

Определение ранозаживляющей активности гель-крема, содержащего синтетическое производное селеноксантина

Д.В. Заяц³, О.В. Буюклинская^{1,4}, К.Т. Еримбетов², О.В. Хорева¹, Н.С. Феленко¹

¹Северный государственный медицинский университет,

Российская Федерация, 163000, Архангельск, проспект Троицкий, д. 51;

²Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул»,

Российская Федерация, 249030, Калужская область, Обнинск, Киевское шоссе, д. 3;

³Закрытое акционерное общество «ФАРМА-СЕВЕР»,

Российская Федерация, 164501, Северодвинск, ул. Георгия Седова, д. 4;

⁴Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14А

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зяц Даниил Владимирович – заместитель генерального директора ЗАО «ФАРМА-СЕВЕР». Тел.: +7 (911) 553-01-88. E-mail: zayatsdaniil@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3908-7217

Буюклинская Ольга Владимировна – профессор кафедры фармакологии и фармации Северного государственного медицинского университета (СевГМУ), профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор фармацевтических наук. Тел. +7 (921) 672-91-65. E-mail: obfarm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4453-1079

Еримбетов Кенес Тагаевич – руководитель отдела фармакологических исследований Научно-исследовательского центра «Парк активных молекул», доктор биологических наук. Тел.: +7 (903) 812-56-24. E-mail: erimbetovkt@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4314-658X

Хорева Ольга Владимировна – доцент кафедры патологической анатомии, судебной медицины и права СевГМУ, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (911) 557-76-42. E-mail: khoreva69@mail.ru

Феленко Николай Сергеевич – студент лечебного факультета СевГМУ. Тел.: +7 (952) 305-05-33. E-mail: nikolaifelenko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время существует большой арсенал различных препаратов наружного применения, стимулирующих заживление ран. Многие лекарственные формы или их активные субстанции производятся за рубежом. Научно-исследовательским центром «Парк Активных Молекул» (Обнинск) синтезирована субстанция селенопиран, обладающая антиоксидантным, иммуномодулирующим и другими эффектами. Местное действие соединения не изучалось.

Цель работы: изучение ранозаживляющей активности 1% гель-крема 9-фенилсимметричного октагидроселеноксантина.

Материал и методы. Ранозаживляющую активность гель-крема изучали на модели полнослойной плоскостной раны у крыс. Животные были разделены на 3 группы: I группа – интактная; II группа – животные, на рану которых наносили гель-крем селенопирана; III группа – животные, на плоскостную рану которых наносили препарат сравнения крем декспантенола. По завершению исследования были изготовлены гистологические препараты кожи, взятой из области раны на 14-й день эксперимента.

Результаты. На 3-и сутки эксперимента относительная площадь раны у животных, получающих 1% гель-крем селеноксантина, была на 2,1% меньше по сравнению с площадью раны в интактной группе, однако различия были статистически незначимыми. На 5-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое различие относительной площади экспериментальных ран у животных II группы по сравнению с интактной группой животных: 45,8 и 64,6% соответственно. Гистологическое исследование показало, что селенопиран в лекарственной форме 1% гель-крем стимулирует эпителизацию раневого дефекта кожи с дифференцировкой слоев эпидермиса.

Заключение. Установлено, что 1% гель-крем, содержащий селенопиран, ускорял наступление 2-й фазы раневого процесса – пролиферации.

Ключевые слова: селенопиран, селеноксантин, гель-крем, ранозаживляющее действие, модель полнослойной плоскостной раны, крысы

Для цитирования: Заяц Д.В., Буюклинская О.В., Еримбетов К.Т., Хорева О.В., Феленко Н.С. Определение ранозаживляющей активности гель-крема, содержащего синтетическое производное селеноксантина. Фармация, 2021; 70 (5): 43–47. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-06>

DETERMINATION OF THE WOUND-HEALING ACTIVITY OF A GEL CREAM CONTAINING A SYNTHETIC SELENOXANTHENE DERIVATIVE

D.V. Zayats³, O.V. Buyuklinskaya^{1,4}, K.T. Erimbetov², O.V. Khoreva¹, N.S. Felenko¹

¹North State Medical University, 51, Troitsky Prospect, Arkhangelsk 163000, Russian Federation;

