

НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Н.В. Пятигорская

д.фарм.н., профессор, зам. директора Института трансляционной медицины и биотехнологии;
зав. кафедрой промышленной фармации,
Институт профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

В.С. Каргин

аспирант, кафедра промышленной фармации,
Институт профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия)
E-mail: kvcl2.kargin@yandex.ru

Г.Э. Бркич

к.фарм.н., руководитель Центра фармацевтических технологий,
Институт трансляционной медицины и биотехнологии, Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

В современных условиях рост производства и расширение ассортимента лекарственных средств, в том числе для наружного применения, неразрывно связаны с повышением их качества. Существующие лекарственные формы для наружного применения, несмотря на их широкое использование в фармакотерапии различных заболеваний, отвечают современным требованиям далеко не в полной мере, что диктует настоятельную необходимость в создании новых лекарственных средств для наружного применения. Особую значимость приобретают повышенные требования к лекарственным средствам для лечения ран различного генеза, которые наряду с ранозаживляющим действием должны обеспечивать выраженный осмотический эффект в ране, стимулировать рост грануляции и положительно влиять на образование местных факторов иммунологической активности. Такой гаммы свойств можно добиться только при создании комбинированных лекарственных средств, содержащих компоненты с определенными заданными свойствами в сочетании с научно обоснованным составом вспомогательных веществ, активно влияющих на высвобождение, всасывание, биотрансформацию и в конечном итоге на более выраженный фармакологический эффект действующих веществ. Проблема выбора лекарственного средства наружного применения для лечения наружных заболеваний в литературных источниках уделяется существенное внимание. Однако результаты осмотра больных требуют разработки новых подходов и методик лечения. Решение данной проблемы заключается в создании новых противомикробных лекарственных средств, на основании поиска и выбора современных компонентов для фармацевтической разработки терапевтически эффективного лекарственного средства.

Цель работы – информационно-аналитический поиск выбора компонентов для фармацевтической разработки лекарственного средства, используемого при лечении ран различного происхождения.

В результате последовательного анализа доступных литературных данных о лекарственных средствах полимерного характера для лечения ран осуществлен поиск потенциальных компонентов лекарственного средства пролонгированного действия на основе хитозана, применяемого при лечении ран различного генеза. Для фармацевтической разработки лекарственного средства для лечения раневой инфекции и стимулирования заживления возможно использовать в качестве действующего вещества ферменты, иммобилизованные в структуру носителя-хитозана.

Ключевые слова: хитозан, ферменты, лекарственные препараты, заживление ран.

Для цитирования: Пятигорская Н.В., Каргин В.С., Бркич Г.Э. Научно-обоснованный подход к выбору компонентов лекарственного средства для лечения ран различного генеза. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(8):34–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-05>

Лечение плохо заживающих ран является наиболее острой проблемой современной медицины в ежедневной хирургической практике [1–4]. Широкому распространению патологий данного типа и связанных с ними микробных осложнений

способствует трудность своевременной диагностики, лечения и профилактики, что также наносит существенный экономический ущерб и перерастает в серьезную социальную проблему. Статистический анализ данной патологии в Российской

Федерации и странах СНГ показал, что на долю гнойно-воспалительных заболеваний ежегодно приходится 30–35% случаев, это примерно 5 млн человек в год [3].

Наибольших успехов в лечении хирургических патологий достигают благодаря стационарному лечению. Однако длительное лечение больных с данной патологией в больничном стационаре и их дальнейшая амбулаторная реабилитация приводят к высоким материально-денежным затратам, обуславливая тем самым государственную значимость данной проблемы. Более того, все чаще формируется угроза перекрестного инфицирования [3, 5] больных штаммами, устойчивыми к антибактериальной терапии. Перекрестные инфекции в структуре госпитальных гнойно-септических инфекций составляют 30% и увеличивают пребывание больных в стационаре на 15–18 дней [4, 6]. Применяемые методики для лечения гнойной инфекции не удовлетворяют практическую хирургию, о чем свидетельствует значительное количество статей и монографий, посвященных данной тематике [4, 6–10].

Раневой процесс – явление, зависящее от многих факторов, в котором выделяются три обязательных стадии течения процесса: повреждение – воспаление – восстановление (по Шехтеру), и они настолько тесно связаны между собой, что разделить их по времени протекания и по морфологическим стадиям представляется очень сложным действием. Тем не менее раневой процесс отличается строгой цикличностью стадий протекания, и каждая предыдущая стадия является подготовительной для следующего этапа [11].

