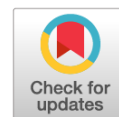


DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193327-332>
УДК 615.1/4



Влияние мази на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия на заживление раны при термическом повреждении кожи у крыс

© Л.К. Хныченко, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность мази на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия — производного имидазола — на заживление ожоговой раны после экспериментального термического повреждения кожи у крыс.

Материалы и методы. В опытах на 150 самцах крыс массой 180–200 г исследовали ранозаживляющее действие мази на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия (ИЭМ-1181) после экспериментального термического повреждения кожи. Мазь на основе ланолина, содержащую 10 % соединения ИЭМ-1181, получали фармакопейным способом. Контролем служил эффект плацебо (основа мази). Для сравнения использовали Солкосерил® (мазь, Solco, Швейцария). Термическое повреждение кожи крыс, находящихся под эфирным наркозом, осуществляли специальным приспособлением, состоящим из металлической пластины и терморегулятора. Поверхность пластины диаметром 1,5 см нагревали до температуры 80 °С, а затем прикладывали на предварительно выстриженную кожу спины крысы (от лопатки каудально) на 15 с. Через 24 ч на коже животных развивались повреждения эпидермиса и частично подлежащей дермы, соответствующие ожогу II степени. Динамику изменения ожоговой раны оценивали на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70-е сутки по длине контура, ограничивающего область поражения, с помощью курвиметра.

Результаты. Установлено, что бензосульфонат 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия оказывает ранозаживляющее действие на модели термического повреждения кожи у крыс. При местном применении мази, содержащей тестируемое соединение, сроки полного заживления раны, образовавшейся на месте ожогового дефекта, сокращались на 30 %, заживление проходило без признаков воспаления, с формированием эластичного рубца.

Заключение. На основании проведенных исследований можно заключить, что мазь на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия оказывает ранозаживляющее действие при термическом повреждении кожи, сопоставимое по срокам и степени заживления ожоговых дефектов с Солкосерилом и может быть препаратом выбора для лечения пациентов с ожогами II степени.

Ключевые слова: термическое повреждение кожи; ожог II степени; производные имидазола; крысы.

Как цитировать:

Хныченко Л.К., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Влияние мази на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомоил) имидазолия на заживление раны при термическом повреждении кожи у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 327–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193327-332>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193327-332>

Effect of the ointment based on benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) imidazolium on wound healing in thermal skin damage in rats

© Lydmila K. Khnychenko, Levon B. Piotrovskiy, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

AIM: Of the investigation was to assess the therapeutic efficacy of ointment based on benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) imidazolium, an imidazol derivative, on healing of a thermal skin damage (burn wound) in rats.

MATERIALS AND METHODS: In experiments on 150 male rats weighing 180–200 g, the wound-healing effect of an ointment based on benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) imidazolium (IEM-1181) after experimental thermal skin damage was studied. The ointment containing 10% of the compound IEM-1181 was prepared by the pharmacopoeial method based on lanolin. The control was the placebo effect (the basis of the ointment). For comparison, we used Solcoseryl® (ointment, Solco, Switzerland). Thermal damage to the skin of rats under ether anesthesia was carried out with a special device consisting of a metal plate and a temperature controller. The surface of the plate with a diameter of 1,5 cm was heated for 15 minutes to a temperature of 80°C, and then applied to the pre-cut skin of the rat's back (from the scapula caudally) for 15 seconds. After 24 hours, the skin of the animals developed damage to the epidermis and partially underlying dermis, corresponding to a grade II burn. The dynamics of changes in the burn wound was evaluated by 5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70 days along the length of the contour bounding the affected area, using a curvimeter.

RESULTS: It was found that 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) imidazolium benzosulfonate has a wound-healing effect in thermal skin damage in rats. With topical application of the ointment containing the test compound, the time of complete healing of the wound formed at the site of the burn defect was reduced by 30%, healing took place without signs of inflammation, with the formation of an elastic scar.

CONCLUSIONS: Based on the conducted studies, it can be concluded that the ointment based on benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) it has a wound-healing effect in thermal damage to the skin comparable in terms of the duration and degree of healing of burn defects with Solcoseryl and can be the drug of choice for the treatment of grade II burns.

Keywords: thermal skin damage; grade II burn; imidazole derivatives; rats.

