

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-41-48

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СРЕДСТВ

П. А. Федосов<sup>1</sup>, В. А. Николаевский<sup>1</sup>, Ю. Н. Чернов<sup>2</sup>,  
А. В. Бузлама<sup>1</sup>, А. А. Кулакова<sup>3</sup>, С. И. Провоторова<sup>1</sup>

Обзор литературы отражает современные подходы к патогенетически обоснованному выбору ранозаживляющих средств в соответствии с фазами течения раневого процесса. Представлены и систематизированы основные требования, предъявляемые к ранозаживляющим средствам, проведен анализ соответствия данным требованиям наиболее известных, традиционно используемых регенерантов и репаратантов. Акцентируются преимущества современных многокомпонентных мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. Проанализированы перспективные научные разработки, реализация которых может привести к регистрации новых ранозаживляющих лекарственных препаратов в течение следующих 5 – 10 лет.

**Ключевые слова:** ранозаживляющие средства; лечение ран; мягкие лекарственные формы; гель; мазь; репаративная регенерация.

#### Общие подходы к выбору ранозаживляющих препаратов

Ежегодно в России раны и ушибы получают более 12 млн человек. В их числе ранения и травмы, как бытового происхождения, так и полученные в ходе локальных военных конфликтов или при исполнении служебных обязанностей, связанных с риском и опасностью для жизни, военнослужащими и сотрудниками силовых структур. Результативность использования современных препаратов для местного лечения ран важна на амбулаторном этапе лечения. Не менее существенным является эффективное и своевременное местное лечение ран при оказании первой помощи в травматологических пунктах, в зонах военного конфликта, при ликвидации последствий стихийных бедствий и чрезвычайных происшествий. От скорости заживления ран и от отсутствия осложнений этого процесса напрямую зависят сроки восстановления трудоспособности населения, боеспособность войск и контингента сотрудников, обеспечивающих правопорядок [1].

Для местного лечения ран используют различные лекарственные препараты, которые защищают кожные покровы от микробной контаминации, направленно

вливают на очищение раны, регенерацию, эпителизацию, рассасывание рубцовой ткани. Применяются различные лекарственные формы — мази, гели, линименты, пасты, аэрозоли, растворы, присыпки, а также раневые покрытия (губки, повязки, пластины, плёночные, гелеобразующие, гидрогелевые и др. покрытия). Следует подчеркнуть, что в настоящее время существенные преимущества имеют мягкие лекарственные формы на гидрофильной основе [11]. Тем не менее выбор лекарственных препаратов может представляться затруднительным, так как, согласно данным открытых источников, в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации (протоколы лечения) раневых повреждений, в том числе нет общепринятых рекомендаций Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств.

Раневой процесс представляет собой комплекс биологических явлений, развивающихся в ответ на повреждение и завершающийся заживлением. Именно патогенетический подход к выбору ранозаживляющего средства в зависимости от фазы течения раневого процесса следует считать наиболее обоснованным. Выделяют 3 фазы течения раневого процесса (М. И. Кузин, 1990):

I фаза — фаза воспаления (или гидратации), начинается от момента ранения и продолжается 4 – 5 сут, подразделяется на 2 периода: период сосудистых изменений и период очищения раны от некротических тканей;

II фаза — фаза регенерации (или дегидратации) — образование и созревание грануляционной ткани, продолжается в среднем 6 – 14 сут;

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская пл., 1.

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.

<sup>3</sup> ФКУЗ “Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Воронежской области”, Россия, 394086, Воронеж, проспект Патриотов, 52.

III фаза — фаза заживления (или эпителизации и рубцевания), наступает с 15 сут после ранения и может продолжаться до 6 мес [11].

Основными местными факторами, способствующими развитию осложнений раневого процесса, являются: нарушения микроциркуляции, локальное нарушение иннервации, повторная травма, постоянное натяжение кожных краев, наличие в ране инородного тела, инфекция, малигнизация хронической раны, гипотермия. Системными факторами являются: пожилой возраст, иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания, полинейропатия, нарушения свертываемости крови, патология синтеза коллагена, углеводного обмена, авитаминоз, дефицит микроэлементов. Действие данных факторов риска может приводить к развитию хронического раневого процесса [17]. Известно, что некоторые лекарственные препараты могут нарушать процессы заживления ран. Так как глюкокортикостероиды нарушают неангиогенез и фиброплазию, замедляют эпителизацию и контракцию раны, нестероидные противовоспалительные средства и антикоагулянты задерживают заживление и снижают прочность раневого рубца [1].

В зависимости от условий возникновения раны принято подразделять на хирургические (запланированные) и случайные, по степени инфицирования — на чистые, чистые контаминированные, контаминированные, инфицированные [1]. Однако раны любого происхождения заживают по единым биологическим законам, что обуславливает сходные принципы их патогенетического лечения [11, 22].