²Park of Active Molecules Research Center, 3, Kievskoe Shosse, Obninsk, Kaluga Region 249030, Russian Federation;

³ZAO «PHARMA-SEVER», 4, Georgiy Sedov St., Severodvinsk 164501, Russian Federation;

⁴Saint Petersburg Chemopharmaceutical University, 14A, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zayats Daniil Vladimirovich – Deputy General Director of Closed joint-stock company «Pharma-Sever». Tel.: +7 (911) 553-01-88. E-mail: zayatsdaniil@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-3908-7217*

Buyuklinskaya Olga Vladimirovna – Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Northern State Medical University (NorthSMU); Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (921) 672-91-65. E-mail: obfarm@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-4453-1079*

Erimbetov Kenes Tagaevich – Head of the Department of Pharmacological Researches of Research center "Park of active molecules", Doctor of Biological Sciences. Tel.: +7 (903) 812-56-24. E-mail: erimbetovkt@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-4314-658X*

Khoreva Olga Vladimirovna – Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Law department of the NorthSMU, PhD. Tel.: +7 (911) 557-76-42. E-mail: khoreva69@mail.ru

Felenko Nicolay Sergeevich – Student of the General Medicine Faculty of the NorthSMU. Tel.: +7 (952) 305-05-33. E-mail: nikolaifelenko@yandex.ru

SUMMARY

Actuality: In this timethere are many different topical medicines inducing wound healing. Many drug forms or their active substances are produced abroad. Active substance selenopyrane with antioxidant, immunomodulatory and other actions was synthesized by research center "Park of activemolecules" (Obninsk). Topical action of substance has not been researched.

Research purpose: study of wound healing activity of gel-cream, containing 1% selenopyraneon a model of a full-thickness planar wound in rats.

Material and methods: wound healing activity of gel-cream, containing 1% selenopyrane has researched on model of a full-thickness planar wound in rats. Animals were divided into 3 groups: I – intact group; II – group of rats, were treated by gel-cream with selenopyrane; III – group of rats, were treated by dexpanthenol cream (comparison drug). Histological preparations of skin from wound area were made after the end of research (day 14).

Results: On the 3rd day of experiment relative wound area in animal treated by selenopyrane was 2.1 % less than in intact rats but differences were not statistically significant.

On the 5th day of experiment there was statistically significant difference of relative wound area in II group of animals in comparison with I (intact) group: 45.8% and 64.6% accordingly. Thus, gel-cream containing 1% selenopyran accelerated the onset of the wound process second phase– proliferation phase.

Histological research showed that gel-cream containing of 1% selenopyran stimulates the epithelization of the wound defect of the skin with epidermis layers differentiation.

Key words: selenopyrane, selenoxanthene, wound healing action, gel-cream, model of a full-thickness planar wound, rats.

For reference: Zayats D.V., Buyuklinskaya O.V., Erimbetov K.T., Khoreva O.V., Felenko N.S. Determination of the wound-healing activity of a gel cream containing a synthetic selenoxanthene derivative. *Farmatsiya*, 2021; 70 (5): 43–47. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-05-06>

Введение

В настоящее время существует множество различных препаратов наружного применения, способствующих ускорению заживления раневого процесса. Это средства, косвенно ускоряющие регенерацию различных слоев кожи: гемостатические губки, уменьшающие кровотечение; препараты, подавляющие развитие патогенных микроорганизмов в области раны и др. и средства, непосредственно влияющие на течение раневого процесса и репарацию (лекарственные формы на основе декспантенола, диализата телят и др.). Многие лекарственные формы или их активные субстанции производятся за рубежом.

Научно-исследовательским центром «Парк Активных Молекул» (Обнинск) синтезировано синтетическое производное селеноксантина – 9-фенил-симметричный октагидроселеноксантин. Данная субстанция зарегистрирована в Государственном реестре лекарственных средств под международным непатентованным наименованием (МНН) селенопиран. Производителем субстанции является ООО «Медбиофарм». У селенопирана обнаружены антиоксидантные, иммуномоделирующие, гипополипидемические, антиатеросклеротические, анаболические, радиопротекторные, радиомодифицирующие, адаптогенные и антистрессовые свойства [1–4]. Местное действие соединения не изучалось.