Несмотря на то, что раневой процесс разделен на отдельные стадии, клиницисты, морфологи и биохимики рассматривают его по-разному; все они согласны с тем, что раневой процесс имеет совершенно определенное стадийное течение и подходить к лечению ран необходимо с учетом стадии, на котором находится раневой процесс [11–13]. Однако все чаще отмечается неэффективность применения существующих лекарственных средств (ЛС) наружного применения вследствие низкого значения высвобождения фармакологического средства в среду раны из состава вспомогательных веществ.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – информационно-аналитический поиск выбора компонентов на этапе фармацевтической разработки ЛС для лечения ран различного генеза.

РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАН

Принципы лечения ран строятся с учетом сложных биохимических реакций, происходящих в ране [12]. Для ускорения положительных результатов лечения гнойно-воспалительных ран, дополнительно к хирургическому вмешательству в гнойный очаг раны проводят местное лечение ран с применением ЛС вместе со специальными повязками, на основе натуральных, синтетических или полусинтетических полимеров [5]. Лечение пациентов с открытыми раневыми повреждениями представляет собой комплекс мероприятий, включающих в себя первую медицинскую помощь, хирургическое вмешательство для удаления микроорганизмов, омертвевших тканей и грязи, а также медикаментозное лечение, направленное на повышение резистентности организма к бактериальной инфекции борьбу с ней и другими осложнениями.

Учеными была установлена критическая концентрация микроорганизмов, способствующая развитию инфекции и последующего воспаления. Данная концентрация составляет 10⁵–10⁶ бактерий на

1 г ткани [9]. В ранах с повреждением биохимических реакций локальной тканевой защиты инфекционно-воспалительный процесс может развиваться и при меньшей концентрации микроорганизмов [9, 13]. Чтобы не допустить данного уровня, применяются местные ранозаживляющие средства [1].

Местные ранозаживляющие средства (раневые покрытия) можно условно разделить на следующие группы ЛС: мази на гидрофобной и гидрофильной основе и различные гелевые, пленочные, пенные лекарственные формы, а также традиционные перевязочные средства на основе хлопка и целлюлозы [10, 14–16]. Большая группа ранозаживляющих средств представлена комбинированными препаратами.

Раневое покрытие должно отвечать множеству требований и способствовать очищению раны, а именно приводить к лизису некротических тканей, эвакуировать отделяемую экссудативную жидкость из раны, эффективно подавлять раневую бактериальную инфекцию и стимулировать репаративные процессы раны [12].

Обычно при лечении гнойных ран используются мази.

Однако традиционные монокомпонентные ЛС не отвечают всему множеству требований для раневых покрытий. Согласно данным Института

хирургии им. А.В. Вишневского РАМН (проф. Л.А. Блатун), одной из ведущих причин было неоправданное использование малоэффективных в настоящее время антибактериальных ЛС, к которым у инфекций выработалась резистентность, таких как бензилпенициллин и другие полусинтетические пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды I-II поколений. Также малой эффективности терапии послужило использование устаревших ЛС наружного применения для местного лечения раневой инфекции: гипертонического раствора хлорида натрия, мази Вишневского, ихтиоловой мази, стрептоцидовой, тетрациклиновой, фурацилиновой, гентамициновой мази на липофильной основе [1, 4].

В последнее время первое место среди возбудителей тяжелой раневой инфекции занимают патогенный устойчивый *Staphylococcus aureus* с развитой резистентностью к устаревшим ЛС антибактериальной природы. Дальнейшие места занимают грамотрицательные бактериальные возбудители раневых инфекций с развитой резистентностью к устаревшим ЛС антибактериальной природы, такие как *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2, 4]. В хронических очагах гнойных инфекций наблюдается высокая концентрация грамотрицательной бактериальной микрофлоры, которая выделяется почти у 90% пациентов с данным заболеванием [1, 4, 17]. Применение ЛС нового поколения приводит к тому, что в экссудативной жидкости из ран пациентов, получающих длительную и эффективную терапию данными лекарствами, все чаще обнаруживают грибки патогенной микрофлоры *Candida albicans*, причем лечение антимикотическими ЛС оказывается малоэффективным и длительным [4].