Вследствие постоянного расширения перечня лекарственных препаратов для местного лечения ран, обладающих разнонаправленным действием на патогенетические механизмы репарации, затруднителен их грамотный выбор в соответствии с фазой раневого процесса. В настоящее время в России зарегистрирован 1031 лекарственный препарат, относящийся к группе средств, ускоряющих регенерацию и процессы восстановления [6]. Однако далеко не все из них отвечают хотя бы половине из современных требований, систематизация которых по фазам раневого процесса представлена в таблице. Актуальным является создание многокомпонентных лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья раневого процесса и обладающих антибактериальным, некролитическим, противовоспалительным, обезболивающим, осмотическим действием, предотвращающих вторичное инфицирование, обеспечивающих влажную среду в ране, рост и защиту грануляционной ткани, стимулирующих пролиферацию и формирование эпителия, проявляя таким образом явление синергизма действующих веществ и основы [11].

Следует подчеркнуть, что широко используемые мягкие лекарственные формы для лечения ран на липофильной основе в настоящее время считаются устаревшими и малоэффективными, так как не обладают

осмотической активностью, нарушают отток экссудата, создают парниковый эффект в ране, действующие вещества слабо диффундируют в ткани из липофильной основы, кроме того, такие препараты в основном эффективны только при лечении чистых ран в фазу регенерации [11]. Более 30 лет назад на смену мазям на липофильной основе пришли местные лекарственные формы, в которых действующие вещества растворены в гидрофильной основе — мази [16] и гели на основе полиэтиленгликолей (ПЭГ).

Одним из перспективных подходов к созданию новых ранозаживляющих лекарственных препаратов является разработка гелей, так как их применение возможно на всех фазах течения раневого процесса [4, 11], они легко наносятся, равномерно распределяются по поверхности кожи, хорошо высвобождают действующие вещества из основы и обеспечивают их глубокое проникновение в ткани, увеличивают продолжительность действия активных компонентов и эффективны в течение 18–24 ч. Гели не нарушают жидкостный баланс и газообмен, способны уменьшать вязкость при механическом воздействии (тиксотропность), связывать экссудат, обладают дегидратирующим и солубилизирующим действием, предотвращают обратную миграцию микроорганизмов в рану, проявляют охлаждающее действие за счет испарения воды, способствуют процессам грануляции и эпителизации, а также проявляют микробиологическую и химическую устойчивость, при этом сама основа является физиологически индифферентной. По сравнению с мазями на липофильной основе, гели имеют рН от 4,0 до 6,0, близкий к рН кожи, что способствует подавлению роста бактерий и усилению роста фибробластов [32, 33]. В состав гелей технологически беспрепятственно возможно включение практически любых гидрофильных и гидрофобных лекарственных веществ [10]. Кроме того, по сравнению с повязками, гели атравматичны, что крайне важно в плане отсутствия отрицательного психоэмоционального воздействия на больного [21].

Отдельного внимания заслуживает проблема лечения гнойных ран. В связи с тем, что влияние окружающей среды и широкое применение антибиотиков способствовали изменению биологических свойств и состава популяций раневой микрофлоры, постоянно повышается вероятность гнойных осложнений раневого процесса [1, 12, 17] и риск недостаточной эффективности лечения пациентов с гнойными ранами, число которых составляет 35–40 % от общего числа хирургических больных [13, 17, 34]. В настоящее время при наличии инфицированных ран проводится первичная хирургическая обработка. В связи с тем, что любая рана является условно-загрязненной, в первые 4 сут рекомендуется местная обработка раны с использованием антисептиков или антибактериальных средств. Для первичной обработки ран используют антисептические растворы широкого спектра действия, что кос-

венным образом способствует ускорению регенерации. Данный подход успешно и широко применяется при лечении гнойных ран в хирургической и акушерской практике. Наиболее широко используемыми, малотоксичными, универсальными современными антисептическими средствами являются хлоргексидин, бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат (например, препарат мирамистин), повидон-йод (например, препарат бетадин) [9, 11].

Следует отметить, что местное лечение ран проводят закрытым или открытым методом, причем в настоящее время именно открытый бесповязочный метод привлекает большое внимание, в частности из-за возможности постоянного наблюдения за раной.