To cite this article:

Khnychenko LK, Piotrovskiy LB, Shabanov PD. Effect of the ointment based on benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) imidazolium on wound healing in thermal skin damage in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):327–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193327-332>

Received: 20.07.2021

Accepted: 17.08.2021

Published: 24.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Термические повреждения кожи (ожоги) относятся к распространенным бытовым и техногенным травматическим поражениям человека [1–5]. Местное консервативное лечение пациентов с ожоговыми ранами имеет большое значение, поскольку препятствует развитию воспаления, ускоряет процесс заживления без риска формирования рубцовых образований [1, 2, 5]. Лекарственные средства, широко применяемые для местного лечения при ожоговых ранах, не полностью удовлетворяют потребности практической медицины и требуют постоянного пополнения и обновления, замене менее активных на более эффективные средства. В связи с этим научный поиск новых эффективных средств для местного лечения ожоговых дефектов остается актуальным.

В наших исследованиях на моделях асептических полнослойных линейной и плоскостной кожных ран у крыс выявлено выраженное ранозаживляющее действие мази на основе производного имидазола — бензосульфونات 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия, — обусловленное стимулирующим влиянием на регенераторные процессы этого соединения [6].

Целью настоящего исследования было оценить терапевтическую эффективность мази на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия на заживление ожоговой раны после экспериментального термического повреждения кожи у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 150 самцах крыс массой 180–200 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Животные содержались в стандартных условиях (температура воздуха 21–23 °C и 12 ч светового дня) со свободным доступом к пище и воде.

Мазь, содержащую 10 % соединения ИЭМ-1181, получали фармакопейным способом (по индивидуальному рецепту) на основе ланолина. Контролем служил эффект плацебо (основа мази). Для сравнения использовали широко известный препарат Солкосерил® (мазь, Solco, Швейцария) с преимущественно ранозаживляющим свойством и обладающий способностью стимулировать энергетические процессы в клетке [1, 7].

Термическое повреждение кожи крыс, находящихся под эфирным наркозом, осуществляли специальным приспособлением, состоящим из металлической пластины и терморегулятора. Поверхность пластины диаметром 1,5 см нагревали до температуры 80 °C, а затем прикладывали на предварительно выстриженную кожу спины крысы (от лопатки каудально) на 15 с. Через 24 ч (на 2-е сутки) на коже животных развивались повреждения

эпидермиса и частично подлежащей дермы до росткового слоя, соответствующие ожогу II степени [8, 9]. Эта степень характеризуется покраснением ожоговой поверхности кожи, отеком, образованием пузырей, наполненных прозрачной жидкостью. После моделирования ожога и измерения периметра области повреждения (исходные значения), животных делили на 3 группы. Крысам 1-й группы на область раневой поверхности наносили основу мази (контроль); 2-й группы — мазь, содержащую соединение ИЭМ-1181. Крыс 3-й группы обрабатывали Солкосерилом. Аппликацию мази исследуемого соединения или препарата сравнения начинали через 24 ч после нанесения ожоговой раны. Животные содержались в индивидуальных клетках, дефекты кожи оставляли открытыми на протяжении всего периода наблюдений.

Динамику изменения ожоговой раны оценивали на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70-е сутки по длине контура, ограничивающего область поражения, с помощью курвиметра (в см). Для этого контур раны переносили на стекло, а затем на бумагу. Кроме того, отмечали сроки полного отхождения струпа и заживления ожогового дефекта.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что в течение первых часов после термического воздействия отмечалась выраженная гиперемия кожи с четко обозначенными границами обожженного участка и отеком по периферии, а через 24 ч у крыс наблюдался отек мягких тканей вокруг раны, ожоговая поверхность покрывалась фиброзно-тканевым струпом серовато-коричневого цвета.

В контрольной группе крыс, которых обрабатывали мазевой основой, на 5-е и 10-е сутки область термического ожога характеризовалась выраженным воспалением с отеком окружающих тканей. Заживление ожоговой раны с частичным отхождением струпа отмечалось на 45-й день наблюдения у 20 % крыс, на 50-й — у 40 % и только на 70-й день у всех животных этой группы струп отходил полностью с образованием грубоволокнистого рубца.