Следует отметить, что процесс заживления ран, особенно воспалительная стадия, идет в условиях активации биохимических реакций синтеза свободных радикалов. Гиперпродукция свободных радикалов в ране вызывает снижение активности и эффективности эндогенных антиоксидантов, сдвигает существующее в норме равновесие в сторону ускорения свободнорадикальных реакций, тем самым повышая концентрацию свободных радикалов, что ухудшает процесс заживления раны. То есть биосинтез свободных радикалов возможно уменьшить применением антиоксидантных ЛС, которые предотвращают активацию биохимических реакций и способствуют скорейшему заживлению ран [8, 18].

В исследованиях А.С. Тепляшина и С.В. Буденовского [8, 19] имеется интересная информация об антиоксидантной терапии ран. Высокая концентрация свободных радикалов в организме человека определяется как окислительный стресс, вызванный различными негативными воздействиями [8, 19]. В последние десятилетия с помощью фундаментальных научных исследований были изучены многие механизмы, которые изменяют клеточную структуру во время окислительного стресса, вызванного изменением концентрации свободных радикалов. Решения этих проблем требуют принципиально нового подхода к разработке ЛС и раневых покрытий, который может лечь в основу создания ЛС с модифицированным высвобождением фармацевтических субстанций из носителя лекарственной формы.

ХИТОЗАН КАК ОСНОВА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

В связи с проблемой выбора носителя ЛС, который должен обладать низкой токсичностью, высокой биосовместимостью и предпочтительно полимерной структурой, рассмотрим применение производных хитина в качестве основы для фармацевтической разработки лекарственной формы.

Исследованиям хитина и его основного производного хитозана посвящено многочисленное количество работ [15, 20]. Производные хитозана биосовместимы с клетками человека и биоразрушаемы ферментативными комплексами человеческого организма до нетоксичных для организма молекул (N-ацетилглюкозамин или глюкозамин).

Наибольший интерес к хитозану и его производным отмечается в тех странах, где существуют источники сырья для его производства. В Российской Федерации для получения подобных ЛС существуют такие источники сырья, как продукты переработки крабов, криля, креветок, а также отходы микробиологической промышленности [20].

Уникальные свойства хитозана, такие как биосовместимость с клетками и биodeградируемость ферментными комплексами человеческого организма на фоне высокой биологической и сорбционной активности, позволяют отнести этот аминополисахарид к немногочисленной группе безопасных для экологии и человека, относительно легко промышленно доступных полимеров, а в перспективе – к потенциально новым биоматериалам на его основе, подходящим для ис-

пользования в медицинских целях вследствие его низкой токсичности. Поскольку хитозан достаточно быстро претерпевает биodeградацию под действием ферментов живого организма, не образуя токсичных веществ, он может стать прекрасным биоразлагаемым защитным материалом для лечения открытых ран и ожогов [21]. Так, в экспериментах на животных показано, что токсичные свойства хитозана проявляются лишь при доведении ежедневной дозы препарата до 18 г/кг [20].

Кислоторастворимый биосовместимый и биodeградируемый полимер хитозана используют в различных формах гидрогелевых нано- и микрочастиц, нано- и микрокапсул или полимерных пленок с включенными в них биологически активными соединениями (ферментными, ДНК-содержащими, гормональными, антимикробными и многими другими классами ЛС), а также клеточными каркасами с неповрежденными микроорганизмами, растительными и животными клетками [21].

ФЕРМЕНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Одним из способов решения в рамках рассматриваемой проблемы, возможно, станет использование ЛС, которые обладают мощным дренирующим и ранозаживляющим действием на организм и в то же время меньшими побочными свойствами, которые вызывают антибактериальные ЛС [4]. Речь идет об иммобилизованных ферментных формах.

Лизоцим. Фактор неспецифической резистентности организма лизоцим относится к классу гидролаз по ферментативной активности [1, 4, 8] и обладает иммуногенными свойствами. Лизоцим – это амилолитический фермент 1,4-*бета*-гликозидных связей между остатками ацетилмурамовой кислоты и ацетилглюкозамина, т.е. он гидролизует клеточную стенку бактерий, действуя как мурамидаза, тем самым убивая микроорганизмы.

К лизоциму проявляют чувствительность штаммы бактерий *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Proteae*. Как всем ферментным ЛС, лизоциму присущи те же недостатки, легко устранимые с помощью использования методики нековалентной иммобилизации в полимерную структуру полисахаридов или других полимерных соединений [4, 17].