### **Характеристика основных лекарственных препаратов для местного лечения в I фазе раневого процесса**

Если рана является свежей, т.е. с момента ее получения прошло не более 5 сут, процесс заживления относится к I фазе раневого процесса — фазе воспаления. Основными локальными клиническими проявлениями в таких ранах являются боль, отек тканей, гиперемия, мокнутие и экссудация. Важнейшими принципами местной фармакотерапии раневого процесса в I фазе являются обеспечение антибактериального действия, противовоспалительный, обезболивающий и/или охлаждающий эффект, поддержание влажной среды в ране, удаление раневого отделяемого, ускорение репаративных процессов. Целесообразно применять лекарственные препараты, содержащие антисептики, антибактериальные средства, анестетики, регенеранты-репаратанты и их комбинации. При наличии мокнутия или экссудата не следует наносить на рану липофильные мази, более предпочтительны гели, растворы для промывания и перевязок, гидрофильные мази, аэрозоли.

Одной из современных липофильных мазей на основе ланолина и мягкого белого парафина, является применяемый для профилактики и лечения инфекции в послеоперационном периоде лекарственный препарат баноцин, содержащий аминокликозид неомицин и полипептидный антибиотик бацитрацин. Одной из особенностей данной мази является отсутствие системной абсорбции действующих веществ и при этом создание высоких концентраций в коже [17], что обеспечивает достаточную эффективность.

Продолжают широко использоваться многокомпонентные гидрофильные мази на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), содержащие антибиотик хлорамфеникол и репаратант метилурацил (например, лекарственные препараты левомеколь, левосин). Гидроксиметилхинолиндиоксид входит в состав мази диоксидин, проявляющей антибактериальное действие, ПЭГ-основа обеспечивает пролонгированный осмотический эффект, способствует оттоку экссудата, формированию сухого струпа и снижению микробной контаминации

[9, 11, 19]. Препарат отечественного производства стелланин-ПЭГ, содержащий диэтилбензимидазолия трийодид, проявляет антибактериальный эффект за счет высвобождения активного йода, наряду с этим он обладает противовоспалительным действием и высоким осмотическим потенциалом, что обеспечивает эффективность при лечении гнойных ран за счет эвакуации гнойного отделяемого из раневого ложа. Мазь офломелид на основе ПЭГ содержит лидокаин и офлоксацин, оказывает регенерирующее, противомикробное, местноанестезирующее, противовоспалительное действие [4, 11]. Одной из широко используемых современных гидрофильных мазей на основе ПЭГ является мазь бактробан, содержащая антибиотик местного действия мупирицин и применяемая для профилактики раневой инфекции после небольших порезов, ран и ссадин.

Кроме того, в клинической практике для лечения инфицированных ран используют препараты комплексных соединений серебра, серебра протеинат, сульфадиазин серебра: кремы — дермазин, аргедин, мази — сульфаргин, эбермин. Крем аргосульфат имеет в составе сульфатиазол серебра и применяется для лечения гнойных ран, ожогов, отморожений, инфицированных дерматитов, трофических язв [9]. Считают, что в таких препаратах в ране происходит диссоциация комплексов с высвобождением ионов серебра, которые усиливают антибактериальное действие сульфаниламидного компонента, тормозят рост и деление бактерий за счет связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Данные препараты имеют гидрофильно-эмульсионную основу и применяются для лечения инфицированных, поверхностных ран со слабой экссудацией.

Для очищения ран от омертвевших тканей проводят химическую некрэктомию, ранее для этих целей в хирургической практике широко применяли салициловую и бензойную кислоты в высоких концентрациях путем аппликации растворов на сухой струп. В настоящее время для очищения ран от денатурированного белка используют протеолитические ферменты — лиофилизаты трипсин, химотрипсин, протеаза из культуры *Aspergillus terricola* (например, лекарственный препарат террилитин), которые наносят непосредственно на рану или предварительно растворяют в гипертоническом растворе NaCl. Их применяют при гнойных ранах, однако активность таких препаратов быстро снижается и через 20 мин полностью исчезает под воздействием сывороточных и тканевых ингибиторов, так как протеолитические ферменты наиболее активны в нейтральной среде, тогда как в гнойной ране развивается ацидоз [9, 11]. Отдельно следует упомянуть о высоком аллергенном потенциале таких препаратов и выраженном раздражающем действии. Известны также работы по адсорбционной иммобилизации трипсина на хитозане с целью обеспечения опти-



мальных условий для проявления каталитической активности данного фермента [26].

