

## ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ НАНОКОМПОНЕНТОВ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС У КРЫС ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ

И. А. Самкова, О. А. Мельникова, Л. П. Ларионов, А. Ю. Петров, Е. Э. Мордакина

*ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России*  
Поступила в редакцию 09.02.2017 г.

**Аннотация.** Изучено действие многокомпонентных фармацевтических композиций, представленных в форме мазей, у крыс на моделях эмоционального стресса (тест «открытое поле») под влиянием ожогов IIIА и IIIБ степени. Установлено, что заживление ран наступает раньше при лечении композицией, содержащей в своем составе комплекс действующих веществ, обладающих антисептическими (йод), местноанестезирующими (прокаина гидрохлорид), пролонгирующими (поливинилпирролидон) свойствами, при этом для увеличения проникающей способности в состав композиции были введены наноконпоненты на основе оксида железа (III). При изучении фармакологических свойств мази оптимальными показателями поведенческих реакций обладала композиция состава: «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 1%. Время полного заживления ожоговой раны составило 17 суток.

**Ключевые слова:** эмоциональный стресс, многокомпонентные смеси, наночастицы оксида железа, мягкие лекарственные формы

**Abstract.** The effect of multicomponent pharmaceutical compositions presented in the form of ointments, in rat, models of emotional stress (test "open field") caused by burns IIIA and IIIB degree. It was found that wound healing occurs earlier in the treatment of a composition comprising in its structure a complex of active ingredients, has antiseptic (iodine), local anesthetic (procaine hydrochloride), prolonged (polyvinylpyrrolidone) properties. To increase the penetrating ability of the compositions that were introduced nanocomponents iron oxide (III). In the study of the pharmacological properties of the ointment optimal performance, behavioral reaction by the method of open field has a pharmacological composition of the composition: "Novokomb - 50%" with the addition of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles 1%. Complete healing of burn wounds time was 17 days.

**Keywords:** emotional stress, multicomponent mixture, nanoparticles of iron oxide, semi-solids.

В настоящее время известно множество лекарственных форм для наружного применения при местном лечении ожогов, механических травм и предотвращения их инфицирования. К таким формам относятся мази, крема, линименты [1]. Важными свойствами таких форм является комплекс антисептического, местноанестезирующего и репаративного действия. Однако чаще всего эти характеристики представлены по отдельности, вследствие этого их применение единично не оптимально. Вследствие этого возникает необходимость разработки новых лекар-

ственных форм, обладающих комплексным действием и содержащих наноразмерные частицы, которые легко проникают в область раневой поверхности. В связи с этим использование наноконпонентов на основе металлов является одним из перспективных направлений для создания полифункциональных препаратов [2]. В частности, представляют интерес мягкие лекарственные формы, содержащие комплекс йода (антисептическое действие), новокаина (местноанестезирующее действие), наночастиц железа (репаративное действие) в матрице поливинилпирролидона (ПВП). В связи с вышеизложенным, цель настоящей работы явилось сравнительное фармакологическое исследование мягких нанолекар-

© Самкова И. А., Мельникова О. А., Ларионов Л. П., Петров А. Ю., Мордакина Е. Э., 2017

ственных форм на модели экспериментальной термической ожоговой раны.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: оценить фармакологическую эффективность, полученных мазей и сравнительно изучить параметры ориентировочного поведения и эмоциональности у крыс в условиях стрессовой реакции под влиянием ожоговой травмы.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА И ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспериментальное исследование выполнено в весенне-летнее время года (май-июнь 2016 г.) на 30 половозрелых крысах-альбиносах (самцах и самках) массой 212-380 г. Животные были получены из питомника, прошли двухнедельный карантин и содержались в стандартных условиях вивария по 5-6 особей в клетках при естественном световом режиме и на обычном рационе со свободным доступом к воде и пище. Круглогодично в помещении вивария поддерживалась  $60 \pm 5\%$  относительная влажность и температура воздуха  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . Экспериментальное исследование выполняли в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными, не противоречащими Женевской конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» [3].

Тест «открытое поле» проводили по стандартной методике. Поведение животных оценивали в течение 3 минут, регистрируя горизонтальную активность, вертикальную, исследовательскую активность и реакцию груминга (количество приёмов чистки, «умывания») [4].

Объектами исследования были мягкие лекарственные формы различного состава, представленные в таблице 1.

Наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , используемые в данной работе были получены левитационно-струйным

методом в среде газа. Железо, разогревается высокочастотным магнитным полем до температуры в  $2100^\circ\text{C}$ , находясь в токе инертного газа-носителя, уносящего капли металла. При этом к газу носителю дополнительно примешивается кислород (для получения оксидных наночастиц). Полученные частицы имеют относительно небольшое распределение по размерам и свойствам, позволяющее применять их в самых различных областях [5].

