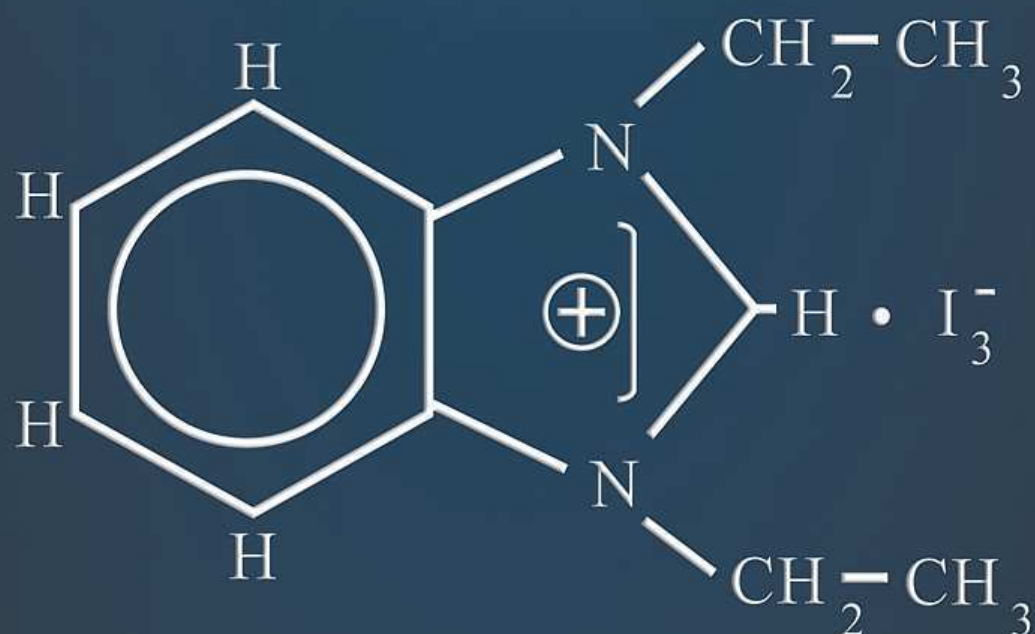


Б. В. СТРАДОМСКИЙ

Ю. Ю. СОЛОДУНОВ

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА



ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ, ИСПРАВЛЕННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
Южный научный центр  
ИНСТИТУТ АРИДНЫХ ЗОН**

**Б.В. Страдомский, Ю.Ю. Солодунов**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА  
(1,3-диэтилбензимидазолия трийодида)**

*2-е издание, исправленное и дополненное*

Ростов-на-Дону  
Издательство ЮНЦ РАН  
2013

УДК 615.26  
ББК (Р)52.81  
С 83

**Страдомский, Б.В., Солодунов, Ю.Ю.**

**С 83** Экспериментальная и клиническая фармакология мазевых форм Стелланина (1,3-диэтилбензимидазолия трийодида). – 2-е изд., исп. и доп. / В.В. Страдомский, Ю.Ю. Солодунов; [отв. ред. И.И. Кательницкий]; Ин-т аридных зон ЮНЦ РАН. – Ростов н/Д: Изд-во ЮНЦ РАН, 2013. – 89 с. – ISBN 978-5-4358-0060-9.

Издание содержит результаты экспериментальных и клинических исследований мазевых форм оригинального отечественного препарата 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина). Представлены данные, свидетельствующие о наличии в спектре действия препаратов Стелланин выраженных противомикробных, противовоспалительных и регенерационных видов активности. Выявлены молекулярные механизмы, определяющие фармакологическую активность изученных препаратов.

Предназначено для хирургов и врачей других клинических специальностей, руководителей учреждений здравоохранения, ординаторов, интернов, аспирантов, провизоров, студентов медицинских учебных заведений.

**ISBN 978-5-4358-0060-9**

© Институт аридных зон ЮНЦ РАН, 2013  
© Редакционно-издательское оформление.  
Изд-во ЮНЦ РАН, 2013

## От редактора

С момента существования травматических повреждений и ран человечество находится в постоянном поиске средств, способствующих их заживлению. С XIX века, когда были открыты лечебные свойства молекулярного йода, его препараты и по настоящее время занимают важное место в арсенале врачей благодаря широкому противомикробному спектру действия и отсутствию резистентности микробов. Ограничением к применению препаратов йода является высокая токсичность и аллергическая реакция. Решение этой проблемы заключается в создании йодполимерных комплексных препаратов, сохраняющих высокую противомикробную активность, но лишенных побочных действий. Особое внимание при этом направлено на поиск путей снижения токсичности.

Одним из новых соединений активного йода является 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, в котором связанный йод высвобождается очень медленно, что и определяет его нетоксичность.

В данном издании приводятся характеристики двух препаратов, разработанных на основе субстанции 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (коммерческое название «Стелланин®»), имеющего гидрофобную вазелиновую и гидрофильную полиэтиленоксидную основу.

За прошедшие с выхода первого издания четыре года было изучено значительное количество новых эффектов препаратов, а также выявлены молекулярные механизмы реализации фармакологических свойств. Показано отсутствие формирования резистентности к Стел-

ланину. Авторы дают объяснения механизмам противомикробного действия. В экспериментах доказаны и объяснены противовоспалительные и регенеративные свойства этого препарата. Клинические исследования, проведённые по правилам надлежащей медицинской практики (GCP), подтвердили высокую антимикробную и регенерационную эффективность мазевых форм в лечении гнойных ран, ожогов и трофических язв, превосходящую препараты стандартной терапии.

Результаты испытаний и клинических исследований позволяют с надеждой на высокую лечебную эффективность рекомендовать этот препарат в лечении гнойных ран, ожогов и различных заболеваний кожных покровов.

Издание будет полезно для врачей различных специальностей, занимающихся лечением этих процессов.

*Заведующий кафедрой хирургических болезней N 1 РостГМУ,  
д.м.н. профессор И.И. Кательницкий*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ АКТИВНОГО ЙОДА

Антимикробные свойства водных и спиртовых растворов молекулярного йода известны еще с XIX века [Мохнач, 1979]. Неоспоримым преимуществом препаратов молекулярного йода является широчайший спектр его противомикробного действия, а также отсутствие развития резистентности микроорганизмов к элементарному йоду. Тем не менее, алергизирующее действие и высокая токсичность вызывают проблемы при использовании элементарного йода в «чистом» виде. Решение этого вопроса отчасти было найдено за счет создания комплексных препаратов йода с полимерными органическими соединениями [Мохнач, 1962] – йодофоров.

Одними из первых комплексных йодполимерных препаратов были йодиол и амилойодин. Йодиол представляет собой водный раствор, содержащий 0,1 % йода, 0,3 % йодистого калия и 0,9 % поливинилового спирта. Препарат является продуктом присоединения молекулярного йода к поливиниловому спирту [Мохнач, 1979]. Основным действующим веществом йодиола является молекулярный йод, обладающий антисептическим свойством. Поливиниловый спирт – высокомолекулярное соединение, содержание которого в йодиоле замедляет выделение йода и удлиняет его взаимодействие с тканями организма, а также уменьшает раздражающее действие йода на ткани.

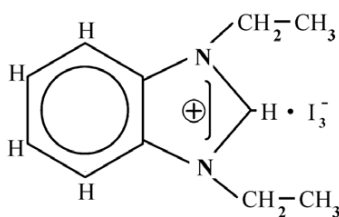
Амилойодин представляет собой комплексное соединение молекулярного йода с природным полимером – крахмалом [Мохнач, 1959]. Амилойодин характеризуется также высокой антибактериальной активностью и меньшей в сравнении с элементарным йодом токсичностью [Мохнач, 1979].

В последнее время широкое распространение в клинической практике получил повидон-йод [Истомина и др., 1972; Державец и др., 1981; Georgiade, Harris, 1973; Hunt et al., 1980; Zamora, 1984]. Повидон-йод представляет собой водорастворимый комплекс поливинилпирролидона низкомолекулярного (повидон, ПВП) с молекулярным йодом, в котором на 19 молекул ПВП приходится одна молекула йода, связанная в комплекс электростатической связью.

Препарат обладает широким спектром противомикробного действия (грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, вирусы, простейшие). В зависимости от лекарственной формы содержит активного (элементарного) йода от 0,075–0,1 до 1 %. В этом препарате йод связан с полимерной матрицей весьма прочно, высвобождается из комплекса медленно, что обеспечивает пролонгированность его противомикробного действия, а также снижает токсичность препарата.

На основе повидон-йода разработано и широко применяется в клинике значительное количество высокоактивных антибактериальных препаратов: йодопирон («Зорка фарма», Югославия), бетадин («Эгис», Венгрия) [Блатун, 2002], йокс («Галена», Чехия) [Зорин, Щербакова, 2000], аквазан («Йодные технологии и маркетинг», Россия), вокадин («Вокхард», Индия), йодоксид («Нижфарм», Россия) и др.

Тем не менее поиск новых высокоактивных препаратов, содержащих активный йод, продолжается и в настоящее время. Особое внимание уделяется снижению токсичности таких препаратов, а также созданию лекарственных средств, сочетающих наряду с антимикробным действием, также другие фармакологические эффекты. Одним из новейших препаратов, содержащих активный йод, является 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид:



1,3-диэтилбензимидазолия трийодид представляет интерес наличием интергалогенной гипервалентной связи  $\text{Hal-I}$  и межсионного связывания  $\text{Kt...HalI}_2$ . Системы азотсодержащий гетероцикл – йод – протонодонорный растворитель образуют комплексы с переносом заряда состава 1:1 [Студзинский и др., 1999; Rao et al., 1990]. Внешний молекулярный комплекс йода переходит во внутренний (ионный) в результате гетеролитического диспропорционирования молекулы йода с образованием трийодида.



Активный йод связан в данном соединении в комплекс с производным бензимидазолия весьма прочно и высвобождается еще пролонгированней, чем из повидон-йода. Вследствие этого вещество является нетоксичным до такой степени, что при исследовании токсикологии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на лабораторных животных даже при пероральном введении смеси препарата (20 %) с ПВП (80 %)  $LD_{50}$  композиции составляла более 10 000 мг/кг [Ливецкий и др., 1996]. В то же время соединение сохраняло широчайший спектр противомикробной активности, характерный для препаратов активного йода.

Кроме того, особенностью 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида является то, что это комплексное соединение объединяет в себе биологическую активность йода и органической составляющей (катиона 1,3-диэтилбензимидазолия). Известно, что многие производные бензимидазола обладают собственной фармакологической активностью: антибактериальным, противовирусным, антигельминтным действием, иммуномодулирующей, противоаллергической и противовоспалительной активностью.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА**

В настоящее время на основе субстанции 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида разработаны и зарегистрированы две мазевые лекарственные формы [Страдомский, 2004; 2008], которым присвоено коммерческое название Стелланин. Препарат «Стелланин мазь для наружного применения 3 %» имеет гидрофобную вазелиновую основу. Препарат «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» имеет гидрофильную полиэтиленоксидную основу.

Обе лекарственные формы проявили высокую активность при лечении различных заболеваний кожных покровов, в особенности раневых дефектов кожи. Актуальность создания новых эффективных препаратов обусловлена увеличением в настоящее время числа гнойных осложнений в послеоперационном периоде, учащением генерализации инфекции, снижением эффективности традиционно



используемых групп антибактериальных препаратов и антисептиков [Блатун, 1998].

Раневой процесс условно можно разделить на три основные фазы: I – фаза воспаления; II – фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; III – фаза образования и реорганизации рубца [Блатун, 2002]. Стратегия использования лекарственных препаратов должна быть основана на соответствии фармакологических свойств применяемого препарата специфике патофизиологической картины каждой из фаз.

Все лечебные препараты, применяемые в I фазе раневого процесса, должны оказывать выраженное антибактериальное воздействие на возбудителей инфекции и обладать высокой осмотической активностью, чтобы обеспечить интенсивный отток экссудата из глубины раны, отторжение и расплавление некротических тканей и эвакуацию раневого содержимого.

Во II фазе раневого процесса свойства препарата должны обеспечивать оптимальные условия для роста грануляций наряду с подавлением остающихся в небольшом количестве микроорганизмов и предотвращением повторного заражения раны.

Применяемый в качестве субстанции в мазевых формах Стелланина 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид обеспечивает как противомикробное действие этих препаратов, так и их противовоспалительные и регенерационные свойства, необходимые для скорейшего и успешного заживления раны.

Для терапии различных фаз раневого процесса созданы формы мазей Стелланина, различающиеся между собой по составу вспомогательных веществ и основ.

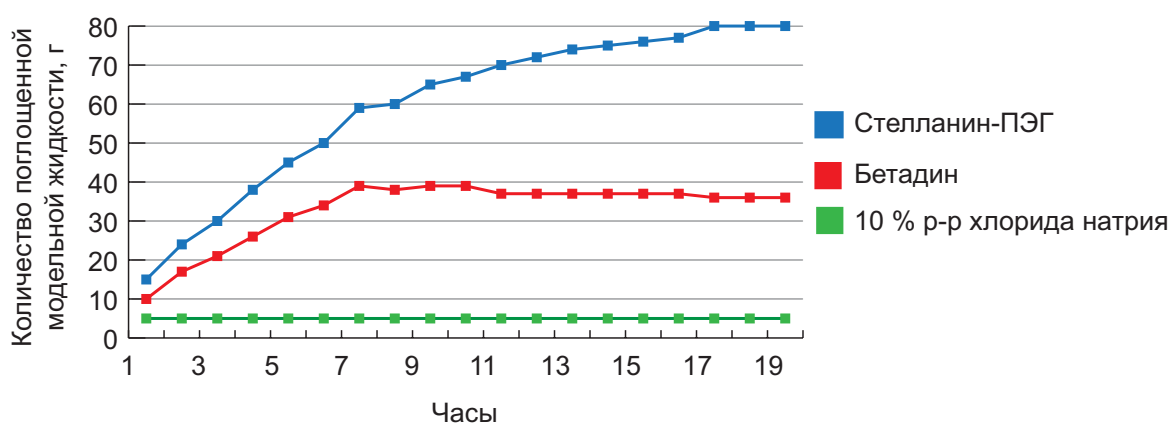
Так, для лечения первой воспалительной фазы раневого процесса была разработана мазь «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %». Отличительной особенностью состава этой мазевой формы является значительное содержание полиэтиленгликоля, обладающего высоким осмотическим потенциалом:

- 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида – 3 %;
- Повидона (Поливинилпирролидона) – 2 %;
- Димексида – 5 %;

Полиэтиленоксида 1 500 (Полиэтиленгликоля 1 500) – 25 %;  
 Полиэтиленоксида 400 (Полиэтиленгликоля 400) – 65 %.

Известным препаратом, широко применяемым в лечении воспалительной фазы раневого процесса и обладающим выраженной осмотической активностью, является мазь Бетадин [Блатун, 2002]. Поэтому для оценки осмотической активности препарата на основе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида было проведено сравнительное исследование дегидратирующих свойств мазей Стелланин-ПЭГ и Бетадин с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану в сравнении с осмотической активностью 10 % раствора хлорида натрия. В качестве мембраны использовали целлофан толщиной 45 мкм в диализаторе. В качестве модельной жидкости использовали плазму крови.

Результаты исследования осмотической активности препаратов представлены на графике (рис. 1).



**Рис. 1.** Осмотическая активность мазей Стелланин-ПЭГ и Бетадин в сравнении с раствором хлорида натрия

Исследования показали, что мазь Стелланин-ПЭГ по осмотической активности значительно превосходит гипертонический раствор хлорида натрия и мазь Бетадин. Дегидратирующий эффект мази Стелланин-ПЭГ проявлялся в течение 16–17 часов, в то время как у 10 % раствора хлорида натрия только в течение первых 2–3 часов, а

у мази Бетадин – в течение 5–6 часов. Следовательно, высокая осмотическая активность мази Стелланин-ПЭГ должна определять наличие у препарата противоотечных свойств, способствовать удалению гноя и успешному очищению раны в I фазе раневого процесса.

Применение мазей с высокой осмотической активностью во II фазе раневого процесса может приводить к нежелательным эффектам за счет пересушивания молодой регенерирующей кожи. В этой связи был разработан состав мазевой формы с низким осмотическим потенциалом:

- 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида – 3 %;
- Повидона (Поливинилпирролидона) – 1,5 %;
- Димексида – 4,5 %;
- Глицерина – 5,0 %;
- Вазелина – 86,0 %.

Содержащийся в рецептуре вазелин покрывает регенерирующую рану защитным слоем, глицерин увлажняет и смягчает образующуюся кожу, а активный компонент мази – 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид – предотвращает ее вторичное инфицирование и ускоряет процессы регенерации.

Проведенные доклинические исследования свидетельствуют о том, что обе формы мази практически нетоксичны в условиях как острого, так и длительного (30 суток) непрерывного применения, не обладают резорбтивным эффектом, не вызывают нарушений физиологических и биохимических показателей у экспериментальных животных, не оказывают негативного воздействия на внутренние органы и не раздражают кожу. Клинические исследования также показали, что мази на основе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида хорошо переносятся пациентами и не вызывают негативных побочных явлений.

В последующих разделах представлены результаты как экспериментального изучения фармакологической активности мазевых форм Стелланина, так и опыт их клинического применения. Важной составляющей частью представленных материалов являются также данные, освещающие возможные механизмы реализации фармакологических эффектов препаратов на основе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида.

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СВОЙСТВА МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА**

Эффективность использования мазей на основе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида – Стелланина – определяется выраженными антибактериальными и противогрибковыми свойствами этих препаратов. Перечисленные эффекты были выявлены как в экспериментах *in vitro* на музейных и госпитальных штаммах патогенных микроорганизмов, так и при терапии больных с выраженной микробиологической обсемененностью раневых дефектов кожных покровов различной этиологии.

### **Активность препаратов Стелланина в отношении музейных штаммов микроорганизмов**

Изучение антибактериальной и противогрибковой активности препарата «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» на музейных штаммах микроорганизмов проведено на базе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института – ЦНИКВИ (г. Москва). Была определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) препарата для шести видов бактерий: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и для четырех видов грибов: *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* и *Malassezia furfur*.

В исследовании использовали контрольные штаммы бактерий из коллекции АТСС:

1. *Escherichia coli* (25 922);
2. *Proteus vulgaris* (13 315);
3. *Streptococcus pyogenes* (19 615);
4. *Pseudomonas aeruginosa* (27 853);
5. *Staphylococcus aureus* (25 923);
6. *Bacillus subtilis* (6 633)

а также штаммы грибов из коллекции НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Санкт-Петербургской академии последипломного образования:

7. *Trichophyton rubrum* (2 902);
8. *Microsporum canis* (2 293);
9. *Candida albicans* (2 307);
10. *Malassezia furfur* (15 007).

Культуры *E. coli*, *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* высевали на эндоагар, культуры *S. pyogenes* и *B. subtilis* – на кровяной агар, *S. aureus* на маннитно-солевой агар, *T. rubrum*, *M. canis* и *C. albicans* – на агар Сабуро, а *M. furfur* – на агар Барфатини.

Из суточных культур *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *T. rubrum*, *M. canis*, *C. albicans* и *M. furfur* были приготовлены суспензии микроорганизмов в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида с концентрацией  $10^8$  КОЕ/мл и  $10^9$  КОЕ/мл. Кроме этого, с использованием метода серийных разведений были приготовлены различные концентрации препарата «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %».

Взвеси тест-культур вносили в подготовленные растворы препарата «Стелланин-ПЭГ мазь 3 %» с различной концентрацией действующего вещества. К растворам препарата добавляли взвесь каждого из микроорганизмов до конечной концентрации бактериальных клеток  $10$  млн/см<sup>3</sup> или  $100$  млн/см<sup>3</sup>. Первичная инкубация смесей проводилась в течение 30 мин. при температуре 36 °С.

Для определения МИК проводили высева из всех пробирок после первичной инкубации на плотные питательные среды, после чего вторично инкубировали до появления роста культур. Концентрацию препарата в первой пробирке, где не отмечали рост культуры микроорганизма, учитывали как МИК.

Результаты исследования антибактериальной активности препарата «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» представлены в таблице 1.



**Таблица 1. Результаты исследования противомикробной активности препарата «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» (конечная концентрация микроорганизмов  $10^7/10^8$  КОЕ/мл)**

Вид микроорганизма	Конечная концентрация активного вещества (разведение мази)				
	3,0 мг/мл (1:10)	1,5 мг/мл (1:20)	0,6 мг/мл (1:50)	0,3 мг/мл (1:100)	Контроль (без препарата)
<i>Escherichia coli</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Proteus vulgaris</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Bacillus subtilis</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Trichophyton rubrum</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Microsporum canis</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
<i>Candida albicans</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	+/+
<i>Malassezia furfur</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	+/+

Условные обозначения:

- (-) – отсутствие роста микроорганизма
- (+) – наличие роста микроорганизма

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» во всех изученных разведениях ингибирует рост *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *T. rubrum* и *M. canis*. В отношении *C. albicans* и *M. furfur* препарат был активен в разведениях 1:10; 1:20; 1:50.

Таким образом, необходимо отметить, что препарат «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» обладает очень широким спектром антибактериальной и противогрибковой активности. Причем величина минимальной ингибирующей концентрации (МИК) активного вещества препарата составляет в отношении большинства изученных микроорганизмов менее 0,3 мг/мл и не более 0,6 мг/мл для *C. albicans* и *M. furfur*, что значительно ниже реальной терапевтической концентрации активного вещества в лекарственной форме, равной 30 мг/мл.

## Активность препаратов Стелланина в отношении госпитальных штаммов патогенных микроорганизмов

Определение антимикробной активности «Стелланин-ПЭГ мази для наружного применения 3 %» в отношении госпитальных штаммов патогенных микроорганизмов проводили на базе Института хирургии им. А.В. Вишневского (г. Москва) согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран» [Доценко и др., 1989].

В качестве плотной питательной среды использовали агар Мюллера-Хинтона, который применяется в международной практике для определения антибиотикочувствительности микроорганизмов. В качестве тест-культур использовали клинические штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от больных отделения гнойной хирургии. Микробная взвесь суточных культур микробов готовилась по стандарту мутности и соответствовала  $10^5$  КОЕ в 1 мл взвеси.

В исследовании проводилось сравнительное изучение антимикробной активности мази Стелланин-ПЭГ с мазями, широко используемыми в хирургической практике для местного лечения гнойных ран: Левомеколь, Диоксидиновой и Бетадином.

Активность мазей была изучена по отношению к наиболее часто выделяемым возбудителям гнойно-воспалительных процессов у хирургических больных. Среди грамположительных микроорганизмов это были: *S. aureus*, включая MRSA, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp.; грамотрицательная флора была представлена следующими видами бактерий: семейство Enterobacteriaceae: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., из группы неферментирующих бактерий – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. Общее число штаммов 100, по 10 штаммов в каждой группе.

Оценка антимикробной активности проводилась по следующим критериям [Блатун и др., 2008]:

- зона задержки роста диаметром до 10 мм или ее отсутствие



указывает на то, что микроорганизмы не чувствительны к внесенному в лунку препарату;

– зона задержки роста диаметром 11–16 мм указывает на малую чувствительность культуры;

– зона задержки роста диаметром 17–20 мм рассматривается как показатель чувствительности микроорганизмов;

– зона задержки роста диаметром выше 20 мм свидетельствует о высокой чувствительности микробов.