Иная картина наблюдалась у животных, после применения мази на основе бензосульфоната 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия. Так, начиная с 5-го дня, признаки воспаления (гиперемия, отек) становились менее выраженными, размер контура ожогового дефекта уменьшался и на 20-е сутки был достоверно меньше, чем у крыс, которые получали основу

Таблица. Влияние мази на основе бензосульфата 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия (ИЭМ-1181) на динамику изменения длины контура раны (в см), ограничивающего область ожога после термического повреждения кожи у крыс ($M \pm m$)

Сроки лечения (дни)	Основа мази (контроль)	Мазь на основе соединения ИЭМ-1181	Солкосерил
5	$7,6 \pm 0,64$	$6,6 \pm 0,21^{\#}$	$6,4 \pm 0,21^{\#}$
10	$6,9 \pm 0,64$	$5,8 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,13^*$
15	$6,4 \pm 0,49$	$5,7 \pm 0,14$	$5,5 \pm 0,13$
20	$6,0 \pm 0,47$	$4,5 \pm 0,21^*$	$4,9 \pm 0,42$
30	$6,1 \pm 0,75$	$4,2 \pm 0,9^*$	$4,5 \pm 0,66^*$
40	$4,5 \pm 0,84$	$3,5 \pm 0,8$	$2,53 \pm 0,28^*$
45	$3,8 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3^*$	$1,7 \pm 0,4^*$
50	$3,0 \pm 0,6$	—	—
60	$1,5 \pm 0,2$	—	—
70	—	—	—

$^{\#} p < 0,05$ по отношению к исходной длине контура ожоговой раны; $^* p < 0,05$ по отношению к соответствующему сроку в группе контроля (основа мази).

Примечание. Исходная длина контура ожоговой раны (до лечения) — $8,9 \pm 0,6$ см.

мази (см. таблицу). Кроме того, аппликация мазью, содержащей 10 % соединения ИЭМ-1181, способствовала ускорению процесса эпителизации ожоговых дефектов по сравнению с животными контрольной группы. Результаты наблюдения за динамикой процесса заживления кожи показали, что на 30-й день терапии тестируемой мазью отмечалось полное рубцевание ожоговой раны у 20 %, на 45-й день — у 40 %, а на 50-й день — у 100 % животных. В группе животных, обрабатываемых препаратом сравнения, ожоговые раны зарубцевались на 30-й день у 20 %, на 45-й — у 60 %, и на 50-й день — у 100 %, так же как и при терапии мазью на основе соединения ИЭМ-1181.

Анализируя, полученные результаты, следует отметить положительную динамику по продолжительности и степени заживления ожогов у животных, получающих мазь на основе бензосульфата 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия. Так, при местном применении исследуемой мази, как и в случае применения Солкосерила, сроки, необходимые для полного заживления раны, образовавшейся на месте ожогового дефекта, сокращались на 30 % по сравнению с контролем. Кроме того, заживление ожоговой раны после термического повреждения проходило без признаков воспаления, с формированием эластичного «нежного» рубца, тогда как у животных контрольной группы, получавших основу мази, образовывался грубоволокнистый рубец.

Один из перспективных подходов к терапии ожоговых повреждений кожи — использование средств, регулирующих метаболические процессы, стимулирующих

регенерацию и эпителизацию, предупреждающих развитие системной воспалительной реакции и формирование грубоволокнистых рубцовых образований [3, 10–12]. К соединениям, улучшающим метаболизм тканей, относится и бензосульфат 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолий. В экспериментах установлено, что тестируемое соединение повышает энергетические ресурсы, ускоряет процессы репарации в тканях нейрогенно поврежденных органов (желудок, сердце), снижает образование продуктов перекисного окисления липидов [13]. Данные литературы свидетельствуют, что развитие воспалительной реакции сопровождается нарушением метаболических процессов в ткани кожи и избыточной продукцией коллагена, способствующего формированию грубоволокнистого рубца [11, 12]. Поэтому правомерно предположить, что выявленный терапевтический эффект мази на основе соединения ИЭМ-1181 связан не только со стимулирующим влиянием на метаболические, регенераторные процессы в коже, но и с противовоспалительной активностью этого соединения [6, 13].