Перспективной лекарственной формой для местного лечения ран также являются аэрозоли. Например, длительно действующий пенообразующий аэрозоль диоксизоль, содержащий гидроксиметилхиноксалиндиоксид и тримекаин, способен покрывать большую площадь поверхности небольшим количеством средства, наносится безболезненно, не травмируя рану, проявляет антимикробный и обезболивающий эффект, благодаря гидрофильной основе обладает осмотическим действием и назначается до появления грануляции [1]. Препаратом в лекарственной форме аэрозоль является олазол, в состав которого входит бензокаин, борная кислота, облепиховое масло, хлорамфеникол, препарат оказывает антибактериальное, местноанестезирующее действие, улучшает регенерацию тканей, применяется при инфицированных и вялозаживающих ранах. Аэрозоль пантенол содержит декспантенол, улучшает трофику и регенерацию тканей, используется для лечения ран и ожогов, дерматитов, абсцессов и фурункулов, пролежней, а также для лечения и профилактики трещин и воспаления сосков молочной железы во время лактации и ухода за грудными детьми при опрелостях и пеленочном дерматите. Однако не все лекарственные вещества могут производиться в виде аэрозоля по физико-химическим и технологическим причинам, кроме того одним из существенных факторов, ограничивающих возможности применения аэрозолей, является их относительно высокая стоимость.

### **Характеристика основных лекарственных препаратов для местного лечения во II и III фазе раневого процесса**

Если от момента получения раны прошло от 6 до 14 сут, процесс заживления находится в фазе регенерации (II фаза), основными локальными симптомами являются боль, отек, возможно нагноение, гиперемия, повышение местной температуры. С 15 сут начинается фаза образования и реорганизации рубца (III фаза), происходит эпителизация от краев раны и/или образование грануляционной ткани с последующим образованием рубца. Для быстрого заживления в короткие сроки без осложнений, т.е. первичным натяжением, необходимо обеспечить отсутствие инфекции и некротических масс в ране. Если рана является значительной по размерам, инфицированной, в ране присутствуют гной, кровь, некротические массы, а также если общее состояние пациента является тяжелым и имеются названные выше факторы риска, заживление протекает более длительно, сопровождаясь воспалением, нагноением, формированием грануляционной ткани и соединительнотканного рубца. Поэтому в фазах регенерации, реорганизации рубца и эпителизации (II и III фаза) необходимо наличие антибактериального и противовоспалительного действия лекарственного препа-

рата, обеспечение роста и защиты грануляций, создание условий для регенерации тканей и эпителизации.

Одним из традиционно применяемых препаратов отечественного производства является поливиннокс (например, лекарственный препарат винилин), улучшающий регенерацию тканей, оказывающий противомикробное и противовоспалительное действие. Данный препарат применяют наружно, смачивая салфетки или нанося непосредственно на раневую поверхность, что не вполне удобно. Используют при воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах, трофических язвах, гнойных ранах, маститах, ранениях мягких тканей, ожогах, отморожениях. Лекарственный препарат репарэф, содержащий диоксидин и биен, применяется при гнойных ранах и ожогах различной этиологии. Мазь для наружного применения гиоксизон, содержащая окситетрациклин и гидрокортизон на вазелин-ланолиновой основе, оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие, применяется при ожогах и обморожениях [11]. Клинические исследования доказали, что применение мазей, содержащих повидон йод (например, препарат бетадин) для лечения инфицированных ран в первой и второй фазе раневого процесса, снижает уровень бактериальной обсемененности, сокращает сроки очищения и заживления ран. Известно, что йод, высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, образует с белками клетки бактерий йодамины, вызывая гибель микроорганизмов, обеспечивая противомикробное и противовоспалительное действие [13].

Диоксометилтетрагидропиримидин, более известный под названием метилурацил, вероятно, является одним из самых известных представителей в группе регенерантов и репаратантов, входит в состав таких многокомпонентных мазей, как, например, описанные выше левомеколь, левосин, нетран [9]. Метилурацил улучшает трофику тканей, процессы клеточной регенерации и пролиферации, грануляционное созревание ткани и эпителизацию, обладает анаболической активностью, применяется при вялозаживающих ранах.

Широкое применение в клинической практике имеют также препараты, содержащие компоненты природного происхождения. Так, низкомолекулярные пептиды, получаемые путем переработки крови молочных телят — гели солкосерил, актовегин, способствуют активизации аэробных метаболических процессов и окислительного фосфорилирования, улучшают транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, микроциркуляцию в тканях. Мазь биопин содержит пчелиный воск и живицу сосновую, обладает противовоспалительным, анальгезирующим, антимикробным, ранозаживляющим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, применяется при чистых и инфицированных ожогах всех степеней, трофических язвах, длительно незаживающих посттравматических ранах [9]. Гель куриозин содержит раствор гиалуроната цинка, при взаимодействии гиалуронозой кислоты с моле-

кулами воды возникает дисперсионный матрикс, образующий естественный поддерживающий каркас для клеток, повышается активность макрофагов и гранулоцитов, проявляется антисептический эффект, таким образом, ассоциат цинка и гиалуроната создает физиологические условия для заживления ран на всех фазах течения репаративных процессов.