Данные исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная антимикробная активность мазей на основе ПЭГ (метод стандартных лунок)

Микроорганизмы	Зона задержки роста микроорганизмов (мм)			
	Мазь Левомеколь	Мазь Диоксициновая	Мазь Бетадин	Мазь Стелланин-ПЭГ
<i>S. epidermidis</i> , n=10	49,3±0,42	47,9±0,60	36,5±0,16	41,8±0,29
<i>S. aureus</i> , n=10	27,7±0,36	41,5±0,26	34,8±0,87	41,5±0,56
<i>Enterococcus spp.</i> , n=10	23,8±0,38	33,3±0,47	25,9±0,31	29,9±0,23
<i>E.coli</i> , n=10	43,8±0,29	35,8±1,50	21,2±0,29	23,8±0,32
<i>P. aeruginosa</i> , n=10	18,3±1,03	33,0±1,22	17,1±0,43	21,2±0,97
<i>Acinetobacter spp.</i> , n=10	19,7±1,22	34,1±1,80	19,3±1,06	22,7±0,97
<i>Citrobacter spp.</i> , n=10	40,6±0,52	46,5±1,86	23,5±0,73	25,2±0,51
<i>Proteus spp.</i> , n=10	34,3±2,99	33,6±0,13	17,9±2,30	21,3±2,64
<i>Enterobacter spp.</i> , n=10	24,5±0,47	47,7±0,38	20,2±1,05	22,7±0,42
<i>Klebsiella spp.</i> , n=10	22,7±0,47	43,8±0,47	20,8±0,42	25,4±0,42

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что мазь Стелланин-ПЭГ обладает высокой антимикробной активностью по отношению к грамположительным коккам (рис. 2). Все виды тестируемых микробов оказались чувствительными к Стелланину, что приближало эффективность препарата к активности 5 % диоксициновой мази и превосходило активность мазей левомеколь (рис. 3) и бетадин. Следует учесть и то, что в эту группу входили и метициллин-резистентные стафилококки (MRSA), устойчивость которых к антибактериальным препаратам хорошо известна.

В группу *Enterococcus* входили и *E. faecalis*, и *E. faecium*, также хорошо известные своей чрезвычайно высокой устойчивостью к современным антимикробным препаратам широкого спектра действия.

Антимикробная активность мази Стелланин-ПЭГ по отношению к грамотрицательной флоре и группе кишечных бактерий была сопоставима с эффективностью мази Бетадин.



**Рис. 2.** «Стелланин-ПЭГ, мазь 3%». Зона задержки роста *S. aureus* более 40 мм



**Рис. 3.** Мазь Левомеколь. Зона задержки роста *S. aureus* около 28 мм



**Рис. 4.** «Стелланин-ПЭГ, мазь 3%». Зона задержки роста *Ps. aeruginosa* более 21 мм





**Рис. 5.** Мазь Бетадин. Зона задержки роста *Ps. aeruginosa* около 17 мм

Также «Стелланин-ПЭГ мазь 3 %» имеет одинаковую активность с 5 % диоксидиновой мазью и превышает активность мазей Левомеколь и Бетадин, к которым отдельные штаммы *Ps. aeruginosa* (рис. 4–5), *Proteus spp.*, *Acinetobacter sp.* оказались слабочувствительными – зона задержки роста была меньше 16 мм. Следует отметить, что среди культур *E. coli* и *Klebsiella spp.* до 30 % штаммов составляли культуры с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра действия. Именно среди этой группы микробов оказалось более 50 % полирезистентных штаммов микроорганизмов, т.е. устойчивых практически ко всем применяемым в клинике антибактериальным препаратам, включая карбапенемы. Учитывая этот факт, следует оценить активность мази Стелланин-ПЭГ как высокую.

Полученные в ходе сравнительного изучения результаты свидетельствуют о том, что мазь Стелланин-ПЭГ обладает высокой антимикробной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

## **Антибактериальная активность препаратов Стелланина в клинических условиях**

Клинические исследования мазевых форм Стелланина были проведены в следующих клинических центрах:

– Институт хирургии им. А.В. Вишневского, отделение гнойной хирургии и лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций, г. Москва;

– кафедра общей хирургии РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе хирургического стационара и поликлиники Городской клинической больницы № 13, г. Москва;

– кафедра общей хирургии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова на базе отделения гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» (г. Москва);

– Клиника хирургических болезней № 1 Ростовского государственного Медицинского Университета (РостГМУ).

Препарат «Стелланин мазь для наружного применения 3 %» использовали при терапии трофических язв венозной этиологии [Кузнецов и др., 2008]. Проводили сравнительную оценку одно- и двукратного в течение суток применения препарата. В каждую группу входило по 34 пациента. В ходе всей 15-дневной терапии осуществляли микробиологический контроль биоптатов ткани трофических язв на предмет оценки степени ее бактериальной обсемененности. Результаты, полученные в ходе исследований, отражены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, до начала проведения исследования степень обсемененности трофических язв в обеих группах была весьма значительна, причем существенные различия по этому показателю между группами отсутствовали. В процессе лечения было отмечено отчетливое снижение степени бактериальной обсемененности ткани трофических язв у пациентов обеих групп. На 14-й день терапии полное отсутствие роста микроорганизмов наблюдалось у 62 % пациентов, применявших препарат как один, так и два раза в сутки.

Таблица 3. Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов трофических язв

Степень бактериальной обсемененности	Начало лечения (% пациентов)		5 день лечения (% пациентов)		10 день лечения (% пациентов)		14 день лечения (% пациентов)	
	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки
Режим нанесения мази (раз/сутки)								
$10^8-10^9$	50 %	47 %	3 %	3 %	–	–	–	–
$10^6-10^7$	41 %	38 %	50 %	41 %	3 %	–	–	–
$10^4-10^5$	9 %	15 %	38 %	35 %	26 %	23 %	3 %	6 %
$10^1-10^3$	–	–	9 %	21 %	47 %	56 %	38 %	32 %
Отсутствует рост микроорганизмов	–	–	–	–	24 %	21 %	62 %	62 %

Полученные данные позволяют сделать выводы о явном антибактериальном действии препарата «Стелланин мазь для наружного применения 3 %» на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в клинических условиях терапии трофических язв.

Препарат «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» использовали при лечении пациентов после хирургического вмешательства по поводу острых гнойных поражений кожи и мягких тканей (постинъекционный абсцесс, флегмоны, фурункулы, карбункулы, гидроадениты и др.), с гнойно-некротическими посттравматическими ранами, с пролежнями, осложненными инфекционным процессом. В качестве препарата сравнения применяли мазь Бетадин, широко используемую в хирургической практике для лечения гнойных ран и являющуюся так же, как и Стелланин, препаратом активного йода. Длительность курса для обоих препаратов составила 10 суток. Проводили сравнительный анализ антибактериальной эффективности Стелланина-ПЭГ и Бетадина, для чего оценивали степени бактериальной контаминации раневых дефектов путем определения количества микробных тел на 1 г ткани до и после лечения каждым препаратом (таблица 4).

Необходимо отметить, что уровень зараженности ран до начала лечения был весьма высок, и существенного различия в микробиологическом пейзаже между группами пациентов выявлено не было.

В ходе лечения отмечено существенное уменьшение высеваемости микрофлоры у пациентов обеих групп. При этом в процессе лечения у пациентов, применявших «Стелланин-ПЭГ мазь 3 %», отмечено более выраженное снижение микро-биологической контаминации тканей раневого дефекта в сравнении с группой пациентов, получавших лечение Бетадином (рис. 6).

Таблица 4. Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов гнойных ран

Степень бактериальной обсемененности	Бетадин		Стелланин-ПЭГ	
	Начало лечения	Окончание лечения	Начало лечения	Окончание лечения
$10^8-10^9$	31,0 %	–	40,0 %	–
$10^6-10^7$	31,0 %	13,7 %	45,0 %	–
$10^4-10^5$	20,6 %	17,2 %	10,0 %	10,0 %
$10^1-10^3$	3,4 %	24,3 %	5,0 %	–
Отсутствует рост микроорганизмов	14,0 %	44,8 %	–	90,0 %

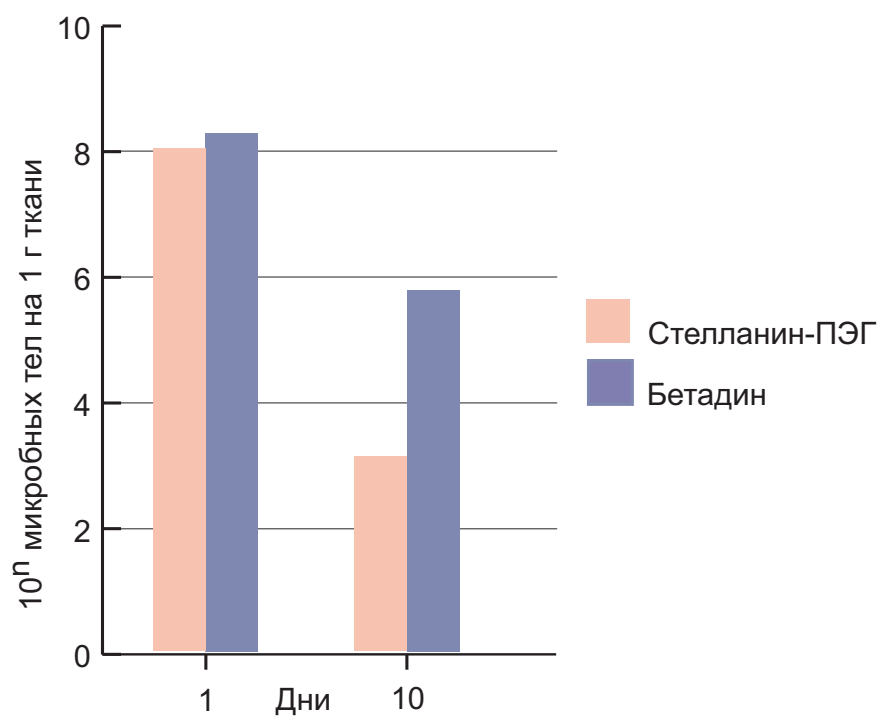


Рис. 6. Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов ран

## Изучение возможности формирования резистентности аэробных и анаэробных микроорганизмов к Стелланину

Важнейшим вопросом фармакологии противомикробных препаратов является изучение возможности развития резистентности к ним у микроорганизмов, что в конечном итоге и определяет перспективу эффективности применения лекарственного средства.

Изучение возможности формирования устойчивости микроорганизмов к 1,3-диэтилбензимидазолия трийодиду было проведено в Ростовском научно-исследовательском институте микробиологии и паразитологии (РостовНИИМП).

В исследовании использовали следующие штаммы бактерий:

1. *Escherichia coli*;
2. *Pseudomonas aeruginosa*;
3. *Staphylococcus aureus*;
4. *Clostridium perfringens*.

В качестве питательной среды для выращивания *E. coli*, *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* использовали мясо-пептонный бульон (МПБ). Культуру анаэробного микроорганизма *Clostridium perfringens* выращивали на тиогликолевой среде (ТГС).

Препарат «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3%» разводили соответствующими средами до конечной концентрации 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида 0,4; 0,2; 0,1; 0,05 и 0,025 мг/мл. В пробирки с разными концентрациями препарата вносили исследуемые культуры до концентрации микроорганизмов  $10^8$  КОЕ/мл. Инкубацию микроорганизмов с разными концентрациями Стелланина проводили при 37 °С в течение 18 часов. Контролем роста микроорганизмов служили пробирки с питательными средами без добавления препарата. Учет роста микроорганизмов после инкубации осуществляли путем посева на соответствующие жидкие (МПБ, ТГС) и плотные питательные среды.

Результаты влияния различных концентраций Стелланина на микроорганизмы представлены в таблице 5.



Таблица 5. Результаты исследования противомикробной активности Стелланина (конечная концентрация микроорганизмов  $10^8$  КОЕ/мл)

Микроорганизм	Концентрация 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида					Контроль
	0,4 мг/мл	0,2 мг/мл	0,1 мг/мл	0,05 мг/мл	0,025 мг/мл	
<i>St. aureus</i>	нет роста	нет роста	74 колонии	116 колоний	сплошной рост	сплошной рост
<i>E. coli</i>	нет роста	нет роста	62 колонии	102 колонии	сплошной рост	сплошной рост
<i>Ps. aeruginosa</i>	нет роста	нет роста	48 колоний	94 колонии	сплошной рост	сплошной рост
<i>Cl. perfringens</i>	нет роста	нет роста	нет роста	$2 \times 10^5$ колоний	$2 \times 10^6$ колоний	сплошной рост

Для изучения возможности формирования устойчивости микроорганизмов к Стелланину из пробирок с концентрацией препарата 0,1 мг/мл и 0,05 мг/мл сделаны высевы *E. coli*, *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* на мясо-пептонную среду с теми же концентрациями Стелланина (1-й пассаж). *Clostridium perfringens* высевали из пробирки с концентрацией препарата 0,05 мг/мл на тиогликолевую среду с аналогичным содержанием Стелланина. Посевы выдерживали при 37 °С в течение 18 часов. Дальнейшие пересевы (пассирование) продолжали в тех же условиях.

Результаты количественного учета колоний тест-штаммов после пяти пассажей приведены в таблице 6.

Таблица 6. Количество жизнеспособных колоний тест-штаммов микроорганизмов после пяти пересевов

Микроорганизм	Концентрация 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида		Контроль
	0,1 мг/мл	0,05 мг/мл	
<i>St. aureus</i>	19±4	92±2	сплошной рост
<i>E. coli</i>	4±2	27±3	сплошной рост
<i>Ps. aeruginosa</i>	3±1	16±2	сплошной рост
<i>Cl. perfringens</i>	–	0	сплошной рост

Таким образом, очевидно, что при пятикратном пассировании в обеих концентрациях препарата отмечается значительное снижение жизнеспособных колоний *E. coli*, *Ps. aeruginosa* и *St. aureus*, а *Clostridium perfringens* вообще не обнаруживает признаков роста. Пересевание *E. coli*, *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* было продолжено до 20 пассажей. Рост культур прекратился с девятого пассажа при концентрации 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида 0,1 мг/мл, а единичные колонии отмечались лишь при концентрации препарата 0,05 мг/мл. Однако повышение содержания Стелланина в среде культивирования до 0,2 мг/мл приводило к полному прекращению роста микроорганизмов.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии активности препарата Стелланин в отношении представителя анаэробной патогенной флоры – *Clostridium perfringens*, способного вызывать такое тяжелейшее заболевание, как газовая гангрена [Шляпников, Насер, 2003]. Кроме этого, показано, что в результате длительного пассирования *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *St. aureus* и *Cl. perfringens* в среде с низкими концентрациями 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида не удалось адаптировать изученные микроорганизмы к этому препарату. Следовательно, необходимо констатировать отсутствие развития резистентности у патогенных микроорганизмов к препаратам Стелланина.

### **Механизмы противомикробного действия препаратов Стелланина (1,3-диэтилбензимидазолия трийодида)**

Важнейшим вопросом фармакологии является изучение механизмов, определяющих специфическую активность лекарственных препаратов. В этой связи актуальной оказалась задача познания механизмов противомикробного действия «Стелланина-ПЭГ мази 3%».

Как уже отмечалось выше, препарат Стелланин является комплексным йодорганическим соединением, включающим в свой состав активный йод. Для выяснения роли этого компонента в реализации антимикробных свойств препарата был синтезирован аналог Стелланина – 1,3-диэтилбензимидазолия йодид (монойодид), из состава которого был исключен активный йод. В Ростовском научно-

исследовательском институте микробиологии и паразитологии методом серийных разведений была проверена антимикробная активность 1,3-диэтилбензимидазолия монойодида по сравнению со Стелланином (1,3-диэтилбензимидазолия трийодидом) в отношении как бактериальной (*E. coli*, *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*), так и грибковой (*C. albicans*) флоры (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительное исследование противомикробной активности 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина) и 1,3-диэтилбензимидазолия монойодида (конечная концентрация микроорганизмов  $10^8$  КОЕ/мл)

Вид микроорганизма	Конечная концентрация активного вещества (мг/мл)			
	3,0	1,5	0,6	0,3
<i>Escherichia coli</i>				
Трийодид	–	–	–	–
Монойодид	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Трийодид	–	–	–	–
Монойодид	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Трийодид	–	–	–	–
Монойодид	±	+	+	+
<i>Candida albicans</i>				
Трийодид	–	–	–	–
Монойодид	±	+	+	+

Условные обозначения:

(–) – отсутствие роста микроорганизма

(±) – слабый или замедленный рост микроорганизма

(+) – наличие роста микроорганизма

Полученные результаты свидетельствуют о том, что модельный препарат, содержащий 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, обладал во всех испытанных концентрациях выраженным антибактериальным и противогрибковым действием. В то же время препарат, содержащий 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид, практически не влияет на изученные микроорганизмы. Эти факты однозначно свидетельствуют о том, что противомикробный эффект препаратов на

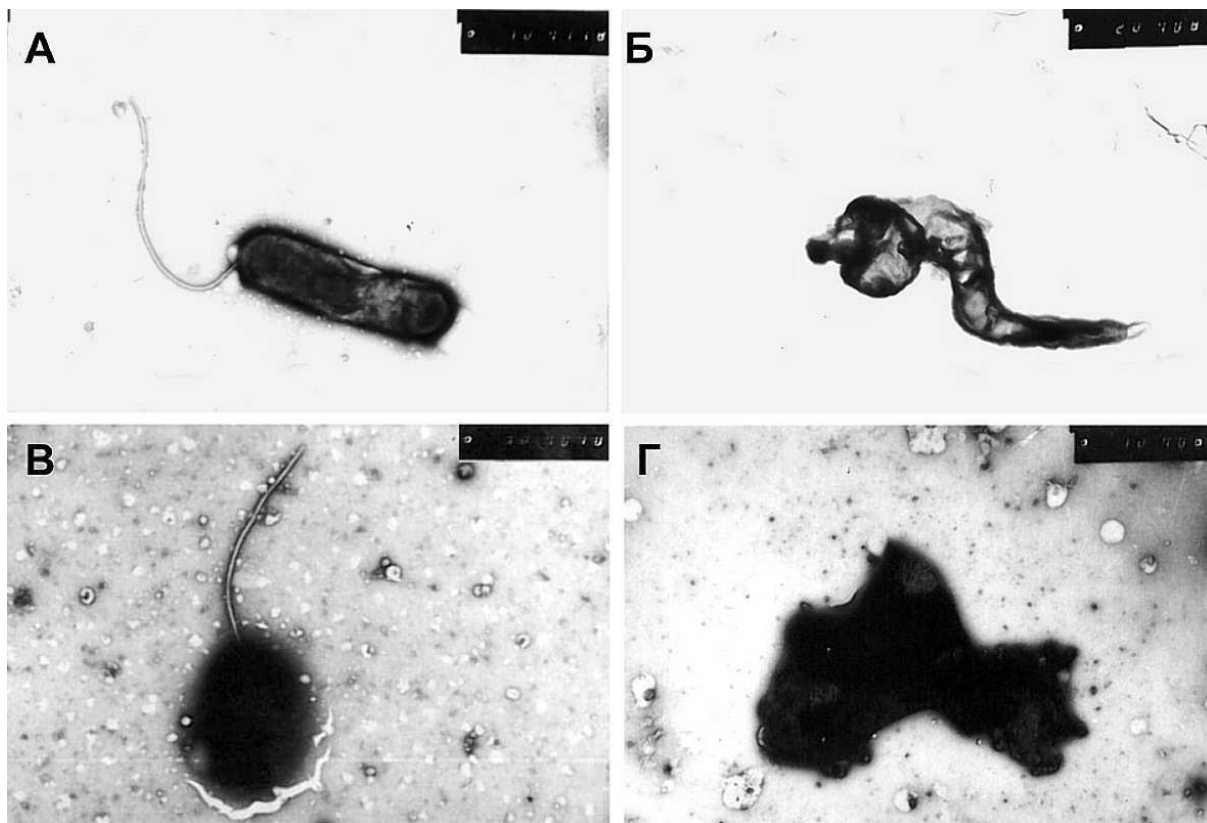
основе Стелланина обусловлен действием входящего в состав 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида активного йода. Причем, как уже отмечалось нами ранее, активный йод связан в комплекс с органической частью молекулы препарата очень прочно, в связи с чем высвобождается медленно и длительно. Это, с одной стороны, предотвращает повреждающее действие на ткани человека, характерное для действия многих других препаратов, содержащих активный молекулярный йод, а с другой стороны, обеспечивает пролонгированный противомикробный эффект препарата Стелланин.

Сам же механизм противомикробного действия активного йода достаточно хорошо изучен [Apostolov, 1980; Gottardi, 1985, 2001; Reimer et al., 1998; Taylor, Butler, 1982; Tennen et al., 2000; William, Russell, 1991] и заключается в первую очередь во взаимодействии йода со структурными и функциональными белками микроорганизмов. Образующиеся при этом йодамины приводят к изменению конформации белковых молекул с потерей их первоначальных физических, химических и, главное, биологических свойств. За счет этого осуществляется как разрушение мембранных структур, так и блокирование биокаталитических процессов в микробных клетках.

Кроме того, йод, как известно, обладает сильными окислительными свойствами и активно взаимодействует с сульфгидрильными группами аминокислот, входящих в состав белков [Gottardi, 2001; Hugo, Newton, 1964; Russell, 2003], в результате чего меняется четвертичная структура протеинов, что также приводит к потере каталитической активности и структурных свойств белков.

Наконец, активный йод блокирует также и клеточную стенку бактерий за счет реакции с пептидогликаном, который является основным компонентом бактериальной клеточной стенки [Ларионов, 1999].

В связи с отмеченными механизмами действия йода большой интерес представляло изучение влияния Стелланина как препарата, содержащего активный йод, на структуру бактериальной клетки, ее целостность и состояние важнейших органелл, определяющих жизнеспособность микроорганизма. Такие исследования были проведены на базе Ростовского научно-исследовательского противочумного института (РостНИПЧИ).



**Рис. 7.** Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина) на клетки *Helicobacter pylori*. На электронограммах А и В – интактные клетки; Б – потеря микроорганизмом жгутика и Г – существенная деформация клетки *H. pylori* при воздействии препарата 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланин)

Таким образом, результаты экспериментального и клинического исследования препаратов Стелланина свидетельствуют об очень широком спектре их противомикробной активности. В результате доклинических и клинических исследований было доказано, что к препаратам 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида была чувствительна как бактериальная, так и грибковая патогенная микрофлора. Причем препараты Стелланина проявляли высокую антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также к аэробным и анаэробным микроорганизмам. Получены доказательства отсутствия резистентности у микроорганизмов к препаратам стелланинового ряда. Дополнительные исследования также показали, что обнаруженные антимикробные свойства 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида обусловлены наличием в составе препарата активного йода.



## **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СТЕЛЛАНИНА**

Одной из важнейших составляющих терапевтической эффективности лекарственных форм 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида является наличие у препарата выраженного противовоспалительного действия. Исследование этого эффекта Стелланина проводили как в условиях моделирования процесса воспаления на экспериментальных животных, так и в клинике. Кроме того, были изучены молекулярные механизмы, определяющие наличие у препарата противовоспалительного действия.

### **Изучение противовоспалительного действия Стелланина на экспериментальных животных**

Экспериментальное изучение противовоспалительного действия препарата осуществляли с использованием модели, воспроизводящей процесс воспаления на лабораторных животных.

На базе Института токсикологии МЗ РФ (г. Санкт-Петербург) проведено исследование эффективности препарата «Стелланин мазь для наружного применения 3%» при моделировании каррагенин-индуцированного отека лапы крысы [De Rosa M. et al, 1971]. Данный тест считается стандартным для выявления противовоспалительного действия препаратов.