Животные были разделены на шесть групп по 5 особей. Все крысы, находились в естественных условиях освещения. Интактная группа не подвергалась никаким воздействиям. У остальных групп особей моделировали термическую ожоговую травму. Раневую поверхность всех особей, кроме крыс, входящих в контрольную группу обрабатывали вышеуказанными мягкими лекарственными формами.

Животным опытных групп в течение всего периода эксперимента до полного заживления ран наносили лекарственные препараты ежедневно. Для моделирования термической ожоговой травмы на предварительно выбритом участке бедра площадью  $4\text{см}^2$  была выбрана методика контактного прикосновения металлической пластины (нагретой до  $100-80^\circ\text{C}$ ) с кожей особи при экспозиции 45 секунд. Ожог осуществляли под эфирным рауш-наркозом. В результате, крысы получили ожоги IIIA и IIIB степени в соответствии с клинической классификацией ожогов. У всех групп животных оценивали поведенческую активность в установке «открытое поле» на 5, 10, 15, 20 сутки после создания ожоговой травмы. Эксперимент проходил в полной тишине без посторонних звуков. Тест заключался в количественном измерении компонентов поведения животного, помещенного в новое открытое пространство (арену), выбраться из которого ему мешало огораживающая арену стенка высотой 30 см. «Открытое поле» представляло собой хорошо освещенную

Таблица 1.

*Составы мягкой лекарственной формы и группы животных, участвующих в эксперименте*

Ингредиенты	Состав					
	1	2	3	4	5	6
Новокомб (йод 1.32г, где активного йода 6.45мг, новокаин 7.30гр, ПВП 35.38г)	44.00	44.00	44.00	44.00	-	-
ПЭГ 400	37.00	37.00	37.00	37.00	-	-
ПЭГ 1000	9.00	9.00	9.00	9.00	-	-
Наночастицы $\text{Fe}_3\text{O}_4$	0.0010	0.0100	0.1000	-	-	-
Спирт этиловый 95%	до 100.00	до 100.00	до 100.00	до 100.00	-	-
Группа особей	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Интактная группа	Контрольная группа

квадратную арену, пол которой размечен линиями на квадраты 10x10 см. Время нахождения животного в «открытом поле» составляло 3 минуты, отсчёт которого вели после выхода особи с центрального круга из-под затемнённого колпака (латентный период). Затемнённый колпак диаметром и высотой 20 см, под который её помещали на 15 сек, с целью адаптации к методике. Вовремя 3-х минутной экспозиции у особи в поле регистрировали горизонтальную активность (количество пересеченных квадратов), вертикальную активность (количество вертикальных стоек), реакцию груминга (число приёмов чистки – «умываний»), исследовательскую активность (число заглядываний в «норки»).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценку ранозаживляющего действия проводили по характеру клинического течения (появления струпа и время его отторжения) (таблица 2).

При лечении ожоговой травмы мягкими лекарственными формами «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц  $Fe_3O_4$  1% и  $Fe_3O_4$  0.1% струп у экспериментальных особей появлялся в течение 4 суток, время до полного заживления раны составляло 17-18 дней. В то время при лечении мазями иного состава (группы животных 4, 5) время заживления увеличилось до 20 суток.

Как следует из таблицы 3 горизонтальная двигательная активность после статистически значимого измерения ( $p < 0.05$ ) под влиянием ожоговой травмы к 1 суткам эксперимента имела тенденцию снижения у групп животных 2, 4, 5. В дальнейшем данная динамика сохранялась до 5 суток у групп особей, на раневую поверхность которых наносили мази с содержанием  $Fe_3O_4$  0.01% и Новокомб 50%. На 10 сутки эксперимента в этих группах

отмечалась увеличение частоты проявлений реакции. В последующие дни у животных групп 4 и 5 отмечалось приближение показателей к данным зарегистрированным до получения крысами ожоговой травмы. У группы особей, на рану которых наносили мягкую лекарственную форму с содержанием  $Fe_3O_4$  1%, к 10 суткам наблюдалось статистически значимое увеличение горизонтальной активности. В последующие периоды отмечалась тенденция к возвращению показателя на уровень, выявленный у животных до получения ими ожоговой травмы. Особи 3 группы на протяжении всего периода эксперимента демонстрировали снижение показателя по сравнению с исходными данными и интактной группой животных. У групп животных 0 и 1 тенденция к увеличению горизонтальной двигательной активности была зафиксирована начиная с 5 суток и заканчивая 15.

Вертикальная двигательная активность на 1 сутки после ожога характеризовалась угнетением для всех групп особей, кроме интактной и контрольной, в которых наблюдалась статистически значимое увеличение. В дальнейшем отмечалась тенденция к увеличению активности у 1, 2 и 3 на 5 сутки, у особей, на раневую поверхность которых наносили мягкие лекарственные формы с содержанием  $Fe_3O_4$  0.01% и Новокомб 50%, к 10 суткам. У интактной и контрольной групп увеличение вертикальной активности отмечалась к 15 суткам эксперимента. В последующие дни после регистрации пика показателя у всех групп отмечалась тенденция к снижению до исходного уровня.