Цель работы: изучение ранозаживляющей активности 1% гель-крема 9-фенилсимметричного октагидроселеноксантина.

Материал и методы

Для определения ранозаживляющей активности 1% гель-крема 9-фенилсимметричного октагидроселеноксантина использовали модель полнослойной плоскостной раны у крыс [5, 6]. Исследование выполнялось на базе кафедры фармации и фармакологии и вивария Северного государственного медицинского университета и было одобрено этическим комитетом университета (протокол заседания №08/11 – 17 от 20.11.2017). Животные – беспородные половозрелые самцы крыс массой тела $200 \pm 20,0$ г, содержались в виварии с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также ГОСТа ISO/IEC 17025-2019 (Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий).

Для воспроизведения модели полнослойной плоскостной кожной раны у крыс под эфирным наркозом выстригали шерсть и подшерсток в области середины спины и вырезали кожный лоскут площадью 100 мм^2 , удаляя также подкожную жировую клетчатку. Дефекты кожи оставляли открытыми на протяжении всего периода наблюдений. В эксперименте было задействовано 30 особей, которые разделили на 3 группы по 10 животных:

- группа I – интактная, плоскостные раны животных не подвергались лекарственному воздействию каких-либо лекарственных препаратов;
- группа II – животным в день нанесения раны и далее ежедневно 1 раз в сутки на рану тонким слоем наносили 0,2–0,3 г 1% гель-крема, содержащего селенопипран;
- группа III – контрольная, животным в день нанесения раны и далее ежедневно 1 раз в сутки на рану тонким слоем наносили 0,2–0,3 г препарата сравнения 5% крем декспантенола, обладающего регенерирующим эффектом.

Скорость закрытия ран оценивали с помощью планиметрического метода Л.Н. Поповой [7]. Измерение площади раневой поверхности осуществляли сразу после нанесения раны, а также на 3, 5, 7, 9, 11 и 14-е сутки после моделирования плоскостной раны. На кожный де-

фект накладывали предметное стекло и обводили контур раны маркером. Стекла сканировали на сканере Epson Stylus CX8300. Площадь раны определяли с помощью программного комплекса Image J для обработки изображений. Вычисляли относительную площадь ран (ОПР), по формуле:

$$\text{ОПР} = \left(\frac{S}{S_0} \right) \cdot x \cdot 100\%,$$

где S – площадь раны при наблюдении (мм^2), S_0 – исходная площадь раны (мм^2).

На 14-й день после нанесения раны животные выводились из эксперимента при помощи эфира для наркоза.

Для оценки качества заживления были подготовлены гистологические препараты кожи, взятые из области раны на 14-й день эксперимента. Окраска производилась гематоксилином и эозином по стандартной методике. Гистологические препараты исследовались методом микроскопии в проходящем свете в светлом поле с использованием микроскопа «ЛОМО» при увеличении: окуляр $\times 10$, объективы $\times 4$, $\times 10$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета прикладных программ STATA (Stata Corp). Определялись следующие показатели: средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (p), ошибка средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости полученных различий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Реорганизация рубца и эпителизация являются основными компонентами, завершающими течение раневого процесса, поэтому процесс ранозаживления регистрировали по измерению площади раневой поверхности у экспериментальных животных. Измерение площади раневой поверхности осуществляли сразу после нанесения раны, а также на 3, 5, 7, 9, 11 и 14-е сутки после моделирования полнослойной плоскостной раны. Динамика изменения относительных площадей ран представлена в таблице.

На 3-и сутки эксперимента в группе I средняя относительная площадь раны (% по отношению к исходной площади раны) была равна 74,1%, в группе II – 71,7%, в группе III – 74,6%, т.е. относительная площадь раны у животных, получающих 1% гель-крем селеноксантина, была на 2,1% меньше по сравнению с таковой в интактной группе,

Площадь раневой поверхности на модели полнослойной плоскостной раны у крыс

The wound surface area on a full-layer planar wound model in rats

Группы животных	Относительная площадь ран, % от площади исходной раны						
I	100,0±0,0	74,1±17,0	64,6±15,6	21,5±11,9	14,1±5,6	8,5±5,9	5,5±5,1
II	100,0±0,0	71,7±24,7	45,8±19,9*	20,2±9,2	12,8±9,2	7,2±4,8	2,7±2,7
III	100,0±0,0	74,6±8,4	50,9±17,2	21,6±6,0	12,6±6,3	6,3±2,9	2,5±1,4
Сутки эксперимента	0	3	5	7	9	11	14

Примечание: * – статистически значимые различия относительно группы интактных животных, $p < 0,05$.

