

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО СУЛЬФАТИРОВАННЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т. А. Кузнецова*, А. А. Климович, Е. А. Чингизова, С. Ф. Половов

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
г. Владивосток, Россия

ЦЕЛЬ. В условиях эксперимента дать токсикологическую оценку гелевой композиции на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), содержащей сульфатированные полисахариды морских бурых водорослей (СПС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования – гелевая композиция. Эксперименты проведены на белых мыш-шах-самцах. В работе использовали токсикологические методы исследования с оценкой токсичности геля при парентеральном и нажном применении, включая выживаемость, массовые коэффициенты органов, клинико-гематологические, биохимические показатели и аллергизирующие свойства.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что испытуемая гелевая композиция не проявляет общетоксического действия при парентеральном введении и при длительном нажном применении (в течение 1 мес), не вызывает изменений в поведенческих реакциях, а также нарушений в двигательной активности животных. Физиологические показатели массы тела и внутренних органов мышей, обработанных гелем, были в пределах нормы. Гель не оказывает отрицательного влияния на гематологические и биохимические показатели крови экспериментальных животных. Апликация геля не вызывает явлений сенсibilизации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Разработанная гелевая композиция не оказывает токсического действия на экспериментальных животных при парентеральном и местном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Токсикологическая оценка испытуемого геля свидетельствует о его безопасности и использовании в перспективе как в гражданском здравоохранении, так и в интересах военной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, раневые покрытия, гели, полисахариды из морских водорослей, токсичность, гематологические и биохимические показатели крови, аллергизирующие свойства

*Для корреспонденции: Кузнецова Татьяна Алексеевна, e-mail: takuznets@mail.ru

*For correspondence: Tatyana A. Kuznetsova, e-mail: takuznets@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Т. А., Климович А. А., Чингизова Е. А., Половов С. Ф. Токсикологическая оценка геля, содержащего сульфатированные полисахариды бурых водорослей: экспериментальное исследование // *Морская медицина*. 2024. Т. 10, No. 3. С. 108–116, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-3-108-116> EDN: <https://elibrary.ru/GUMCWH>

For citation: Kuznetsova T. A., Klimovich A. A., Chingizova E. A., Polovov S. F. Toxicological evaluation of gel, containing sulfated polysaccharides of brown seaweed: experimental study // *Marine medicine*. 2024. Vol. 10, No. 3. P. 108–116, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-3-108-116> EDN: <https://elibrary.ru/GUMCWH>

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF GEL, CONTAINING SULFATED POLYSACCHARIDES OF BROWN SEAWEED: EXPERIMENTAL STUDY

Tatyana A. Kuznetsova*, Anna A. Klimovich, Ekaterina A. Chingizova, Sergey F. Polovov
State institute for Experimental Military Medicine, Vladivostok, Russia

OBJECTIVE. Under experimental conditions, give toxicological evaluation of the gel composition based on sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC), containing sulfated polysaccharides of brown seaweed (SPS).

MATERIALS AND METHODS. The study object is the gel composition. Experiments were carried out on white male mice. The work consisted of toxicological research methods with the evaluation of the gel toxicity with parenteral and cutaneous

© Авторы, 2024. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины федерального медико-биологического агентства». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа» в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

application, including survival rate, mass coefficients of organs, clinical and hematologic, biochemical parameters and allergenic properties.

RESULTS. It was found that the test gel composition does not show a general toxic effect in parenteral administration and extended cutaneous application (for 1 month), does not cause changes in behavioral reactions as well as impaired motor activity of the animals. Physiological parameters of body weight and internal organs of mice, treated with the gel, were within the normal range. The gel does not adversely affect hematological and biochemical blood values of the experimental animals. The gel application does not cause the phenomenon of sensitization.

DISCUSSION. The developed gel composition does not have a toxic effect on the experimental animals in parenteral and cutaneous application.

CONCLUSION. Toxicological evaluation of the test gel demonstrates its safety and its use in the long term in both civilian healthcare and the interests of military medicine.