Исследовательская активность характеризовалась угнетением в первые сутки у всех групп животных, на 5 сутки отмечалось увеличение показателя только у особей, на раневую поверхность которых наносили мазь с содержанием наночастиц

Таблица 2.

Показатели фармакологических эффектов испытуемых мягких лекарственных форм

№ группы	Составы испытуемых мягких лекарственных форм	Сутки появления струпа	Сутки полного заживления раны
0	Группа интактных животных на протяжении всего периода.	-	-
1	Ожог данной группы животных не лечили, имитируя нанесение мази на рану.	5	21
2	Группе животных с ожогом наносили мазь «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц $Fe_3O_4$ 1%	4	17
3	Животных с ожогом лечили мазью «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц $Fe_3O_4$ 0.1%	4	18
4	Раневую ожоговую поверхность этих животных обрабатывали мазью «Новокомб – 50%» с добавлением наночастиц $Fe_3O_4$ 0.01%	5	20
5	На ожоговую поверхность данной группы животных наносили мазь Новокомб-50% (в основе субстанции Новокомб лежит комплекс йод-новокаин-ПВП)	5	19

Таблица 3.

## Показатели массы крыс и их поведенческих реакций в «открытом поле»

Сутки	Показатель	Мазь с содержанием наночастиц Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 1%	Мазь с содержанием наночастиц Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 0.1%	Мазь с содержанием наночастиц Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 0.01%	Мазь, не содержащая наноконпонентов	Контрольная группа	Интактная группа
До ожога	Вес, г	300±29	344±36	229±23	286±57	403±19	235±6
	Латентный период	21.98±12.85	21.24±18.59	14.58±11.12	13.64±6.41	12.22±5.89	9.22±3.23
	Горизонтальная активность	19±17	16±17	27±16	18±9	7±2	21±19
	Вертикальная активность	3±6	2±4	3±1	3±1	1±1	2±3
	Исследовательская активность	5±4	3±3	4±1	3±2	1±1	5±2
	Груминг	3±3	1±1	2±1	2±1	1±1	3±2
1-ые	Вес, г	300±29	342±41	229±23	286±57	403±19	235±6
	Латентный период	21.01±6.29	11.07±6.15	7.68±1.93	9.08±13.28	8.95±6.41	7.38±2.23
	Горизонтальная активность	13±5	16±6	23±12	12±13	7±3	2±1.40
	Вертикальная активность	3±1	2±1	2±2	1±2	1±1	3±3
	Исследовательская активность	3±2	1±1	3±2	1±2	1±1	2±3
	Груминг	2±1	1±1	2±2	1±2	1±1	1±1
5-ые	Вес, г	298±30	360±46	231±27	283±60	398±16	239±14
	Латентный период	7.01±1.47	10.06±5.52	11.17±3.34	9.56±4.28	10.46±8.17	7.66±3.95
	Горизонтальная активность	20±10	13±4	16±11	8±3	10±4	20±18
	Вертикальная активность	4±4	4±8	2±1	1±1	2±1	2±1
	Исследовательская активность	2±1	1±1	5±4	1±0	1±1	3±2
	Груминг	1±1	1±0	1±1	2±1	1±1	1±0
10-ые	Вес, г	279±40	351±67	234±28	284±86	407±25	241±10
	Латентный период	10.29±1.95	9.01±5.20	6.40±2.70	8.12±3.79	11.82±5.18	11.89±1.35
	Горизонтальная активность	16±9	11±2	38±12	27±9	11±6	29±13
	Вертикальная активность	3±2	2±1	4±2	2±1	1±1	3±2
	Исследовательская активность	1±1	2±1	5±2	4±1	1±1	6±4
	Груминг	1±1	2±1	2±1	1±0	0±1	2±1
15-ые	Вес, г	300±31	353±49	238±21	280±78	393±21	244±8
	Латентный период	13.02±4.06	11.64±2.40	8.02±2.57	9.82±0.38	10.74±1.96	8.81±4.21
	Горизонтальная активность	16±12	10±6	23±19	19±17	10±8	34±19
	Вертикальная активность	3±2	2±1	3±2	3±2	3±4	5±2
	Исследовательская активность	2±1	2±1	2±3	4±3	1±1	4±4
	Груминг	1±2	3±2	1±2	3±2	1±1	1±1
20-ые	Вес, г	298±30	351±53	238±24	267±73	389±20	238±50
	Латентный период	13.40±3.12	32.19±11.79	11.33±3.24	7.55±2.75	18.82±8.02	10.60±2.20
	Горизонтальная активность	17±8	9±8	17±10	16±11	7±2	24±19
	Вертикальная активность	3±1	2±1	3±3	3±2	1±1	3±2
	Исследовательская активность	3±2	2±1	3±2	4±3	1±1	2±1
	Груминг	1±1	2±2	2±2	2±1	0±1	1±1