Однако, кроме решаемых недостатков, существуют такие проблемы, как недостаточно широкий спектр антимикробного действия на микроорганизмы и высокая стоимость активного компонента ЛС. Кроме того, животное происхождение и

проблемы, появившиеся в последние годы в Российской Федерации с его промышленным выпуском, не позволяют широко использовать данное ферментативное ЛС в разных нековалентно иммобилизованных лекарственных формах [4].

Таким образом, разработчикам ЛС становится очевидно, что ферменты микробного генеза имеют существенные преимущества в плане более низкой стоимости производства ЛС, безопасности для природы и человека, а также простоты применения в медицинской практике.

Ферментативные ЛС на основе микробного генеза играют значимую роль в регуляторике клеточных механизмов организма, участвуя в качестве регулятора важнейших биохимических процессов клетки организма, таких как деградация ферментов и белков, транслокация и секреция белков, морфогенез фагов [4, 8, 17]. Примером такого уникального ферментного ЛС на основе микробного генеза является ферментативный комплекс под наименованием лизоамидаза.

Лизоамидаза. Установлено, что ферментное ЛС микробного генеза лизоамидаза, продуцируемое бактериями рода *Pseudomonadaceae* и выделенное в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов РАН, является сложным ферментативным комплексом [4, 8], включающим в себя ряд ферментов: литическую протеазу, состоящую из ацетилмурамидазы, пептидазы, а также нейтральную фосфатазу и металлопротеиназу [4, 22, 23]. Полисахариды, также входящие в состав лизоамидазы, являются эффективным стабилизатором активности ферментного ЛС и обладают иммуностимулирующим действием [4, 23].

Однако, несмотря на успехи, терапия ферментативными ЛС имеет ряд существенных недостатков. Ферментативные ЛС дороги и дефицитны, что ограничивает их применение. Действие ферментативных лекарственных препаратов кратковременно (десятки минут) и потому малоэффективно, так как требует частой замены повязки, что травмирует раневую поверхность, увеличивает трудозатраты среднего персонала и ведет к большому расходу препарата. Поэтому в качестве протеолитического фермента для фармацевтической разработки нового ЛС целесообразно использовать трипсин, который выпускается отечественной промышленностью и является зарегистрированным лекарственным средством [1], а также применять методики нековалентной иммобилизации ферментативного ЛС. Так, применение как лизоцима, так и ли-

зоамидазы обосновано патогенезом, а использование этих ферментативных ЛС в иммобилизованной форме обеспечивает более длительное нахождение в ране, что указывает значительную экономию дорогостоящих препаратов [16].

Применение иммобилизованных ЛС способствует лизису некротической массы, вызывая снижение вязкости и удаление из раны экссудативной жидкости, через перенос этой жидкости в дренирующие слои раневого покрытия, которое требуется накладывать поверх ЛС [8].

Трипсин. Высокоактивное протеолитическое ферментное ЛС трипсин способно расщеплять пептидные связи не только денатурированных белков, но и белков неповрежденных клеток при повышенной концентрации. Однако существуют два механизма, которые защищают свежую грануляционную ткань от необратимого повреждения трипсином. Живая клетка способна вырабатывать не только трипсин, но и поливалентный ингибитор протеиназ. При сдвиге протеолитических ферментативных систем организма в сторону активного выделения трипсина клетка вырабатывает дополнительное количество ингибитора протеиназ, который нейтрализует опасные концентрации трипсина. Действие данного механизма происходит только на границе между поврежденной и неповрежденной тканью [8].

Другой механизм связан с очагом гнойно-некротической раны. Активный центр одной молекулы ферментативного комплекса трипсина может воспринимать незащищенную белковую часть другой молекулы как субстрат и расщепляет ее. В растворе ферментативного препарата за счет автолиза происходит более быстрое снижение протеолитической активности [8].

Поэтому применение экзогенного трипсина ускоряет очищение раны от раневого экссудата, не создает дополнительную нагрузку на организм за счет высокой концентрации ферментативного ЛС.

Вместе с тем любое ферментативное ЛС быстро удаляется из раны с экссудативной жидкостью, что приводит к снижению концентрации и эффективности фермента при применении. Эту проблему решает использование ЛС на основе иммобилизованных ферментов [1].

В экссудативной жидкости раны все низко- и высокомолекулярные соединения находятся в хаотическом, броуновском движении, поэтому возможность взаимодействия ферментативного ЛС и белковых или пептидных последовательностей

определяется вероятностью их столкновения. При большой концентрации белковых или пептидных последовательностей в ране в большей части случаев происходит фермент-субстратное взаимодействие, иными словами протеолитическое взаимодействие с белковыми и пептидными структурными последовательностями элементов, то есть субстратом. По мере очищения раны от белковых и пептидных последовательностей структурных элементов все чаще происходит автолиз протеолитического ферментативного комплекса трипсина. К моменту полного очищения раны от белковых и пептидных последовательностей структурных элементов в ней практически не остается ни последовательностей структурных элементов субстрата, ни трипсина. Ускорение очищения раны происходит за счет повышения вероятности связывания фермента с субстратом, которое достигается путем иммобилизации фермента в основу лекарственной формы [9].

Применение протеолитических ферментативных ЛС в лечении гнойно-воспалительных ран необходимо еще и потому, что первичное хирургическое вмешательство в обработку раны, с которого начинается лечение раневой поверхности, не обеспечивает полного очищения пораженной гноем раны. В результате удаления пораженных тканей скальпелем концентрация микроорганизмов патогенной микрофлоры и общая обсемененность раны снижается от 105–107 до 103–104 КОЭ/г. Несмотря на такой положительный эффект, полностью очистить раневую поверхность при помощи данной методики практически невозможно, требуется дополнительное использование ЛС [8, 9].

Многочисленные эксперименты показали, что применение смеси ферментативных ЛС дает лучший и наиболее стабильный результат, чем применение каждого из них в отдельности. Повышенное внимание к полиферментным ЛС объясняется их высокой доступностью и простотой получения стабильных лекарственных форм, а также экономической целесообразностью [2, 4, 9].

Данные, приводимые в литературном источнике [5], доказывают, что лечение и очищение гнойно-некротических ран под действием ферментативных ЛС, особенно коллагеназы и эластазы, эффективно. Ферментативное отторжение имитирует естественные механизмы отторжения [8].

Многочисленным исследованиям, направленным на изучение иммобилизации ферментативных ЛС, посвящено достаточное количество работ [13,

24, 25]. Для процесса связывания фермента и носителя целесообразно использовать ЛС на основе иммобилизованных ферментативных комплексов и в дальнейшем применять их при лечении ран не только для очищения раневой поверхности от поврежденных тканей и препятствия раневой инфекции, но и с целью подготовки раны к наложению вторичных швов. Это позволяет уменьшить время нахождения в стационаре на лечении и добиться ускорения образования ткани и заживления ран по типу первичного натяжения [26].

Таким образом, в качестве носителя ферментов в лекарственную форму должен выступать полимер, имеющий низкую токсичность, биосовместимость и биodeградируемость, а также низкую константу связывания с ферментом. Такими свойствами обладает хитозан. Более того, он способен оказывать противомикробную активность, за счет положительного заряда в химическом скелете. Также молекулы хитозана имеют липофильную структуру, что позволяет ферментам связываться с молекулой хитозана при помощи водородных связей [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие уникальной структуры полимера хитозана было установлено его возможное применение в качестве матрицы для введения фармацевтической субстанции ферментного состава.

В результате проведенного информационно-аналитического обзора осуществлен поиск потенциальных компонентов лекарственной формы для лечения ран различного генеза на основе хитозана и энзимов. Так как ферменты обладают противомикробной активностью, имеют низкую константу связывания с хитозаном, в разработке ЛС для лечения раневой инфекции и стимулирования заживления возможно использовать в качестве действующего вещества ферменты, иммобилизованные в структуру носителя-хитозана. Подобная композиция позволит повысить стабильность и увеличить продолжительность действия фармацевтической субстанции ферментного состава.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бесчастнов В.В.* Совершенствование активной хирургической тактики лечения больных с инфицированными ранами мягких тканей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 2014; 231 с.
2. *Блатун Л.А.* Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 4: 51–59.
3. *Белов А.А.* Разработка промышленных технологий получения новых медицинских материалов на основе моди-

4. *Медушева Е.О.* Разработка, экспериментальное обоснование и внедрение в хирургическую практику раневых покрытий с комплексным некролитическим, антимикробным и антиоксидантным действием (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 2004.
5. *Гостицев В.К.* Общая хирургия. Монография. М.: Медицина, 1997.
6. *Винник Ю.С., Маркелова И.М., Соловьева Н.С., Шишацкая Е.И.* Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. Новости хирургии. 2015; 23: 552–557.
7. *Белов А.А.* Медицинские перевязочные материалы, содержащие белковые лекарственные препараты. Нанотехнологии и охрана здоровья. 2012; IV (2 (11)): 6–28.
8. *Буденовский С.В.* Новые раневые покрытия, содержащие серотонин и трипсин, в лечении экспериментальных гнойных ран (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 2006.
9. *Погорелов М.В., Калинин О.В., Ивахнюк Т.В., Москаленко Р.А. и др.* Экспериментальное обоснование применения геля на основе ацетата хитозана для лечения ожогов. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012; 4: 35–46.
10. *Толстых М.П.* Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002; 42 с.
11. *Шехтер А.Б., Серов В.В.* Воспаление и регенерация. В кн.: «Воспаление» под ред. В.В. Серова. 1995; 200–218.
12. *Стручков В.И., Гостицев В.К., Стручков Ю.В.* Руководство по гнойной хирургии. М.: Медицина, 1984; 512 с.
13. *Большаков И.Н., Еремеев А.В., Рожкова Е.В.* Исследование пролиферативной активности фибробластов мыши, культивируемых на коллаген-хитозановых подложках. Материалы VII Междунар. конф. «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». М.: Изд-во «ВНИРО», 2003; 140–144.
14. *Григорьева М.В.* Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений. Biotechnologia Acta. 2011; 4(2): 9–23.
15. *Кучина Ю.А., Долгопятова Н.В., Новиков В.Ю.* Инструментальные методы определения степени деацетилирования хитина. Вестник МГТУ. 2012; 15(1): 107–113.
16. *Каргин В.С., Пятигорская Н.В., Бркич Г.Э.* Различные свойства хитозана и возможности его использования в медицинской сфере. Сб. науч. статей по итогам работы Межвуз. науч. конгресса «Высшая школа: научные исследования». М., 2020.
17. *Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А.* Иммобилизованные формы антисептиков для лечения гнойных ран в эксперименте. Курский научно-практический журнал «Человек и его здоровье». 2011; 4.
18. *Толстых М.П.* Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002; 42 с.
19. *Тепляшин А.С.* Профилактика нагноений асептических и лечение гнойных ран ИК лазерным излучением и антиоксидантами (экспериментально-клиническое исследование). Автореферат дисс. ... докт. мед. Наук. М., 2000.

20. Lin S.B., Lin Y.C., Chen H.H. Low molecular weight chitosan prepared with the aid of cellulase, lysozyme and chitinase: Characterisation and antibacterial activity. *Food Chemistry*. 2009; 116(1): 47–53.
21. Зайцева-Зотова Д.С., Хмелев Г.В., Чернышенко А.О. Хитозан и его производные в биоинкапсулировании. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихревой, В.П. Варламова. М.: Наука, 2006; 315–327.
22. Досадина Э.Э., Белов А.А. Возможные механизмы взаимодействия хитозана, целлюлозных носителей и белков протеолитического комплекса из гепатопанкреаса краба. *Успехи химии и химической технологии*. 2015; XXIX(8): 82–84.
23. Белов А.А., Марквичев Н.С., Россинец Е.А. Исследование свойств немодифицированной и иммобилизованной в хитозановый гель лизоамидазы (Хт-ЛА). Материалы Всероссий. науч.-технич. конф. «Общество–Наука–Инновации» Киров: ВятГУ, 2010; 2: 60–63.
24. Толстых П.И., Дербенев В.А., Филатов В.Н., Рыльцев В.В., Медушева Е.О. и др. Лечение гнойных ран и язв различного генеза с использованием терапевтических систем иммобилизованного трипсина. Пособие для врачей МЗ РФ. М.: Дипак, 2013; 56 с.
25. Григорьева М.В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений. *Biotechnologia Acta*. 2011; 4(2): 9–23.
26. Липатов К.В. Этиопатогенетические особенности хирургической инфекции мягких тканей. *Хирургия*. 2013; 5: 48–54.

Поступила 31 мая 2021 г.

SCIENTIFICALLY BASED APPROACH TO SELECTION OF DRUG COMPONENTS FOR TREATMENT OF WOUNDS OF DIFFERENT GENESIS

© Authors, 2021

N.V. Pyatigorskaya

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

V.S. Kargin

Post-graduate Student, the Department of Industrial Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)
E-mail: kvc12.kargin@yandex.ru

G.E. Brkich

Ph.D. (Pharm.), Head of the Pharmaceutical Technology Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

In modern conditions, increasing production and expanding the range of medicines, including those for external use, is inextricably linked with an increase in their quality. The existing dosage forms for external use, despite their widespread use in the pharmacotherapy of various diseases, do not fully meet modern requirements. This dictates the urgent need to create new drugs for external use.

Of particular importance are the increased requirements for drugs for the treatment of wounds of various origins, which, along with the wound healing effect, should provide a pronounced osmotic effect in the wound, stimulate the growth of granulation and have a positive effect on the formation of local factors of immunological activity. Such a range of properties can be achieved only by creating combined drugs containing components with certain desired properties in combination with a scientifically grounded composition of excipients that actively affect the release, absorption, biotransformation and, ultimately, a more pronounced pharmacological effect of active substances.

Considerable attention is paid to the problems of choosing a drug for external use for the treatment of external diseases in the literature. However, the results of treatment of patients leave much to be desired. The solution to this problem lies in the creation of new antimicrobial drugs, based on the search and selection of modern components for the pharmaceutical development of a therapeutically effective drug.

The aim of the work is to conduct an information and analytical search for the selection of components for the pharmaceutical development of a drug for the treatment of wounds of various origins.

As a result of a consistent analysis of the available literature data on polymeric drugs for the treatment of wounds, the search for potential components of a long-acting drug based on chitosan for the treatment of wounds of various origins was carried out. For the pharmaceutical development of a drug for the treatment of wound infection and stimulation of healing, it is possible to use enzymes immobilized in the structure of the carrier-chitosan as an active substance.

Key words: chitosan, enzymes, drugs wound healing.

For citation: Pyatigorskaya N.V., Kargin V.S., Brkich G.E. Scientifically based approach to selection of drug components for treatment of wounds of different genesis. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(8):34–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-05>