Острую воспалительную реакцию (отек, раздражение кожи) вызывали субпланарным (подпланарный апоневроз) введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина.

Критериями противовоспалительного эффекта служили противоотечное и жаропонижающее действие препарата, а также динамика биохимических и гематологических показателей.

Жаропонижающее действие Стелланина определялось по его способности снижать температуру кожи лапки крысы над очагом воспаления.

Противоотечное действие оценивалось измерением объема обследваемой конечности.

Кроме этого, биохимическими и гематологическими методами оценивались общие показатели активности воспалительного процесса: СОЭ, уровни ЦРБ, сиаловых кислот, фибриногена и содержание лейкоцитов. Кровь получали пункцией хвостовой вены.

Оценку эффекта проводили через 1, 3 и 12 часов после моделирования укуса и применения мази в виде аппликаций на кожу.

В качестве препарата сравнения применяли блокатор гистаминовых H1-рецепторов Псило-бальзам (Дифенгидрамина гидрохлорид), широко используемый в медицинской практике для местного лечения воспалительных заболеваний кожи [Coskey, 1983; Raphael et al., 2006].

В экспериментах использовали крыс-самцов массой 180–200 г. Всего было исследовано четыре экспериментальные группы:

1. Интактные крысы.
2. Введение каррагина животным без лечения.
3. Введение каррагина животным, применение Стелланина мази.
4. Введение каррагина животным, применение Псило-бальзама.

Каждая экспериментальная группа включала по 10 особей. Через 12 часов после введения каррагина на кожу наносились повязки с мазями на область пораженной лапки до коленного сустава. Оценку эффекта проводили через 1, 3 и 12 часов.

Определяли суммарный балл активности препаратов (сумма процентов уменьшения объема пораженной конечности за 12 часов). Терапевтические индексы (ТИ) рассчитывались по формуле:

$$\text{ТИ} = \frac{\text{Суммарный балл активности препарата (группы 3 или 4)}}{\text{Суммарный балл активности каррагина (группа 2)}}$$

Результаты противовоспалительного действия препарата представлены в таблицах 8–10.



**Таблица 8. Объем воспаленной конечности крысы в динамике после введения каррагинина и применения сравниваемых препаратов**

Экспериментальная группа		Время наблюдения, часы				Суммарный балл активности	Терапевтический индекс
		До воспаления, исходный уровень	1	3	12		
1	Объем, см x 10 <sup>3</sup>	23±1	22±1	22±1	23±2	-	-
	Уменьшение, %	-	-	-	-		
2	Объем, см x 10 <sup>3</sup>	23±1	35±2	36±2	30±2	14	-
	Уменьшение, %	-	-	-	14		
3	Объем, см x 10 <sup>3</sup>	23±1	36±2	29±1	22±2	58	4,1
	Уменьшение, %	-	-	19	39		
4	Объем, см x 10 <sup>3</sup>	23±1	35±2	27±1	21±2	63	4,5
	Уменьшение, %	-	-	23	40		

\* достоверные отличия от группы № 2 (p<0,05)

**Таблица 9. Разница температур воспаленной и интактной конечностей крыс после введения каррагинина и применения сравниваемых препаратов**

Экспериментальная группа		Время наблюдения, часы				Суммарный балл активности	Терапевтический индекс
		До воспаления, исходный уровень	1	3	12		
1	Δt°С	1±1	2±1	1±1	1±2	-	-
	Снижение, %	-	-	-	-		
2	Δt°С	1±1	9±2	8±2	6±1	44	-
	Снижение, %	-	-	11	33		
3	Δt°С	2±1	9±2	7±1	3±2	100	2,3
	Снижение, %	-	-	22	78		
4	Δt°С	2±1	10±2	6±2	2±1	120	2,7
	Снижение, %	-	-	40	80		

Таблица 10. Показатели активности воспалительного процесса после введения каррагинина и применения сравниваемых препаратов

Экспериментальная группа	Час наблюдения	Опора на конечность, +/-	СОЭ, мм/час	ЦРБ, мм реципитации	Сиаловые кислоты, ммоль/л	Фибриноген, г/л	Содержание лейкоцитов, 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
1	1	+	4±1	0	1,7±0,3	2,0±0,3	6,5±0,2
	1	-	33±6	>4	8,2±0,9	13,5±1,5	15,5±1,2
2	3	-	37±5	>4	8,5±1,7	12,6±1,3	16,0±1,2
	12	-	25±5	>4	7,3±0,9	10,2±1,3	14,6±0,8
3	1	-	25±5	3±1	6,5±0,8	10,2±1,2	12,5±0,5*
	3	±	12±2*	2±1*	5,2±0,6*	5,1±0,3*	8,9±0,2*
	12	+	8±2*	1±1*	3,6±0,4*	3,1±0,5*	7,0±0,5*
4	1	-	26±4	4±1	8,2±0,4	12,0±0,5	16,2±1,2
	3	±	9±2*	2±1*	3,6±0,3*	3,5±1,0*	9,5±1,0*
	12	+	7±2*	2±1*	3,0±0,1*	3,5±0,5*	6,9±0,3*

Результаты исследования антиэкссудативного и жаропонижающего действий свидетельствуют о том, что исследуемые препараты обладают выраженной противовоспалительной активностью при наружном применении, причем эффективность Стелланина мази 3% сопоставима с эффективностью Псило-бальзама. Это подтверждается и динамикой восстановления пораженной конечности, снятия красноты и купирования активности воспалительного процесса.

### **Противовоспалительное действие Стелланина в клинических условиях**

Исследование противовоспалительной эффективности препарата «Стелланин мазь для наружного применения 3%» было проведено в следующих клинических центрах:

– кафедра общей хирургии РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе хирургического стационара и поликлиники Городской клинической больницы № 13, г. Москва;

– Клиника хирургических болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета.

Препарат Стелланин мазь 3 % применяли при терапии трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. Общеизвестно, что клиническое течение трофических язв всегда сопровождается развитием воспалительных процессов, проявляемых, в первую очередь, в виде отечности. В этой связи, для оценки эффективности препарата в ходе двухнедельной терапии осуществляли контроль выраженности отечного симптома у пациентов (по 10-балльной шкале и в абсолютной величине окружности голени). Также проводили сравнительную оценку одно- и двукратного в течение суток применения препарата. В каждую группу было включено по 34 пациента. Результаты, полученные в ходе исследований, отражены в таблицах 11, 12.

Таблица 11. Динамика оценки отечного симптома у пациентов (балл)

Кратность применения	Исходные значения	5 день терапии	10 день терапии	14 день терапии
1 раз/сутки	4,94±4,9	4,24±0,46 p>0,05	3,62±0,42 p>0,05	3,50±0,39 p<0,05
2 раза/сутки	4,80±0,30 p<0,05	4,01±0,34 p<0,05	3,62±0,34 p<0,05	3,09±0,30 p<0,05

Таблица 12. Динамика окружности голени у пациентов (см)

Кратность применения	Исходные значения	5 день терапии	10 день терапии	14 день терапии
1 раз/сутки	39,01±1,02	38,35±1,01 p>0,05	38,09±0,96 p>0,05	37,38±0,79 p>0,05
2 раза/сутки	38,35±0,70	36,57±0,61 p>0,05	35,91±0,44 p>0,05	35,65±0,42 p>0,05

Обобщенные для двух центров данные свидетельствуют о статистически достоверной регрессии отечности нижних конечностей в обеих группах больных. Более выраженный клинический эффект отмечен при кратности применения препарата Стелланин мазь 3 % два раза в сутки.

## Механизмы противовоспалительного действия препаратов Стелланина (1,3-диэтилбензимидазолия трийодида)

Представленные экспериментальные и клинические данные однозначно свидетельствуют о наличии выраженного противовоспалительного эффекта в спектре действия препаратов на основе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. В этой связи необходимым этапом изучения фармакологии Стелланина явилось выяснение конкретных молекулярных механизмов, определяющих противовоспалительные свойства препарата.

Известно, что в развитии процесса воспаления важнейшая роль принадлежит простагландинам [Варфоломеев, Мевх, 1985]. Биосинтез этих модуляторов воспаления катализируется циклооксигеназами из арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, высвобождается из фосфолипидов под воздействием фосфолипазы А<sub>2</sub> [Гончар и др., 1999]. Причем циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) экспрессируется в большинстве тканей и отвечает за продукцию простагландинов в нормальных физиологических условиях. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), напротив, не экспрессируется в нормально функционирующих тканях, но индуцируется различными воспалительными факторами.

Исследование влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на активность фосфолипазы А<sub>2</sub> и циклооксигеназы-2 было проведено на базе НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова (г. Москва) [Золотов и др., 2010].

Эксперименты проводили на тромбоцитах человека, выделенных из цельной крови. Для экспрессии ЦОГ-2 тромбоциты активировали липопо-лисахаридом (LPS) из *E. coli*.

Определение циклооксигеназы-2 проводили иммуноферментным методом. Активности фосфолипазы А<sub>2</sub> регистрировали флуориметрически. В качестве субстрата для фосфолипазы А<sub>2</sub> использовали умбеллифериларахидонат.

Результаты исследований представлены на графике и свидетельствуют о том, что при активации тромбоцитов человека наблюдается возрастание активности фосфолипазы А<sub>2</sub>. Стелланин (1,3-диэтил-

бензимидазолия трийодид) в концентрациях 0,01–1,0 ммоль/л достоверно угнетает активность фермента в тромбоцитах. Значение  $IC_{50}$  для ингибирования фосфолипазы A2 Стелланином не превышает 0,1 ммоль/л (рис. 8).

Наряду с подавлением активности фосфолипазы A2, Стелланин в концентрациях 0,01–1,0 ммоль/л достоверно угнетает экспрессию циклооксигеназы-2 в тромбоцитах, что объясняет молекулярный механизм противовоспалительного эффекта препарата. Значение  $IC_{50}$  для ингибирования экспрессии ЦОГ-2 Стелланином не превышает 0,1 ммоль/л (рис. 9). В основе механизма, обеспечивающего ингибирование циклооксигеназы-2, может лежать отмеченный выше факт инактивации фосфолипазы A2. При ингибировании фосфолипазы A2 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид тормозит гидролиз фосфолипидов с высвобождением арахидоновой кислоты, являющейся субстратом ЦОГ-2, и тем самым подавляет экспрессию циклооксигеназы-2.

Дополнительные исследования показали, что обнаруженный молекулярный механизм 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида обусловлен активностью органической части молекулы препарата, для

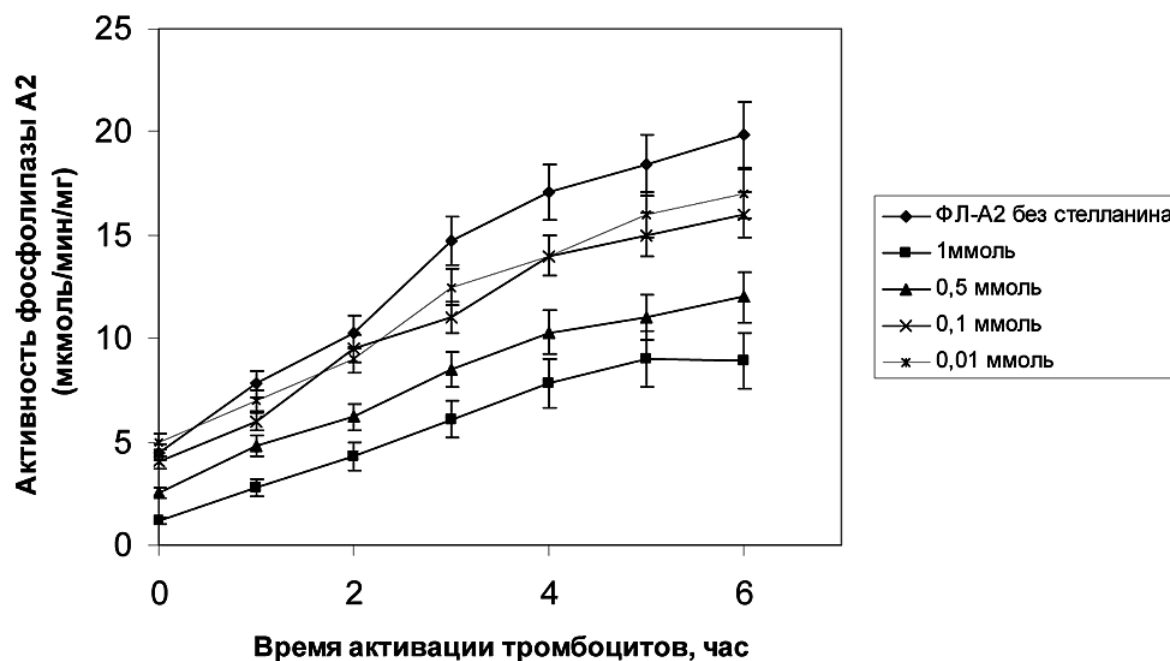
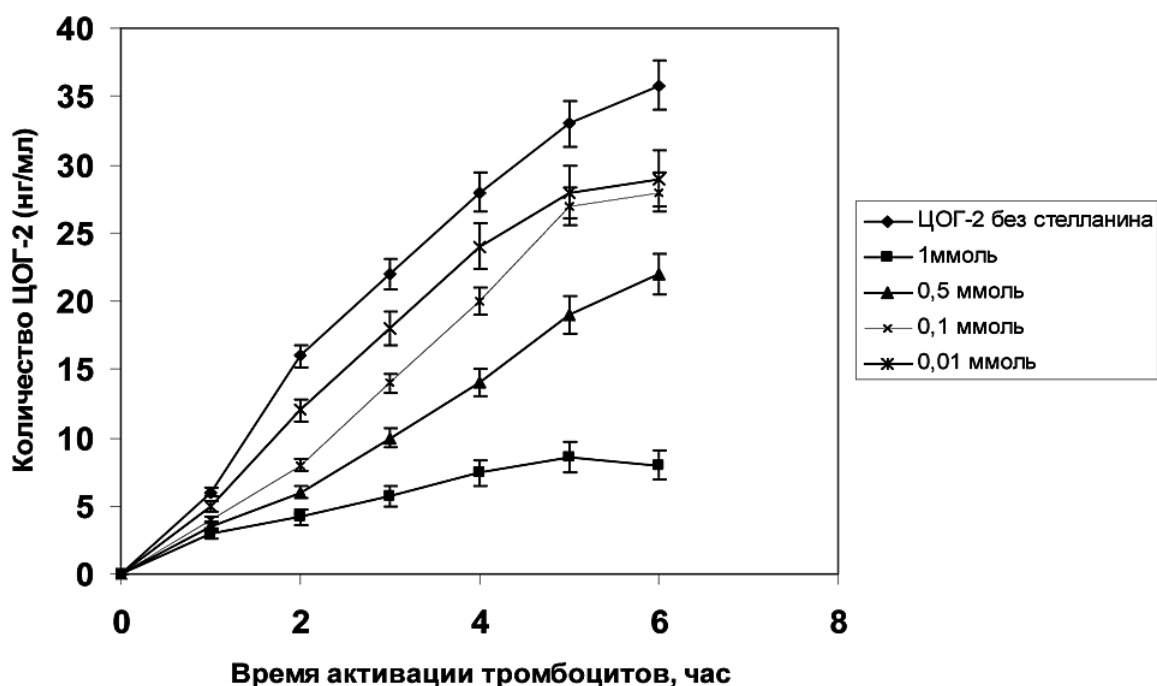


Рис. 8. Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на активность фосфолипазы A-2, экспрессируемой при активации тромбоцитов человека липополисахаридом



**Рис. 9.** Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на количество ЦОГ-2, экспрессируемой при активации тромбоцитов человека липополисахаридом

чего было изучено влияние на обсуждаемые ферменты 1,3-диэтилбензимидазолия моно-йодида (йодида). Результаты исследований представлены на рисунках 10, 11 и свидетельствуют о том, что значение  $IC_{50}$  ингибирования экспрессии как фосфолипазы A2, так и циклооксигеназы-2 для 1,3-диэтилбензимидазолия монойодида близко к 1,3-диэтилбензимидазолия трийодиду и не превышает 0,1 ммоль/л.

Общеизвестно, что при развитии воспалительного процесса происходит активация процесса перекисного окисления липидов – ПОЛ [Владимиров, Арчаков, 1972; Коган и др., 1986; Козлов, Данилов, 1972], приводящего к повреждению клеточных мембран [Клебанов, 1991]. Препараты, обладающие противовоспалительной активностью, как правило, препятствуют развитию процесса ПОЛ. Исследование 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида действительно показало, что Стелланин в концентрациях 0,01–1,0 ммоль/л снижает уровень таких показателей активации перекисного окисления липидов, как малоновый диальдегид – МДА – и диеновые конъюгаты –



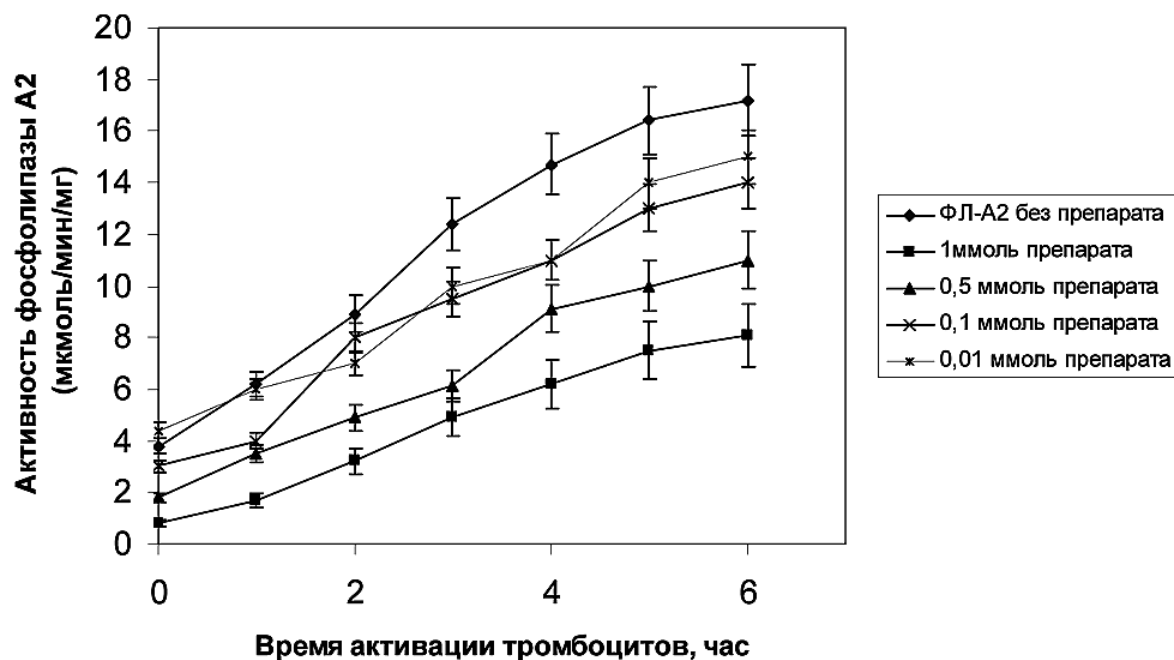


Рис. 10. Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия моноиодида на активность фосфолипазы А-2, экспрессируемой при активации тромбоцитов человека липополисахаридом

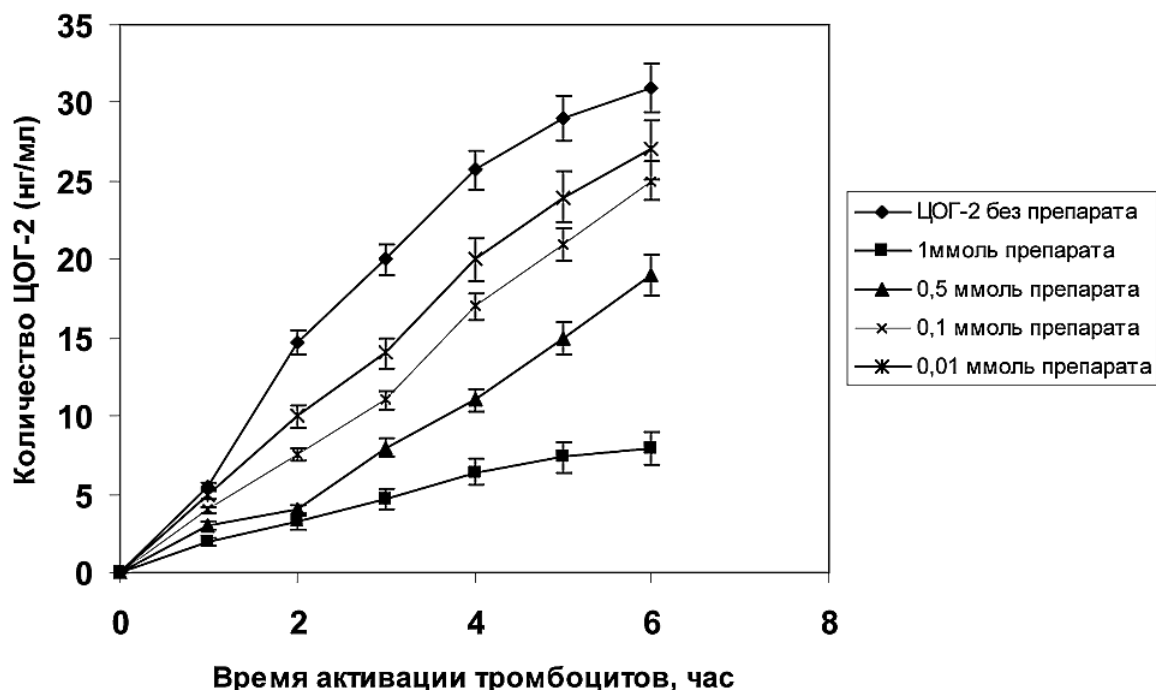
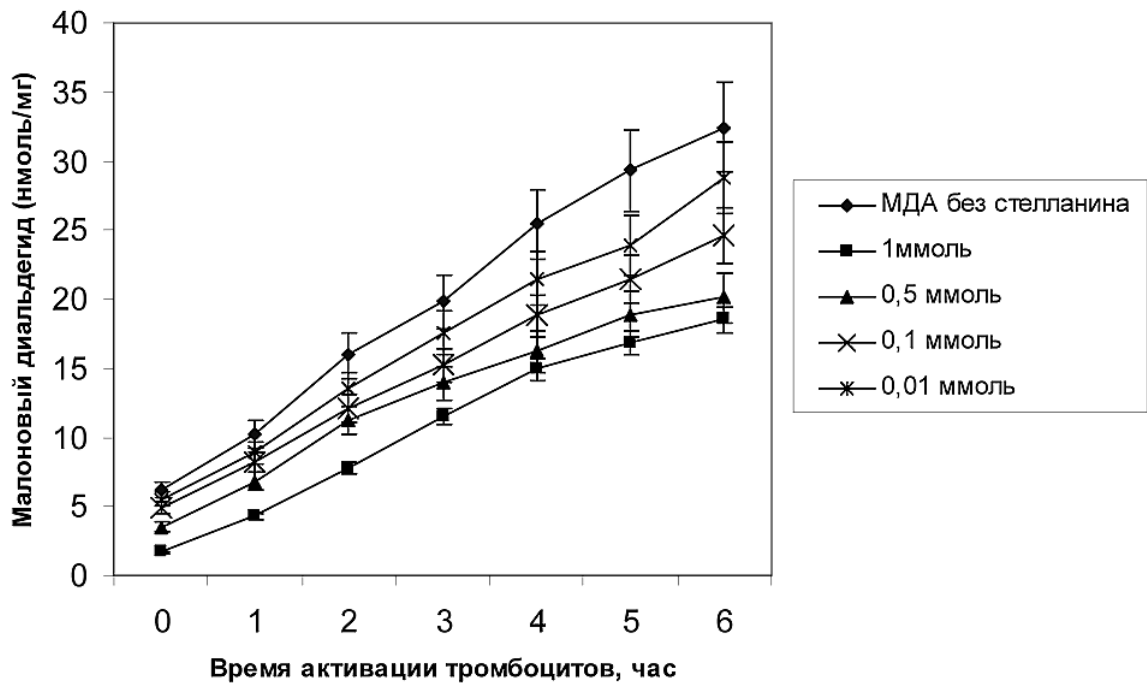
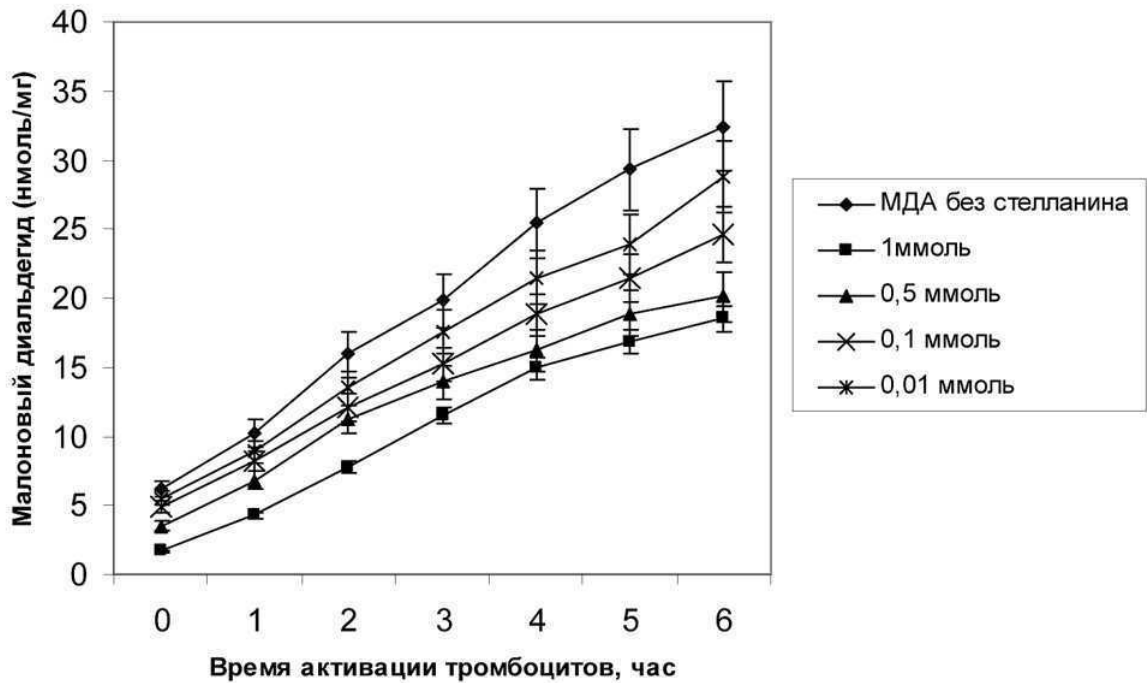