KEYWORDS: marine medicine, wound coverings, gels, polysaccharides of brown seaweed, toxicity, hematological and biochemical blood values, allergenic properties

Введение. Гели представляют собой перспективные материалы с огромными возможностями биомедицинского применения. В частности, гели широко используются в качестве покрытий при лечении ран различного генеза (ожоговых, плоскостных и проникающих ран, возникающих при повреждении кожи, подкожной клетчатки и мышц и др.). Гели обладают набором необходимых свойств для создания раневых покрытий: защита от механических воздействий и проникновения инфекции извне, способность поглощать раневое отделяемое за счет своей гидрофильности. Кроме того, гели способны позитивно влиять на разные этапы заживления ран, такие как пролиферация, миграция и дифференцировка клеток, способствуя регенерации и восстановлению тканей в процессе их заживления [1–5].

К преимуществам гелевых раневых покрытий относится возможность включения в них и пролонгированного высвобождения различных лекарственных веществ (антибактериальных, антисептических, противовоспалительных и др.) или биологически активных компонентов, влияющих на репаративные процессы [6–9]. Высокая ранозаживляющая эффективность сульфатированных полисахаридов (СПС) из морских водорослей, обусловленная такими ключевыми их свойствами, как антиоксидантные, противовоспалительные, антивирусные и антибактериальные, иммуномодулирующие, антикоагулянтные, определяет приоритет использования СПС в качестве лечебных компонентов раневых покрытий [10, 11].

В качестве основы гелевых раневых покрытий широко используют натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ) – синтетический полимер, обладающий высоким водопоглощением и способностью к набуханию. Na-КМЦ

физиологически нетоксична и совместима с различными тканями макроорганизма. Преимуществом Na-КМЦ является способность смешиваться с другими биосовместимыми и гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ), полисахариды и др. [12, 13]. Все эти свойства характеризуют Na-КМЦ как весьма привлекательную основу для создания гидрогелей и других составов для применения в таких областях медицины, как раневые покрытия и тканевая инженерия [12–14].

Важным преимуществом применения гелей на основе Na-КМЦ как раневых покрытий в мирное и особенно в военное время является возможность обработки проникающих ранений и ран в труднодоступных областях тела. Гидрогели на основе Na-КМЦ являются биodeградируемыми, что значительно снижает риск повторного травмирования раны при перевязке. Для удобства нанесения и использования гель лучше использовать в виде шприц-тюбика для заполнения глубоких раневых полостей и карманов.

Представленные выше свойства гелей позволяют относить их к идеальным раневым покрытиям.

Цель. В условиях эксперимента дать токсикологическую оценку разработанной авторами гелевой композиции на основе карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), содержащей сульфатированные полисахариды морских бурых водорослей (СПС).

Материалы и методы. Объект исследования – гелевая композиция на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), содержащая в качестве биологически активного компонента сульфатированные полисахариды морских бурых водорослей (СПС).

Токсичность геля изучали в соответствии с рекомендациями по проведению доклиниче-

ских исследований лекарственных средств¹ [15]. Работу выполняли на белых мышках-самцах линии CD-1 массой 20 ± 3 г и белых неинбредных мышках-самцах массой 16 ± 3 г, которые находились на стандартной диете в боксированных помещениях с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах [16]. Выведение животных из опыта осуществляли с использованием эфирного наркоза.

Острую токсичность геля исследовали при его однократном внутривентральном введении. Животных рандомизировали на контрольную и опытную (гидрогель с СПС) группы по 10 животных в каждой. Гель вводили в дозе 2000 мг/кг – минимальной дозе, рекомендуемой для исследования безопасности нетоксических соединений, в объеме 0,5 мл. В контрольной группе вводили растворитель (дистиллированная вода или физиологический раствор) в эквивалентном объеме. На 7-е и 14-е сутки после введения геля у животных делали забор крови в пробирки с гепарином (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Проводили биохимический анализ с использованием диагностических наборов ООО «Ольвекс-Диагностикум» (Москва, Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Измеряли следующие биохимические параметры: билирубин, общий белок, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, аланиновая трансаминаза (АлАТ), аспарагиновая трансаминаза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Все биохимические анализы и расчет результатов выполняли согласно инструкциям, прилагающимся к каждому набору. Биохимические параметры рассчитывали на основе оптической плотности, зарегистрированной на спектрофотометре CE 1021 серии 1000 (Великобритания). Клинический анализ крови проводили на ветеринарном гематологическом анализаторе Mindray BC-5000 Vet (Китай) с определением следующих параметров: лейкограмма, гемоглобин, эритроциты, тромбоциты.

На 14-й день эксперимента животных вскрывали, предварительно усыпив в CO₂-камере для эвтаназии (OpenScience, Россия). Оцени-

вали состояние внутренних органов животных: сердце, легкие, печень, почки, селезенку, тимус, семенники, головной мозг. Внутренние органы взвешивали и рассчитывали массовые коэффициенты органов (МК) – интегральный показатель, используемый в токсикологии для оценки состояния внутренних органов в соответствии с рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств [15] по следующей формуле: $МК = \frac{\text{масса органа (г)}}{\text{масса тела (г)}} \cdot 100 \%$.

При оценке накожной токсичности также формировали 2 группы мышей: контрольную и опытную (испытуемый гель с СПС) по 6–8 животных в каждой. У животных выстригали участок, равный 1 см² площади поверхности тела. В опытной группе в течение 28 дней дважды в день наносили исследуемый гель, в контрольной группе по аналогичной схеме наносили физиологический раствор (р-р хлорида натрия 0,9 %). В течение эксперимента осуществляли мониторинг клинического и функционального состояния животных и их взвешивание с интервалом 7 сут. По окончании исследований на 28-е сутки животных усыпляли, делали вскрытие, забор крови и учет массы внутренних органов (печени и почек) с расчетом массовых коэффициентов органов (МК). Также исследовали клинико-гематологические показатели, включая определение формулы крови и уровня гемоглобина. Биохимические показатели липидного обмена включали содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, полученной пункцией сердца под эфирным наркозом. Также определяли уровень глюкозы и показатели функциональной активности печени с определением ферментов АлАТ и АсАТ с использованием наборов реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия) на ветеринарном гематологическом анализаторе Mindray BC-5000 Vet (Китай).

Аллергизирующие свойства геля оценивали методом кожно-провокационной пробы у мышей путем втирания его в кожу [17]. Реакцию кожи учитывали по шкале оценки проб в баллах от 1 до 5 через 24 ч, затем ежедневно с оценкой возможных функциональных нарушений состояния кожи, характеризующихся появлением эритемы, отека, трещин, изъязвлений.

¹Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. под ред. А. Н. Миронова. М: Гриф и К. 2012. 944 с.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программы Statistica-10 (StatSoft Inc., США). Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: средняя (M) и ошибка средней (m), стандартные отклонения (δ), объем анализируемой подгруппы (n), достигнутый уровень значимости (p); для независимых выборок использовали параметрический t -критерий Стьюдента. Различия между двумя независимыми группами оценивали с использованием критерия Манна-Уитни, а также путем однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой Тьюки при $p \leq 0,05$. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты. При оценке острой токсичности геля в течение всего периода наблюдения не было зафиксировано гибели животных как в контрольной, так и в опытной группах. В результате клинического осмотра у животных обеих групп не выявлено каких-либо патологических изменений в поведении, двигательной активности, координации движений, тонусе скелетных мышц, частоте и глубине дыхательных движений, состоянии глаз, носа и слизистых оболочек, волосяного и кожного покрова. У животных сохранялась нормальная реакция на различные раздражители. Таким образом, введение геля не сказывалось на общем состоянии животных.

В табл. 1 и 2 представлены результаты изменения массы тела и внутренних органов мышей. Введение геля не влияло на динамику измене-

ния массы тела экспериментальных животных. Прирост массы тела животных в опытной группе статистически не отличался от показателей контрольной группы.

Состояние внутренних органов отражают коэффициенты их массы. Как видно из представленных в табл. 2 данных, МК большинства внутренних органов у мышей при введении гидрогеля статистически значимо не отличались от МК контрольной группы животных. В целом в группе животных, которым вводили исследуемый гидрогель, как и в контрольной группе, внешних патологических изменений внутренних органов не обнаружено.

Табл. 3 демонстрирует данные клинического анализа крови мышей на 7-е и 14-е сутки. Как видно из табл. 3, значимых отличий в содержании лейкоцитов, эритроцитов и уровне гемоглобина, а также количества тромбоцитов и значений тромбоцитокрита между группами не наблюдалось. У животных опытной группы на 14-й день отмечен незначительный нейтрофильный сдвиг в сторону повышения количества нейтрофилов, что может свидетельствовать о стимуляции неспецифического иммунитета.

В табл. 4 представлены результаты биохимического анализа крови мышей. Анализ полученных результатов свидетельствует, что все измеряемые параметры в опытной группе остались на уровне контрольных показателей на 7-е и на 14-е сутки эксперимента.

При изучении токсичности гелевой композиции при условии длительного кожного

Таблица 1

Динамика показателей прироста массы тела мышей, г

Table 1

Dynamics of body weight increasing in mice, g

Показатель	Экспериментальная группа	
	контроль (физ. раствор)	опыт (гель)
Исходные показатели	19,95 ± 2,18	20,04 ± 2,41
1-е сутки	20,31 ± 3,37	20,31 ± 1,89
7-е сутки	20,87 ± 3,06	21,10 ± 2,09
Прирост массы тела	4 ± 0,9 %	5 ± 0,7%
14-е сутки	22,06 ± 3,06	22,35 ± 2,18
Прирост массы тела	9 ± 1,6 %	10 ± 1,0 %

Примечание: $M \pm m$ – средние показатели массы; $n = 10$.

Note: $M \pm m$ – average weight indicators; $n = 10$.

Таблица 2

Массовые коэффициенты (МК) внутренних органов мышей

Table 2

Mass coefficients (МК) of internal organs of mice

Орган	Экспериментальная группа	
	контроль (физ. раствор)	опыт (гель)
Сердце	0,65 ± 0,04	0,67 ± 0,04
Легкие	0,81 ± 0,05	0,84 ± 0,07
Тимус	0,26 ± 0,02	0,26 ± 0,04
Печень	5,06 ± 0,26	4,95 ± 0,91
Селезенка	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,08
Почка правая	0,61 ± 0,05	0,66 ± 0,07
Почка левая	0,57 ± 0,07	0,60 ± 0,07
Головной мозг	1,54 ± 0,08	1,53 ± 0,05
Семенники	0,65 ± 0,15	0,64 ± 0,07

Примечание: $M \pm m$ – МК (%); $n = 10$.

Note: $M \pm m$ – МК (Mass coefficients) (%); $n = 10$.

Таблица 3

Гематологические показатели у мышей

Table 3

Hematological parameters in mice

Группа животных, сутки		Показатель									
		WBC · 10 ⁹ , ед/л	NEU, %	LYM, %	MON, %	GR, %	RBC, 10 ¹² , ед/л	HTC, %	PLT · 10 ⁹ , ед/л	PCT, %	HGB, г/л
Контрольная	7-е	3,31 ± 1,01	13,35 ± 5,16	82,85 ± 6,014	2,45 ± 0,03	2,95 ± 0,4	8,07 ± 1,51	0,375 ± 0,06	936,00 ± 25,45	4,76 ± 0,09	119,50 ± 24,75
	14-е	4,07 ± 1,07	16,70 ± 4,10	78,10 ± 3,11	4,00 ± 0,01	2,85 ± 0,01	8,13 ± 0,82	0,37 ± 0,02	896,00 ± 227,09	4,48 ± 2,00	122,50 ± 7,77
Опытная (гель)	7-е	3,20 ± 0,48	14,79 ± 5,06	80,56 ± 7,15	2,74 ± 0,30	2,45 ± 0,15	7,62 ± 2,58	0,33 ± 0,04	866,12 ± 193,24	4,53 ± 1,18	117,08 ± 21,40
	14-е	3,35 ± 0,94	21,85 ± 10,66 [#]	69,24 ± 15,17	3,08 ± 1,14	2,56 ± 0,84	8,49 ± 3,01	0,42 ± 0,01	939,44 ± 113,51	5,32 ± 1,29	128,60 ± 25,19

Примечание: HGB – гемоглобин; RBC – эритроциты; HTC – гематокрит (отношение объема форменных элементов к единице общего объема цельной крови); PLT – тромбоциты; PCT – тромбоцитокрит (отношение объема тромбоцитов к единице общего объема цельной крови); WBC – общее количество лейкоцитов; Лейкоцитарная формула (Процентное соотношение основных видов лейкоцитов): LIM – лимфоциты; NEU – нейтрофилы; MONO – моноциты; EOZ – эозинофилы; BAZ – базофилы.