Note: * – statistically significant differences relative to the group of intact animals, $p < 0.05$.

однако различия были признаны статистически незначимыми.

На 5-е сутки эксперимента относительная площадь ран в группе животных, получавших 5%-й крем декспантенола, была на 13,7% меньше по сравнению с интактной группой, однако, данные различия были статистически незначимыми. В эти же сроки наблюдалось достоверное (статистически значимое – $p < 0,05$) различие относительной площади экспериментальных ран у животных II группы с применением 1% геля-крема селенопирана по сравнению с интактной группой животных (45,8 и 64,6% соответственно), т.е. гель-крем, содержащий селенопиран, ускорял наступление 2-й фазы раневого процесса – фазы пролиферации, сопровождающейся стягиванием краев раны и уменьшением ее площади.

Для оценки качества заживления плоскостной раны были подготовлены гистологические препараты кожи, взятые из области раны на 14-й

день эксперимента. У животных интактной группы (I) отмечали следующее: участки нормального строения граничили с участками поверхностного дефекта кожи, лишенного эпителиальной выстилки, представленного дермой с сохраненными придатками кожи без явлений регенерации эпителия (рис. 1). В микропрепаратах животных, которым 1 раз в сутки на раневую поверхность наносили крем декспантенола, определялась граница кожи нормального гистологического строения с участками поверхностного дефекта, представленного дермой с сохраненными придатками кожи. Наблюдались явления регенерации эпителия в виде наплыва эпителиальных клеток на область дефекта кожи без дифференцировки слоев эпидермиса (рис. 2). В группе животных, на раневую поверхность которых ежедневно наносили 1% гель-крем селенопирана, определялась полная эпителизация раневого дефекта кожи с явлениями дифференцировки слоев эпидермиса (рис. 3).

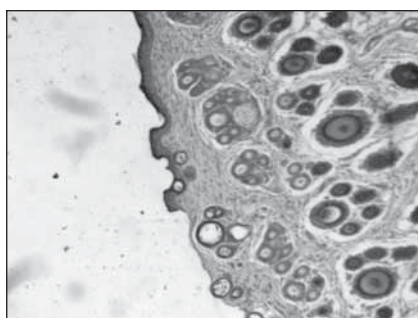


Рис. 1. Регенерация кожи в интактной группе животных, 14-й день эксперимента. Окраска: гематоксилин-эозин (окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$)
Fig. 1. Skin regeneration in the intact group of animals, day 14 of the experiment. H&E (eyepiece $\times 10$; lens $\times 10$)

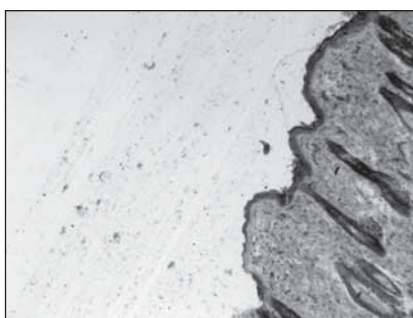


Рис. 2. Регенерация кожи в группе животных, на плоскостные раны которых, наносили 5%-й крем декспантенола, 14-й день эксперимента. Окраска: гематоксилин-эозин (окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$)
Fig. 2. Skin regeneration in the group of animals, in which 5% dexpanthenol cream was applied to the planar wounds, on day 14 of the experiment. H&E (eyepiece $\times 10$; lens $\times 10$)

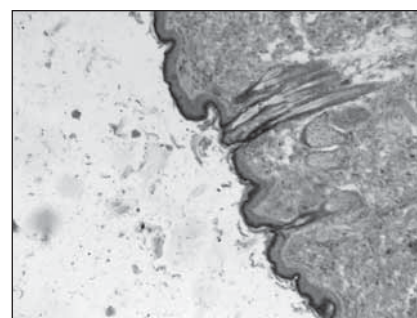


Рис. 3. Регенерация кожи в группе животных, на плоскостные раны которых наносили 1% гель-крем селенопирана, 14-й день эксперимента. Окраска: гематоксилин-эозин (окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$)
Fig. 3. Skin regeneration in the group of animals, in which 1% selenoxanthene gel cream was applied to the planar wounds, on day 14 of the experiment. H&E (eyepiece $\times 10$; lens $\times 10$)