Рис. 11. Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия моноиодида на количество ЦОГ-2, экспрессируемой при активации тромбоцитов человека липополисахаридом

ДК – в процессе активации тромбоцитов человека при действии липополисахарида *E. coli* (рис. 12–13).



**Рис. 12.** Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на содержание малонового диальдегида (МДА) в тромбоцитах крови человека в течение активации липополисахаридом



**Рис. 13.** Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на содержание диеновых конъюгатов (ДК) в тромбоцитах крови человека в течение активации липополисахаридом

Таким образом, результаты экспериментального и клинического исследования препарата Стелланин однозначно свидетельствуют о наличии в спектре его фармакологической активности выраженных противовоспалительных свойств. Молекулярным механизмом, определяющим противовоспалительное действие препарата, является, по-видимому, способность Стелланина ингибировать активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. За счет торможения высвобождения при этом арахидоновой кислоты препарат подавляет экспрессию циклооксигеназы-2, ингибируя таким образом синтез медиаторов воспаления – простагландинов. При этом в отличие от противомикробной активности входящий в состав препарата активный йод не участвует в реализации противовоспалительного действия Стелланина.

В результате снижения уровня простагландинов, торможения процесса перекисного окисления липидов и блокирования фосфолипазы А<sub>2</sub>, гидролизующей мембранные фосфолипиды, ограничивается повреждение клеточных мембран в очаге воспаления, что предотвращает распространение и прогрессирование воспалительного процесса.

### **РЕГЕНЕРАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ СТЕЛЛАНИНА**

Наличие у лекарственных форм 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида выраженных антибактериальных и противогрибковых свойств, а также способность этих препаратов оказывать противовоспалительное действие во многом определяют регенеративный потенциал препаратов Стелланина. Действительно, способность стелланиновых препаратов оказывать заживляющее действие убедительно доказана как в экспериментах на животных, так и в клинических условиях.

Изучение регенеративной активности мазей на основе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида проведено на базе НИИ токсикологии МЗ РФ (г. Санкт-Петербург). Эффективность препаратов была определена с помощью ряда экспериментальных моделей, основанных на нарушении целостности кожного покрова лабораторных животных.

## Регенерационная активности Стелланина мази 3 % в условиях модели термического ожога

В эксперименте на лабораторных животных (белые крысы-самцы) моделировали одинаковые по глубине и площади ожоги. Перед нанесением ожога шерсть тщательно выстригали на участке 3 × 3 см, после чего прикладывали на 5 сек медную пластину размером 10 × 10 мм, нагреваемую никелевой спиралью, что приводило к развитию ожога степеней 3 «а» и «б» [Шалимов и др., 1989]. Проводили исследования эффективности Стелланина мази 3 % и Дермазина – средства, широко применяемого в медицинской практике для местного лечения ожогов [Парамонов и др., 2000] – в сравнении с нелечеными животными (контрольная группа).

Оценка результатов лечения ожогов, представленная в таблице 13, свидетельствует о том, что по сравнению с нелечеными животными Стелланин мазь 3 % и препарат сравнения Дермазин оказали отчетливое положительное влияние на темпы регенерации.

**Таблица 13. Критерии эффективности сравниваемых средств в ожоговой ране: сроки заживления ожоговых ран у крыс (сутки)**

Экспериментальная группа	Ликвидация перифокальной реакции	Отторжение струпа	Появление грануляции	Начало краевой эпителизации	Окончание заживления (полная эпителизация)
Контроль	4,5±1,0	12,5±1,0	17,2±1,4	17,0±1,9	46,4±3,6
Дермазин	2,2±0,4	7,9±0,6*	13,1±2,0	13,2±1,1	31,5±1,9*
Стелланин мазь 3 %	1,4±0,4*	5,2±1,3*	6,9±1,1*	8,3±0,9*	22,0±1,5*

\* – достоверные отличия от контроля (p < 0,05)

Оценка скорости отторжения ожогового струпа показала, что по данному показателю активность сравниваемых средств была следующей: Стелланин мазь 3 % > Дермазин > Контрольная группа. Аналогичная тенденция просматривалась и по другим показателям клинической эффективности.

Следует отметить, что по всем показателям Стелланин был достоверно эффективнее по сравнению с контролем, причем по скорости отторжения ожогового струпа и по срокам полной эпителизации он достоверно превосходил Дермазин. Кроме того, если при применении крема Дермазин у каждого второго животного наблюдалось образование келоидного рубца, то у животных, пролеченных Стелланином мазью 3 %, образование келоидов не наблюдалось и ожоги заживали первичным натяжением.

В таблице 14 приведены результаты полного заживления ожоговых ран при различных сроках наблюдения. К 25-у дню наступила полная эпителизация ожоговых ран у 76 % крыс, пролеченных Стелланином мазью 3 %; у 55 % крыс, пролеченных Дермазином, и у 18 % нелеченных крыс. К 30-му дню лечения эти значения составили соответственно 93 %, 85 % и 25 %.

Таблица 14. Процент полностью эпителизированных ожоговых ран при использовании сравниваемых средств

Экспериментальная группа	25-й день наблюдений	30-й день наблюдений
Ожог без лечения – сухая стерильная повязка	18 %	25 %
Дермазин	55 %	85 %
Стелланин мазь 3 %	76 %	93 %

То есть закономерность, отмеченная выше, сохранилась и для такого критерия лечебной эффективности испытанных средств, как показатель полной эпителизации ожоговых ран:

Стелланин мазь 3 % > Дермазин > Контрольная группа.

Полученные результаты подтверждаются также данными гистологического исследования ожоговых ран. Через 2 суток после ожога у крыс всех групп наблюдался коагуляционный некроз эпидермиса, сосочкового и верхних частей ретикулярного слоев, а также большей части волосяных фолликулов и сальных желез. Некротизированная ткань окрашивалась гомогенно, клеточные границы были неразличимыми,



ядра отсутствовали. В верхних отделах ретикулярного слоя вокруг гомогенно окрашенных некротизированных фолликулов наблюдались отек и воспалительная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 14). В гиподерме воспалительная реакция выражалась в полнокровии, отеке и скоплении полиморфноядерных лейкоцитов.



**Рис. 14.** Ожог. 2-е сутки. Воспалительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, отек в ретикулярном слое кожи, гомогенно окрашенный некротизированный волосяной фолликул. Гематоксилин-эозин. Ув.  $20 \times 10$

Через 5 дней на месте ожога формировался плотный струп, включающий омертвевшую кожу, пронизанную кровью и лейкоцитами. Под струпом происходило развитие грануляционной ткани, состоящей из клеток гематогенного и гистиогенного происхождения. Это были лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты и макрофаги.

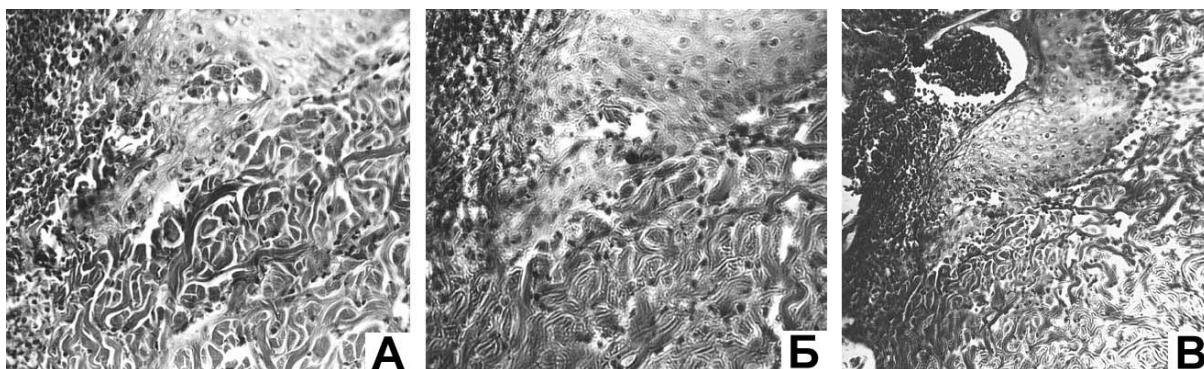
Через 7 дней в грануляционной ткани были видны тонкие коллагеновые волокна. На 10-й день количество клеточных элементов в грануляционной ткани уменьшалось и начинали преобладать волокнистые структуры.

На 5 день в группе животных, у которых применяли Стелланин мазь 3 %, под струпом начиналась регенерация эпидермиса, наползающего на грануляционную ткань (рис. 15А).

В группе крыс, у которых применяли Дермазин, начало регенерации эпидермиса отмечено позднее – через 8–10 дней (рис. 15Б).

В контрольной группе крыс без лечения начало регенерации эпидермиса начиналось еще позднее – через 12–15 дней (рис. 15В).

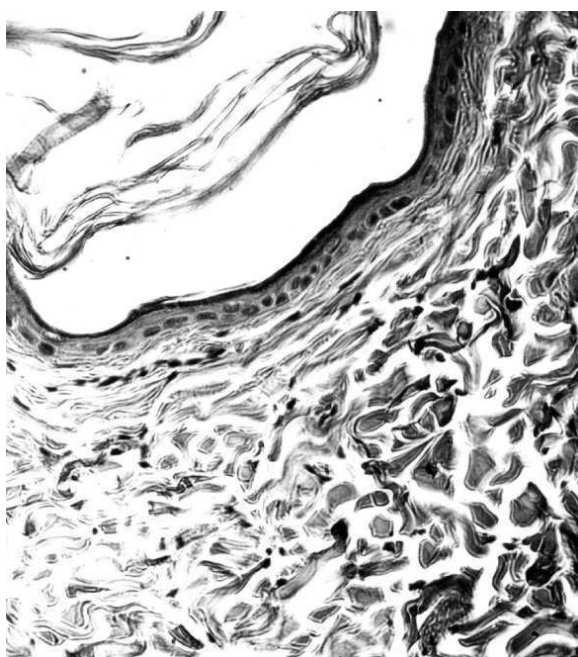
Регенерация эпидермиса происходила как с краев ожоговой поверхности, со стороны неизменной кожи, так и из наружных частей сохранившихся волосяных фолликулов.



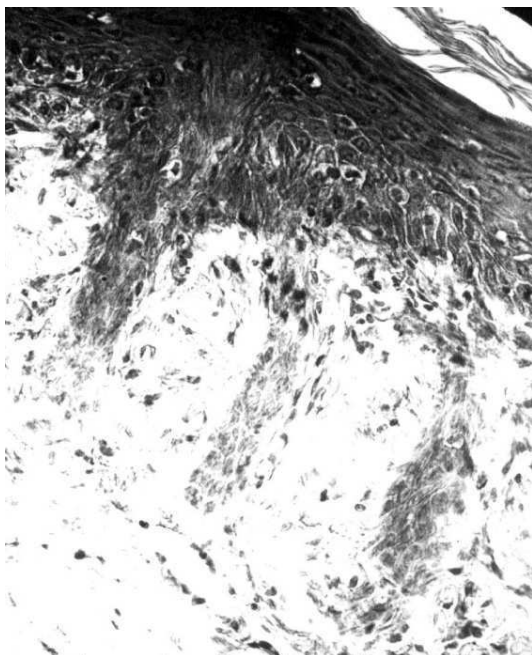
**Рис. 15.** Начало регенерации эпидермиса под струпом. А – Стелланин мазь 3% – 5 суток; Б – Дермазин – 8 суток; В – Ожог (без лечения) – 12 суток. Гематоксилин-эозин. Ув.  $40 \times 7$

На 15 день в группе животных, у которых применяли Стелланин мазь 3 %, происходила полная эпителизация поверхности ожога. Поверхность ожога у этих животных была покрыта тонким слоем эпидермиса (рис. 16).

Через 25 дней в группе животных, которых лечили Стелланином, эпидермис, покрывающий ожоговую поверхность, утолщался и состоял из нескольких рядов клеток; его базальная мембрана углублялась в подлежащую ткань и происходило начало формирования волосяных фолликулов (рис. 17).



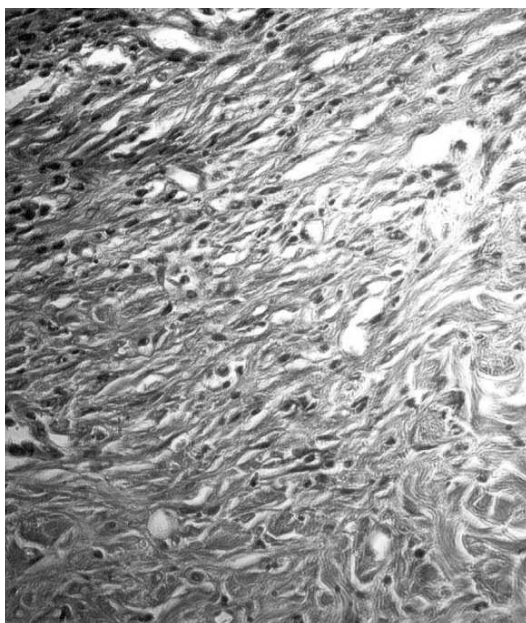
**Рис. 16.** Ожог. Стелланин мазь 3 % – 15 суток. Тонкий слой эпидермиса, покрывающий поверхность раны. Гематоксилин-эозин. Ув.  $40 \times 7$



**Рис. 17.** Ожог. Стелланин мазь 3 % – 25 суток. Утолщение регенерирующего эпидермиса, формирование волосяных фолликулов. Гематоксилин-эозин. Ув. 40 × 7

Эпителизация поверхности ожога у крыс, леченных Дермазином, происходила позднее – на 17–20 день. Поверхность ожога у животных без лечения эпителизировалась в эти сроки еще не полностью. Полная эпителизация наступала к 25–30 дню. Эпидермис у этих крыс был тонкий и состоял из 2–3 слоев клеток.

В контрольной группе животных, не получавших лечения, на 35–37 день на месте ожога виден рубец, состоящий из плотных коллагеновых соединительнотканых волокон (рис. 18).



**Рис. 18.** Ожог. 35 суток без лечения. Рубцовая ткань, состоящая из плотных соединительнотканых коллагеновых волокон. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 40 × 7



Таким образом, по данным гистологического исследования, применение препарата Стелланин мазь 3 % в условиях термического ожога степеней 3 «а» и «б» способствует более быстрой и полноценной эпителизации ожоговой поверхности, в то время как в условиях ожога без применения препарата на месте ожога образуется келоидный рубец и восстановление придатков кожи не происходит.

Данные морфологии подтверждаются визуально динамикой репарации ожоговой раны, которая представлена на фотографиях экспериментальных животных (рис. 19, 20), и свидетельствуют о высокой регенеративной активности препарата «Стелланин мазь для наружного применения 3 %».



**Рис. 19.** Ожог. Лечение Стелланином мазью 3% – 15-й день. Полная эпителизация ожоговой раны



**Рис. 20.** Ожог. Лечение Дермазином – 20-й день. Неполная эпителизация ожоговой раны

## **Регенерационная активность Стелланина мази 3 % при экспериментальной трансплантации кожного лоскута**

В исследовании была использована методика трансплантации ауто- и аллокожи во всю толщу [Вовк, 1970; Золтан, 1984; Филатов и др., 1960]. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах.

Пересадку кожи проводили под гексеналовым наркозом. У крыс выбривали участок кожи на спине размером 4 × 5 см. В центре выбритого участка с помощью глазных ножниц выкраивали кожный лоскут во всю толщину кожи размером 1 × 2 см. После гемостаза лоскут фиксировали на прежнем месте с помощью частых швов (аутопластика). Другой группе животных делали перекрестный трансплантат, т.е. лоскут кожи, полученный описанным методом у одного животного, пришивали другому животному и наоборот (аллопластика).

Наблюдения над животными проводили в течение 2-х недель. Контрольная группа животных оставалась без лечения. На кожу животных опытной группы наносили препарат Стелланин мазь 3 %. Регистрировали состояние кожного лоскута. Через 1 и 2 недели после операции проводили гистологическое исследование состояния трансплантируемого лоскута, для чего брали участки кожи спины крыс, включающие трансплантат. Объекты фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

В ходе экспериментов было отмечено, что в группах с аутопластикой отторжение лоскута в течение 2-х недель после операции в контрольной группе составило 57 % (рис. 21), а в группе животных, которым применяли препарат, – лишь 14 % (рис. 22). Т.е. применение препарата в значительной степени потенцировало приживление ауто трансплантата.

При аллопластике (пересадке кожи от одного животного другому, того же вида) в обеих группах крыс приживления трансплантата отмечено не было. Трансплантат через семь дней после операции приобретал вид твердого сухого струпа. Гистологически под трансплантатом наблюдалась воспалительная реакция со скоплением большого количества полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 23).





**Рис. 22.** Аутопластика. Крыса, леченная с применением препарата Стелланин мазь 3%. Полное приживление лоскута



**Рис. 21.** Аутопластика.  
Крыса без лечения



**Рис. 23.** Лечение с применением препарата Стелланин мазь 3%. 7 дней после операции. Начало эпителизации дефекта кожи спины крысы под аллотрансплантатом, ткань которого некротизирована. Регенерирующий эпидермис наползает на грануляционную ткань. Гематоксилин-эозин. Ув.  $20 \times 7$

Через 14 дней после операции в контрольной группе полной эпителизации дефекта кожи не наблюдалось. Созревание грануляционной ткани, образование фибробластов было замедлено, и эпителизация дефекта кожи через 14 дней только начиналась. Все слои трансплантата были бесструктурными и гомогенно окрашивались эозином в розоватый цвет. Дефект кожи под трансплантатом (ложе трансплантата) был заполнен грануляционной тканью, состоящей из клеток гематогенного происхождения и фибробластов. По краю дефекта кожи начиналась эпителизация, пласт эпидермиса напозал на грануляционную ткань.

В группе крыс, леченых с применением Стелланина мази 3 %, приживления трансплантата также не наблюдалось. Однако заживление дефекта кожи под трансплантатом происходило интенсивнее. Через 14 дней после операции наблюдалась полная эпителизация поверхности дефекта кожи под трансплантатом. В грануляционной ткани в это время наблюдалось, помимо большого количества фибробластов, появление волокнистых структур.

Регенерирующий эпидермис полностью покрывал дефект и образовывал значительные выросты в подлежащую грануляционную ткань, благоприятствующие быстрому заживлению и формированию типичных структур кожи (рис. 24).

Таким образом, необходимо отметить, что применение препарата Стелланин мазь 3 % не влияет на приживляемость пересаженных



лоскутов аллокожи, но способствует более быстрому заживлению раны.

**Рис. 24.** Лечение с применением препарата Стелланин мазь 3 %. 14 дней после операции. Регенерирующий эпидермис полностью покрывает грануляционную ткань. Гематоксилин-эозин. Ув. 20 × 7

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕЛЛАНИНА

### Клиническая активность мази Стелланин 3 % при местной терапии венозных трофических язв

Клинические исследования активности препарата Стелланин мазь 3 % при лечении венозных трофических язв были проведены в следующих клинических центрах:

- кафедра общей хирургии РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе хирургического стационара и поликлиники Городской клинической больницы № 13, г. Москва;
- Клиника хирургических болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета.

Исследование эффективности Стелланина мази 3 % проводили в сравнении с препаратом мазь Пантенол, широко применяемым в качестве средства для регенерации кожных покровов [Дворянкова и др., 2007]. Лечение Стелланином проводили в двух режимах: 1 и 2 раза в сутки (опытная группа). Пантенол применяли дважды в сутки (контрольная группа). Курс лечения для обоих препаратов составлял 14 суток.

Регенерационную эффективность препаратов оценивали по динамике изменения площади язвенной поверхности (в абсолютных величинах и процентах) и по скорости эпителизации язвенного дефекта с применением следующей формулы:

$$\Delta S = (S - S_n) \times 100\% / S \times t, \text{ где}$$

$\Delta$  – скорость эпителизации в сутки,

$S$  – площадь язвенного дефекта до начала лечения,

$S_n$  – площадь язвенного дефекта на 14 день лечения,

$t$  – длительность терапии (14 дней).

Динамика площади трофических язв в зависимости от сроков лечения у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 15.