Результаты представлены как $M \pm SD$ (при $n = 10$), # – отличие значимо по сравнению с контрольной группой (вода) по однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA) с поправкой Тьюки при $p \leq 0,05$.

Note: HGB – hemoglobin; RBC – red blood cells; HTC – hematocrit (the ratio of the volume of formed elements to a unit of total volume of whole blood); PLT – platelets; PCT – thrombocytocrit (ratio of platelet volume per unit of total volume of whole blood); WBC – total number of leukocytes; Leukocyte formula (Percentage of the main types of leukocytes): LIM – lymphocytes; NEU – neutrophils; MONO – monocytes; EOZ – eosinophils; BAZ – basophils. Results are presented as $M \pm SD$ ($n = 10$), # – the difference is significant compared to the control group (water) according to one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's correction at $p \leq 0,05$.

нанесения не наблюдалось изменений в поведенческих реакциях, нарушений двигательной активности и падежа опытных животных в течение 28 сут. Показатели массы тела и массы органов опытной группы животных не имели статически значимых различий с контролем. Массовые коэффициенты внутренних органов (печени и почек) также не отличались статически значимо от контроля (табл. 5).

Установлено, что аппликация геля в течение 28 дней не оказывает отрицательного влияния на гематологические показатели опытных животных. Уровень гемоглобина, показатели формулы крови в опытных группах животных не отличались статистически значимо от таковых в контроле (табл. 6).

Биохимические показатели крови опытных животных, свидетельствующие о состоянии

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови мышей

Table 4

Parameters of biochemical analysis of mouse blood

Группа животных, сутки		Показатель							
		билирубин, мкмоль/л	креатинин, мкмоль/л	общий белок, г/л	мочевина, ммоль/л	мочевая кислота, мкмоль/л	ЩФ, нмоль/(с×л)	АлАТ, мкмоль/(с×л)	АсАТ, мкмоль/(с×л)
Контроль	7-е	25,65 ± 9,51	91,36 ± 1,93	53,85 ± 8,59	4,74 ± 1,28	480,95 ± 79,05	835,28 ± 126,29	0,30 ± 0,06	0,43 ± 0,03
	14-е	30,29 ± 10,32	73,36 ± 4,19	45,99 ± 4,67	4,51 ± 0,87	381,52 ± 43,97	885,73 ± 200,53	0,38 ± 0,03	0,23 ± 0,05
Опыт (гель)	7-е	29,74 ± 10,18	88,79 ± 5,06	40,56 ± 7,15	5,74 ± 0,30	439,45 ± 60,15	715,62 ± 172,58	0,29 ± 0,01	0,41 ± 0,08
	14-е	36,12 ± 1,25	71,85 ± 10,66	39,24 ± 15,17	5,08 ± 1,14	450,56 ± 49,84	754,49 ± 153,01	0,30 ± 0,06	0,26 ± 0,03

Примечание: $M \pm m$; $n = 10$. ЩФ – щелочная фосфатаза, АлАТ – аланиновая трансаминаза, АсАТ – аспарагиновая трансаминаза.

Note: $M \pm m$; $n = 10$. ЩФ – alkaline phosphatase, АлАТ – alanine transaminase, АсАТ – aspartic transaminase.

Таблица 5

Динамика показателей прироста веса тела и органов мышей, г

Table 5

Dynamics of body and organs weight increasing of mice, g

Показатель	Группа					
	Контрольная (физ. р-р)			Опытная (гель)		
	Срок исследования, сутки					
	7-е	14-е	28-е	7-е	14-е	28-е
Масса тела, г	15,5 ± 0,5	17,0 ± 0,4	21,4 ± 0,6	15,3 ± 0,5	17,1 ± 0,2	21,1 ± 0,4
Масса печени, г	-	-	1,37 ± 0,2	-	-	1,39 ± 0,3
МК печени, %	-	-	6,4 ± 0,3	-	-	6,6 ± 0,2
Масса почки, г	-	-	0,61 ± 0,02	-	-	0,62 ± 0,03
МК почки, %	-	-	2,85 ± 0,1	-	-	2,98 ± 0,2