К принципиально новым средствам для лечения ран, появившимся за последние 5 лет, следует отнести препарат полихил (жидкость для местного применения), представляющий собой суспензию отрицательно заряженных полистирольных микросфер в среде Игла в модификации Дульбекко. Препарат оказывает ранозаживляющее действие посредством контакта отрицательно заряженных микросфер с мембранами клеток, активизирует фибробласты, макрофаги, кератиноциты, эндотелиальные клетки, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации, способствует заживлению кожных язв, используется в подготовке к пересадке кожи [16].

Одной из оригинальных разработок отечественных ученых является гидрогель апполо, зарегистрированный в 2010 г. как медицинское изделие (не является лекарственным средством), в состав которого входят новый местный анестетик анилокаин и антисептик мирамистин. В результате клинических исследований доказано, что гидрогель апполо препятствует контаминации раны, ускоряет отторжение некротических тканей, обладает противовоспалительным, обезболивающим, охлаждающим действием, стимулирует созревание грануляционной ткани [7]. Проводились также клинические исследования другой запатентованной отечественной разработки — гидрогеля цельгель (лечебно-косметический гель, не является лекарственным средством), содержащего лиофилизированный экстракт клеток куриного эмбриона, гидроксиэтилцеллюлозу в изотоническом растворе NaCl. Выявлено, что данное средство ускоряет рост грануляционной ткани, стимулирует пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток в ране, предлагается использование для местного лечения ран [16].

### Перспективные научные разработки в области создания новых ранозаживляющих средств

Основными направлениями поиска при разработке новых ранозаживляющих лекарственных препаратов являются: 1) подбор новых синергетических комбинаций уже известных ингредиентов, например антибактериальных, противовоспалительных и регенераторных компонентов; 2) разработка новых лекарственных форм, таких как гидрогели, губчатые повязки, пленки, пластины и другие раневые покрытия; 3) решение проблемы антибиотикорезистентности раневой микрофлоры; 4) влияние на pH в ране; 5) местная и системная регуляция оксидантно-прооксидантного баланса. Перспективны также разработки в области биотех-

нологии и тканевой инженерии, например использование живых эквивалентов кожи, ткане-инженерных конструкций на основе фибробластов, кератиноцитов, коллагеновой матрицы, а также компонентов крови и биопрепаратов. Кроме того, не теряет актуальности эмпирический отбор новых тканеспецифических регенерантов и репаративных средств среди веществ синтетического и природного происхождения.

Среди новых ранозаживляющих средств синтетического происхождения вызывают интерес, например, мазь аникол, содержащая местный анестетик анилокаин. На основании клинических исследований установлено, что применение мази аникол во второй фазе раневого процесса приводит к стимулированию роста грануляций, оказывает противовоспалительное, местноанестезирующее, противомикробное действие, обезболивает, влапоглощающее действие. По данным другого клинического исследования установлено, что лечение термического ожога оригинальной мазью с верапамилом в сочетании с ультрафонофорезом приводило к раннему созреванию рубца, предупреждало образование избыточной рубцовой ткани, улучшало косметические и функциональные показатели рубца предположительно за счет эндотелийзависимости.

### Требования, предъявляемые к современным ранозаживляющим средствам [1, 2, 4, 17, 18, 23, 24, 26]

Общие требования	I фаза раневого процесса	II, III фаза раневого процесса
Гипоаллергенность и низкая токсичность	+	+
Отсутствие резорбтивного действия	+	+
Репаративная активность	+	+
Противовоспалительная активность	+	+
Антибактериальная активность	+	+
Предотвращение вторичного инфицирования	+	+
Антиоксидантная активность	+	+
Обезболивающий эффект	+	+
Охлаждающий эффект	+	–
Некролитическое действие	+	–
Поддержание влажной среды в ране	+	+
Стимуляция роста и защиты грануляций	–	+
Сорбция раневого экссудата, осмотическое действие	+	–
Условия для газообмена в ране	+	+
Улучшение регионарного кровотока	–	+
Стимуляция эпителизации без косметических дефектов	–	+
Гидрофильная основа препарата	+	+
Полимерная основа препарата	+	+
Удобство применения для пациента и медицинского персонала	+	+
Длительность хранения	+	+

Примечание: «+» — наличие эффекта является обязательным или важным требованием, «–» — наличие эффекта необязательно.

мой вазодилатации и уменьшения сосудистого воспаления [18].

В доклинических исследованиях, проведенных в нашей стране, доказано, что экспериментальная мазь природного минерала бишофит при инфицированных и неинфицированных ранах кожи у крыс стимулирует регенерацию, в частности выявлено, что на 7 сут в области повреждения сформировался рубец, наблюдалось обилие фибробластов, фиброцитов, прочность рубца была выше на 9,9 % относительно контроля [22].