Таблица 15. Динамика площади трофических язв у больных основной и контрольной групп (см<sup>2</sup>)

День лечения	Основная группа: Стелланин мазь		Контрольная группа: Пантенол мазь
	1 раз в сутки (34 пациента)	2 раза в сутки (34 пациента)	2 раза в сутки (32 пациента)
Исход	14,9±3,1	13,8±3,2	11,1±2,6
5 день	13,3±3,1	12,4±3,1	10,7±2,6
10 день	12,5±3,0	11,5±2,9	10,5±2,4
14 день	11,5±2,9	10,6±2,6	10,2±2,1

Площадь рубцевания за 14-дневный курс терапии рассчитывали в процентах индивидуально для каждого пациента. Результаты суммировали и определяли среднюю величину этого показателя для каждой исследуемой группы. По обобщенным данным, полученным в двух клинических центрах, в среднем площадь рубцевания трофических язв в группе пациентов, применявших Стелланин дважды в сутки, составила 27,4 %; один раз в сутки – 25,1 % и в контрольной группе пациентов, применявших Пантенол дважды в сутки, – 13,3 %.

Исследования также показали, что скорость эпителизации язвенного дефекта у пациентов опытной группы – Стелланин один или два раза в сутки – достоверно превышала этот параметр у пациентов контрольной группы – Пантенол, дважды в сутки (таблица 16).

Таблица 16. Скорость эпителизации язвенных дефектов у пациентов основной и контрольной групп

Скорость эпителизации (% в сутки)	Основная группа: Стелланин мазь		Контрольная группа: Пантенол мазь	
	1 раз в сутки (34 пациента)	2 раза в сутки (34 пациента)	2 раза в сутки (34 пациента)	2 раза в сутки (32 пациента)
		2,12±0,59*	1,65±0,45*	0,55±0,16

\*P < 0,05 в сравнении с контрольной группой



Таким образом, проведенные исследования однозначно свидетельствуют о наличии у препарата Стелланин мазь 3 % выраженной регенерационной фармакологической активности (рис. 25). Причем по таким показателям, как уменьшение площади язвенного дефекта и скорость его эпителизации, Стелланин оказался более эффективным, чем препарат сравнения Пантенол [Кательницкий и др., 2009].



**Рис. 25.** Больная В. 1950 г.р. Трофическая язва венозной этиологии. Лечение с применением препарата Стелланин мазь 3 %. Режим применения препарата – 2 раза в сутки. А – 05.02.2008; Б – 10.02.2008; В – 25.02.2008; Г – 29.02.2008

### **Стелланин в практике лечения ожогов**

Исследование было проведено на клинической базе межтерриториального ожогового центра Больницы скорой медицинской помощи № 2 г. Ростова-на-Дону. Целью исследования явилось изучение



эффективности применения мазей «Стелланин-ПЭГ 3 %» и «Стелланин 3 %» при лечении больных с ожоговыми ранами II–IIIАБ–IV степеней.

Лечение ожоговых ран препаратом Стелланин-ПЭГ мазь 3 % начинали в первую стадию раневого процесса (фаза экссудации) при наличии выраженной реакции воспаления и обильного отделяемого. После туалета ран препарат наносили на марлевую салфетку тонким слоем. перевязки проводили 1 раз в 1–3 дня.

Применение мази Стелланин-ПЭГ осуществляли либо с первого дня поступления больного в стационар, либо в случае отсутствия положительной динамики заживления ожоговой раны при применении традиционно используемых препаратов местного действия, таких как мазь левомеколь, антисептические растворы (1 % раствор йодопирона, раствор хлоргексидина, раствор фурацилина).

Необходимо отметить, что использование мази Стелланин-ПЭГ при лечении ожогов IIIА степени приводило к быстрой эвакуации из раны гнойного отделяемого, что обусловлено высоким осмотическим потенциалом препарата. Применение мази Стелланин-ПЭГ также способствовало уменьшению отечности, купированию перифокального воспаления, после чего начиналась активная краевая и островковая эпителизация.

После перехода ожоговой раны в третью фазу раневого процесса (фазу регенерации), при отсутствии гнойного отделяемого, значительном снижении серозного отделяемого и при активной эпителизации производили смену препарата Стелланин-ПЭГ на Стелланин.

В ходе лечения больных препаратами Стелланин было отмечено значительное сокращение сроков эпителизации ожогов IIIА степени. Самостоятельное восстановление целостности кожного покрова у пострадавших, лечение которых включало мази Стелланин-ПЭГ и Стелланин, происходило на 14,8 сутки (таблица 17), т.е. полная эпителизация происходила в среднем более чем на 4 суток (на 23 %) быстрее, чем при применении традиционно используемых препаратов местного действия (рис. 26, 27).

Таблица 17. Сроки эпителизации ран при пограничных ожогах IIIA степени

Возраст пациентов	Применяемый препарат			
	Стелланин-ПЭГ + Стелланин		Левомеколь + антисептические растворы	Левомеколь
До 50 лет	14,1±4,0 дней	14,8±4,9	18–20 дней	19,1±1,6
Более 50 лет	15,9±5,0 дней		20–23 дня	



**Рис. 26.** Больной Ц. 1945 г.р. Ожог пламенем IIIA степени, 45 % тела. Лечение с применением препаратов Стелланин-ПЭГ мазь 3 % и Стелланин мазь 3 %



**Рис. 27.** Больной К. 1971 г.р. Ожог пламенем IIIA степени. Лечение с применением препаратов Стелланин-ПЭГ мазь 3 % и Стелланин мазь 3 %

Оценка клинических результатов применения мази Стелланин-ПЭГ при подготовке глубоких ожогов IIIБ–IV степени к операции по аутодермопластике показала эффективность препарата, особенно в случаях вяло очищающихся ран. Применение препаратов Стелланин в ходе подготовки пациента к аутодермопластике при незначительных по площади (до 0,5 % от общей площади поверхности тела), либо при мозаичных ожогах IIIБ степени (что суммарно составило 40 % случаев в исследовании) приводило к быстрому уменьшению ран в размерах, их очищению и активной эпителизации. Отмечено также уменьшение объема необходимого оперативного вмешательства, т.к. мозаичные ожоги IIIБ степени эпителизировались полностью с помощью консервативного лечения препаратом Стелланин-ПЭГ.

Необходимо также отметить, что препараты Стелланина показали высокую терапевтическую эффективность при таком отягчающем лечение сопутствующем заболевании, как сахарный диабет.

Подводя итог данного исследования, необходимо отметить, что препараты Стелланин-ПЭГ мазь 3 % и Стелланин мазь 3 % наиболее эффективны:

- при лечении ожогов II–IIIА степени;
- при лечении мозаичных ожогов IIIБ степени;
- при подготовке пациентов к операции по аутодермопластике

в случае ожогов IIIБ–IV степени.

Использование мази Стелланин-ПЭГ целесообразно в первую фазу раневого процесса, т.к. препарат обладает значительным противовоспалительным эффектом и способствует скорейшей эвакуации гнойного отделяемого из раны за счет очень высокого осмотического потенциала. Назначение препарата Стелланин на гидрофобной основе целесообразно при переходе раневого процесса в третью фазу активной регенерации.

Таким образом, по сравнению с традиционно используемыми препаратами, применение Стелланиновых мазей в среднем на 23 % ускоряло наступление полной эпителизации ожоговой раны, а в ряде случаев снижался объем необходимого оперативного вмешательства.

## **Применение мази Стелланин-ПЭГ при терапии острых гнойных заболеваний кожи и мягких тканей**

Были проведены клинические исследования терапевтической активности препарата Стелланин-ПЭГ мазь 3 % у пациентов с острыми гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей (абсцесс, флегмона, нагноившаяся гематома, осложненная трофическая язва, посттравматическая гнойная рана, карбункул, мастит, нагноившаяся киста копчика, гнойный бурсит, гнойный гидраденит, нагноившаяся атерома и др.). Исследования проводились в следующих клинических центрах:

- Институт хирургии им. А.В. Вишневского, отделение гнойной хирургии и лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций (г. Москва);
- кафедра общей хирургии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова на базе отделения гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» (г. Москва);
- кафедра общей хирургии РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе хирургического стационара и поликлиники Городской клинической больницы № 13 (г. Москва).

Препарат Стелланин-ПЭГ мазь 3 % применяли 1 или 2 раза в сутки (I и II подгруппы основной группы соответственно). В качестве препарата сравнения использовали мазь Бетадин дважды в сутки (контрольная группа). Лечение обоими препаратами проводили в течение 10 суток.

Клиническую регенерационную эффективность исследуемых препаратов оценивали по изменению размеров раны. Результаты исследований представлены в таблице 18 и свидетельствуют о том, что к 10 дню лечения размеры ран уменьшились у пациентов I подгруппы основной группы на 34,3 %, у пациентов II подгруппы основной группы на 40,0 %, а у пациентов контрольной группы, применявших Бетадин, только на 23,7 %.



Таблица 18. Размеры ран у больных основной и контрольной групп  
(% к исходным значениям)

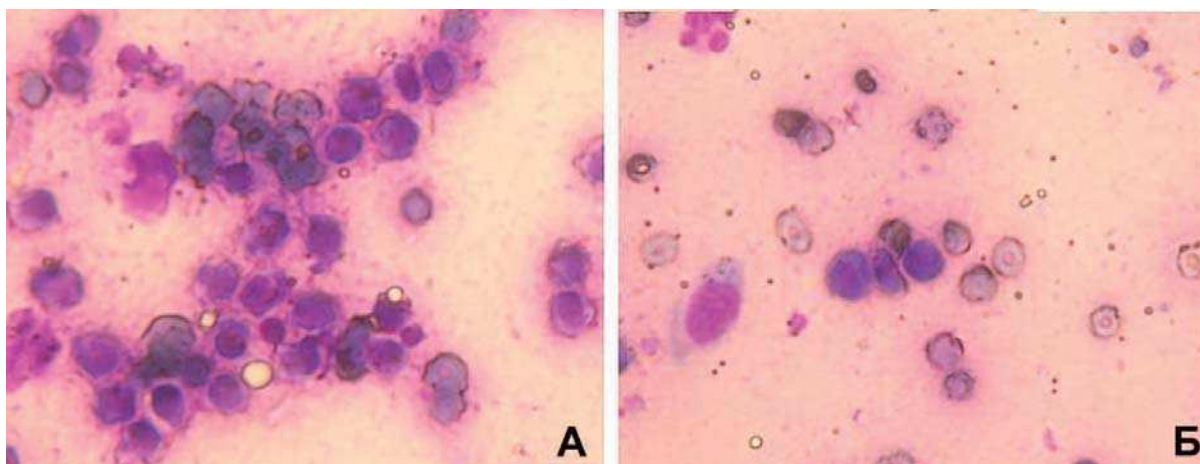
День лечения	Основная группа: Стелланин-ПЭГ		Контрольная группа: Бетадин мазь
	Подгруппа I (1 раз в сутки) 30 пациентов	Подгруппа II (2 раза в сутки) 30 пациентов	(2 раза в сутки) 30 пациентов
Начало	100,0	100,0	100,0
5 день	86,7	76,8	83,2
10 день	65,7	60,0	76,3

Отмеченное выше сходство таких фармакологических свойств Стелланина-ПЭГ и Бетадина, как высокий осмотический потенциал и выраженное противомикробное действие, должно было определять и одинаковый уровень активности обоих сравниваемых препаратов при лечении гнойных заболеваний кожи и мягких тканей. Однако более высокая клиническая эффективность Стелланина-ПЭГ прямо свидетельствует о наличии в спектре действия этого лекарственного средства дополнительных регенерационных свойств, определяющих успех его применения в клинике [Родоман и др., 2008].

Опыт дальнейшего клинического применения мази Стелланин-ПЭГ убедительно подтвердил высокую эффективность препарата при лечении гнойных ран различной локализации и генеза [Блатун и др., 2012б], в том числе при таком тяжелом заболевании, как синдром диабетической стопы [Блатун и др., 2012а].

Широкое применение препарат Стелланин-ПЭГ получил в отделении хирургии Центральной городской больницы им. Семашко г. Ростова-на-Дону, на базе которого расположена кафедра общей хирургии Ростовского государственного медуниверситета [Чернов и др., 2012]. Проводимое лечение больных с обширными гнойными ранами различного происхождения показало, что в сравнении с мазью Левомеколь препарат Стелланин-ПЭГ обладает значительно более выраженной терапевтической активностью (рис. 28). Так, при лечении гнойных ран мазью Стелланин-ПЭГ уже на пятые сутки с момента начала терапии в мазках, полученных как из области дна,





**Рис. 28.** Цитологическая картина из области дна раны. Десятые сутки лечения. А – Левомеколь. Умеренная клеточность, нейтрофилы, лимфоциты, одиночные макрофаги, фибробласты отсутствуют, кокки, эритроциты; Б – Стелланин-ПЭГ. Клеточность мазка низкая. Регенераторный тип цитограммы. Микроорганизмы практически отсутствуют. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. 400

так и из краев раны наблюдалось выраженное снижение клеточности мазков с  $283 \pm 5$  до  $78 \pm 2$  клеток в поле зрения. Количество нейтрофилов снижалось, преобладали лимфоциты, макрофаги, было отмечено появление миофибробластов, что свидетельствует о наступлении фазы регенерации. Присутствие эндотелия капилляров в отдельных мазках может служить признаком начала процессов репарации и восстановления кровообращения в ране.

В то же время при лечении мазью Левомеколь подобные изменения в цитограмме были отмечены только на десятые сутки, что является показателем отставания процессов репаративной регенерации при применении этого препарата.

Таким образом, на основании опыта применения препарата Стелланин-ПЭГ можно сделать вывод о том, что использование этой мази в местном лечении гнойных ран ускоряет процессы некролиза, очищения раны. Выраженный антибактериальный эффект Стелланина приводит к более быстрому снижению микробной обсеменённости раны и, как следствие, к снижению воспаления, антигенного раздражения. Кроме того, мазь Стелланин-ПЭГ проявляет выраженные регенерационные свойства. В целом действие препарата выра-

жается в уменьшении количества случаев септических осложнений, сокращении сроков заживления гнойных ран и пребывания больных в стационаре на 2 койко-дня, что составляет более 12 % в сравнении с мазью Левомеколь.

## **КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СТЕЛЛАНИНА**

### **Влияние мази Стелланин-ПЭГ на клеточные и внутриклеточные процессы репаративной регенерации в ране**

Изучение влияния препарата «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» на структурно-функциональное состояние клеток раны было проведено в лаборатории электронной микроскопии отдела патологической анатомии института хирургии им. А.В. Вишневского (г. Москва) [Чекмарева и др., 2012]. Было проведено сравнительное морфологическое – свето-микроскопическое и электронно-микроскопическое – исследование образцов ткани гнойных ран больных, находящихся на лечении в отделении ран и раневой инфекции института. Исследования проводили в течение терапии больных мазью Стелланин-ПЭГ в сравнении с препаратом сравнения – мазью Бетадин.

До лечения гистологическая картина была типичной для гнойной вяло заживающей раны. Поверхность ран была густо инфильтрирована лейкоцитами. Среди клеточного детрита определялись микробы, многие из которых по ультраструктурным признакам сохраняли жизнеспособность (рис. 29).

Грануляционная ткань была отечной. Отмечались значительные гемодинамические расстройства – просветы сосудов были резко расширены, заполнены эритроцитами, стенки утолщены. Часто в такой вяло гранулирующей ране отмечали плазматические клетки.

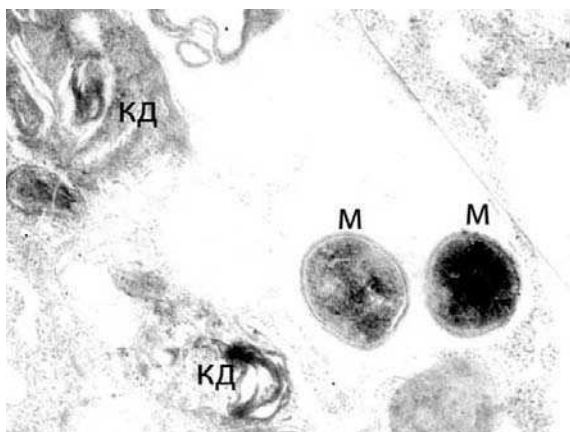
Повышенная проницаемость сосудистой стенки приводила к плазматическому пропитыванию экстравазального пространства и развитию отека ткани. В связи с местным расширением сосудов воз-

никал стаз клеток крови с характерным краевым стоянием лейкоцитов (маргинация) и выход их из кровеносного русла (рис. 30–31).

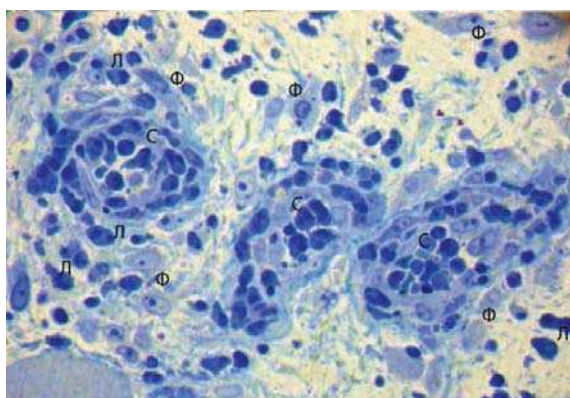
В зоне воспаления замедлялся кровоток и усиливалась сосудистая проницаемость. В эндотелиальных клетках происходил ряд изменений: изменялся цитоскелет клеток и межклеточные контакты, повреждался эндотелий с лизисом и отслойкой или происходила отслойка эндотелия без лизиса.

При электронно-микроскопическом исследовании были зафиксированы стадии диапедеза лейкоцитов через сосудистую стенку (рис. 32).

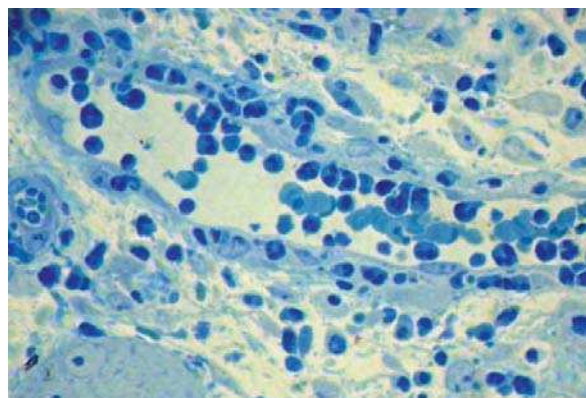
После прикрепления к эндотелию нейтрофилы выпускали цитоплазматический отросток в межэндотелиальное пространство и выходили в экстравазальное пространство. Лейкоциты, особенно нейтрофилы, могут повреждать эндотелиальные клетки, а повреждение



**Рис. 29.** Микробные тела среди клеточного детрита. М – микробные тела, Кд – клеточный детрит. Ув. 16 500

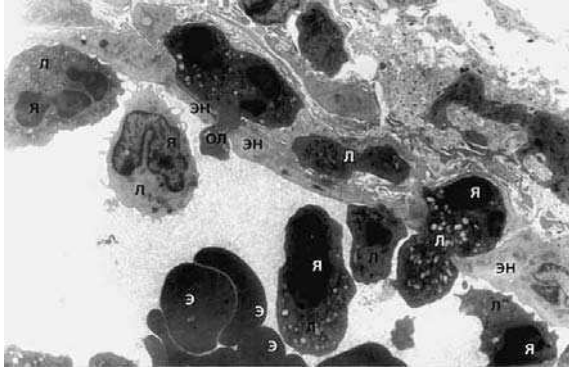


**Рис. 30.** Фрагмент ткани раны до лечения. Тромбоз сосудов (С), отек межклеточного вещества и инфильтрация лейкоцитами (Л). Ф – фибробласты Ув. 400



**Рис. 31.** Фрагмент раны до лечения. Крупный сосуд грануляционной ткани с выраженным краевым стоянием лейкоцитов. Ув. 400





**Рис. 32.** Диапедез лейкоцитов через сосудистую стенку. ЭН – эндотелиоцит, Л – лейкоцит, Я – ядро, Э – эритроцит. Ув. 6500

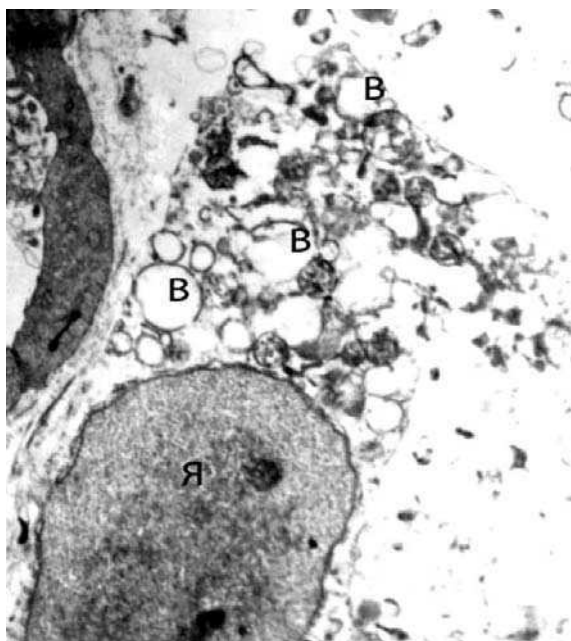
эндотелия дает возможность лейкоцитам быстро выходить из сосуда в ткань. Базальный слой сосудов был значительно увеличен за счет плазматического пропитывания.

При электронно-микроскопическом исследовании фрагментов ткани из ран были найдены нейтрофильные полиморфно-ядерные лейкоциты с большим количеством специфических гранул в цитоплазме, но фагоцитарная активность клеток не была выражена.

В ранах были обнаружены также многоядерные гигантские клетки. Эти клетки встречаются при хронических воспалительных процессах и представляют собой симпласты, содержащие несколько ядер. Известно, что многоядерные гигантские клетки происходят от слияния мононуклеарных фагоцитов и обладают высокой метаболической активностью [Kreipe et al., 1988].

В грануляционной ткани раны имелось небольшое количество фибробластов с выраженными дистрофическими изменениями (рис. 33). В основном это были клетки с крупными ядрами, каналцы их гранулярной цитоплазматической сети и комплекс Гольджи были вакуолизированы, в цитоплазме определялись зоны просветления (лизиса). Плазмолемма была частично нарушена.

Таким образом, до начала терапии в ране отмечались клеточные элементы, характерные как для первой, так и для второй фазы раневого процесса. Формировалась неполноценная грануляционная ткань, бедная фибробластами и волокнами, с выраженным отеком межтучного вещества, инфильтрованная нейтрофилами. В ранах затягивалась нейтрофильная фаза, не происходило своевременной замены нейтрофилов макрофагами и тормозился фибропластический

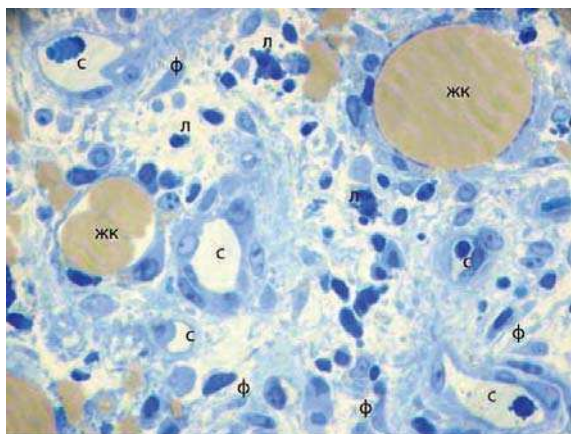


**Рис. 33.** Дистрофически измененный фибробласт до лечения ран. Я – ядро, В – вакуоль. Ув. 15 000

процесс. Фагоцитоз не был выражен. Все это указывало на наличие вялотекущего хронического воспалительного процесса.