Примечание: $M \pm m$ – средние показатели массы; МК – массовый коэффициент (%); $n = 6$; $p > 0,05$ (различия не являются статистически значимыми по отношению к контролю)

Note: $M \pm m$ – average mass indicators; МК – Mass coefficients (%); $n = 6$; $p > 0.05$ (differences are not statistically significant relative to control)

Таблица 6

Влияние геля на гематологические показатели у мышей

Table 6

Effect of the gel on hematological parameters of mice

Показатель	Группа	
	контроль (физ. р-р)	испытуемый гель
Гемоглобин, г/л	115,3 ± 5,9	112,7 ± 5,9
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,2 ± 0,36	8,4 ± 0,42
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,4 ± 0,32	4,6 ± 0,35
Палочкоядерные, %	2,3 ± 1,03	2,7 ± 0,8
Сегментоядерные, %	41,1 ± 4,5	42,5 ± 4,4
Лимфоциты, %	57,0 ± 1,9	55,3 ± 2,9
Моноциты, %	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4
Эозинофилы, %	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,6

Примечание: $M \pm m$ – средние показатели; $n = 6$; $p > 0,05$ (различия не являются статистически значимыми по отношению к контролю)

Note: $M \pm m$ – average mass indicators; $n = 6$; $p > 0,05$ (differences are not statistically significant relative to control)

Таблица 7

Влияние геля на биохимические показатели крови мышей

Table 7

Effect of the gel on the biochemical parameters of the blood of mice

Показатель	Группа	
	контроль (физ. р-р)	испытуемый гель
ХС, ммоль/л	2,73 ± 0,43	2,58 ± 0,32
ЛПНП, ммоль/л	0,58 ± 0,06	0,54 ± 0,08
ЛПОНП, ммоль/л	0,40 ± 0,06	0,42 ± 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,67 ± 0,09	1,69 ± 0,07
ТГ, ммоль/л	0,85 ± 0,04	0,84 ± 0,05
КА, усл. ед.	0,63	0,53
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,36	5,8 ± 0,33
АлАТ, Ед/л	26,6 ± 1,21	26,7 ± 0,98
АсАТ, Ед/л	57,1 ± 4,04	59,0 ± 5,13

Примечание: $M \pm m$ – средние показатели; $n = 6$; $p > 0,05$ (различия не являются статистически значимыми по отношению к контролю).

Note: $M \pm m$ – average mass indicators; $n = 6$; $p > 0,05$ (differences are not statistically significant relative to control).

липидного и углеводного обмена, также статистически значимо не отличались от таковых в контроле (см. табл. 7). Применение геля у экспериментальных животных не приводило к изменению показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Все исследуемые показатели находились в пределах физиологических значений (табл. 7).

Аллергизирующие свойства – способность того или иного вещества вызывать при введе-

нии в организм состояние повышенной чувствительности (гиперчувствительность, сенсibilизация). Результаты изучения аллергического действия геля методом кожно-провокационной пробы у мышей показали, что его длительное нанесение на выстриженный участок кожи не приводило к патологическим реакциям кожного покрова: отсутствовала гиперемия и отек кожи, а также признаки конъюнктивита. Установлено, что аппликация геля в течение 28 дней

не вызывает явлений сенсibilизации. Кожные покровы опытных животных визуально не отличались от таковых в контроле.

Обсуждение. Многочисленные исследования показали безопасность и эффективность гелевых повязок при использовании на всех этапах раневого процесса. Они привлекательны не только перспективностью использования для лечения ран различного генеза, но и широтой конструктивного дизайна и клинической функциональности, что расширяет перспективы использования и динамичного развития этой группы повязок в соответствии с клинической потребностью. С использованием гидрогелей реализуется тактика щадящих хирургических вмешательств с отказом от радикальной санирующей операции. Безопасное применение лекарственных средств, в том числе раневых покрытий, в медицинской практике – одна из важнейших задач здравоохранения. Результаты изучения острой и хронической токсичности являются важными данными, на основании которых строится прогноз безопасности для человека при впервые назначенном ему препарате, а доклиническое изучение испытуемого вещества осуществляется на различных видах лабораторных животных.

