

Семенцова Е.А., Штанько И.Н., Мандра Ю.В., Хонина Т.Г.

Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель как новый иммуотропный препарат для местного применения

Кафедра пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г.Екатеринбург

Sementsova E.A., Shtanko I.N., Mandra J.V., Khonina T.G.

Silicone–zinc-containing glycerohydrogel as new immunotropic drug for topical application

Резюме

В иностранной литературе имеются данные об иммуотропных свойствах соединений цинка. Цель исследования - оценка иммуотропного действия кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля. В данной статье описано влияние кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля на репарацию поврежденных участков кожи крыс на фоне иммуносупрессии, а также на процесс заживления патологических элементов у пациентов с простым герпесом губ. Для эксперимента были использованы крысы популяции «Wistar» массой 230 - 430 г в возрасте 4-6 месяцев. Осложненный раневой процесс был смоделирован путем нанесения механической травмы нижней части спины на фоне иммуносупрессии, вызванной введением гидрокортизона. После этого было проведено клиническое исследование эффективности применения кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля среди пациентов-добровольцев с простым герпесом губ. Результаты эксперимента на животных показали, что эпителизация поврежденных участков кожи крыс при местном применении кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля на фоне иммуносупрессии происходит на 28,6% быстрее, чем при отсутствии лечения. Данные клинического исследования свидетельствуют об увеличении скорости заживления патологических элементов у пациентов с простым герпесом губ на 34,5% по сравнению с отсутствием местного лечения. Полученные результаты показывают, что кремнийцинксодержащий глицерогидрогель можно рассматривать в качестве потенциального иммуотропного препарата местного применения с антибактериальной, противовирусной и ранозаживляющей активностью.

Ключевые слова: кремнийцинксодержащий глицерогидрогель, иммуотропное действие, местное применение

Summary

In foreign literature, there are the data about immunotropic properties of zinc compounds. The aim of the research is the assessment of immunotropic effect of silicone–zinc-containing glycerohydrogel. In this article, the influence of silicone–zinc-containing glycerohydrogel on reparation of damaged parts of rats' skin during immunosuppression and on the process of healing of pathological elements in patients with simple herpes of the lips is described. The rats of «Wistar» population weighing 230 - 430 g at the age of 4-6 months were used for the experiment. Complicated wound process was modeled by applying mechanical injury to the lower part of back during immunosuppression caused by the injection of hydrocortisone. After that, the clinical research of effectiveness of silicone–zinc-containing glycerohydrogel among patients-volunteers with simple herpes of the lips was conducted. The results of the experiment on animals showed that the epithelialization of damaged parts of rats' skin with local use of silicone–zinc-containing glycerohydrogel during immunosuppression occurs by 28.6% faster, than without treatment. The data of clinical research shows the increase of healing speed of pathological elements in patients with simple herpes of lips by 34.5% compared to no local treatment. The obtained results shows that silicone–zinc-containing glycerohydrogel can be considered as potential immunotropic drug of local use with antibacterial, antiviral and wound-healing activity.

Keywords: silicone–zinc-containing glycerohydrogel, immunotropic effect, local use

Введение

Создание новых лекарственных средств для местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта различной этиологии с использованием иммуотропных веществ приобретает особую актуальность. Она обусловлена резистентностью микроорганизмов к антибактериальным средствам, изменениями иммунных функций у населения из-за появления нарушений нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, наличием маскирующихся форм иммунопатологий, обуславливающих терапевтическую толерантность. При этом отмечается, что местное использование иммуотропных средств в ряде случаев является более эффективным, чем системное введение, когда возможны выраженные побочные эффекты [1, 2, 3].

В иностранной литературе имеются данные об иммуотропных свойствах соединений цинка [2, 3]. Научно доказано, что эссенциальный микроэлемент цинк в организме человека принимает участие во многих ферментативных реакциях, повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям, принимает непосредственное участие в формировании Т- и В-клеточного иммунитета. Дефицит микроэлемента цинка в организме человека приводит к нарушению функционирования клеток иммунной системы – иммунных функций. Эссенциальный микроэлемент кремний в биологически активной форме (в форме глицеролатов) оказывает выраженное репаративное и регенерирующее действие на все виды тканей организма [1, 4].

Цель исследования - оценка иммуотропного действия кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля.

Материалы и методы

Учитывая актуальность использования иммуотропных средств, в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (акад. О.Н. Чулахин, д.х.н. Т.Г. Хонина) синтезирован фармакологически активный кремнийцинксоодержащий глицерогидрогель на основе тетраглицеролатов кремния $\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$ и моноглицеролатов цинка $\text{Zn}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{O}]$ [1, 4]. Известно, что моноглицеролат цинка обладает разнообразной фармакологической активностью: антибактериальной, противовирусной и дерматопротекторной.

Оценку эффективности кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля в обеспечении иммунозависимых функций проводили на Кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ (д.м.н., проф. Л.П. Ларионов). Для эксперимента были использованы крысы популяции «Wistar» массой 230 - 430 г в возрасте 4-6 месяцев. Осложненный раневой процесс был смоделирован путем нанесения механической травмы нижней части спины на фоне иммуносупрессии, вызванной введением гидрокортизона [5]. Животные были разделены на 3 группы по 15 особей в каждой: крысам 1-й группы гидрокортизон не вводили, крысам 2-й и 3-й групп в течение всего эксперимента ежедневно внутримышечно вводили гидрокортизон в дозе 40 мг/кг. Крысам 3-й группы на место ранения наносили кремнийцинксоодержащий глицерогидрогель; животные 1-й и 2-й групп лечения не получали.

В ходе эксперимента фиксировали сроки ранозажив-

ления, а также проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование участков кожи крыс после заживления ран (ЦНИЛ УГМУ). В иммуногистохимическом исследовании оценивали клетки с маркерами CD68.

После завершения доклинических исследований на экспериментальных животных, а также стандартизации кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля было проведено клиническое исследование эффективности применения кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля среди пациентов-добровольцев с простым герпесом губ (В00.11, МКБ-10) в Стоматологической поликлинике УГМУ. Для этого были отобраны 2 группы пациентов по 10 человек: исследуемая и контрольная. Пациентам, включенным в исследование, было проведено клиническое обследование совместно со врачом дермато-венерологом. Диагноз простой герпес губ был установлен в соответствии со стандартными критериями и рекомендациями. Подтверждение вирусной этиологии заболевания проводили методом ПЦР («ДНК-технология», Россия). После этого всем пациентам врачами общего профиля было назначено идентичное комплексное лечение простого герпеса губ по общепринятой схеме в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов (Кубанова А.А., 2010).

В исследуемой группе в комплексной терапии простого герпеса губ в качестве местного лекарственного средства был назначен кремнийцинксоодержащий глицерогидрогель. В контрольной группе проводили только системное лечение, местные средства не использовали. Эффективность лечения оценивали путем определения сроков эпителизации патологических элементов на красной кайме губ. Осмотр пациентов проводился на 3, 5, 7 и 14 сутки.

Результаты и обсуждение

При изучении влияния кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля на репарацию поврежденных участков кожи крыс на фоне иммуносупрессии было установлено, что на 14-й день эксперимента полная эпителизация ран в 100% случаев наблюдалась в 1-й группе (без иммуносупрессии и без местного лечения) и 3-й группе (лечение кремнийцинксоодержащим глицерогидрогелем при иммуносупрессии). У крыс 2-й группы (при иммуносупрессии без местного лечения) к указанному сроку полной эпителизации не наблюдалось. Заживление происходило лишь на 18-е сутки.

При гистологическом исследовании образцов кожи, полученных в ходе лечения, наиболее выраженная положительная динамика с улучшенными морфоструктурными показателями наблюдалась для кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля.

В иммуногистохимическом исследовании было показано, что для образцов травмированной кожи, обработанных кремнийцинксоодержащим глицерогидрогелем, значительно определяются макрофаги (CD68+), что подтверждает положительный эффект, обеспеченный топическим воздействием исследуемого геля на механизмы иммунитета.

Результаты клинического исследования показали, что сроки эпителизации патологических элементов в исследуемой группе среди пациентов с простым герпесом губ составили $5,2 \pm 0,04$ суток, в контрольной группе при отсутствии лечения - $7,0 \pm 0,5$ суток ($p \leq 0,05$).

Полученные в настоящем экспериментальном и клиническом исследовании данные позволяют предположить иммуностропные и противовирусные свойства кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля. Установленные результаты согласуются со сведениями, опубликованными в иностранной литературе. Они открывают возможность местного применения кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями слизистой оболочки рта. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение механизма иммуномодулирующего и противовирусного действия соединений цинка.

Выводы

В результате эксперимента на лабораторных животных установлено, что полная эпителизация поврежденных участков кожи крыс при местном применении кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля на фоне иммуносупрессии происходит на 28,6% быстрее, чем при отсутствии местного лечения. Данные гистологического

и иммуногистохимического исследований также подтверждают иммуностропные свойства препарата.

2. Данные клинического исследования показали, что кремнийцинксодержащий глицерогидрогель позволяет ускорить заживление патологических элементов у пациентов с простым герпесом губ на 34,5% по сравнению с отсутствием местного лечения.

3. Полученные результаты показывают, что кремнийцинксодержащий глицерогидрогель можно рассматривать в качестве потенциального иммуностропного препарата местного применения с антибактериальной, противовирусной и ранозаживляющей активностью, что представляет интерес для дальнейшего более углубленного изучения с целью возможного внедрения в медицинскую практику. ■

к.м.н. Е.А. Семенцова, к.фарм.н. И.Н. Штанько, д.м.н. Ю.В. Мандра, д.х.н. Т.Г. Хомина, Кафедра пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний Уральский государственный медицинский университет, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация. Автор, ответственный за переписку - Е.А. Семенцова, г. Екатеринбург, ул. Авиационная, д. 63/1, кв. 3, E-mail: vanevs@mail.ru

Литература:

1. Чернышева Н.Д. Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев. Вестник уральской медицинской академической науки 2011; 4: 121–3.
2. Mishra Y.K., Adelung R., Röhl C. [et al.] Virostatic potential of micro-nano filopodia-like ZnO structures against herpes simplex virus-1. Antiviral Res. 2011; 92(2): 305–12.
3. Ross A., Choi J.H., Hunter T.M. [et al.] Zinc(II) complexes of constrained antiviral macrocycles. Dalton Trans. 2012; 41: 6408–18.
4. Khonina T.G., Safronov A.P., Shadrina E.V. [et al.] Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates. Journal of Colloid and Interface Science 2012; 81–9.
5. Gupta A., Jain G.K., Raghurir R. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 1999; 41: 183–7.