В результате экспериментального исследования низкомолекулярных динитрозольных комплексов железа с глутатионом установлено, что при местном введении в дно раны данный комплекс обладает стимулирующим влиянием на раневой процесс [12].

В ходе доклинических исследований Ю. Г. Черneckой и соавт. (2009) показано, что оригинальный полимерный гидрогель с мирамистином и гентамицином оказывает выраженное противомикробное действие по отношению к основным возбудителям раневой инфекции [26].

Несмотря на то, что применение антибактериальных препаратов является важной частью комплексного лечения раневой хирургической инфекции, перспективным путем решения проблемы антибиотикорезистентности может стать применение пробиотиков и пептидов, в том числе нейропептидов. Было доказано, что окситоцин является межсистемным регулятором репаративных процессов, а его местное применение в комплексном лечении ран усиливает процессы пролиферации эндотелиоцитов, макрофагов и ангиогенеза, что создает условия для репарационных процессов [35]. Установлено, что обработка ран антимикробным пептидом ChVac5 из семейства бактенецинов, полученным из лейкоцитов козы, стимулирует пролиферацию фибробластов и приводит к более быстрому уменьшению площади раневой области относительно контрольной группы животных на модели экспериментальной полнослойной кожной раны [28].

Перспективно также использование биопрепаратов для ускорения заживления тканей и эпителизации. Например, при комплексном лечении хронических ран нанесение на раневое ложе богатой тромбоцитами аутоплазмы (БоТП), содержащей факторы роста, обеспечивает сокращение сроков заживления и повышение качества жизни пациентов [16]. Аппликационное нанесение на полнослойную кожную рану компонентов плазмы крови в составе гелевой основы лекарственного препарата тизоль способствует повышению репаративной активности кожи и восстановлению органотипического строения дермы, возможно, благодаря наличию факторов роста и интерлейкинов [5]. Е. В. Зиновьев с соавт. (2014) установили, что местное применение гелей карбопола с повидарголом, эпидермальным фактором роста, сульфадиазином серебра, природным комплексом фуллеренов  $C_{60}$ , оказывает по-

ложительное влияние на заживление гнойных ран у пациентов с сахарным диабетом, сокращая срок заживления ран на 17,2 – 20,5 %, уменьшая частоту нагноения [10].

Установлено, что отечественный антиацедемический лекарственный препарат диметилноксобутилфосфонилдиметилат (димефосфон) в опытах на мышах при однократном местном и парентеральном применении в течение 20 сут повышает приживление свободного аутодермотрансплантата и эпителизацию раневого дефекта на 15 и 20 сут исследования, при этом, в отличие от референтных препаратов актовегина и трентала, димефосфон предотвращает развитие нагноения [15].

Результаты других исследований показывают, что физиологический ацидоз может быть полезен для процесса заживления ран. Так, доказано, что применение мазей с кислой средой у больных сахарным диабетом и пациентов с хронической раной приводит к снижению количества микроорганизмов на поверхности кожи, в другом исследовании *in vitro* показано, что после повышения pH среды выявлено снижение миграции фибробластов дермы человека и синтеза ДНК, что приводило к нарушению процессов регенерации [1, 33]. Кроме того, наружное применение ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus plantarum*) обеспечивает значительное уменьшение раневой области, увеличение числа нейтрофилов, макрофагов и фибробластов на 21 день после нанесения раны [32].

В работе А. А. Волкова с соавт. (2010) в ходе доклинических исследований показано, что нанесение гидрогеля на основе диметилдиглицероксисилана на поверхность кожи с термическим ожогом II – IIIa степени приводит к полному завершению процесса ранозаживления на 8 сут раньше относительно контрольной группы [3]. В ходе экспериментальных исследований на модели линейной кожной раны у животных с сахарным диабетом установлено, что применение фитогеля на основе ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 с настойкой прополиса, облепиховым маслом и спиртовым извлечением зверобоя к 15 дню эксперимента приводило к уменьшению размера раны на 52,94 %, относительно препарата сравнения — мази левомеколь. При этом следует учитывать, что эффективность растительных масел и масляных экстрактов может зависеть от сроков хранения, так в опытах на крысах с экспериментальной ожоговой раной при ежедневном местном нанесении официального облепихового масла со сроком хранения 9 мес наблюдалось прогрессирование воспалительного процесса и ухудшение течения процессов регенерации по сравнению с маслом, срок хранения которого не превышает 3 мес [27].

Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что локальное и системное применение антиоксидантов для лечения ран и ожогов патогенетически оправдано, а повышенное образование активных форм кислорода приводит к за-



медленному репаративных процессов. Так, в работе И. А. Демьяненко (2012) установлено, что при длительном пероральном приеме митохондриально-направленного антиоксиданта, условно названного SkQ1 (химическое название — 10-(6'-пластохинонил)децилтрифенилфосфоний), в расчетной средней суточной дозе 100 нмоль/кг у старых мышей в возрасте 24 мес наблюдалось сохранение динамики сокращения площади ран, идентичное молодым животным в возрасте 2 мес [8]. Применение мази, содержащей гидроксипиримидин (лекарственный препарат ксимедон), ускоряло репарацию ткани, что являлось взаимосвязанным с повышением активности ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы [2]. В работе S. Dincer (1996) показано, что местное применение таурина увеличивает прочность раневого рубца на разрыв, понижает уровень малонового диальдегида и гистамина в раневой ткани. Следует предположить, что таурин играет важную роль в заживлении ран [31].

Коллективом бразильских ученых в 2010 г. достоверно доказано, что по данным гистологических исследований, аллантоин оказывает ранозаживляющий эффект посредством стимуляции пролиферации фибробластов и синтеза внеклеточного матрикса, что приводит к формированию мягкого рубца [29]. В настоящее время для рассасывания гипертрофических и келоидных рубцов наружно применяется лекарственный препарат многокомпонентного состава — гель контрактубекс, содержащий в том числе аллантоин.

Одним из перспективных биополимеров для лечения ран является полисахарид хитозан, отличающийся низкой токсичностью, биосовместимостью и биодеградируемостью. Для получения геля хитозана необходима кислая среда, что достигается использованием органических кислот, например, уксусной кислоты. Гель хитозана обладает рядом преимуществ и отвечает большинству современных требований, предъявляемых к ранозаживляющим средствам — является гидрофильным, способствует поддержанию влажной среды и газообмена в ране, обеспечивает создание кислой среды, способствующей репаративным процессам, проявляет антибактериальное и антиоксидантное действие. В экспериментальной работе К. Azuma (2015) выявлено, что применение хитозана способствует регенерации тканей, стимуляции ангиогенеза и эпителизации полнослойной раны [30]. В ходе доклинических исследований установлено, что разработанный гель хитозана с таурином и аллантоином обладает выраженным ранозаживляющим действием, сокращая сроки регенерации кожи на 4 сут и увеличивая скорость заживления плоскостной полнослойной кожной раны в 1,5 раза относительно контроля, в 2017 г. получен патент РФ на изобретение № 2611400 [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что для эффективного лечения ран предпочтительно использование аппликационных комбинированных препаратов, проявляющих синергизм действующих веществ и основы. Несмотря на достигнутые успехи, перспективной является дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых ранозаживляющих лекарственных препаратов, удовлетворяющих современным требованиям. Ведущими направлениями таких исследований, вероятно, будут являться разработки в области новых биомедицинских технологий, создание биодеградируемых полимеров, новых регенерантов-репаративных направленного действия, антиоксидантов и их комбинаций в современных лекарственных формах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. К. Абаев, *Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция*, Феникс, Ростов-на-Дону (2006).
2. В. В. Бесчастнов, С. Г. Измайлов, А. А. Ботяков и др., *Совр. технол. в мед.*, № 3, 21 – 26 (2011).
3. А. А. Волков, Л. П. Ларионов, Н. А. Забокрицкий и др., *Биомедицина*, 1(5), 71 – 73 (2010).
4. А. В. Голуб, В. В. Привольнев, *Раны и раневые инфекции. Ж. им. проф. Б. М. Костюченко*, 1(1), 33 – 37 (2014).
5. О. Л. Гребнева, М. А. Ковинька, Т. А. Силантьева и др., *Генный ортопедии*, № 3, 135 – 140 (2010).
6. О. Л. Грищук, И. И. Бердей, Л. В. Соколова, *Фармац. ж.*, № 1, 167 – 170 (2013).
7. А. А. Гумеров, Д. Н. Асадуллин, В. Г. Алянгин и др., *Мед. вестник Башкортостана*, 1(1), 54 – 55 (2006).
8. И. А. Демьяненко, *Автореф. дис. канд. биол. наук.*, Москва (2012).
9. Е. В. Зиновьев, В. И. Легеза, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2(2), 66 – 72 (2003).
10. Е. В. Зиновьев, Г. К. Ивахнюк, К. А. Дадаев и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 77(1), 20 – 25 (2014).
11. М. И. Кузин, Б. М. Костюченко, *Раны и раневая инфекция*, Медицина, Москва (1990).
12. М. И. Кузнецова, *Аграрный вестник Урала*. № 11 – 2 (77), 29 – 30 (2010).
13. К. А. Лукманова, З. З. Янгирова, Н. Х. Салихова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 67(3), 73 – 75 (2004).
14. В. В. Михальский, С. В. Горюнов, А. Е. Богданов и др., *Рус. мед. ж.*, № 29, 1780 – 1783 (2010).
15. Д. А. Нефедов, А. В. Зеленская, М. С. Дубова и др., *Кубанский науч. мед. вестник*, 155(6), 93 – 100 (2015).
16. В. Н. Оболенский, *Рус. мед. ж.*, № 5, 282 – 289 (2013).
17. В. В. Привольнев, Е. В. Каракулина, *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, 13(3), 214 – 222 (2011).
18. С. В. Скальский, В. А. Охлопков, А. А. Ковалевский, *Омский науч. вестник*, № 2(114), 67 – 71 (2012).
19. К. Г. Скрябин, С. Н. Михайлов, В. П. Варламов, *Хитозан*, Центр «Биоинженерия» РАН, Москва (2013).
20. А. И. Сливкин, А. С. Беленова, М. Г. Холявка и др., *Сорбц. и хроматограф. процессы*, 13(1), 53 – 59 (2013).
21. С. В. Смирнов, М. В. Шахламов, М. А. Литинский, *Пласт. хирургия и косметол.*, № 1, 117 – 124 (2013).
22. А. А. Спасов, Л. С. Мазанова, А. А. Мотов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 72(4), 43 – 45 (2009).