**1 сутки терапии.** Уже на первые сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ отмечали положительную динамику в процессе заживления ран. В области дна раны проницаемость сосудов грануляционной ткани снизилась, что привело к снижению инфильтрации ткани нейтрофильными лейкоцитами (рис. 34).

Отмеченные нейтрофильные лейкоциты проявляли функциональную активность, на что указывало наличие цитоплазматических выростов, лизосом в цитоплазме, фагосом (рис. 35). В то же время на первые сутки лечения Бетадином в ранах основными клеточными

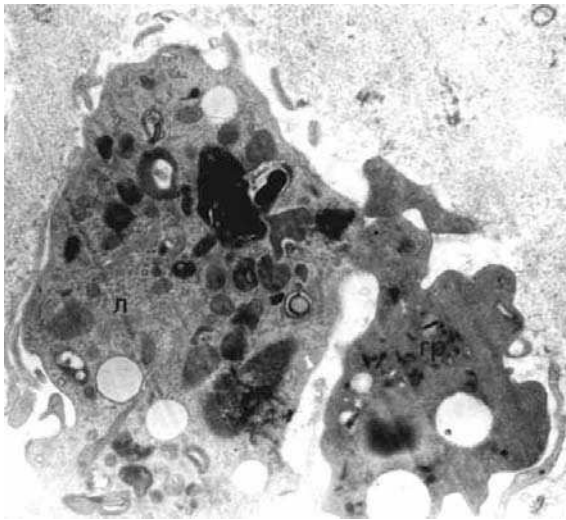


**Рис. 34.** Фрагмент грануляционной ткани на 1 сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ. Сосуды (С) грануляционной ткани. Уменьшение инфильтрации ткани нейтрофильными лейкоцитами (Л). Локализация фибробластов (Ф) около сосудов. ЖК – жировая клетка. Ув. 400

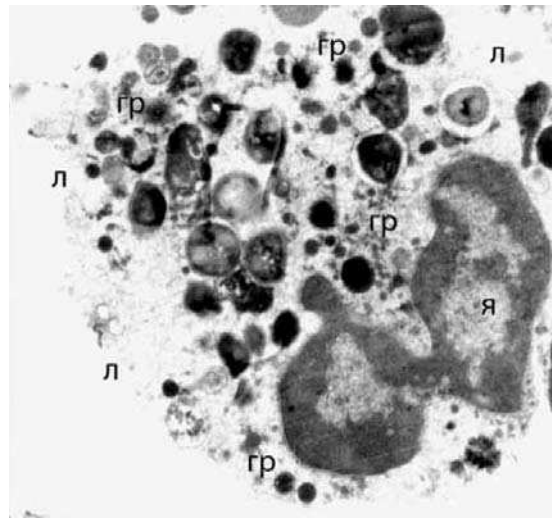


элементами были нейтрофильные лейкоциты, многие из которых находились в состоянии деструкции (рис. 36).

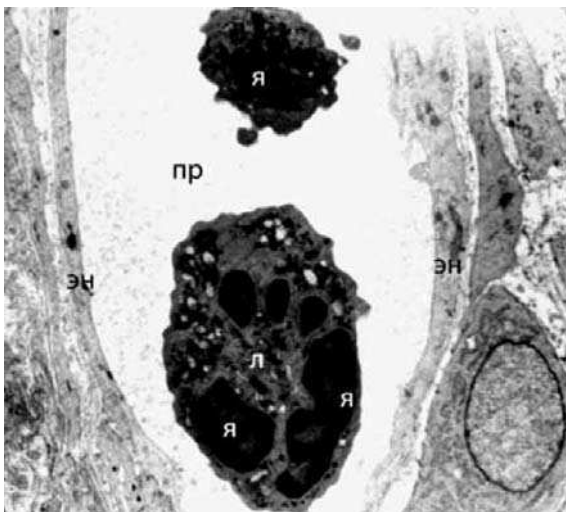
Электронно-микроскопические исследования показали, что при применении Стелланина-ПЭГ стенки сосудов были без патологических изменений. Контакты между эндотелиоцитами были сохранены. В просвете сосуда отмечали лейкоциты, краевого стояния клеток отмечено не было (рис. 37).



**Рис. 35.** Стелланин-ПЭГ (1 сутки терапии). Функционально активный нейтрофильный лейкоцит. Л – лейкоцит; ГР – гранулы



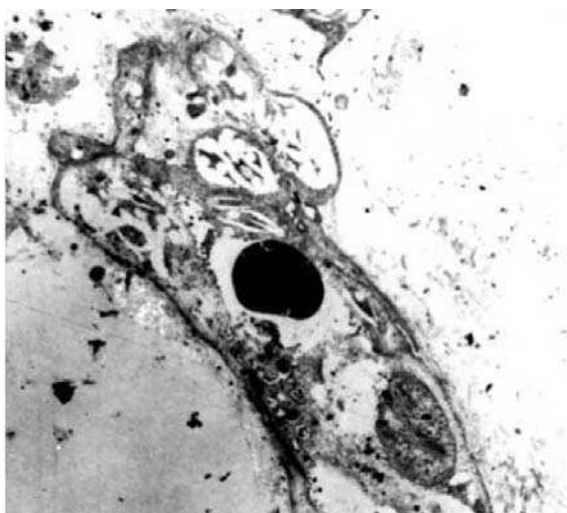
**Рис. 36.** Бетадин (1 сутки терапии). Деструктивно измененный нейтрофильный лейкоцит. Я – ядро; ГР – специфические гранулы; Л – участки лизиса цитоплазматической мембраны. Ув. 10000



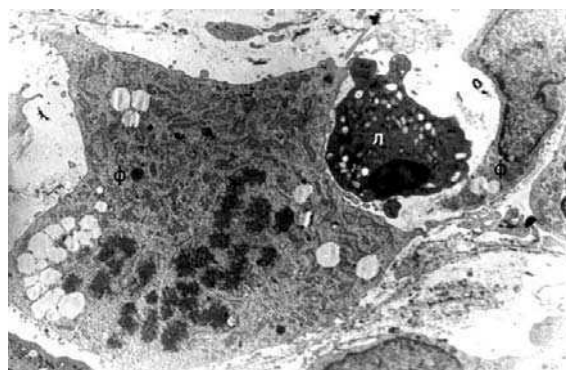
**Рис. 37.** Стелланин-ПЭГ (1 сутки терапии). Сосуд грануляционной ткани. ЭН – эндотелиоцит; ПР – просвет сосуда; Л – лейкоцит; Я – ядро. Ув. 6 000

Напротив, при применении Бетадина в ранах наблюдались выраженные микроциркуляторные расстройства: просветы микрососудов расширены, сладж эритроцитов, повышена проницаемость стенок сосудов. Многие сосуды находились в состоянии деструкции (рис. 38).

На первые сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ торможения пролиферации фибробластов не происходило – в грануляционной ткани находили фибробласты в состоянии митоза (рис. 39). Митохондрии в таких клетках мелкие, с электронноплотным матриксом, большим количеством крист; гранулярная цитоплазматическая сеть представлена короткими узкими фрагментами. Форма и внутреннее строение митохондрий в значительной мере определяются их функциональным состоянием.



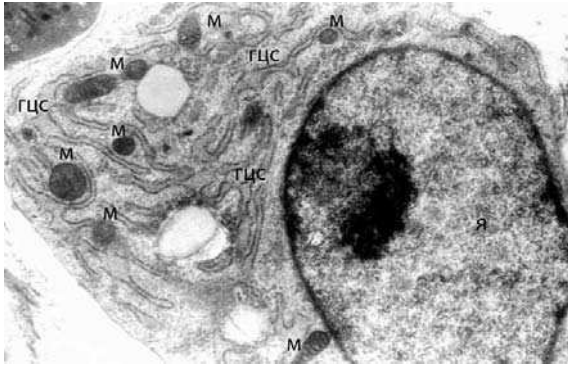
**Рис. 38.** Бетадин (1 сутки терапии). Сосуд в состоянии деструкции



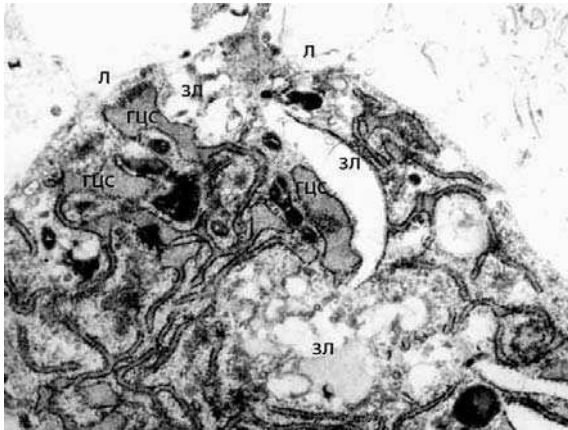
**Рис. 39.** Фибробласт в состоянии митоза. Ф – фибробласт; Л – лейкоцит. Ув. 6 000

Увеличение количества крист митохондрий является свидетельством возрастающих функциональных потребностей клетки.

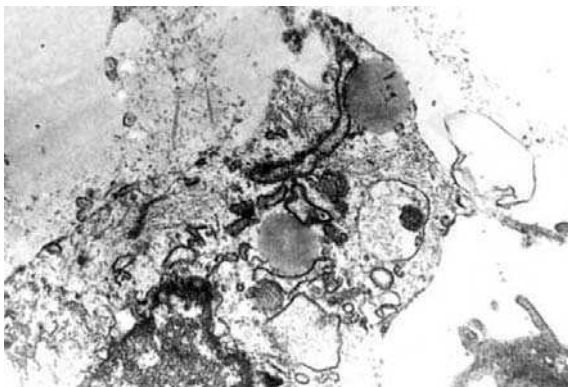
В первые сутки применения Бетадина единичные фибробласты находились в состоянии деструкции, выраженной в разной степени – от незначительных изменений до некроза (рис. 40–42). При незначительных изменениях клеточные органеллы – митохондрии, гранулярная цитоплазматическая сеть были гипертрофированы. В цитоплазме определяли зоны лизиса. Целостность цитоплазматической мембраны местами была нарушена. В ядре необратимо изме-



**Рис. 40.** Молодой фибробласт на первые сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ. Я – ядро; ГЦС – гранулярная цитоплазматическая сеть; М – митохондрии с плотно упакованными кристами. Ув. 25 000



**Рис. 41.** Фрагмент фибробласта в состоянии деструкции. Л – участки лизированной цитоплазматической мембраны; ГЦС – участки расширенной гранулярной цитоплазматической сети; ЗЛ – зоны лизиса цитоплазмы. Ув. 15 000



**Рис. 42.** Некроз фибробласта. Ув. 8 000

ненных фибробластов происходит мелкогранулярное рассеивание хроматина, четкие контуры ядерной мембраны исчезают. Цитоплазма просветлена, митохондрии набухшие, каналцы гранулярной цитоплазматической сети расширены и фрагментированы. Исчезновение клеточной мембраны приводит к выбросу цитоплазматического содержимого в окружающее пространство.

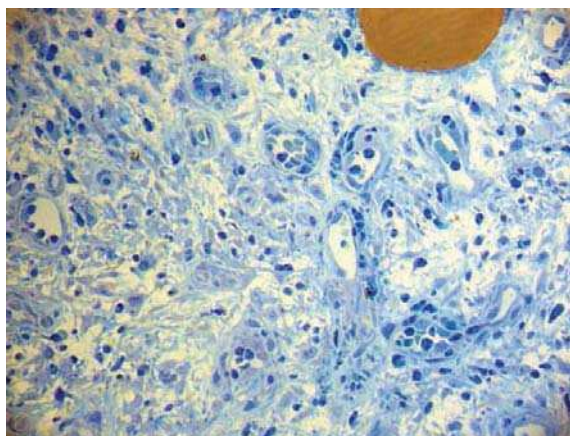
Таким образом, на первые сутки лечения вяло заживающей гнойной раны мазью Стелланин-ПЭГ отмечали уменьшение инфильтрации ткани нейтрофильными лейкоцитами, появление в ране функционально активных макрофагов. Эффективное очищение ран от детрита, восстановление кровообращения создают условия, необ-



ходимые для течения фибропластических процессов в ране. Появляются фибробласты в состоянии митоза и молодые клетки с высоким уровнем обменных процессов.

В то же время, на первые сутки лечения Бетадином в ранах сохранялись выраженные воспалительные и микроциркуляторные изменения. Обилие клеточного детрита способствует пролонгированию процесса воспаления в ране.

**3 сутки терапии.** На третьи сутки терапии Стелланином-ПЭГ в области дна раны формировалась грануляционная ткань с большим количеством сосудов и фибробластов. Отек ткани практически отсутствовал (рис. 43).



**Рис. 43.** Фрагмент грануляционной ткани на 3 сутки лечения Стелланином-ПЭГ. Ув. 200

Количество макрофагов превышало количество лейкоцитов в поле зрения препарата. Произошла замена нейтрофильного пула в очаге мононуклеарными фагоцитами, процесс заживления вступил в фазу репарации. Макрофаги продолжают выполнять свою основную функцию – очищение ран от клеточного детрита. На поверхности клеток находили большое количество длинных цитоплазматических выростов, которые участвуют в захвате фрагментов разрушенных клеток.

На третьи сутки лечения Бетадином на поверхности раны отмечали большое количество эритроцитов и фибрина. В отличие от действия Стелланина-ПЭГ при применении Бетадина в верхних слоях грануляционной ткани сохранялось значительное количество лейкоцитов. Макрофагов было в 2 раза меньше, чем лейкоцитов. Как лейкоциты, так и макрофаги были в активном состоянии.

При лечении Стелланином-ПЭГ основными клеточными элементами грануляционной ткани становятся фибробласты. Находилили молодые, способные к пролиферации фибробласты, с крупным ядром и несколькими ядрышками, что указывало на активное состояние клетки (рис. 44). Гранулярная цитоплазматическая сеть не обильная, просветы не расширены, митохондрий немного, ориентация крист сохранена. Среди тонких фибрилл коллагена находились фибробласты, способные к синтезу коллагена. Цитоплазма таких клеток была заполнена гранулярной цитоплазматической сетью с расширенным просветом. Увеличение в размерах митохондрий и просветление матрикса указывает на высокий уровень функциональной активности клетки, на превышение уровня расхода энергии над уровнем синтеза. Расширение просвета канальцев гранулярной цитоплазматической сети также указывает на высокую функциональную активность фибробластов.

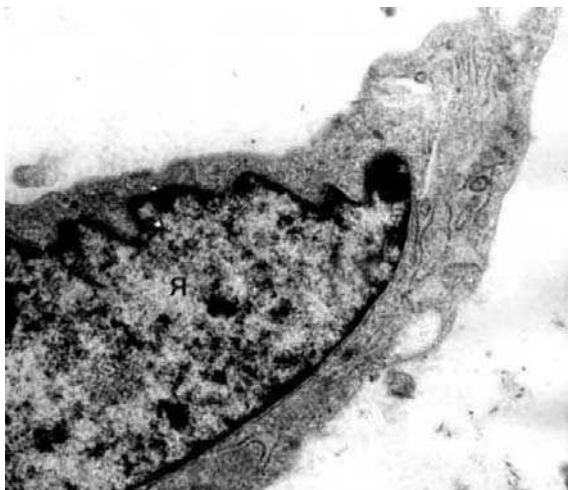


**Рис. 44.** Функционально активные фибробласты, третьи сутки лечения Стелланином-ПЭГ. Ф – фибробласт; ГЦС – гранулярная цитоплазматическая сеть; Я – ядро. Ув. 10 000

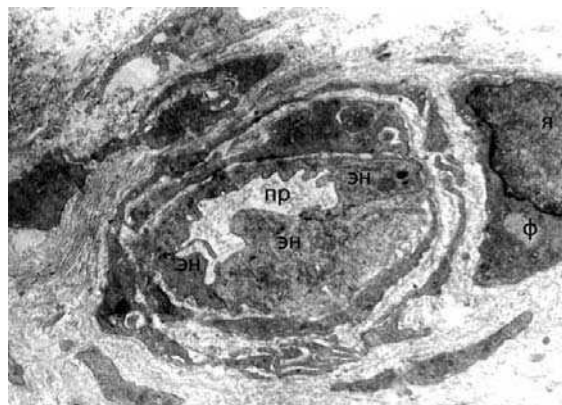
При применении Бетадина количество фибробластов также увеличилось. Однако больше было молодых клеток (рис. 45), а коллагенобластов – зрелых, активно синтезирующих коллаген фибробластов – было значительно меньше.

Новообразованные сосуды отмечались на третьи сутки терапии Стелланином-ПЭГ как в области дна раны, так и ближе к поверхности. Капилляры имели типичное строение (рис. 46). Контакты между эндотелиоцитами были плотные, митохондрии мелкие с электронно-плотным матриксом. Фибробласты располагались вокруг сосудов.





**Рис. 45.** Молодой фибробласт на третьей сутки лечения Бетадином. Я – ядро фибробласта. Ув. 12 000

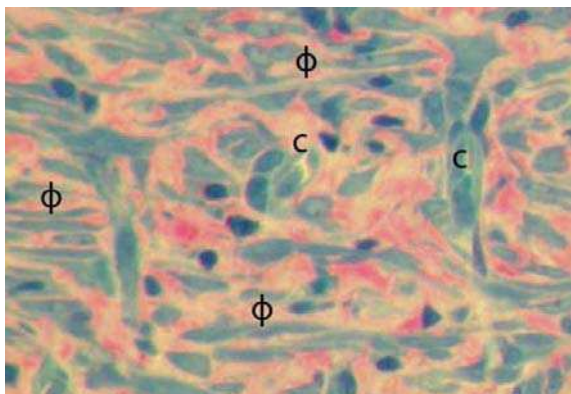


**Рис. 46.** Капилляр грануляционной ткани на 3 сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ. ПР – просвет капилляра; ЭН – эндотелиоцит; Я – ядро; Ф – фибробласт. Ув. 10 000

Таким образом, на третьей сутки лечения Стелланином-ПЭГ в ранах произошла замена нейтрофильного пула в очаге мононуклеарными фагоцитами, и процесс заживления ран вступил в фазу репарации. Количество лейкоцитов с начала лечения Селланином-ПЭГ уменьшилось в 3 раза. Активность фагоцитов возросла. Раневые дефекты заполнились грануляционной тканью, богатой сосудами и фибробластами. Фибробласты находились в различном функциональном состоянии – молодые, способные к делению клетки, и зрелые, синтезирующие коллаген клетки.

В то же время на третьей сутки лечения Бетадином признаки воспаления еще сохранялись, на что указывает значительное превышение количества лейкоцитов в ране над макрофагами. Увеличение количества и появление функционально активных фибробластов, а также некоторое увеличение количества сосудов в ране указывают на заполнение раневого дефекта развивающейся грануляционной тканью.

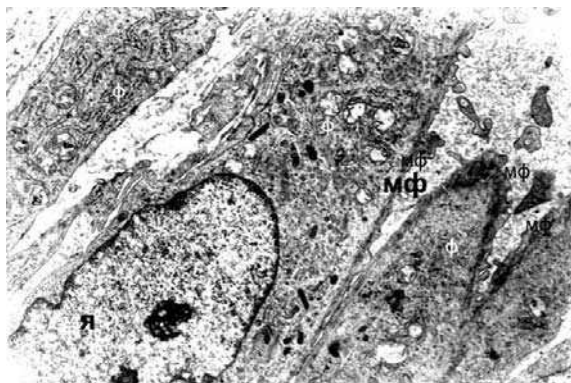
**5 сутки терапии.** На пятые сутки применения препарата Стелланин-ПЭГ раневые дефекты были заполнены зрелой грануляционной тканью (рис. 47). Количество фибробластов продолжает увеличиваться по сравнению с предыдущим сроком исследования. Между фибробластами находятся коллагеновые фибриллы и волок-



**Рис. 47.** Фрагмент грануляционной ткани на 5 сутки лечения Стелланином-ПЭГ. Ф – фибробласты; С – сосуды. Ув. 800

на. В грануляционной ткани, кроме фибробластов, обнаруживались макрофаги, их количество снижается. В грануляционной ткани отмечали формирующиеся сосудистые петли, направленные перпендикулярно к раневой поверхности.

Зрелость грануляционной ткани повышалась от поверхности ко дну раны. В области дна раны было больше волокнистых элементов, чем клеточных. Сосудов среднего калибра было несколько больше, чем мелких капилляров.



**Рис. 48.** Миофибробласты грануляционной ткани. МФ – микрофиламенты; Я – ядро. Ув. 10 000

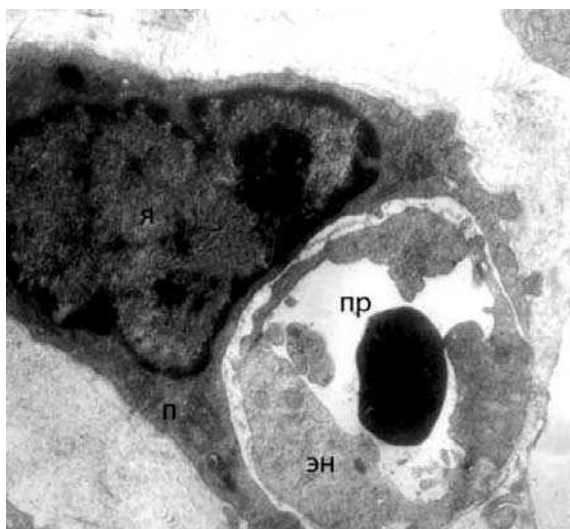
Было отмечено наличие миофибробластов (рис. 48). Gabbiani et al. [1971] описали эти клетки как атипичные фибробласты грануляционной ткани, участвующие в контракции раны. Ультраструктура миофибробластов характеризуется наличием длинных отростков, ориентированных пучков микрофиламентов в цитоплазме под плазмолеммой. Между пучками встречаются электронноплотные участки, напоминающие аналогичные структуры гладких мышечных клеток.

Таким образом, на 5 сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ дефекты были заполнены зрелой грануляционной тканью, степень зре-

лости которой повышалась от поверхности раны ко дну. В ране появляются миофибробласты, ответственные за контракцию раны.

В то же время на пятый день терапии Бетадином морфологическая картина раны соответствовала лишь третьему дню лечения Стелланином-ПЭГ. На поверхности раны отмечали скопления лейкоцитов, инфильтрация грануляционной ткани была незначительной. Количество лейкоцитов снижалось по сравнению с третьими сутками лечения ран. Количество макрофагов продолжало увеличиваться, но оставалось меньше количества лейкоцитов.

Количество фибробластов в ране увеличивалось. Преобладали фибробласты с умеренной продукцией коллагена. Было довольно много и молодых фибробластов, способных к пролиферации. Вазкуляризация раны улучшается: увеличивалось количество сосудов. Появлялись мелкие новообразованные капилляры, окруженные перипитами и их отростками (рис. 49).