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований можно заключить, что мазь на основе бензосульфата 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия оказывает ранозаживляющее действие при термическом повреждении кожи, сопоставимое по срокам и степени заживления ожоговых дефектов с Солкосерилом, и может быть препаратом выбора для лечения ожогов II степени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Умеренков; Новая волна, 2014.
2. Островский Н.В., Петров В.В., Быстрова А.С., Мусакова М.В. Сравнительная оценка влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов II–III степени в эксперименте // Фундаментальные исследования. 2014. № 6–3. С. 512–515.
3. Зиновьев Е.В., Легеза В.И. Основные направления совершенствования местной медикаментозной терапии ран и ожогов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, № 2. С. 66–72.
4. Патент РФ на изобретение № 2716263 С1/11.03.2020. Зиновьев Е.В., Емельянов О.А., Дадаев К.А., и др. Способ лечения ран и ожогов.
5. Булоян С.А. Действие мази Дермафен на регенераторные процессы кожи белых крыс после экспериментального термического ожога // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10–2. С. 268–272.
6. Хныченко Л.К., Селина Е.Н., Родионова О.М., и др. Ранозаживляющее действие бензосульфата 1-этил-3-метил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 3. С. 229–235. DOI: 10.7816/RCF183229-235
7. Афанасьев В.В. Солкосерил. Итоги и перспективы. СПб., 1997.
8. Фролова Н.Ю., Мельникова Т.И., Бурякина А.В., и др. Методические подходы к экспериментальному изучению дерматотропных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72, № 5. С. 56–60.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1–2. Под ред. А.Н. Миронова и Н.Д. Бунатян. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. 10.
10. Федосов П.А. Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., и др. Современные подходы к выбору ранозаживляющих средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81, № 4. С. 41–48. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-41-48
11. Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Кенсовская И.М. Использование пролактина для заживления кожных ран в эксперименте // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского Отделения Российской академии медицинских наук. 2008. № 6. С. 35–36.
12. Chodorowska G., Roguś-Skorupska D. Cutaneous Wound Healing // Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2004. Vol. 59. No. 2. P. 403–407.
13. Патент РФ № 1075668/05.05.1999. Пиотровский Л.Б., Марасанова Н.Ю., Хромов-Борисов Н.В., и др. Бензолсульфонаты 1,3-диалкил-4,5-бис(*N*-метилкарбомойл) имидазолия, проявляющие стимулирующее действие на тканевой энергетический обмен.

REFERENCES

1. Mashkovskii MD. *Lekarstvennye sredstva. 16-e izd.* Moscow, Umerenkov, Novaya volna: 2014. (In Russ.)
2. Ostrovskiy NV, Petrov VV, Bystrova AS, Musatskova MV. Comparative estimation of medical preparation influence to termal burns of II and III degrees healing in experiment for local treatment of wounds. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(6–3):512–515. (In Russ.)
3. Zinov'ev EV, Legeza VI. Osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya mestnoi medikamentoznoi terapii ran i ozhogov. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2003;2(2):66–72. (In Russ.)
4. Patent RUS2716263 C1/11.03.2020. Zinov'ev EV, Emel'yanov OA, Dadayan KA, et al. *Sposob lecheniya ran i ozhogov*. (In Russ.)
5. Bulojan SA. The action of ointment "Dermafen" on regeneration processes of skin after thermal burn in rats. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(10–2): 268–272. (In Russ.)
6. Khnychenko LK, Selina EN, Rodionova OM, et al. Wound healing effect benzosulfonate 1-ethyl-3-methyl-4,5-bis(*N*-methylcarbomoyl) imidazolium. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2020;18(3):229–235. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF183229-235
7. Afanas'ev VV. *Solkoseril. Itogi i perspektivy*. Saint Petersburg; 1997. (In Russ.)
8. Frolova NYu, Mel'nikova TI, Buryakina AV, et al. Methodological approaches to the experimental investigation of dermatotropic drugs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(5):56–60. (In Russ.)
9. Mironov AN, Bunatyan ND, editors. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1–2*. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)
10. Fedosov PA, Nikolaevskii VA, Chernov YuN, et al. Modern approaches to selecting remedies for wound healing (a review). *Experimental and clinical pharmacology*. 2018;81(4):41–48. (In Russ.)
11. Izatulin VG, Lebedinskiy VYu, Kensovskaya IM. Use of prolactin in skin wound healing in experimen. *East Siberian Biomedical Journal*. 2008;(6):35–36. (In Russ.)
12. Chodorowska G, Roguś-Skorupska D. Cutaneous Wound Healing. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(2): 403–407.
13. Patent RUS № 1075668/05.05.1999. Piotrovskii LB, Marasanova NYu, Khromov-Borisov NV, et al. *Benzosul'fonaty 1,3-di-alkil-4,5- bis -(N – metilkarbomoyl) imidazoliya, proyavlyayushchie stimuliruyushchee deistvie na tkanevoi ehnergeticheskii obmen*. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

*Людмила Константиновна Хныченко, д-р биол. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-3298>;
eLibrary SPIN: 1012-4055; e-mail: ludmila.konst83@mail.ru

AUTHORS' INFO

*Lydmila K. Khnychenko, PhD, Dr. Biol. Sci. (Pharm.);
address: 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-3298>;
eLibrary SPIN: 1012-4055; e-mail: ludmila.konst83@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Левон Борисович Пиотровский, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8679-1365>;
eLibrary SPIN: 2927-6178; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

Levon B. Piotrovskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8679-1365>;
eLibrary SPIN: 2927-6178; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru