

ЦИНКСОДЕРЖАЩИЙ ИММУНОТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург
Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург

Введение

Создание новых лекарственных средств для местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта различной этиологии с использованием иммунотропных веществ приобретает особую актуальность. Она обусловлена резистентностью микроорганизмов к антибактериальным средствам, изменениями иммунных функций у населения из-за появления нарушений нейроиммуноэндокринных взаимодействий, наличием маскирующихся форм иммунопатологий, обуславливающих терапевтическую толерантность [5]. При этом отмечается, что местное использование иммунотропных средств в ряде случаев является более эффективным, чем системное. Введение, когда возможны выраженные побочные эффекты [1, 3, 4].

В иностранной литературе имеются данные об иммунотропных свойствах соединений цинка [3, 4]. 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 [6]. 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, 2, 7].

Цель исследования — оценка иммунотропного действия цинк-кремнийцинксоодержащего глицерогидрогеля.

Материалы и методы исследования

Учитывая актуальность использования иммунотропных средств, в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (акад. О. Н. Чулахин, д. х. н. Т. Г. Хонина) синтезировали фармакологически активный кремнийцинксоодержащий глицерогидрогель на основе тетраглицеролата кремния $\text{Si} [\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$ и моноглицеролата цинка $\text{Zn} [\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{O}]$ [1, 2]. 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. 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 ранозаживления, а также проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследования 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 с врачом-дерматовенерологом. 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 исследования и их обсуждение

При изучении влияния кремнийцинксодержащего 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 (без иммуносупрессии и местного лечения) и 3-й (лечение кремнийцинксодержащим глицерогидрогелем при иммуносупрессии) группах. 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 кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля.

В иммуногистохимическом исследовании было показано, что для образцов травмированной кожи, обработанных кремнийцинксодержащим глицерогидрогелем, значимо 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 клиническом исследовании данные позволяют также предположить иммуностропные и противовирусные свойства кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля и открывают возможность его местного применения у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями слизистой оболочки рта.

Выводы

1. 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.

Литература

1. Чернышева, Н.Д. Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев/Н.Д. Чернышева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4. – С. 121–123.
2. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates/T.G. Khonina, A.P. Safronov, E.V. Shadrina [et al.] // Journal of Colloid and Interface Science. – 2012. – P. 81–89.
3. Virostatic potential of micro-nano filopodia-like ZnO structures against herpes simplex virus-1/Y.K. Mishra, R. Adelung, C. Röhl [et al.] // Antiviral Res. – 2011. – Vol. 92, № 2. – P. 305–312.
4. Zinc (II) complexes of constrained antiviral macrocycles/A. Ross, J.H. Choi, T.M. Hunter [et al.] // Dalton Trans. – 2012. – Vol. 41. – P. 6408–6018.
5. Григорьев, С.С. Оценка клинической эффективности местного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта/С.С. Григорьев, П.Б. Жовтяк // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 25–30.
6. Руманова, А.И. Оценка безопасности применения новой фармацевтической композиции в мягкой лекарственной форме, содержащей антисептик хлоргексидин в комбинации с растительным иммуномодулятором эхинацеей, в эксперименте/А.И. Руманова, А.В. Брагин, М.О. Нагаева // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 55–60.
7. Обоснование применения цинксодержащих препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта/С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Г.И. Ронь, Н.Д. Чернышева, Т.Г. Хонина // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 40–45.

ZINC CONTAINING IMMUNOTROPIC DRUG FOR LOCAL USE: EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES

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

Ural state medical university, Ekaterinburg

Postovsky Institute of Organic Synthesis, Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Ekaterinburg

Summary. The influence of silicone–zinc-containing glycerohydrogel on the reparation of rats damaged skin with immunosuppression, as well as on the healing process of the pathological elements in patients with the Herpes simplex of lips were studied. The results obtained have shown that silicone–zinc-containing glycerohydrogel could be considered as a potential immunotropic drug for topical application with antibacterial, antiviral and wound-healing activities.

Keywords: *silicone-zink-containing glycerohydrogel, immunotropic action, topical application*