетом выбора методики лечения приведены в таблице 1, данные которой позволяют заключить, что анализируемые показатели имеют весьма существенные различия. При развитии СД эффективность ранозаживляющих средств существенно снижается, ни в одной группе показатель не приближается к аналогичному у животных, у которых раневой процесс протекал без гипергликемии. Лишь в случаях местного лечения гнойных ран на фоне диабета мазью с эпидермальным фактором роста, раневое покрытие из бактериальной целлюлозы (БЦ) с серебром, а также модифицированным гидрогелем на основе Carborol ETD2020 с наноконпонентами анализируемые показатели соответствовали аналогичным среди животных, не страдавших диабетом, местное лечение которых не осуществляли (группа контроля).

Результаты исследований позволяют заключить, что наибольшая эффективность при лече-

нии ГНП кожи у животных с СД констатирована в случаях местного применения мази сульфадиазина серебра с эпидермальным фактором роста (эбермин), раневого покрытия из целлюлозы технологии гидрофайбер с серебром (Aquacel — Ag), а также модифицированного гидрогеля на основе Carborol ETD2020 с пропиткой фуллеренами C_{60} , сократившими общий срок заживления, соответственно, на 6,7; 6,6 и 8,4 суток, т.е. на 17,2–20,5% ($p < 0,05$). Использование антибактериальной мази на гидрофильной основе (левосин) и крема сульфадиазина серебра (дермазин) в нашей серии экспериментов оказалось весьма малоэффективным, т.к. ускорило заживления ран у животных с диабетом лишь на 2 и 5,3 суток, т.е. на 4,9 и 13% ($p > 0,05$).

Гистологическое исследование биоптатов гнойных ран у животных на фоне СД подтверждает позитивное влияние на репаративные процессы в условиях длительной гипергликемии мази сульфадиазина серебра с эпидермальным фактором роста, раневое покрытие из целлюлозы технологии гидрофайбер с нульвалентным серебром, а также, 0,5% модифици-

Таблица 1

Планиметрическая оценка эффективности ранозаживляющих средств при декомпенсированном диабете

Экспериментальная группа животных, раны у которых обрабатывали	Сроки заживления ран (М ± m), сутки	
	диабета нет	диабет есть
без лечения (контроль), n=8	34,5 ± 0,8	41,1 ± 0,7 ²
мазью левомеколь, n=8	32,4 ± 0,4	39,1 ± 0,7 ²
кремом дермазин, n=8	29,3 ± 0,4 ¹	35,8 ± 0,7 ^{1,2}
кремом аргосульфат, n=8	29,5 ± 0,4 ¹	36,0 ± 0,6 ^{1,2}
мазью эбермин, n=8	28,8 ± 0,5 ¹	34,4 ± 0,5 ^{1,2}
покрытием из БЦ с сукцинатом, n=8	33,4 ± 0,8	40,2 ± 0,6 ²
покрытием из БЦ с повидарголом, n=8	29,5 ± 0,7 ¹	36,2 ± 0,6 ^{1,2}
покрытием aquacel -Ag, n=8	28,3 ± 0,9 ¹	34,5 ± 0,6 ^{1,2}
гелем без пропитки (контроль), n=8	31,2 ± 0,4 ¹	37,5 ± 0,6 ²
гелем с сукцинатом, n=8	33,6 ± 0,6	39,4 ± 0,4 ²
гелем с повидарголом, n=8	30,2 ± 0,3 ¹	36,8 ± 0,6 ^{1,2}
гелем с сульфадиазином серебра, n=8	29,5 ± 0,5 ¹	37,2 ± 0,6 ^{1,2}
гелем с фуллеренами C_{60} , n=8	27,6 ± 0,5 ¹	32,7 ± 0,5 ^{1,2}

¹ — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (без лечения); ² — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных без диабета.

рованного гидрогеля на основе Carborol ETD2020 с пропиткой фуллеренами. Препараты достоверно сокращают продолжительность отдельных фаз раневого процесса и достоверно ускоряют продолжительность срока заживления ран. Их применение позволяет предотвратить прогрессирование ГНП, снизить частоту нагноения ран, ускорить процессы формирования сухого струпа, развития и роста соединительной ткани, а также эпителизации даже при наличии СД.

Таким образом, ранозаживляющие рецептуры на основе 0,5% гидрогелей Carborol ETD2020, структура которых модифицирована частотно-модулированным электрическим сигналом с пропиткой серебросодержащими антисептиками, фуллеренами C_{60} , а также иммуномодуляторами и антиоксидантами, позволяют одновременно воздействовать на ключевые звенья механизмов репарации при диабете, что сокращает срок заживления таких ран.

Результаты гистологического исследования позволяют заключить, что при лечении ГНП на фоне СД гидрогелями на основе Carborol ETD2020, содержащих наноконпоненты (фуллерены) в 87,9% наблюдениях уже с первых-вторых суток после воспроизведения гнойного процесса в коже и начала местного применения препаратов, в зоне поражения и прилегающих тканях происходило формирование воспалительного инфильтрата из макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, к 10 суткам

констатирован активный фагоцитоз поврежденных соединительно-тканых и мышечных волокон, их замещение молодыми новообразованными грануляциями (рис. 1). Зона вторичного некроза ни в одном из наблюдений на фоне применения геля с фуллеренами не достигала мышечной пластинки дермы, ее толщина соответствовала границе $1,1 \pm 0,2$ мм. Также в 87,9% случаев к 3–5 суткам после воспроизведения гнойной раны и местного применения модифицированного геля в глубоких слоях собственно кожи (сетчатом слое дермы) визуализировались очаги пролиферации кератиноцитов в сохранивших жизнеспособность придатках кожи — волосяных фолликулах, сальных и потовых железах.

В 83,1% наблюдениях при использовании гелей с фуллеренами к 10–12 суткам процесс демаркации и отторжения участков некроза завершался, к 12–14 суткам его отторжение завершалось, т.е. на 7 суток раньше ($p < 0,05$), чем при использовании антибактериальной мази (левосин), в глубине сетчатого слоя дермы визуализировалось значительное количество новообразованных капилляров, ориентированных вертикально в виде аркад. Как и в случаях местного использования анализируемых гелей с антисептиками (повиарголом и сульфадиазином серебра), при применении фуллеренов к этому сроку в собственно коже (дерме) констатировались группы активированных фибробластов, принимавших горизонтальное положение

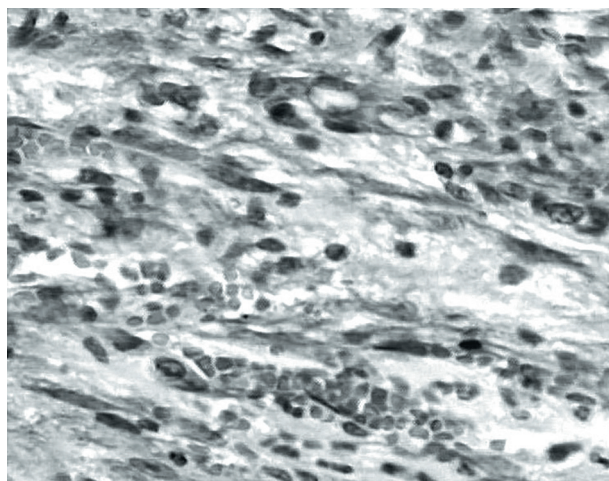


Рис. 1. Кожа крысы спустя 10 суток после воспроизведения гнойно-некротического процесса в коже и подкожно-жировой клетчатке при диабете на фоне применения модифицированного геля Carborol ETD2020 с фуллеренами C_{60} . Активный фагоцитоз с развитием соединительной ткани на месте мышечной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином, увел. $\times 320$

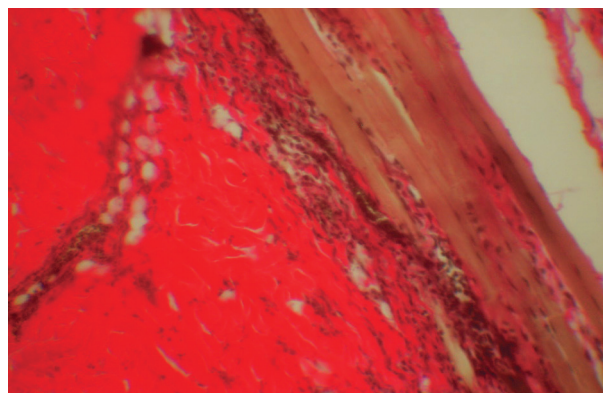


Рис. 2. Кожа крысы спустя 15 суток после воспроизведения гнойно-некротического процесса в коже и подкожно-жировой клетчатке при диабете на фоне применения модифицированного геля Carborol ETD2020 с фуллеренами C_{60} . Развитие грануляционной ткани после очищения раны от некротизированных тканей, значительное количество горизонтально расположенных активно функционирующих фибробластов, новообразованные капилляры. Окраска гематоксилином и эозином, увел. $\times 380$

ние, активно продуцирующих межклеточное вещество, фибриллярные белки, внеклеточный матрикс (рис. 2). К 14–15-м суткам наблюдения, после очищения ран от некротизированных тканей зона первичного поражения была покрыта грануляционной тканью, содержащей значительное количество фибриллярных белков, клеточных элементов и новообразованных капилляров в виде аркад. По границе сформированного демаркационного вала в поверхностных слоях растущих грануляций выявлялось значительное количество лимфоцитов, что свидетельствовало о переходе воспаления в его продуктивную фазу.

Одной из основных задач местного лечения ран у пациентов с СДС является предотвращение прогрессирования и рецидива ГНП, обусловленных раневой инфекцией, патогенными микроорганизмами. В экспериментальных исследованиях изучали чувствительность культуры *Staphylococcus aureus* 209 P in vitro к исследуемым ранозаживляющим препаратам: к дермазину, левомеколю, а также гидрогелям на основе Carborpol ETD2020, модифицированных частотно-модулированным сигналом, с пропиткой повиярголом, янтарной кислотой, сульфадиазином серебра с эпидермальным фактором роста, а также природным комплексом фуллеренов C_{60} (шунгит). Результаты определения зон задержки роста стандартной культуры *Staphylococcus aureus* 209 P, приведенные в таблице 2, позволяют заключить о различной способности препаратов проявлять свои антимикробные свойства, существенно зависящие от наличия и вида антисептических компонентов, включенных в их состав.

В частности, зоны задержки роста культуры стафилококка при использовании повязок с ма-

зью левомеколь (содержит левомицетин) и кремом дермазин (содержит сульфадиазин серебра) составили, соответственно, 10–19 мм и 16–26 мм. При микробиологической оценке антимикробного эффекта модифицированной основы гидрогеля на основе Carborpol ETD2020 (без пропитки) и гидрогеля с антигипоксантом (сукцинатом) закономерно констатируется практически полное отсутствие бактерицидного действия, кроме этого, не было отмечено зон задержки роста микроорганизмов. При использовании марлевых повязок с модифицированным 0,5% гидрогелем на основе Carborpol ETD2020 с пропиткой повиярголом или сульфадиазином серебра в 17 из 18 наблюдений зоны задержки роста составили, соответственно, 18–34 и 19–33 мм. Наибольшая способность к подавлению роста культуры стафилококка отмечена в случае использования гидрогелей с природными фуллеренами C_{60} (шунгитом, обладающим выраженным бактерицидным действием), анализируемый показатель при этом в зоне применения повязок шириной до 12 мм достигал 36 мм.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что анализируемые ранозаживляющие препараты закономерно оказывали различный бактериостатический эффект и располагались в ряду его убывания следующим образом: гель с фуллеренами > гель с сульфадиазином серебра > гель с повиярголом > дермазин > левомеколь.

Результаты оценки коэффициента поляризации пораженных тканей приведены в табл. 3, данные которой позволяют заключить, что при развитии гнойно-некротического процесса на фоне гипергликемии, сопровождающегося гипертонией практически на всю ее толщину, кон-

Таблица 2

Результаты оценки антимикробной активности ранозаживляющих препаратов

Экспериментальная группа, для обработки повязок использовали	Величина зоны задержки роста (M±m) <i>S. aureus</i> 209 P (в мм) при ширине повязки	
	6 мм	12 мм
без лечения (контроль), n=9	0	0
мазью левомеколь, n=9	10,2±0,1	19,3±0,1
кремом дермазин, n=9	16,1±0,1	26,4±0,2
гелем без пропитки (контроль), n=9	0	0
гелем с повиярголом, n=9	18,5±0,1	34,5±0,3
гелем с сульфадиазином серебра, n=9	19,1±0,1	33,3±0,2
гелем с фуллеренами C_{60} , n=9	20,4±0,1	36,1±0,4

статируется снижение величины коэффициента поляризации в ране до 1,6 в 29 из 30 (96,6%) случаев.

В 90% наблюдений обработка ран кожи мазевой основой из смеси высокомолекулярных полиэтиленоксидов сопровождалась дальнейшим снижением анализируемых показателей, при этом их величины достигали минимальных значений (1,1–1,25 ед.) на 7–8-е сутки наблюдения. Местная обработка ран кремом с сульфадиазином серебра (дермазин), а также мазью с сульфадиазином серебра с эпидермальным фактором роста (эбермин) у 90% животных сопровождалось некоторой тенденцией к повышению величины коэффициента поляризации, однако величина различий оказалась недостоверной ($p>0,05$), при этом анализируемые параметры не отличались от аналогичных величин, констатированных на фоне применения мази из полиэтиленоксидов (левосин) более чем на 15–20% ($p>0,05$).

В 96,4% случаев местного применения модифицированного гидрогеля на основе Carborol с пропиткой повиярголом на протяжении всего периода наблюдения (14 суток) констатировались наиболее высокие значения коэффициента поляризации во всех наблюдениях (выше аналогичного на фоне применения левосина и дермазина спустя сутки после применения — на 16–27%, а спустя 14 суток — на 42–52%, $p<0,01$), наиболее соответствующие величине параметров интактной кожи грызунов (табл. 3).

Для исключения индивидуальных различий кожи особей, обусловленных возрастными особенностями и соматическим статусом, измерение величин коэффициента поляризации ран проводилось на смежных симметричных участках кожи спины каждого животного. Во всех 100% наблюдениях распределение величины коэффициента соответствовали: ПЭО <

крем дермазин < гидрогель на основе Carborol ETD2020 с повиярголом.

Таким образом, результаты оценки импедансометрии кожи животных на фоне обработки ран при СД гидрогелями на основе Carborol ETD2020 с пропиткой серебросодержащим антисептиком, — повиярголом, позволяют заключить, что в этих наблюдениях происходит более раннее восстановление величины коэффициента поляризации, что отражает восстановление структурности поврежденной ткани, ускорение процессов её посттравматической регенерации.

Обсуждение результатов. Анализ экспериментальных данных по диффузии действующего вещества в гидрогеле на основе РАП (Carborol ETD2020), намазываемости гидрогеля на интактную кожу, анализ допустимых величин осмотического давления показывает, что оптимальная концентрация РАП при приготовлении гидрогеля составляет 0,4–0,6%. Таким образом, с учетом всех представленных результатов по внешнему виду, pH, реологии, вязкости, эмульгирующей и суспендирующей способности, скорости гелеобразования, степени прозрачности гидрогелей, устойчивости, а также осмотической активности и способности к высвобождению действующих веществ, для отработки оптимального состава лекарственных рецептур на основе Carborol ETD2020 производства фирмы Noveon (США) [14] нами были использованы гидрогели с концентрацией РАП 0,5%.

Для окончательной проверки возможности использования гидрогелей с концентрацией РАП 0,5% при приготовлении ранозаживляющих рецептур была проведена тщательная доклиническая оценка общетоксического, местнораздражающего и аллергизирующего действия 0,5% гидрогелей как обычных так и модифицированных электрическим частотно-

Таблица 3

Изменение коэффициента поляризации ран при гипергликемии с учетом выбора методики лечения

Экспериментальная группа, для лечения ран использовали	Коэффициент поляризации (ед.) ран ($M\pm m$) в сроки			
	через 5 мин	через 24 ч	через 7 сут.	через 14 сут.
мазь левосин	1,6 $\pm$ 0,04	1,4 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,03	1,4 $\pm$ 0,02
крем дермазин	1,6 $\pm$ 0,04	1,6 $\pm$ 0,04	1,4 $\pm$ 0,03	1,7 $\pm$ 0,03
мазь эбермин	1,6 $\pm$ 0,04	1,6 $\pm$ 0,03	1,6 $\pm$ 0,03	2,1 $\pm$ 0,05
гель Carborol	1,6 $\pm$ 0,04	1,9 $\pm$ 0,04 ^{1,2}	1,9 $\pm$ 0,03 ^{1,2}	2,9 $\pm$ 0,04 ^{1,2}

* — величина коэффициента поляризации здоровой кожи 3,1–3,27 ед.; ¹ — достоверно $p<0,05$ по сравнению с результатами обработки ран полиэтиленоксидами; ² — достоверно ($p<0,05$) по сравнению с группой, лечившейся дермазином.

модулированным сигналом. Лабораторным животным (крысам) вводили гидрогель внутрижелудочно, а также проводили эксперименты при интактном использовании гидрогеля и аппликации на раневые поверхности. При этом ни одного случая гибели животного или обнаружение какого-либо иного отрицательного воздействия на крыс за всё время проведения экспериментов выявлено не было.

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что при гнойных ранах на фоне диабета применение мази с сульфадиазином серебра и эпидермальным фактором роста, раневые покрытия из целлюлозы с нульвалентным серебром, а также модифицированного 0,5% гидрогеля на основе Carbopol ETD2020 с пропиткой фуллеренами C_{60} ускорило срок заживления, соответственно, на 6,7; 6,6 и 8,4 суток, т.е. на 17,2–20,5% ($p < 0,05$). Местное применение крема сульфадиазина серебра ускорило заживления ран у животных с синдромом диабета лишь на 5 суток (13%, $p > 0,05$). При микробиологической оценке установлено, что аппликация ранозаживляющих средств сопровождалась различным антимикробным действием и располагались в ряду его убывания следующим образом: гидрогель с фуллеренами C_{60} , гидрогель с сульфадиазином серебра, гидрогель с повиарголом, дермазин, левомеколь. В случаях местного применения гидрогелей с повиарголом или сульфадиазином серебра зоны задержки роста составили, соответственно, 18–34 и 19–33 мм. Наибольшая способность к подавлению роста культуры стафилококка при применении гидрогеля с фуллеренами, анализируемый показатель при этом в зоне применения повязок шириной до 12 мм достигал 36 мм ($p < 0,05$).

Результаты импедансометрии подтверждают, что при применении модифицированных гидрогелей на основе Carbopol ETD2020 с антисептиками приводит к более раннему восстановлению коэффициента поляризации пораженных участков кожи. В 96,4% случаев их местного применения на протяжении 14 суток наблюдения констатировались наиболее высокие значения коэффициента поляризации, показатели были выше аналогичного на фоне применения левосина и дермазина спустя сутки — на 16–27%, а спустя 14 суток — на 42–52%, $p < 0,01$), наиболее соответствующие нормальной величине параметров интактной кожи грызунов.

Большинство ранозаживляющих средств обладает, как правило, узконаправленным действием, не обеспечивающим комплексного и

всестороннего воздействия на раневой процесс [16]. Адекватная обработка дефектов кожных покровов при СД, направленная на ускорение заживления ран, обуславливает необходимость выбора лекарственных средств, в наибольшей степени соответствующих текущей фазе раневого процесса. Очевидна перспектива комплексного подхода, основой которого является использование многокомпонентных композиций, воздействующих на ключевые патогенетические механизмы репарации. Обоснованным представляется разработка многокомпонентных ранозаживляющих рецептур сложного состава, в частности, модифицированных гидрогелей на основе редкосшитых полимеров акриловой кислоты, включающих антибактериальные, противовоспалительные, иммуностропные соединения, а также стимуляторы регенерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд. 14. М.: 2018; 2: 1818.
2. Bulletin 10, Noveon, Inc. 2002. Available at: <https://www.irs.gov/pub/irs-irbs/irb02-10.pdf>
3. Technical Data Sheet. TDS-103. Labrizol Advanced Materials Inc. 2007. Available by: www.lubrizol.com
4. Technical Data Sheet. TDS-187. Labrizol Advanced Materials Inc. 2007. Available by: <https://ru.scribd.com/document/361118034/148749013-TDS-187-Carbopol-ETD-2020-Personal-Care-Applications-pdf>.
5. Sevaljevic — Jaran D., Cuzie S, Domino's — Kramaric M., et al., Accelerated Healing of Excisional Skin Wounds by PL 14736 in Alloxan- Hyperglycemic Rats. Skin Pharmacol. Physiol. 2006; 19: 266–274.
6. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И., Сигаева Н.Н., Вильданова Р.Р. Полимерные гели и их применение в офтальмологии. Офтальмология, практическая медицина. Т. 2. 2017; 9(17): 38–42.
7. Hubert P., Evrard B., Maillard C., Franzen-Detrooz E., et al. Delivery of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Bioadhesive Hydrogel Stimulates Migration of Dendritic Cells in Models of Human Papillomavirus-Associated (Pre) Neoplastic Epithelial Lesions. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004; 48(11): 4342–4348.
8. Ивахнюк Г.К., Дадаян К.А., Матюхин Г.В., Зиновьев Е.В., Гель — основа для ранозаживляющих и косметических средств и способ его получения. Патент РФ № 2485938. 2013.
9. Dosch M.H. et al. Composition for pain mediation and apparatus, and method of use thereof. Patent US6469066 B1. 2002.
10. Hugh A., et al. Cosmetic skin care compositions. Patent EP 1369107. 2007.