В результате проведенных нами токсикологических исследований установлено, что испытуемый гель не оказывает общетоксического действия при парентеральном (внутрибрюшинном) введении и длительном (в течение месяца) контакте с кожной поверхностью и является безопасным для применения в качестве лекарственного средства. Физиологические показатели массы тела и внутренних органов мышей при введении геля оставались в пределах нормы. Гель не оказывал отрицательного влияния на гематологические и биохимические показатели крови экспериментальных животных. При накожном применении гелевая композиция не оказывала отрицательного влияния на гематологические и биохимические показатели крови животных и не вызывала аллергизирующего и кожно-раздражающего эффектов.

Заключение. Таким образом, токсикологическая оценка испытуемого геля свидетельствует о его безопасности и перспективности использования как в гражданском здравоохранении, так и в военно-морской медицине. Гель может быть рекомендован для проведения дальнейших испытаний относительно его ранозаживляющей активности.

Сведения об авторах:

Кузнецова Татьяна Алексеевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины; 690080, Владивосток, ул. Борисенко, д. 100 Д; ORCID: 0000-0002-4315-6959; e-mail: takuznets@mail.ru

Климович Анна Анатольевна — кандидат биологических наук, специалист по уходу за животными; Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины; 690080, Владивосток, ул. Борисенко, д. 100 Д; ORCID: 0000-0003-4477-4203; e-mail: annaklim_1991@mail.ru

Чингизова Екатерина Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины; 690080, Владивосток, ул. Борисенко, д. 100 Д; ORCID: 0000-0003-0093-5757; e-mail: martyyas@mail.ru

Половов Сергей Федорович — кандидат медицинских наук, начальник 2-го научно-исследовательского отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины; 690080, Владивосток, ул. Борисенко, д. 100 Д; ORCID: 0000-0001-9983-4299; e-mail: polovovsf@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Kuznetsova — Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of research testing laboratory Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine; 690080, Vladivostok, Borisenko Str., 100 D; ORCID: 0000-0002-4315-6959; e-mail: takuznets@mail.ru

Anna A. Klimovich — Cand. of Sci. (Biology), animal care worker of Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine; 690080, Vladivostok, Borisenko Str., 100 D; ORCID: 0000-0003-4477-4203; e-mail: annaklim_1991@mail.ru

Ekaterina A. Chingizova — Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of research testing laboratory Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine; 690080, Vladivostok, Borisenko Str., 100 D; ORCID: 0000-0003-0093-5757; e-mail: martyyas@mail.ru

Sergey F. Polovov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd research and testing department of Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine; 690080, Vladivostok, Borisenko Str., 100 D; ORCID: 0000-0001-9983-4299; e-mail: polovovsf@mail.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: Вклад в концепцию и план исследования, проведение исследований, подготовка и оформление рукописи – Т. А. Кузнецова; проведение исследований, анализ результатов – А. А. Климович; разработка и получение геля, проведение исследований, анализ результатов – Е. А. Чингизова; оформление рукописи, формирование порядка ссылок и списка литературы, заключительное редактирование – С. Ф. Половов.

Authors' contributions. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: ТАК aided in the concept and plan of the study, in obtaining and analyzing factual data, manuscript preparation; ААК aided in obtaining and analyzing factual data; ЕАСh aided in obtaining of gel and analyzing factual data; SFP formation of the order of references and bibliography, final editing.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование: исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding: the study was carried out without additional funding