Заключение

Гель-крем, содержащий 1% селенопирана, статистически значимо уменьшал площадь плоскостной раны у крыс в сравнении с показателями в интактной группе животных соответственно на 45,8 и 64,6%. Результаты гистологического исследования показали, что при использовании гель-крема с селенопираном на 14-й день эксперимента наблюдалась полная эпителизация раны с дифференцировкой слоев эпидермиса, в то время как у интактных животных, явления эпителизации не наблюдались. Таким образом, 1% гель-крем 9-фенилсимметричного октагидроселеноксанта на модели полнослойной плоскостной раны у крыс оказывал ранозаживляющую активность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Галочкин В.А., Галочкина В.П. Органические и минеральные формы селена, их метаболизм, биологическая доступность и роль в организме. Сельскохозяйственная биология. 2011; 4: 3–15.
2. Lothar A. Heinrich, Betina Pajaziti, Rakhimdzhan Roziev. Drugdelivery system of a Radio-protective inclusion complex. Advanced Materials Research. 2014; 872: 231–6. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.872.231
3. Измest'ева О.С. и др. Экспериментальная оценка адъювантных свойств 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта при радиотерапии. Радиационная биология. Радиоэкология. 2017; 57 (4): 391–8. DOI: 10.7868/S0869803117040051
4. Никулина А.В., Середа Н.В. Научное обоснование назначения молодняку продуктивных животных биоактивных добавок в условиях селенодефицитного региона. Вестник Оренбургского государственного университета. 2016; 10: 69–73.
5. Заяц Д.В., Евтushенко Я.А. Обоснование состава композиции лекарственной формы для наружного применения, содержащей синтетическое производное

селеноксанта. «Естественные науки и медицина: теория и практика». Сборник статей по материалам II–IV Международной научно-практической конференции. Новосибирск: СибАК, 2018; 2–4 (2): 34–8.

6. Миронов А.И. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1. М.: Гриф и К, 2012; 944.

7. Грабарская Е.А., Данилевская Н.В., Дельцов А.А. Изучение ранозаживляющей активности новой многокомпонентной мази. Современные фармако- и биопрепараты. 2015; 3: 48–50.

References

1. Galochkin V.A., Galochkina V.P. Organic and mineral forms of selenium, their metabolism, bioavailability and role in the body. Sel'skohozyajstvennaya biologiya. 2011; 4: 3–15 (in Russian)
2. Lothar A. Heinrich, Betina Pajaziti, Rakhimdzhan Roziev. Drugdelivery system of a Radio-protective inclusion complex. Advanced Materials Research. 2014; 872: 231–6. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.872.231
3. Izmet'eva O.S. et al. Experimental evaluation of the adjuvant properties of 9-phenyl-sym-octahydro-selno-xstanten in radiotherapy. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2017; 57 (4): 391–8. DOI: 10.7868/S0869803117040051 (in Russian)
4. Nikulina A.V., Sereda N.V. Scientific substantiation of the appointment of young productive animals of bioactive additives in a selenium-deficient region. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2016; 10: 69–73 (in Russian)
5. Zayats D.V., Evtushenko Ya.A. Substantiation of the composition of the composition of the dosage form for external use, containing a synthetic derivative of selenoxanthene. «Yestestvennyye nauki i meditsina: teoriya i praktika». Sbornik statey po materialam II–IV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Novosibirsk: SibAK, 2018; 2–4 (2): 34–8 (in Russian)
6. Mironov A.I. et al. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. М.: Grif&K, 2012; 944 (in Russian)
7. Grabarskaya E.A., Danilevskaya N.V., Del'tsov A.A. Study of the wound healing activity of a new multicomponent ointment. Sovremennyye farmako- i biopreparaty. 2015; 3: 48–50 (in Russian)

Поступила 13 апреля 2021 г.

Received 13 April 2021

Принята к публикации 12 июля 2021 г.

Accepted 12 July 2021