REFERENCES

1. Beschastnov V.V. Sovershenstvovanie aktivnoj hirurgicheskoj taktiki lechenija bol'nyh s inficirovannyimi ranami mjagkih tkanej. Avtoref. diss. ... dokt. med nauk. 2014; 231 s.
2. Blatun L.A. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran. Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2011; 4: 51–59.
3. Belov A.A. Razrabotka promyshlennyh tehnologij poluchenija novyh medicinskih materialov na osnove modifirovannyh voloknoobrazujushhih polimerov, sodержashhih biologicheski aktivnyje belkovye veshhestva. Avtoref. diss. ... dokt. teh. nauk. 2009.
4. Medusheva E.O. Razrabotka, jeksperimental'noe obosnovanie i vnedrenie v hirurgicheskuju praktiku ranevyh pokrytij s kompleksnym nekroliticheskim, antimikrobnym i antioksidantnym dejstviem (jeksperimental'noe issledovanie. Avtoref. diss. ... dokt. med nauk. 2004.
5. Gostishhev V.K. Obshhaja hirurgija. Monografija. M.: Medicina, 1997.
6. Vinnik Ju.S., Markelova I.M., Solov'eva N.S., Shishackaja E.I. Sovremennye ranevyje pokrytija v lechenii gnojnyh ran. Novosti hirurgii. 2015; 23: 552–557.
7. Belov A.A. Medicinskie perevjazochnye materialy, sodержashhie belkovye lekarstvennye preparaty. Nanotehnologii i ohrana zdorov'ja. 2012; IV (2(11)): 6–28.
8. Budenovskij S.V. Novye ranevyje pokrytija, sodержashhie serotonin i tripsin, v lechenii jeksperimental'nyh gnojnyh ran (jeksperimental'noe issledovanie). Avtoref. diss. ... kand. med. nauk, 2006.
9. Pogorelov M.V., Kalinkevich O.V., Ivahnjuk T.V., Moskalenko R.A. i dr. Jeksperimental'noe obosnovanie primenenija gelja na osnove acetata hitozana dlja lechenija ozhogov. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012; 4: 35–46.
10. Tolstyh M.P. Problema kompleksnogo lechenija gnojnyh ran razlichnogo geneza i troficheskij jazv. Avtoreferat diss. ... dokt. med. nauk. M., 2002; 42 s.
11. Shehter A.B., Serov V.V. Vospalenie i regeneracija. V kn.: «Vospalenie» pod red. V.V. Serova. 1995; 200–218.
12. Struchkov V.I., Gostishhev V.K., Struchkov Ju.V. Rukovodstvo po gnojnoj hirurgii. M.: Medicina, 1984: 512 s.
13. Bol'shakov I.N., Ereemeev A.V., Rozhkova E.V. Issledovanie proliferativnoj aktivnosti fibroblastov myshi, kul'tiviruemyh na kollagen-hitozanovyh podlozhkah. Materialy VII Mezhdunar. konf. «Sovremennye perspektivy v issledovanii hitina i hitozana». M.: Izd-vo «VNIRO», 2003: 140–144.
14. Grigor'eva M.V. Polimernye sistemy s kontroliruемым vysvobozhdeniem biologicheski aktivnyh soedinenij. Biotechnologia Acta. 2011; 4(2): 9–23.
15. Kuchina Ju.A., Dolgopjatova N.V., Novikov V.Ju. Instrumental'nye metody opredelenija stepeni deacetilirovanija hitina. Vestnik MGTU. 2012; 15(1): 107–113.
16. Kargin V.S., Pjatigorskaja N.V., Brkich G.Je. Razlichnye svojstva hitozana i vozmozhnosti ego ispol'zovanija v medicinskoj sfere. Sb. nauch.statej po itogam raboty Mezhvuz. nauch. kongressa «Vysshaja shkola: nauchnye issledovanija». M., 2020.
17. Grigor'jan A.Ju., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A. Immobilizovannye formy antiseptikov dlja lechenija gnojnyh ran v jeksperimente. Kurskij nauchno-prakticheskij zhurnal «Chelovek i ego zdorov'e». 2011; 4.
18. Tolstyh M.P. Problema kompleksnogo lechenija gnojnyh ran razlichnogo geneza i troficheskij jazv. Avtoreferat diss. ... dokt. med. nauk. M., 2002; 42 s.
19. Tepljashin A.S. Profilaktika nagnoenij asepticheskij i lechenie gnojnyh ran IK lazernym izlucheniem i antioksidantami (jeksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). Avtoreferat diss. ... dokt. med. Nauk. M., 2000.
20. Lin S.B., Lin Y.C., Chen H.H. Low molecular weight chitosan prepared with the aid of cellulase, lysozyme and chitinase: Characterisation and antibacterial activity. Food Chemistry. 2009; 116(1): 47–53.
21. Zajceva- Zotova D.S., Hmelev G.V., Chernyshenko A.O. Hitozan i ego proizvodnye v bioinkapsulirovanii. Hitin i hitozan. Poluchenie, svojstva i primenenie. Pod red. K.G. Skrzjabina, G.A. Vihrevoj, V.P. Varlamova. M.: Nauka, 2006; 315–327.
22. Dosadina Je.Je., Belov A.A. Vozmozhnye mehanizmy vzaimodejstvija hitozana, celljuloznyh nositelej i belkov proteoliticheskogo kompleksa iz gepatopankreasa kraba. Uspehi himii i himicheskoj tehnologii. 2015; XXIX(8): 82–84.
23. Belov A.A., Markvichev N.S., Rossinec E.A. Issledovanie svojstv nemodifirovannoj i immobilizovannoj v hitozanovyj gel' lizoamidazy (Ht-LA). Materialy Vseros. nauch.-tehnič. konf. «Obshhestvo–Nauka–Innovacii» Kirov: VjatGU, 2010; 2: 60–63.
24. Tolstyh P.I., Derbenev V.A., Filatov V.N., Ryl'cev V.V., Medusheva E.O. i dr. Lechenie gnojnyh ran i jazv razlichnogo geneza s ispol'zovaniem terapevticheskij sistem immobilizovannogo tripsina. Posobie dlja vrachej MZ RF. M.: Dipak, 2013; 56 s.
25. Grigor'eva M.V. Polimernye sistemy s kontroliruемым vysvobozhdeniem biologicheski aktivnyh soedinenij. Biotechnologia Acta. 2011; 4(2): 9–23.
26. Lipatov K.V. Jetiopatogeneticheskie osobennosti hirurgicheskoj infekcii mjagkih tkanej. Hirurgija. 2013; 5: 48–54.