

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **22014**

(13) **С1**

(46) **2018.06.30**

(51) МПК

A 61K 31/724 (2006.01)

A 61P 17/02 (2006.01)

A 61P 37/04 (2006.01)

(54) **МЕСТНОЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН**

(21) Номер заявки: а 20140601

(22) 2014.11.13

(43) 2016.06.30

(71) Заявитель: Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие "Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(72) Авторы: Буко Вячеслав Ульянович; Лялик Сергей Александрович; Ковальчук Виктор Иванович; Мороз Валентина Леопольдовна; Самойлик Анастасия Анатольевна; Глуткин Александр Викторович; Сидорович Елена Анатольевна; Шляхтун Алексей Генрихович; Ковальчук Татьяна Викторовна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие "Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(56) CN 103816560 A, 2014.

US 5902799 A, 1999.

WO 02/09782 A1.

WO 01/13968 A1.

CN 103239753 A, 2013.

(57)

Применение 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина в качестве местного иммуностимулирующего средства для лечения ожоговых ран.

Изобретение относится к области медицины, в частности к хирургии, и может быть использовано для проведения иммуностимулирующей терапии в локальном очаге термического повреждения.

Известно, что низкая функциональная активность клеток иммунной системы как в целом, так и в очаге поражения определяет длительность течения и хронизацию процесса при ожоговой болезни (ОБ), которая протекает на фоне сниженных показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и существенных изменений популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов [1].

Понимание последовательности и выраженности иммунных нарушений не только общих, но и местных позволит оптимизировать патогенетическую терапию, снизить количество осложнений и летальность в поздние периоды ОБ. В связи с этим актуальным является поиск препаратов, реставрирующих функциональную способность клеток непосредственно в зоне термического поражения.

Анализ данных литературы показывает, что ни одно из применяемых средств для местного лечения послеожоговых ран не является универсальным, так как имеет целый ряд противопоказаний для применения.

Известно применение синтетического иммуномодулятора полиоксидония, который обладает местным иммуномодулирующим действием на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, также стимулирует антителогенез при локальном термическом повреждении [2].

Однако недостатком препарата является невозможность использования для лечения больных с острой почечной недостаточностью.

Известно применение при лечении ожоговых ран мази "Левомеколь", которая обладает асептическим, антибактериальным и иммуностимулирующим действием [3].

Недостатком использования левомеколя является повышенная чувствительность у многих больных к отдельным компонентам препарата. Возникают кожные реакции - зуд, сыпь, краснота в местах нанесения.

Известно использование дезоксирибонуклеата натрия (дерината) при лечении ожоговых ран [4]. Препарат активирует клеточный и гуморальный иммунитет, оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекций, также стимулирует регенераторные процессы. Местное применение препарата способствует быстрому заживлению глубоких ожогов.

Однако при длительно незаживающих послеожоговых ранах нанесение препарата производят 3-4 раза в течение дня. Для проведения местной иммунотерапии используется 10-40 мл дерината, т.е. один флакон в течение дня. Недостатком применения данного препарата в качестве иммуномодулирующей терапии является дорогостоящее лечение.

Задача изобретения - расширение арсенала местных иммуностимулирующих средств для лечения ожоговых ран при локальных иммунодефицитных состояниях.

Поставленная задача решается применением 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина в качестве местного иммуностимулирующего средства для лечения ожоговых ран.

Циклодекстрины являются полисахаридными наноструктурами, которые используются в фармакологии для транспортировки лекарственных веществ к органам-мишеням. В свою очередь, циклодекстрины обладают собственной фармакологической активностью. Известны своей уникальной способностью выступать в качестве молекулярных контейнеров благодаря захвату молекул во внутренние гидрофобные полости. Область использования до настоящего времени в косметологии и пищевой промышленности. В литературных источниках отсутствуют данные о возможной иммунной активности циклодекстринов.

Приводим доказательства возможности использования изобретения. В промывной жидкости, полученной из ожоговых ран детей с термическими ожогами IIIa и IIIb степени верхних и нижних конечностей, живота, грудной клетки (всего было обследовано 44 ребенка в возрасте от 7 месяцев до 3 лет) на 13-е сутки, определяли относительное количество лейкоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов. У 30 детей оказалась снижена способность клеток к фагоцитозу. Данное обстоятельство, безусловно, является предпосылкой развития послеожоговых инфекционных осложнений, вплоть до ожогового сепсиса. Влияние исследуемого препарата на процессы местного фагоцитоза изучали путем воздействия 2 ГПВЦД на клеточную суспензию промывной жидкости очага поражения. Иммунологическую активность 2 ГПВЦД оценивали по изменению относительного количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе опытных и контрольных образцов (ФИ) и по фагоцитарному числу (ФЧ) - среднее число фагоцитированных частиц на один фагоцит. В качестве объекта фагоцитоза использовалась 10 % полистирольная суспензия частиц латекса размером 1,5 мкм. При этом в опытные пробы в среду инкубации добавляли 2 ГПВЦД в весовом соотношении 1:1 с клеточной суспензией в концентрации 1 мг/мл. В контрольные пробы вместо препарата вносили физиологический раствор хлорида натрия. В качестве положительного контроля использовали классический иммуномодулятор

