



(51) МПК  
*A61K 33/00* (2006.01)  
*A61K 8/29* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61P 17/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 33/00 (2020.08); A61K 8/29 (2020.08); A61K 9/10 (2020.08); A61P 17/02 (2020.08)*

(21)(22) Заявка: 2019126559, 22.08.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.08.2019

Дата регистрации:  
10.02.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.08.2019

(45) Опубликовано: 10.02.2021 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр.,  
49, лит. А, Университет ИТМО, ОИС

(72) Автор(ы):

Виноградов Александр Валентинович (RU),  
 Виноградов Владимир Валентинович (RU),  
 Фахардо Анна Фабиовна (RU),  
 Виноградов Василий Валентинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Национальный  
 исследовательский университет ИТМО"  
 (Университет ИТМО) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2424798 C1, 27.07.2011. RU  
 2663907 C1, 13.08.2018. RU 2212881 C2,  
 27.09.2003. CN 1627951 A, 15.06.2005. Weir A. et  
 al. Titanium dioxide nanoparticles in food and  
 personal care products / Environ. Sci. Technol. -  
 2012. Vol. 46, N 4. - P.2242-2250 doi: 10.1021/  
 es204168d.

(54) Лекарственный препарат в виде золя для лечения заболевания и/или состояния, характеризующегося нарушением целостности кожного покрова, и способ его получения

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтике, а именно к лекарственным препаратам для терапии заболеваний и/или состояний, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе при ожоговом поражении, и раскрывает лекарственный препарат в виде золя для лечения ожогового поражения кожи, вызванного термическим или химическим воздействием, а также способ его получения. Препарат

характеризуется тем, что содержит диоксид титана, анионное ПАВ и повышающую вязкость добавку. Препарат диоксида титана характеризуется проявлением антибактериального эффекта, а также иммуностимулирующих свойств, а также увеличенной скоростью заживления ожоговых ран на коже и восстановления целостности кожных покровов. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 5 ил., 10 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 33/00* (2006.01)  
*A61K 8/29* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61P 17/02* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 33/00 (2020.08); A61K 8/29 (2020.08); A61K 9/10 (2020.08); A61P 17/02 (2020.08)*(21)(22) Application: **2019126559, 22.08.2019**(24) Effective date for property rights:  
**22.08.2019**Registration date:  
**10.02.2021**

Priority:

(22) Date of filing: **22.08.2019**(45) Date of publication: **10.02.2021 Bull. № 4**

Mail address:

**197101, Sankt-Peterburg, Kronverkskij pr., 49, lit.  
A, Universitet ITMO, OIS**

(72) Inventor(s):

**Vinogradov Aleksandr Valentinovich (RU),  
Vinogradov Vladimir Valentinovich (RU),  
Fakhardo Anna Fabiovna (RU),  
Vinogradov Vasilij Valentinovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Natsionalnyj issledovatel'skij  
universitet ITMO" (Universitet ITMO) (RU)****(54) MEDICINAL PREPARATION IN FORM OF SOL FOR TREATING A DISEASE AND/OR CONDITION  
CHARACTERIZED BY VIOLATION OF SKIN INTEGRITY, AND A METHOD FOR PREPARING IT**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicinal preparations for therapy of diseases and/or conditions characterized by violation of skin integument, including in case of burn injury, and discloses a medicinal preparation in the form of a sol for treating a skin burn caused by a thermal or chemical exposure, as well as a method for production thereof.

EFFECT: preparation is characterized by that it contains titanium dioxide, anionic surfactant and viscosity increasing additive; preparation of titanium dioxide is characterized by manifestation of antibacterial effect, as well as immunostimulating properties, as well as increased rate of wound burns healing on skin and recovery of skin integrity.

7 cl, 5 dwg, 10 tbl

Изобретение относится к фармацевтике, а именно к лекарственным препаратам для терапии заболеваний и/или состояний, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе при ожоговом поражении.