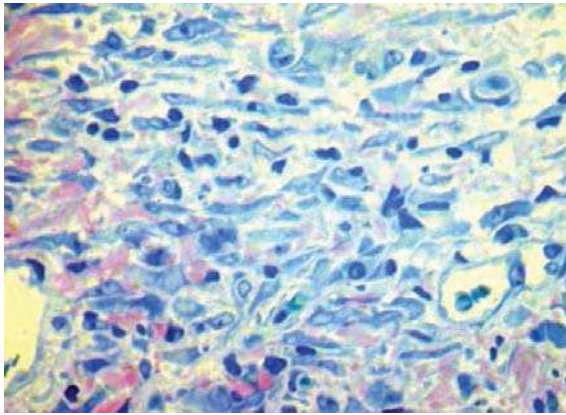


**Рис. 49.** Капилляр грануляционной ткани на пятый день лечения Бетадином. П – перипит; Я – ядро перипита; ЭН – эндотелиоцит; ПР – просвет капилляра с эритроцитом. Ув. 12 000

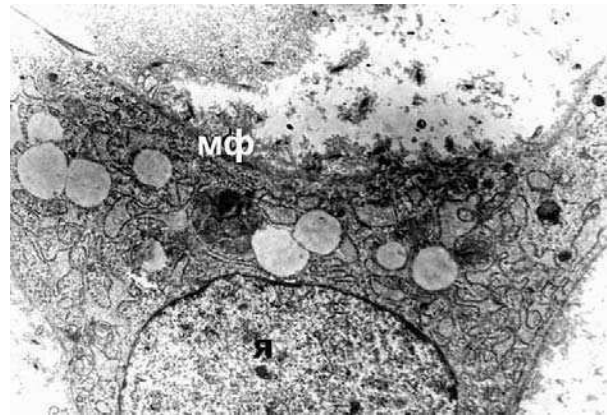
Таким образом, только на пятые сутки лечения Бетадином раневой процесс переходит во II фазу – фазу регенерации. Раневой дефект заполнен развивающейся грануляционной тканью, на что указывает достаточно значительное количество молодых фибробластов, способных к пролиферации.



**8 сутки терапии.** На восьмые сутки терапии Стелланином-ПЭГ раневые дефекты были заполнены зрелой грануляционной тканью (рис. 50). На поверхности сохранялся тонкий слой наложений фибрина с незначительным количеством нейтрофильных лейкоцитов. С уменьшением признаков воспаления уменьшалось и количество макрофагов. В подлежащей ткани имелось большое количество волокнистых структур, состоящих из тонких коллагеновых волокон. В зрелой грануляционной ткани было много фибробластов крупных размеров с четкой ориентацией относительно поверхности раны (рис. 51).



**Рис. 50.** Фрагмент грануляционной ткани на 8 сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ. Ув. 400



**Рис. 51.** Миофибробласт на восьмые сутки лечения ран Стелланином-ПЭГ. Я – ядро; МФ – микрофиламенты. Ув. 10 000

По мере созревания уменьшалась потребность грануляционной ткани в активном поступлении питательных веществ, вследствие чего новообразованные капилляры редуцировались. В грануляционной ткани сосуды находились среди волокон коллагена и фибробластов. Количество фибробластов продолжало увеличиваться.

В ране, так же как и в предыдущем сроке исследования, были обнаружены миофибробласты. В цитоплазме клеток присутствовали характерные микрофиламенты.

Таким образом, на восьмые сутки лечения ран препаратом Стелланин-ПЭГ дефекты были заполнены зрелой грануляционной тканью с большим количеством волокнистого материала и характер-

ной ориентацией фибробластов. Редукция сосудов указывает на зрелость грануляционной ткани.

При терапии раневого дефекта Бетадином на восьмые сутки отмечено отставание процессов регенеративной репарации от лечения Стелланином-ПЭГ. На поверхности ран было отмечено небольшое количество лейкоцитов, клеточный детрит отсутствовал, инфильтрации грануляционной ткани отмечено не было. Количество макрофагов практически соответствовало количеству лейкоцитов. Раневой дефект был заполнен созревающей грануляционной тканью с большим количеством функционально активных фибробластов. На этом сроке лечения ориентации фибробластов параллельно поверхности раны отмечено еще не было.

Количество сосудов в грануляционной ткани увеличивалось по сравнению с предыдущим сроком исследования. В основном это были капилляры, но встречались и сосуды среднего калибра.

В верхних слоях грануляционной ткани отмечались незначительные признаки воспаления.

Обобщение результатов морфологических исследований позволяет сделать вывод о том, что препарат «Стелланин-ПЭГ мазь для наружного применения 3 %» стимулирует процессы регенерации раневого дефекта более интенсивно, чем мазь Бетадин. Уже с первых суток лечения Стелланином-ПЭГ функциональная активность фагоцитов повышается, что является необходимым условием для эффективного очищения ран. В то же время при лечении Бетадином воспалительная реакция и инфильтрация ткани нейтрофильными лейкоцитами сохраняется на первые-вторые сутки лечения. На третьи сутки лечения Стелланином-ПЭГ в ранах происходит замена нейтрофильного пула в очаге мононуклеарными фагоцитами, и процесс заживления ран вступает в фазу репарации. А при лечении Бетадином количество макрофагов незначительно превышает количество лейкоцитов лишь на восьмые сутки лечения.

Новообразованные сосуды отмечались уже на третьи сутки терапии Стелланином-ПЭГ, а на пятые сутки дефекты были заполнены зрелой грануляционной тканью, степень зрелости которой повыша-



лась от поверхности раны ко дну. В ране отмечены миофибробласты, ответственные за контракцию раны.

При лечении же ран Бетадином регенерационный эффект выражен слабее, а созревание грануляционной ткани происходит позже. Более длительная воспалительная стадия приводит и к более позднему созреванию грануляционной ткани. Лишь на восьмые сутки исследования созревающая грануляционная ткань заполняла раневой дефект.

### **Роль органической части молекулы Стелланина в реализации регенерационного действия**

Исследование фармакокинетики 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида показало, что в организме уже через 15 мин. после его введения препарат представлен в виде своего метаболита – 1,3-диэтилбензимидазолия йодида (монойодида), который диссоциирует на анион йодида и катион 1,3-диэтилбензимидазолия [Двадненко и др., 2012].

Для выяснения роли органической части молекулы Стелланина (катиона 1,3-диэтилбензимидазолия) в реализации регенерационной активности препарата были проведены дополнительные исследования мазей Бетадин и Стелланин-ПЭГ в сравнении с мазевой композицией на полиэтиленоксидной основе, содержащей в качестве активного вещества 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид. Данная субстанция отличается от Стелланина отсутствием в ее составе активного йода. Концентрация в мазевой композиции 1,3-диэтилбензимидазолия монойодида составляет 1,5%, что обеспечивает такое же содержание катиона 1,3-диэтилбензимидазолия, как и в мази Стелланин-ПЭГ 3 %.

Исследование было проведено на белых крысах-самцах. Животные были разделены на 4 группы по 15 особей. У животных всех групп вызывали ожог по методу, описанному Шалимовым и др. [1989]. Перед нанесением ожога шерсть на спине животных тщательно выстригали на участке 20 × 20 мм, после чего прикладывали на 5 секунд медную пластину размером 10 × 10 мм, нагреваемую никелевой спиралью, что приводило к развитию ожога III степени.

Через 24 часа после нанесения ожога, ежедневно, один раз в сутки животным на ожоговую рану наносили следующие препараты: группа 2 – мазь Бетадин (активная субстанция – повидонйод); группа 3 – мазь, содержащая 1,5 % 1,3-диэтилбензимидазолия монойодида; группа 4 – мазь Стелланин-ПЭГ 3 %. Крысы 1-ой (контрольной) группы лечению не подвергались.

Отмечали сроки отторжения струпа. На 12-е сутки (после отторжения струпов у всех животных 4-ой группы) по пять животных из каждой группы усыпляли и брали поврежденные участки кожи с захватом неповрежденной ткани. Гистологический материал обрабатывали по стандартной методике. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. У оставшихся животных отмечали сроки полного отторжения струпа с соблюдением соответствующего режима терапии.

Скорость отторжения ожогового струпа свидетельствует о том, что по данному показателю активность сравниваемых средств была следующей: Стелланин-ПЭГ мазь 3 % > Бетадин = Мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид > Контрольная группа (таблица 19).

Таблица 19. Сроки отторжения струпа на ожоговой ране (сутки)

	Контроль	Повидон-йод (Бетадин мазь)	1,3-диэтилбензимидазолия монойодида, введенный в мазевую основу	1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланин- ПЭГ мазь 3 %)
Отторжение струпа (сутки)	16,6±0,5	13,4±0,9	13,3±1,3	11,0±1,0
Достоверность отличий от контроля	–	P<0,05	P<0,05	P<0,05

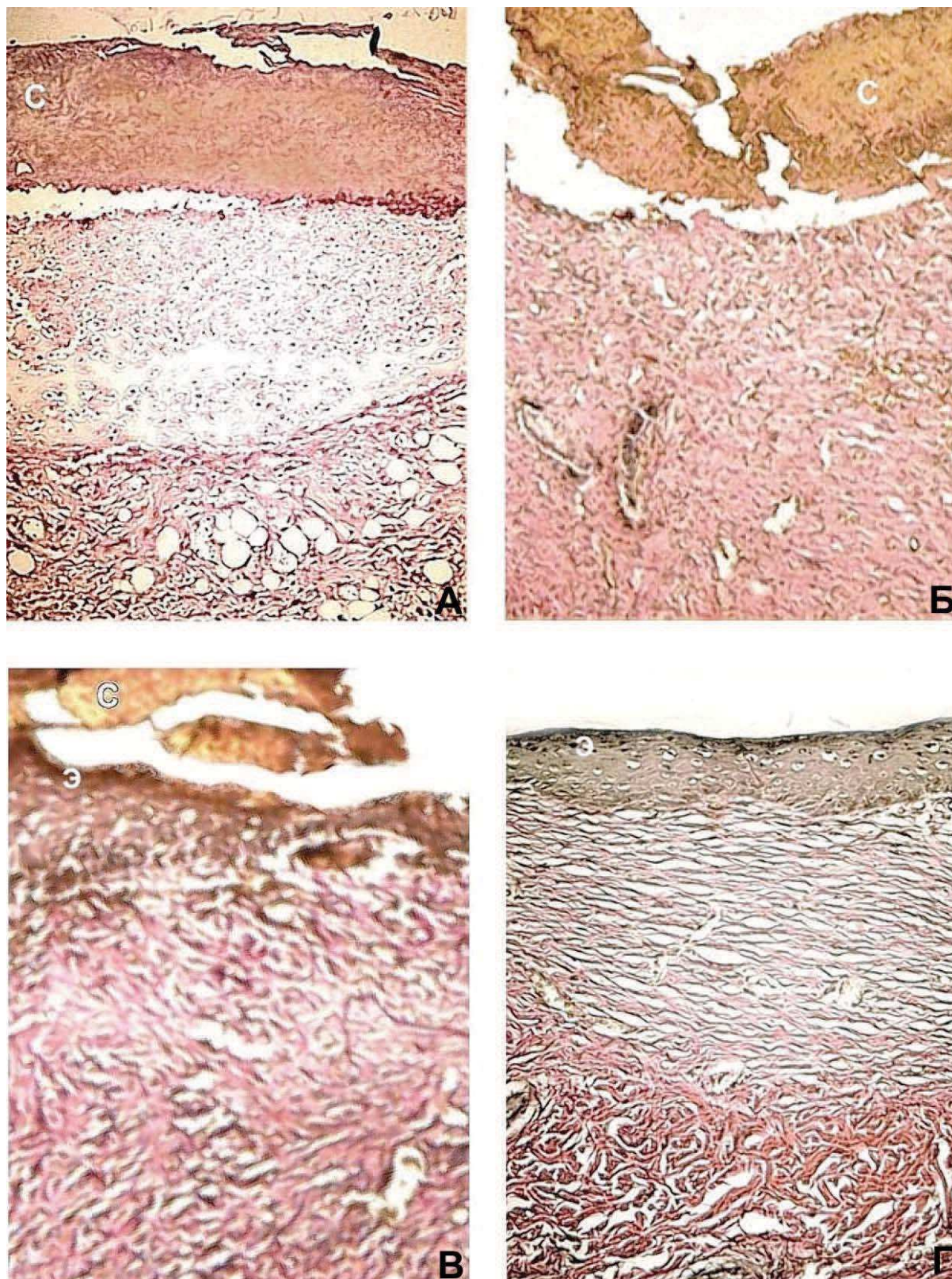
Проведенные гистологические исследования показали, что у животных контрольной группы на 12-е сутки после нанесения ожога начинается процесс эпителизации мест повреждений. На месте дефекта располагается струп, ограниченный с боковых сторон регенерирующим эпителием. Центральная часть раневого канала заполнена грануляционной тканью (рис. 52А).

У животных 2 и 3 групп (Бетадин и мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид, соответственно) на 12-е сутки состояние раневых дефектов имеет сходную гистологическую картину. Эпителизация полностью еще не завершена. Струп местами спаян с коагулированными пиронинофильными фрагментами прилежащих коллагеновых волокон. Раневой канал заполнен созревающей рубцовой тканью (рис. 52Б, В).

У животных 4-ой группы (Стелланин-ПЭГ мазь 3 %) в те же сроки место повреждения характеризуется отсутствием струпа, наличием развитого утолщенного эпидермиса и зрелой рубцовой ткани (рис. 52Г). То есть при применении Стелланина заживление ожоговой раны к 12-м суткам заканчивается рубцеванием. В последующем отмечена реорганизация рубца.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что метаболит Стелланина – 1,3-диэтилбензимидазолия монойодид, заведомо не обладающий противомикробной активностью (см. стр. 23–25), тем не менее, проявляет регенерационную активность, сопоставимую с действием такого широко применяемого при местном лечении ран препарата, как Бетадин. Данный факт однозначно свидетельствует о прямой активации катионом 1,3-диэтилбензимидазолия процессов репаративной регенерации в ране. При этом сочетание антимикробного действия активного йода с регенерационной активностью органической части молекулы обеспечивает столь высокую эффективность препаратов Стелланина при местной терапии раневых дефектов.





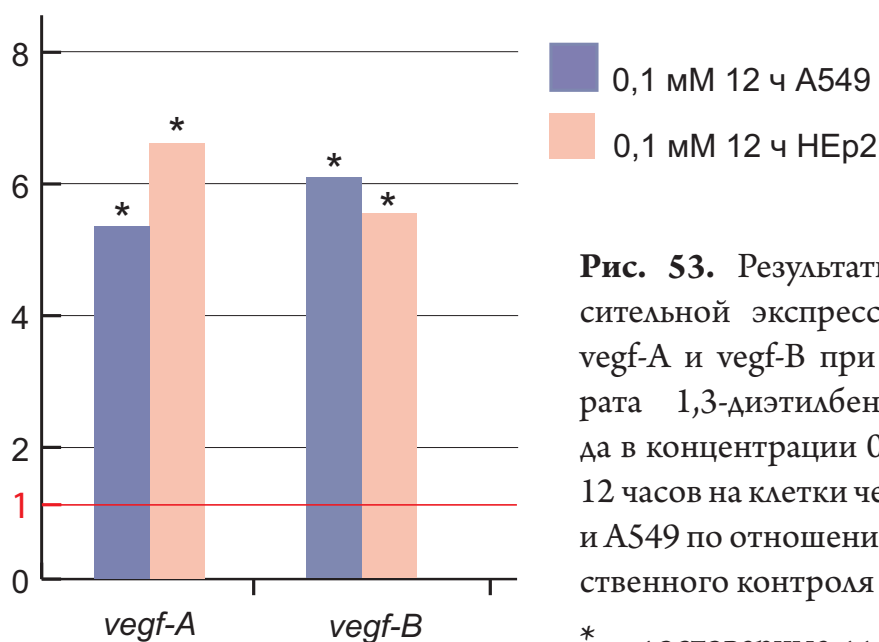
**Рис. 52.** Процесс регенерации в ране: 12 сутки после ожога. А – Контроль (без лечения); Б – Мазь Бетадин; В – Мазь, содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия моноиодид 1,5 %; Г – Мазь Стелланин-ПЭГ 3 %; С – струп; Э – эпидермис

## Молекулярные эффекты в действии Стелланина

Влияние Стелланина, а точнее его метаболита – 1,3-диэтилбензимидазолия йодида, который, собственно, преимущественно и присутствует в ране после применения препарата, – на отдельные субклеточные структуры и экспрессию некоторых генетических локусов было проведено в подразделениях Южного научного центра РАН [Двадненко и др., 2012].

Для исследования использовали две клеточные линии человека: HEp-2 и A549. Изучение степени экспрессии генов осуществляли с помощью метода Real-Time.

Исследования показали, что при обработке клеток исследуемым препаратом в концентрации 0,1 мМ при экспозиции 12 часов наблюдалось 5–7-кратное статистически достоверное увеличение экспрессии двух генетических локусов сосудистых эндотелиальных факторов – роста *vegf-A* и *vegf-B* – одновременно в двух клеточных линиях – A549 и HEp-2 (рис. 53).



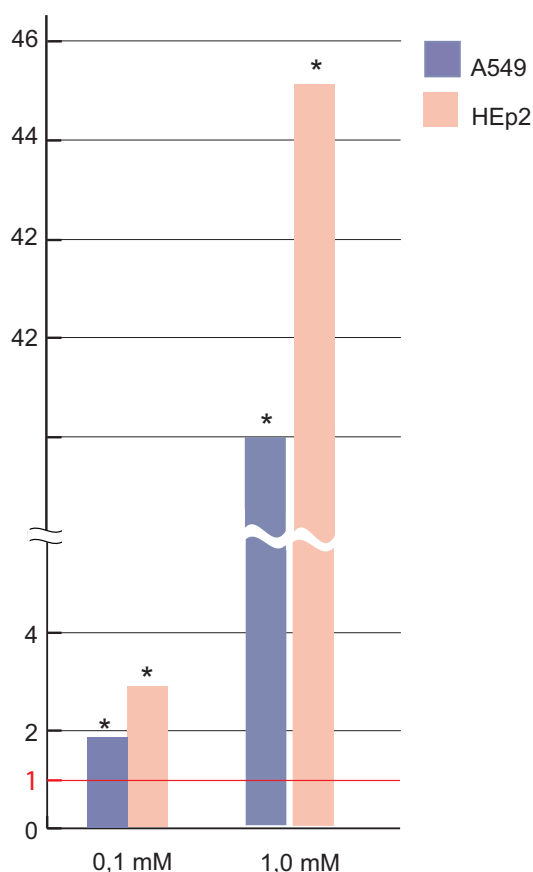
**Рис. 53.** Результаты измерения относительной экспрессии генных локусов *vegf-A* и *vegf-B* при воздействии препарата 1,3-диэтилбензимидазолия йодида в концентрации 0,1 мМ и экспозиции 12 часов на клетки человека линий HEp-2 и A549 по отношению к показателям собственного контроля

\* – достоверные для двух культур отличия от контроля при  $P \leq 0,05$



Сосудистые эндотелиальные факторы роста (vegf-A и vegf-B) являются сигнальными белками, секретируемыми клетками. Они стимулируют рост новых кровеносных сосудов и представляют собой часть системы, которая восстанавливает кислородную доставку к тканям в тех случаях, когда кровообращение недостаточно. Функция vegf заключается в образовании новых кровеносных сосудов после повреждений, мышечной нагрузки и в обход заблокированных сосудов (коллатеральное кровообращение). Полученные данные, свидетельствующие об активации экспрессии эндотелиальных факторов роста, хорошо согласуются с выявленным ранее эффектом препарата, заключающимся в стимуляции ангиогенеза в клинике (см. стр. 55, 65, 66).

Ведущую роль в понимании причин высокой регенерационной эффективности Стелланина имеют результаты исследований его влияния на функциональную активность и морфологию энергетических центров клеток – митохондрий. Была изучена экспрессия митохондриального локуса *h<sub>v</sub>2* клеток культур A549 и HEp-2 при воздействии на них 1,3-диэтилбензимидазолия йодида (рис. 54).



**Рис. 54.** Результаты измерения относительной экспрессии митохондриального генного локуса *h<sub>v</sub>2* при воздействии препарата 1,3-диэтилбензимидазолия йодида в концентрации 0,1 мМ и 1,0 мМ при экспозиции 12 часов на клетки человека линий HEp-2 и A549 по отношению к показателям собственного контроля

\* – достоверные для двух культур отличия от контроля при  $P \leq 0,05$

Исследования показали, что при обработке клеток исследуемым препаратом в концентрации 0,1 мМ наблюдалось статистически достоверное увеличение экспрессии митохондриальной ДНК одновременно в двух клеточных линиях (увеличение в 1,9 раза в культуре клеток А549 и в 2,2 раза в культуре клеток НЕР-2).

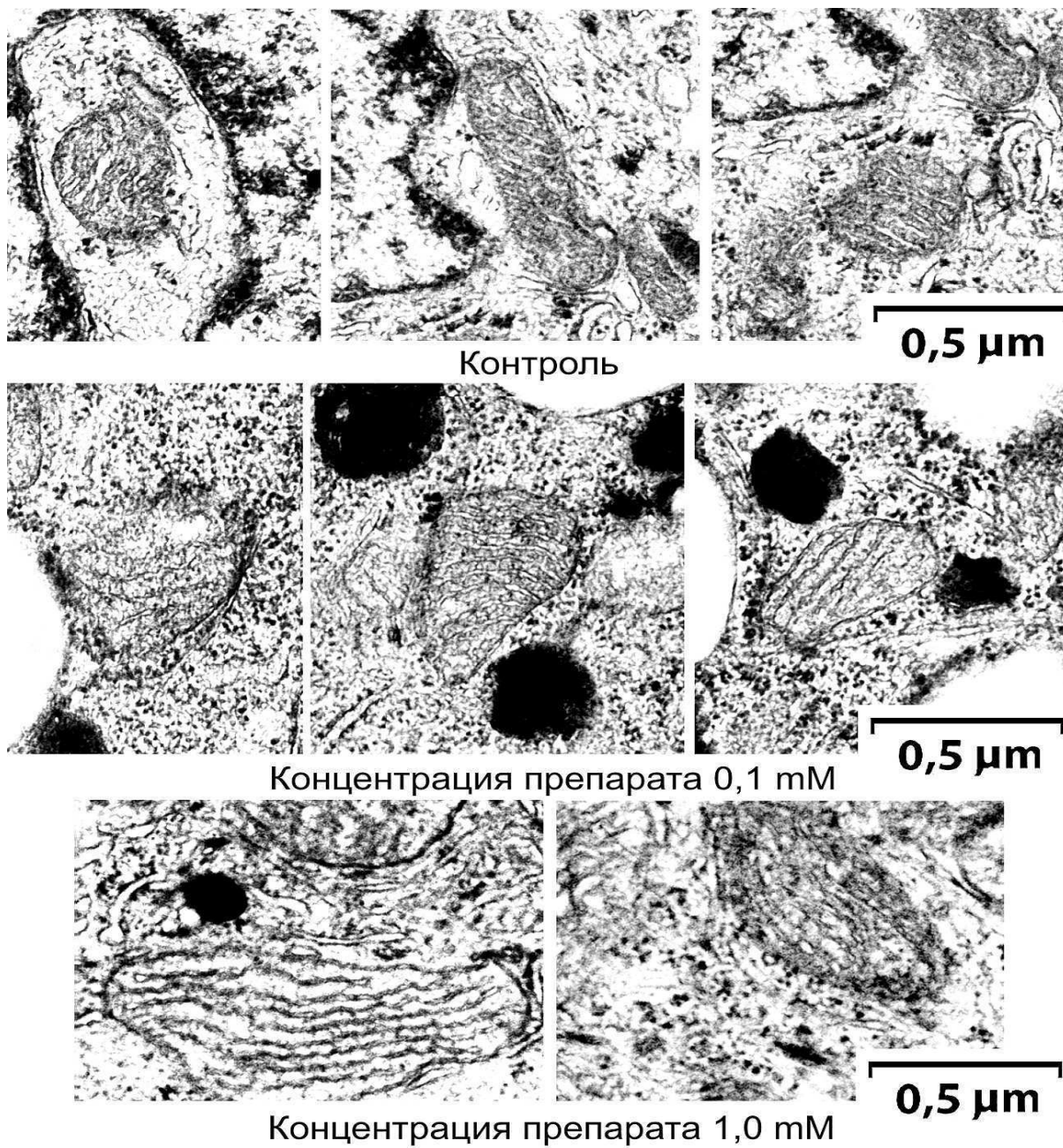
При десятикратном увеличении концентрации 1,3-диэтилбензимидазолия йодида до 1,0 мМ было выявлено многократное усиление экспрессии митохондриальной ДНК (локуса «*h<sub>v</sub>2*») одновременно в обеих клеточных линиях (увеличение в 39,4 раза в культуре клеток А549 и в 45,8 раза – в НЕР-2).

Электронно-микроскопическое исследование воздействия на митохондрии 1,3-диэтилбензимидазолия йодида проводили при 12-часовой экспозиции клеток культуры с препаратом при его концентрациях 0,1 и 1,0 мМоль/л в сравнении с контролем.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что 1,3-диэтилбензимидазолия йодид потенцирует дозозависимое увеличение размеров митохондрий клеток (рис. 55). Площадь, занимаемая митохондриями, статистически достоверно увеличивалась в 2–6 раз.

Кроме того, было отмечено увеличение числа крист и уплотнение митохондриального матрикса [Двадненко и др., 2011].

Полученные данные однозначно свидетельствуют об усилении функциональной активности митохондрий клеток, что проявляется как в усилении экспрессии митохондриальной ДНК, так и в увеличении размеров этих органелл. Активация митохондрий в свою очередь приводит к повышению энергетического баланса клеток, а следовательно и к росту их функциональной активности, что и обеспечивает высокий регенеративный потенциал тканей при применении Стеллаиновых препаратов.



**Рис. 55.** Митохондрии клеток при действии 1,3 -диэтилбензимидазолия йодида.  
Ув. 23 500



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщение представленных в настоящей работе данных прямо свидетельствует о высокой фармакологической активности лекарственных препаратов Стелланина, содержащих 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид в качестве активного начала. Показана высокая эффективность мазевых форм Стелланина при лечении раневых дефектов различной этиологии (гнойные раны, ожоги, другие воспалительные и инфекционные заболевания кожи и мягких тканей). Причем по терапевтической активности препараты Стелланина не уступают, а зачастую и превосходят наиболее эффективные лекарственные средства, имеющиеся в настоящее время на вооружении практической медицины. Теоретически обоснованный состав вспомогательных веществ мазей Стелланина позволяет использовать эти препараты при лечении раневого процесса на всем его протяжении: как в фазе воспаления, так и в фазе регенерации. Тем не менее ведущая роль в терапии принадлежит, несомненно, активной субстанции мазей – трийодиду 1,3-диэтилбензимидазолия. Многосторонние исследования убедительно показали, что эта субстанция объединяет в спектре своей активности целый ряд выраженных фармакологических эффектов.

В первую очередь необходимо отметить широчайший спектр противомикробного действия Стелланина. В результате доклинических и клинических исследований было доказано, что к препаратам 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида была чувствительна как бактериальная, так и грибковая патогенная микрофлора. Причем Стелланин проявлял высокую антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также к аэробным и анаэробным микроорганизмам. Показано также отсутствие развития резистентности у микроорганизмов к действию препаратов стелланинового ряда. Дополнительные исследования показали, что обнаруженные антимикробные свойства 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида обусловлены наличием в составе препарата активного йода. Активный йод связан в молекуле Стелланина очень



прочно, высвобождается из молекулы препарата весьма медленно, что обуславливает, с одной стороны, пролонгированность антимикробного действия препарата, а с другой стороны, обеспечивает его очень низкую токсичность. Высвобождаясь из молекулы 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, активный йод взаимодействует с биополимерными молекулами микроорганизмов, что приводит к потере их функциональных и структурных свойств. Так, при действии препаратов Стелланина показано, что они в первую очередь разрушают такую мембранную органеллу бактерий, как жгутик, лишая микроорганизм подвижности, а при пролонгации действия приводят к глубокой деградаци и элиминации клетки микроорганизма.

Вторым важнейшим компонентом спектра фармакологической активности Стелланина является его выраженное противовоспалительное действие. Экспериментально и клинически показано, что противовоспалительный эффект препарата развивается практически сразу после его применения и обусловлен влиянием на биосинтез модуляторов воспаления – простагландинов. Исследования показали, что при действии Стелланина в первую очередь осуществляется ингибирование активности в ране фосфолипазы A<sub>2</sub>, под воздействием которой происходит разрушение мембранных фосфолипидов с высвобождением арахидоновой кислоты. Кроме того, препарат ингибирует активность также и следующего фермента в каскаде синтеза простагландинов – циклооксигеназы-2, – использующего арахидоновую кислоту в качестве субстрата. Таким образом, Стелланин ингибирует ферменты биосинтеза простагландинов, купируя индуцируемую последними воспалительную реакцию пораженных тканей. Причем доказано, что собственно антипростагландиновое, а следовательно противовоспалительное действие Стелланина обусловлено активностью только катиона 1,3-диэтилбензимидазолия. Активный йод в реализации данного эффекта препарата не участвует.

Наличие у 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида выраженных противомикробных свойств, а также способность этого препарата оказывать противовоспалительное действие во многом определяют наличие регенеративного потенциала у препаратов Стелланина.

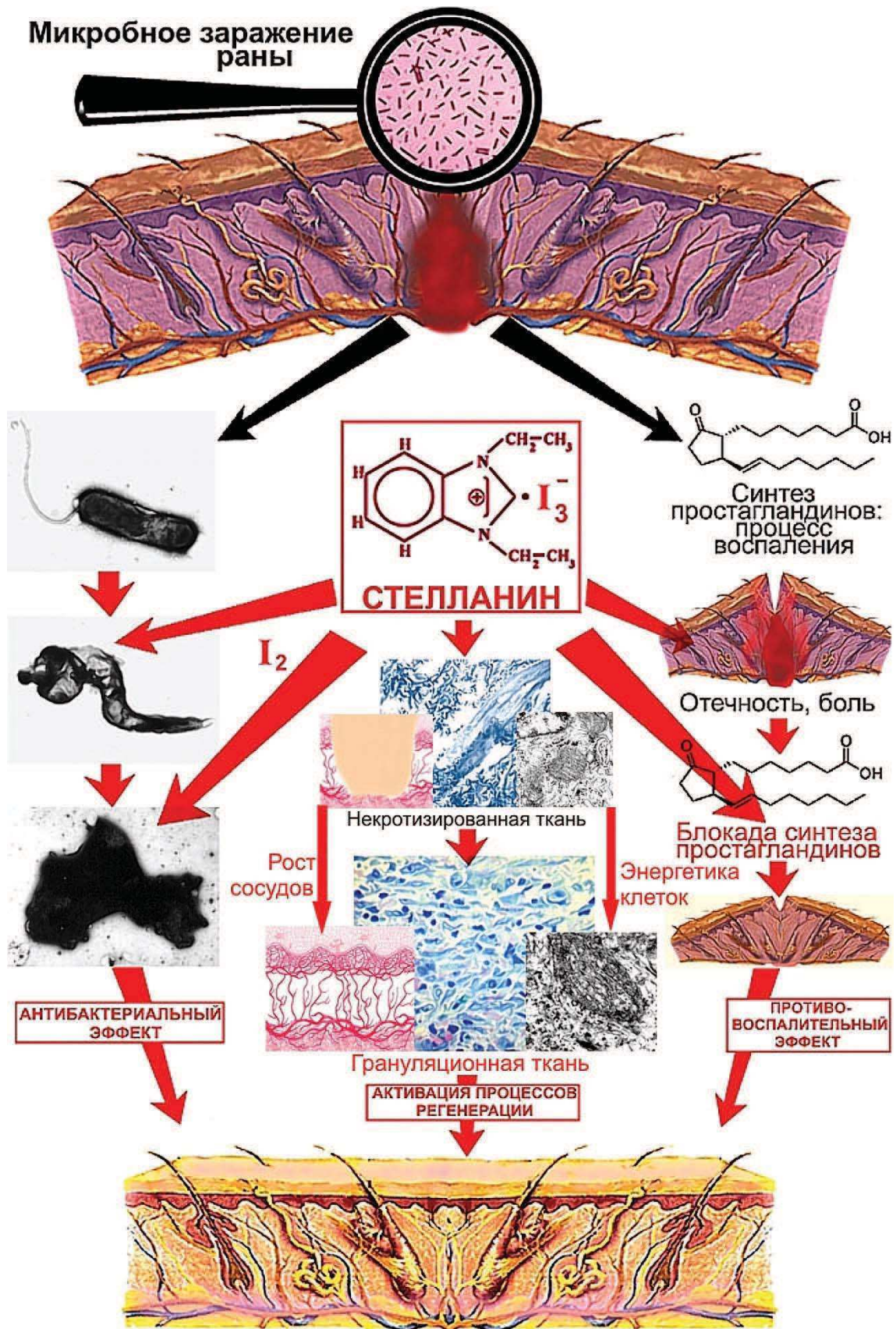


Рис. 56. Схема фармакологической активности Стелланина

Однако объяснить обнаруженную скорость активации процессов репаративной регенерации только противомикробными и противовоспалительными свойствами препарата невозможно. Электронно-микроскопические исследования убедительно показали, что положительная динамика в процессе заживления ран отмечается уже на первые сутки применения Стелланина. В динамике лечения ран Стелланином показано значительное опережение течения всех репаративных процессов в сравнении с терапией таким эффективным препаратом, как Бетадин. Причем дополнительные исследования показали, что активация процесса регенеративной репарации обусловлена влиянием катиона 1,3-диэтилбензимидазолия. Наличие активного йода в препаратах 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида влияет на интенсификацию процессов регенерации опосредованно, лишь обеспечивая благоприятные условия заживления в чистой ране. В то же время органическая часть молекулы Стелланина увеличивает экспрессию генетических локусов сосудистых эндотелиальных факторов роста *vegf-A* и *vegf-B*, активируя тем самым процесс ангиогенеза, необходимый для успешного восстановления поврежденных тканей в ране. Кроме того, при действии препарата происходит функциональная активация митохондрий и тем самым повышается энергетический потенциал клеток и тканей, что ускоряет регенерационные процессы.

Таким образом, препараты Стелланина сочетают в своем действии все виды фармакологической активности, необходимые для успешной и максимально эффективной терапии раневых дефектов различной этиологии (гнойные раны, трофические язвы, пролежни, диабетическая стопа). Причем достижение одновременного наличия антимикробного, противовоспалительного и регенерационного действия обеспечивается не путем комбинирования различных фармацевтических субстанций в готовой лекарственной форме, а органично присуще одной активной субстанции – 1,3 диэтилбензимидазолия трийодида.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Блатун Л.А. 1998. Некоторые аспекты госпитальной инфекции // *Врач*. 1: 3–5.
- Блатун Л.А. 2002. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв // *Фармацевтический вестник*. 3: 18–19.
- Блатун Л.А., Терехова Р.П., Страдомский Б.В., Лыкова Е.О., Солодунов Ю.Ю. 2008. Стелланин-ПЭГ мазь 3 %: сравнительная антимикробная активность в отношении возбудителей хирургической инфекции // *Антибиотики и химиотерапия*. 53, № 11–12: 16–18.
- Блатун Л.А., Ушаков А.А., Аскеров Н.Г., Терехова Р.П., Жуков А.О., Борисов И.В., Митиш В.А. 2012а. «Стелланин-ПЭГ мазь 3 %» – новый йодсодержащий препарат на ПЭГ основе для местного лечения гнойных ран, трофических язв, пролежней // *Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии*. Материалы III международной конференции М.: 197–198.
- Блатун Л.А., Чекмарева И.А., Терехова Р.П., Агафонов В.А., Жуков А.О., Аскеров Н.Г., Ушаков А.А., Пасхалова Ю.С., Митиш В.А., Страдомский Б.В., Солодунов Ю.Ю., Лыкова Е.О. 2012б. Стелланин-ПЭГ 3 % йодсодержащая мазь в практике лечения раневой инфекции // *Раны и раневые инфекции*. Материалы I-го международного конгресса, посвященного 90-летию профессора Б.М. Костюченка. М.: 47–48.
- Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. 1985. Простагландины – молекулярные биорегуляторы. М.: Изд-во МГУ: 308 с.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.Н. 1972. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 252 с.
- Вовк А.А. 1970. Восстановление некоторых физиологических функций в пересаженных кожных аутотрансплантатах. // *Пересадка тканей и органов в эксперименте и клинике* Вып. 1. Киев: Здоровье: 169–174.
- Гончар М.В., Сергеева М.Г., Мевх А.Т., Варфоломеев С.Д. 1999. Регуляция арахидоновой кислотой синтеза простагландинов в макрофагах // *Биохимия*. 64, №2: 239–246.
- Дворянкова Е.В., Тамразова О.Б., Корсунская И.М. 2007. Эрозивно-язвенные поражения кожи // *Клиническая дерматология и венерология*. 3: 64.



- Двадненко К.В., Водолажский Д.И., Страдомский Б.В. 2011. Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия йодида на ультраструктуру митохондрий клеток НЕР2 // Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины. Материалы IV Международной конференции. Ростов-на-Дону: 17–18.
- Двадненко К.В., Страдомский Б.В., Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н., Матишов Д.Г., Солодунов Ю.Ю. 2012 // Исследование механизмов регенерационной активности препарата «Стелланин» (1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 1: 110–114.
- Державец Л.Х., Нежлутко А.Я., Вайнтруб Э.А. 1981. Применение йодопирона для лечения гнойных ран после операций на сердце. Хирургия. 12: 72–73.
- Доценко Б.М., Бирюкова С.В., Тамм Т.И. и др. 1989. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. М.: МЗ СССР: 48 с.
- Золотов Н.Н., Никушкина Н.Е., Колясникова К.Н., Назарова Г.А., Воронина Т.А., Солодунов Ю.Ю., Страдомский Б.В. 2010. Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланин) на активность дипептидилпептидазы IV (фактора CD26), фосфолипазы А-2 и экспрессию циклооксигеназы-2 // Материалы 5-ой международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». М.: 46.
- Золтан Я. 1984. Пересадка кожи. Будапешт: Изд-во Акад. наук Венгрии: 83–95.
- Зорин В.Ю., Щербакова Л.В. 2000. Применение препарата йокс для лечения больных с заболеваниями верхних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. 6: 58–59.
- Истомина Т.И., Верховлетова Г.П., Флорешова К.М. 1972. Вирулоцидная активность йодофоров. // Проблемы дезинфекции и стерилизации. Вып. 22. М.: 60–63.
- Кательницкий И.И., Трандофилов А.М., Страдомский Б.В., Лыкова Е.О. 2009. Эффективность применения 3 % мази 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида при лечении трофических язв венозной этиологии // Флебология. 1. С. 30–35.

- Коган А.Х., Кудрин А.Н., Николаев С.М. 1986. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М.: 68–71.
- Клебанов Г.И. 1991. Влияние перекисного окисления липидов на структуру и функционирование мембран и липопротеидов: Дис ... д-ра биол. наук. М., 431 с.
- Козлов Ю. П., Данилов В. С. 1972. Свободно-радикальное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Изд-во МГУ. 88 с.
- Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Страдомский Б.В., Карев М.А., Никитин В.Г., Оболенский В.Н. 2008. Применение препарата активного йода в комплексном лечении венозных трофических язв // Флебологическая. Тезисы докладов VII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России: 60.
- Ларионов Г.М. 1999. Йоддицерин в клиниках Украины // Провизор. №7: 67–70.
- Ливецкий В.И., Пыщев А.И., Вилков Г.А., Страдомский Б.В., Климонтова Н.Г., Золотов П.А. 1996. Лазин – представитель нового класса йодсодержащих препаратов // Человек и лекарство. Тезисы докладов III Российского национального конгресса. М.: 32.
- Мохнач В.О. 1959. Предварительные данные о применении йодистого крахмала (амилоиодина) у больных дизентерией // Важнейшие инфекционные болезни. Сб. научных трудов ЛСГМИ. Л.: 146.
- Мохнач В.О. 1962. Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства. М.-Л., «Наука»: 178 с.
- Мохнач В.О. 1979. Йодвысокополимеры и биологические возможности организма. Л., «Наука»: 80 с.
- Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. 2000. Ожоги. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 480 с.
- Родоман Г.В., Страдомский Б.В., Карев М.А., Никитин В.Г., Наумов Е.К. 2008. Применение современных антисептических средств у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей // Проблемы амбулаторной хирургии. Материалы IX научно-практической конференции. М.: 240–241.
- Страдомский Б.В. 2004. Композиция противовоспалительного, регенерационного и антимикробного действия // Патент РФ № 2237469.
- Страдомский Б.В. 2008. Композиция с высокой осмотической активностью антимикробного, противовоспалительного и регенерационного действия // Патент РФ № 2317082.

- Студзинский О.П., Пономарева Р.П., Проскуряков Т.В.* 1999. Фотоактивация гетероциклических комплексов с переносом заряда. // Журнал общей химии. 69, Вып.10: 1724–1726.
- Филатов А.Н., Берингер Ю.В., Головин Г.В.* 1960. Пересадки и замещения тканей и органов. Л.: Медгиз:107–143.
- Чекмарева И.А., Блатун Л.А., Терехова Р.П.* 2012. Морфофункциональные аспекты регуляции регенерации ран при лечении 3 % йодсодержащей мазью «Стелланин-ПЭГ» // Раны и раневые инфекции. Материалы I-го международного конгресса, посвященного 90-летию профессора Б.М. Костюченка. М.: 346–347.
- Чернов В.Н., Родаков А.В., Байрамов Р.Н., Лемешко С.И.* 2012. Местное лечение гнойных ран с использованием Стелланина-ПЭГ 3 % // Раны и раневые инфекции. Материалы I-го международного конгресса, посвященного 90-летию профессора Б.М. Костюченка. М.: 348.
- Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В.* 1989. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина. 272 с.
- Шляпников С.А., Насер Н.Р.* 2003. Хирургические инфекции мягких тканей – проблема адекватной антибиотикотерапии // Антибиотики и химиотерапия. 48 (7): 44–48.
- Apostolov K.* 1980. The effects of iodine on the biological activities of myxoviruses // Journal of Hygiene. 84: 381–388.
- Coskey R.J.* 1983. Contact dermatitis caused by diphenhydramine hydrochloride // Journal of the American Academy of Dermatology. 8 (2): 204–206.
- De Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A.* 1971. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. // J.Pharmacol. V.104: 15–29.
- Gabbiani G., Ryan G.B., Majno G.* 1971. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction // Experientia. 27: 549.
- Georgiade N.G., Harris W.A.* 1973. Open and closed treatment of burns with povidoneiodine // Plastic and Reconstructive Surgery. 52: 640–644.
- Gottardi W.* 1985. The influence of the chemical behaviour of iodine on the germicidal action of disinfectant solutions containing iodine // Journal of Hospital Infection. 6: 1–11.
- Gottardi W.* 2001. Iodine and iodine compounds. In Disinfection, Sterilization and Preservation, 5th edn (Block, S. S., Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA: 159–183.

- Hunt J.L., Sato R., Heck E.L., Baxter C.R. 1980. A critical evaluation of povidone-iodine absorption in thermally injured patients // *The Journal of Trauma*. 20: 127–129.
- Hugo W.B., Newton J.M. 1964. The adsorption of iodine from solution by microorganisms and by serum // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 16: 49–55.
- Kreipe H., Radzun H.J., Rudolph P., Hansmann M.L., Heidorn K., Parawaresch R. 1988. Multinuclear giant cells generated in vitro. Terminally differentiated macrophages with downregulated c-fms expression. // *Am. J. Pathol.* 130, N. 2: 323–243.
- Rao N.S., Rao G.B., Ziessow D.A. 1990. Spectroscopic study of the iodine complex of donor-pyridines, phenanthrolines, bipyridines and diasines // *Spectrochim. Acta. Part A*. 46, N 7: 1107–1124.
- Raphael G.D., Angello J.T., Wu M.M., Druce H.M. 2006. Efficacy of diphenhydramine vs desloratadine and placebo in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis // *Annals of allergy, asthma & immunology*. 96 (4): 606–614.
- Reimer K., Schreier H., Erdos G. 1998. Molecular effects of a microbicidal sub-stance on relevant microorganisms: electron microscopic and biochemical studies on povidone-iodine // *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin*. 200: 423–434.
- Russell A.D. 2003. Similarities and differences in the responses of microorganisms to biocides // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 52: 750–763.
- Taylor G.R., Butler M. 1982. A comparison of the virucidal properties of chlorine, chlorine dioxide, bromine dichloride and iodine // *Journal of Hygiene*, 89: 321–328.
- Tennen R., Setlow B., Davis K.L. 2000. Mechanisms of killing of spores of *Bacillus subtilis* by iodine, glutaraldehyde and nitrous acid // *Journal of Applied Microbiology*. 89: 330–338.
- William N.D., Russell A.D. 1991. The effects of some halogen-containing compounds on *Bacillus subtilis* endospores // *Journal of Applied Bacteriology*. 70: 427–436.
- Zamora J.L. 1984. Povidone-iodine and wound infection // *Surgery*. 95: 121–122.



## СОДЕРЖАНИЕ

От редактора.....	3
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ АКТИВНОГО ЙОДА .....</b>	<b>5</b>
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА.....</b>	<b>7</b>
<b>АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СВОЙСТВА МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА .....</b>	<b>11</b>
Активность препаратов Стелланина в отношении музейных штаммов микроорганизмов.....	11
Активность препаратов Стелланина в отношении госпитальных штаммов патогенных микроорганизмов .....	14
Антибактериальная активность препаратов Стелланина в клинических условиях.....	18
Изучение возможности формирования резистентности аэробных и анаэробных микроорганизмов к Стелланину.....	21
Механизмы противомикробного действия препаратов Стелланина (1,3-диэтилбензимидазолия трийодида) .....	23
<b>ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СТЕЛЛАНИНА .....</b>	<b>27</b>
Изучение противовоспалительного действия Стелланина на экспериментальных животных.....	27
Противовоспалительное действие Стелланина в клинических условиях .....	30
Механизмы противовоспалительного действия препаратов Стелланина (1,3-диэтилбензимидазолия трийодида) .....	32

<b>РЕГЕНЕРАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ СТЕЛЛАНИНА .....</b>	<b>37</b>
Регенерационная активность Стелланина мази 3 % в условиях модели термического ожога .....	38
Регенерационная активности Стелланина мази 3 % при экспериментальной трансплантации кожного лоскута .....	44
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕЛЛАНИНА .....</b>	<b>47</b>
Клиническая активность мази Стелланин 3 % при местной терапии венозных трофических язв .....	47
Стелланин в практике лечения ожогов .....	49
Применение мази Стелланин-ПЭГ при терапии острых гнойных заболеваний.....	53
<b>КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СТЕЛЛАНИНА.....</b>	<b>56</b>
Влияние мази Стелланин-ПЭГ на клеточные и внутриклеточные процессы репаративной регенерации в ране .....	56
Роль органической части молекулы Стелланина в реализации регенерационного действия .....	70
Молекулярные эффекты в действии Стелланина .....	74
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>78</b>
Список литературы .....	82
Содержание.....	88

Научное издание

Борис Витальевич Страдомский, доктор биологических наук  
Юрий Юрьевич Солодунов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ МАЗЕВЫХ ФОРМ СТЕЛЛАНИНА  
(1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА)

2-е издание, исправленное и дополненное