дезоксирибонуклеат натрия (деринат), используемый в комплексной терапии для активации клеточного и гуморального иммунитета при ожоговой болезни. Смеси инкубировали в течение 1 ч при 37 °С. Фагоцитарный индекс, количество нейтрофилов, участвующих в процессах фагоцитоза и фагоцитарное число опытных и контрольных образцов оценивали микроскопически, в мазках, окрашенных по Романовскому.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в промывной жидкости из ожоговой раны при нагрузке 2-ГП-β-ЦД в концентрации 1 мг/мл (M ± m)

	Исходные значения	2 ГП-β-ЦД 1 мг/мл	Контроль 0,9 % NaCl	Деринат 0,25 мг/мл (дезоксирибонуклеат натрия)
ФИ, %	34,07 + 3,57	74,53 ± 3,47 ^a	34,07 ± 3,58	73,50 ± 3,36 ^a
ФЧ	3,60 + 0,2	6,33 ± 0,21 ^a	3,67 ± 0,24 ^b	7,21 ± 0,24 ^{ab}

^a - по сравнению с контролем;

^b - по сравнению с 2-ГП-β-ЦД.

Примечание: ^a - P < 0,0001 по сравнению с контролем.

В результате воздействия 2-ГП-β-ЦД количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, увеличилось в 2,2 раза, поглотительная способность клеток также повысилась в 1,7 раза, практически до уровня воздействия на процессы местного фагоцитоза дезоксирибонуклеата натрия. Данное обстоятельство, вероятно, связано с активацией рецепторного аппарата нейтрофилов, усилением процессов адгезии и фагоцитоза антигенов.

Таким образом, в исследованиях *in vitro* при добавлении 2-ГП-β-ЦД к клеточной суспензии промывной жидкости происходит усиление процесса фагоцитоза. Количество нейтрофилов, имеющих поглощенные частицы (ФИ), увеличивается, и происходит увеличение их поглотительной способности (ФЧ) до уровня положительного контроля (дезоксирибонуклеата натрия), иммуностимулирующее действие которого на процессы местного фагоцитоза заведомо известно. Поскольку при добавлении 2-ГП-β-ЦД к клеточной суспензии происходит достоверное увеличение показателей фагоцитоза в сравнении с исходным уровнем и значения максимально приближены к уровню известного иммуномодулятора, в то время как добавление физиологического раствора хлорида натрия, не вызывает функциональных изменений клеток, значит, исследуемый препарат обладает местным иммуностимулирующим эффектом фагоцитарной активности клеток. Известно, что к показателям эффективности иммунотерапии относится исчезновение или уменьшение иммунологической недостаточности, прежде всего, восстановление рецепторного аппарата клеток [5]. В нашем случае исходно низких значений фагоцитоза воздействие 2-ГП-β-ЦД на клеточную суспензию термического очага поражения, устраняет иммунологическую недостаточность, прежде всего, активирует экспрессию рецепторов нейтрофилов и восстанавливает фагоцитарную активность клеток до уровня значений заведомо известного иммуномодулятора (деринат).

Таким образом, нами установлено, что 2-ГП-β-ЦД 1 мг/мл стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов из очага термического поражения у детей с ожоговыми ранами и, следовательно, может индуцировать повышение элиминации патогенной микрофлоры в зоне поражения, что, безусловно, может благоприятно влиять на процессы репарации и регенерации.

Источники информации:

1. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. - М.: Мед. лит., 2009. - С. 273, 288.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата "Полиоксидоний". Регистрационный номер N002935/02 от 10.10.2008.

ВУ 22014 С1 2018.06.30

3. Инструкция по медицинскому применению препарата. Торговое название ЛЕВО-МЕКОЛЬ®. Регистрационный номер Р N003107/01 от 17.11.2009.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата "Деринат". Регистрационный номер Р N002916/02.

5. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учеб. Пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - С. 352, 355.