11. Jampani H.B., et al. Therapeutic Antimicrobial Compositions. Patent US6248343 B1. 2001.
12. Jennings R.N., et al. Hydrogen compositions for the controlled release administration of growth factors. Patent EP 1107791 B1. 2007.
13. Yang J-H., et al. Stable composition comprising epidermal growth factor as an active ingredient. Patent US2003/0050238 A1. 2003.
14. Лагвилава Т.О. Патогенетическое обоснование выбора ранозаживляющих и иммуномоделирующих средств у ветеранов вооружённых сил пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы. Дисс. ... канд. мед. наук, СПб.; 2013.
15. Глухарев Н.Ф., Ивахнюк Г.К., Левинсон В.Г., Устрой-ство для наложения технофизических воздействий на структурируемые технологические передель. Заявка № 95108814/25. Рос. Федерация: МПК6: C30B30/00, G05D27/00. Патент № 2100492; заявл. 30.05.1995; опубл. 27.12.1997; Бюл. № 21: 1–9.
16. Абаев Ю.К. Справочник хирурга: раны и раневая инфекция. Ростов-на-Дону: Медицина для всех. 2006.
7. Hubert P., Evrard B., Maillard C., Franzen-Detrooz E., et al. Delivery of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Bioadhesive Hydrogel Stimulates Migration of Dendritic Cells in Models of Human Papillomavirus-Associated (Pre) Neoplastic Epithelial Lesions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48(11): 4342–4348.
8. Ivahnyk G.K., Dadayan K.A., Matiyhin G.V., Zinoviev E.V. Gel — osnova dlya ranozazhivlyaiyshih i kosmeticheskikh sredstv i sposob ego polucheniya [The gel — basis for wound healing and cosmetic products and method for its production]. Patent № 2485938. 2013. (in Russian).
9. Dosch M.H. et al. Composition for pain mediation and apparatus, and method of use thereof. Patent US6469066 B1. 2002.
10. Hugh A., et al. Cosmetic skin care compositions. Patent EP 1369107. 2007.
11. Jampani H.B., et al. Therapeutic Antimicrobial Compositions. Patent US6248343 B1. 2001.
12. Jennings R.N., et al. Hydrogen compositions for the controlled release administration of growth factors. Patent EP 1107791 B1. 2007.
13. Yang J-H., et al. Stable composition comprising epidermal growth factor as an active ingredient. Patent US2003/0050238 A1. 2003.
14. Ladvilava T.O. Patogeneticheskoe obosnovanie vybora ranozazhivlyayushchih i immunomodeliruyushchih sredstv u veteranov vooruzhennyh sil pozhilogo i starcheskogo vozrasta pri syndrome diabeticheskoi stopy. Ph D.; SPb.; 2013. (in Russian).
15. Glukharev N.F., Ivahnyk G.K., Levinson V.G. Ustroistvo dlya nalozheniya tehnofizicheskikh vozddeystvii na strukturiruemye tehnologicheskiiy peredely [Device for applying of techno-physical effects on structured technological redistribution]. Patent № 2100492. Bulletin № 21: 1–9 (in Russian).
16. Abaev Y.K. Spravochnik hirurga: rani i ranevaya infekciya [Handbook of surgery, wounds and wound infection]. Rostov-on-Don.: Medicine for all. 2006. (in Russian).

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeiya Rossiiskoi Federatsii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. M.: 2018; 2: 1818. (in Russian).
2. Bulletin 10, Noveon, Inc. 2002. Available at: <https://www.irs.gov/pub/irs-irbs/irb02-10.pdf>
3. Technical Data Sheet. TDS-103. Labrizol Advanced Materials Inc. 2007. Available by: www.lubrizol.com
4. Technical Data Sheet. TDS-187. Labrizol Advanced Materials Inc. 2007. Available by: <https://ru.scribd.com/document/361118034/148749013-TDS-187-Carbopol-ETD-2020-Personal-Care-Applications-pdf>.
5. Sevaljevic — Jaran D., Cuzie S, Domino's — Kramaric M., et al., Accelerated Healing of Excisional Skin Wounds by PL 14736 in Alloxan-Hyperglycemic Rats. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2006; 19: 266–274.
6. Bikbov M.M., Husnitdinov I.I., Sigaeva N.N., Vildanova R.R. Polimernie geli i ih primenenie v oftalmologii [Polymer gels and their use in ophthalmology]. *Ophthalmology*, practice medicine. T. 2. 2017; 9 (17): 38–42. (in Russian).