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 0.01%, в остальных группах наблюдалось достоверное уменьшение актов заглядываний в «норки». В последующие сутки было зафиксировано увеличение исследовательской активности у особей групп 0 и 5 к 10 суткам, у крыс, раны которых обрабатывались мягкой лекарственной формой с содержанием наноконпонентов Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 0.1% и 1% к 15 суткам. В дальнейшем у групп 0, 3, 4 отмечалось снижение показателя ниже уровня исходных данных. Для 2 группы животных наблюдалась тенденция к увеличению исследовательской активности. У контрольной группы не наблюдалось статистически значимых изменений.

Отмечалось снижение числа проявлений реакций груминга у крыс всех групп к 1 суткам после ожоговой травмы. В последующие данная тенденция сохранялась у групп особей 2 и 3. У животных, на раны которым наносили мазь Новокомб 50%, к 5 суткам было зафиксировано возвращение значений на уровень исходных показателей, с последующим усилением к 15 суткам. У особей группы 3 наблюдалась тенденция к увеличению показателя вплоть до 15 суток, в дальнейшем показатель снизился к данным зафиксированным до получения крысами ожоговой травмы. У контрольной группы статистически значимых изменений реакций груминга выявлено не было. В целом можно сделать вывод об отсутствии эмоционального напряжения у животных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного эксперимента было выявлено, что наибольшей фармакологической активностью обладает мазь с содержанием наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 1% вследствие появления струпа на 4 сутки и полного заживления краев раны к 17 суткам эксперимента. Оценивая поведение животных можно сделать вывод о том, что после наступления полного заживления раневой поверхности у особей наблюдалось снижение показателя общей возбудимости, вследствие возвращения го-

ризонтальной, вертикальной и исследовательской активности к исходным значениям, и отсутствие эмоционального напряжения на протяжении всего периода эксперимента. Таким образом использование данной наноконпонентной лекарственной композиции может быть эффективным при лечении термических ожогов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельникова О.А. Анализ фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации / О.А. Мельникова, И.А. Самкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2016. — Т. 34, №. 12. — С. 150-158.
2. Ранозаживляющий состав и способ его получения [Текст]: пат. 2296571 Рос. Федерация: МПК А61К 33/26, В01J 19/10/ О.А. Богословская и др.; заявитель и патентообладатель Открытое акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН" (ОАО "АКРИХИН") - № 2006120516; заявл. 14.06.06; опубл. 10.04.07, Бюл. № 10 (I ч.) . - 7 с.
3. Гостюхина А.А. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления / А.А. Гостюхина и др // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — Т. 15, №. 3. — С. 16-23.
4. Воронина Т.А. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.:Ремедиум, 2000. — С. 153-158.
5. Tsurin V.A. Synthesis, structure, and magnetic properties of iron and nickel nanoparticles encapsulated into carbon. / V. A. Tsurin [et al.] // Phys. Solid State. — 2014. — Vol. 56, №. 2. — P. 287–301.

Уральский государственный медицинский университет

Самкова И. А., аспирант кафедры фармации

Тел.: +7 950 657-06-00

E-mail: aerinel@gmail.com

Ural State Medical University

Samkova I. A., post-graduate student of the Department of Pharmacy

e-mail: aerinel@gmail.com

Тел.: 8-950-65-70-600

*Мельникова О. А., д.ф.н., доцент кафедры  
управления и экономики фармации  
E-mail: newfarmacia@mail.ru*

*Melnikova O. A., Doctor of Pharmacy, Associate  
Professor at the Department of Management and  
economics of pharmacy  
E-mail: newfarmacia@mail.ru*

*Ларионов Л.П., д.м.н. профессор кафедры  
фармакологии и клинической фармакологии.  
E-mail: leonid-larionov@mail.ru*

*Larionov L. P. MD Professor of the Department  
of Pharmacology and Clinical Pharmacology.  
E-mail: leonid-larionov@mail.ru*

*Петров А. Ю., д.ф.н., профессор, заведующий  
кафедрой фармации  
E-mail: uniitmp@yandex.ru*

*Petrov A. Y., Doctor of Pharmacy, Professor,  
Head of the Department of Pharmacy  
E-mail: uniitmp@yandex.ru*

*Мордакина Е.Э., студент фармацевтическо-  
го факультета  
E-mail: zeziaka@gmail.com*

*Mordakina E. E. , student of Faculty of Pharmacy  
E-mail: zeziaka@gmail.com*