Поступила/Received: 05.07.2024

Принята к печати/Accepted: 15.08.2024

Опубликована/Published: 30.09.2024

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shu W., Wang Y., Zhang X., Li C., Le H., Chang F. Functional Hydrogel Dressings for Treatment of Burn Wounds. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, Vol. 9, P. 788461. doi: 10.3389/fbioe.2021.788461.
- Alven S., Aderibigbe B.A. Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management. *Int J Mol Sci*, 2020, Vol. 21, No. 24, P. 9656. doi: 10.3390/ijms21249656.
- Дуданов И. П., Виноградов В. В., Криштоп В. В., Никонорова В. Г. Преимущества и недостатки гелевых покрытий в терапии ожоговых ран и ожогов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. Т. 16, № 2. с. 13–22 [Dudanov I. P., Vinogradov V. V., Krishtop V. V., Nikonorova V. G. Advantages and disadvantages of gels for local treatment of burn wounds and scars. *Journal of new medical technologies*, 2022, Vol. 16, No. 2, P. 13–22 (In Russ.)].
- Surowiecka A., Strużyna J., Winiarska A., Korzeniowski T. Hydrogels in Burn Wound Management—A Review. *Gels*, 2022, Vol. 8, No. 12, P. 122. doi: 10.3390/gels8020122.
- Qi L., Zhang C., Wang B., Yin J., Yan S. Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair. *Macromol Biosci*, 2022, Vol. 22, No. 7, P. e2100475. doi: 10.1002/mabi.202100475.
- Kopecki Z. Development of next-generation antimicrobial hydrogel dressing to combat burn wound infection. *Biosci Rep*, 2021, Vol. 41, No. 2, P. 404. doi: 10.1042/BSR20203404.
- Yu Q. H., Zhang C. M., Jiang Z. W., Qin S. Y., Zhang A. Q. Mussel-Inspired Adhesive Polydopamine-Functionalized Hyaluronic Acid Hydrogel with Potential Bacterial Inhibition, *Glob Chall*, 2019, Vol. 4, No. 2, P.1900068. doi: 10.1002/gch2.201900068.
- Kalantari K., Mostafavi E., Afifi A. M., Izadiyan Z., Jahangirian H., Rafiee-Moghaddam R., Webster T. J. Wound dressings functionalized with silver nanoparticles: promises and pitfalls. *Nanoscale*, 2020, Vol. 12, No. 4, P. 2268–2291. doi: 10.1039/c9nr08234d.
- Qing X., He G., Liu Z., Yin Y., Cai W., Fan L., et al. Preparation and Properties of Polyvinyl alcohol/N-Succinyl Chitosan/lincomycin Composite Antibacterial Hydrogels for Wound Dressing. *Carbohydr. Polym*, 2021, Vol. 261, P. 117875. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117875.
- Cunha L., Grenha A. Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications. *Mar Drugs*, 2016, Vol. 14, No. 3, P. 42. doi: 10.3390/md14030042.
- Nagahawatta D. P., Liyanage N. M., Jayawardena T. U., Yang F., Jayawardena H. H. A. C. K., Kurera M. J. M. S., Wang F., Fu X., Jeon Y.-J. Functions and values of sulfated polysaccharides from seaweed (Review). *Algae*, 2023, Vol. 38, No. 4, P. 217–240. doi:10.4490/algae.2023.38.12.1.
- Mohamed R. R., Fahim M. E., Soliman S. M. A. Development of hydrogel based on Carboxymethyl cellulose/poly(4-vinylpyridine) for controlled releasing of fertilizers. *BMC Chemistry*, 2022, Vol. 16, P. 52. doi: 10.1186/s13065-022-00846-6.
- Zhang W., Liu Y., Yang X., Zhang S. Synthesis and Applications of Carboxymethyl Cellulose Hydrogels. *Gels*, 2022, Vol. 8, P. 529. doi: 10.3390/gels8090529.
- Basu P., Narendrakumar U., Arunachalam R., Devi S., Manjubala I. Characterization and Evaluation of Carboxymethyl Cellulose-Based Films for Healing of Full-Thickness Wounds in Normal and Diabetic Rats. *ACS Omega*, 2018, Vol. 3, No. 10, P. 12622–12632.
- Гуськова Т. А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. *Токсикологический вестник*. 2010. № 5 (104). С. 2–6 [Guskova T. A. Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their safe clinical investigations. *Toxicological Vestnik*, 2010, № 5 (104), P. 2–6 (In Russ.)].
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg, 18.III.1986.
- Алексеева О. Г., Диева Л. А. К анализу механизма особенностей течения гистаминной интоксикации под действием лекарственных препаратов. *Фармакология и токсикология*. М. 1978. С. 12–19 [Aleksееva O. G., Dieva L. A. To the analysis of the mechanism of the features of the course of histamine intoxication under the action of drugs. *Pharmacology and toxicology*. Moscow, 1978, P. 12–19 (In Russ.)].