23. Ю. Г. Суховой, И. Г. Унгер, Е. Г. Костоломова и др., Патент RU 2481115, *Бюл. открыт.*, № 13 (2013).
24. В. Д. Федоров, А. М. Светухин, С. П. Глянцев, *Хирургия*, № 8, 56 – 61 (2004).
25. П. А. Федосов, А. И. Сливкин, В. А. Николаевский и др., *Совр. проблемы науки и образов.*, № 4, 1 – 8 (2015).
26. Ю. Г. Чернецкая, Н. А. Дедюшко, Т. В. Трухачева и др., *Вестник фармации*, № 3(45), 63 – 75 (2009).
27. О. В. Чечета, Е. Ф. Сафонова, А. В. Бузлама и др., *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*, 7(4), 44 – 49 (2009).
28. Е. В. Ямщикова, Д. С. Орлов, Т. Ю. Пазина и др., *Совр. проблемы науки и образов.*, № 3, 1 – 9 (2012).
29. L. U. Araujo, A. Grabe-Guimaraes, V. C. Mosqueira, et al., *Acta Cirurgica Brasileira*, 25(5), 460 – 461 (2010).
30. K. Azuma, R. Izumi, T. Osaki, et al., *J. Functional Biomaterials*, 6(1), 104 – 142 (2015).
31. S. Dincer, A. Babul, D. Erdogan, et al., *Amino Acids*, 10(1), 59 – 71 (1996).
32. M. H. Nasrabadi, M. T. Ebrahimi, S. D. Banadaki, et al., *African J. Pharm. Pharmacol.*, 5(21), 2395 – 2401 (2011).
33. M. H. Schmid, H. C. Korting, *Dermatology*, 191(4), 276 – 280 (1995).
34. L. Schneider, A. Korber, S. Grabbe, et al., *Arch. Dermatol. Res.*, 298(9), 413 – 420 (2007).
35. A. A. Tretyakov, S. V. Petrov, A. N. Neverov, et al., *Novosti Khirurgii*, 23(6), 680 – 687 (2015).

Поступила 14.09.17

## MODERN APPROACHES TO SELECTING REMEDIES FOR WOUND HEALING (A REVIEW)

P. A. Fedosov<sup>1</sup>, V. A. Nikolaevskii<sup>1</sup>, Yu. N. Chernov<sup>2</sup>, A. V. Buzlama<sup>1</sup>,  
A. A. Kulakova<sup>3</sup>, and S. I. Provotorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Voronezh State University, Universitetskaya pl. 1, Voronezh, 394006 Russia

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, ul. Studencheskaya 3, Voronezh, 394036 Russia

<sup>3</sup> Voronezh Regional Medical-Sanitary Department, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, prosp. Patriotov 52, Voronezh, 394086 Russia

The review reflects modern approaches to pathogenetically justified choice of remedies for wound healing in accordance with phases of the wound process. The main requirements to these remedies are formulated and systematized, the conformity of the well-known, traditionally used regenerative and reparative drugs to the established requirements is analyzed. The advantages of modern multicomponent soft-dosage forms on hydrophilic basis are emphasized. The most promising scientific developments are analyzed, the implementation of which can lead to the creation of new registered medicines for wound healing within the next 5 – 10 years.

**Keywords:** wound healing remedies; treatment of wounds; soft medicinal forms; gel; ointment; reparative regeneration.