5 Современный опыт мировой и отечественной медицины позволяет использовать высокоэффективные подходы к лечению неогнестрельных, непроникающих, неосложненных ран с первичным бактериальным загрязнением [1, 2, 3], тем не менее, каждый день возникают новые вызовы, связанные не только с ростом количества различных травм кожи [4], но и с проблемой восстановления первоначальной структуры кожи с целью достижения лучших косметических результатов [5], поскольку при раневом  
10 процессе воспалительная реакция на фазе альтерации характеризуется повреждением клеток и межклеточного вещества, вызванным освобождением значительного количества медиаторов воспаления, обеспечивающих увеличение сосудистой проницаемости [6]. Кроме того, при существующих темпах адаптации микробов к антибиотикам и антисептикам [7, 8], существенно возрастает роль средств  
15 обеспечивающих активацию неспецифического, врожденного иммунитета [9]. Последний в коже обеспечивается антиген предоставляющей функцией и другими видами межклеточных коопераций тканевых базофилов, дендритных клеток, макрофагов, и лимфоцитов, опосредованных наличием на их мембранах, прежде всего Toll-подобных рецепторов [10]. Toll-подобные рецепторы (TLR) являются одними из ключевых  
20 рецепторов врожденной иммунной системы млекопитающих. Рецепторы данного семейства способны распознавать специфические высококонсервативные молекулярные участки (паттерны) в структуре патогенов, инициируя развитие реакций как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, приводя в конечном итоге к элиминации возбудителя из организма. При этом каждый отдельный тип TLR способен  
25 связывать широкий спектр молекул микробного происхождения, различных по химическим свойствам и структуре.

Инфицирование раневой поверхности различными бактериями-оппортунистами инициирует работу различных TLR за счет соответствующих молекул в составе  
30 поверхностных структур бактериальной клетки. Известно, что липотейхоевая кислота, пептидогликан и другие компоненты грамположительных бактерий активируют TLR2. В свою очередь, липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий связывается с TLR4. Помимо этих соединений флагеллин жгутиков бактерий активирует TLR5, неметилованные участки CpG ДНК - TLR9, различные триациллилопептиды - TLR1. Таким образом, многочисленные молекулы микробного происхождения инициируют  
35 целый каскад ответных реакций со стороны макроорганизма, в результате чего активируется антимикробный иммунитет в коже, слизистых оболочках респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Управление иммунным ответом путем использования различных наноструктур является перспективным подходом к лечению болезней человека. Особый интерес  
40 представляет разработка новых лекарственных препаратов, воздействующих на систему PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) и DAMP (Danger Associated Molecular Patterns), в частности - Toll-подобных рецепторов [11]. Направленная модуляция этих рецепторов с помощью фармакологических препаратов является относительно новым направлением в лечении аллергии, аутоиммунной патологии и воспалительных процессов [12].

45 Следует отметить, что недостаточная активация не даст нужного терапевтического эффекта, при этом гиперактивация TLR при действии эндогенных лигандов может привести к развитию чрезмерного воспалительного ответа, сопровождающегося повреждением тканей и запуском механизма иммунопатогенеза [13].

TLR лиганды представляют собой группу PAMP, которые активируют иммунную систему путем связывания с TLR рецептором, распознающим патогенные агенты, на таких клетках как моноциты/макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы. Даже если наночастицы не являются непосредственно токсичными для иммунных клеток, они  
5 изменяют нормальную реакцию защиты путем связывания с лигандами и последующим подавлением активации TLR-рецепторов [14].

Известен опыт использования наночастиц золота в качестве носителей для доставки пептидных лекарств, которые нацеливаются на Toll-подобные рецепторы или блокируют пути внутриклеточной передачи сигналов чрезмерных воспалительных реакций, в  
10 частности TLR4 [15]. Однако синтетические высокопористые липопротеиноподобные наночастицы золота связывались с LPS, чем провоцировали значительное уменьшение активации NFκB [16].

Эксперименты, направленные на изучение иммуномодулирующего эффекта наночастиц диоксида церия в присутствии липополисахаридов (LPS) также показали  
15 отсутствие значительного эффекта [17].

Подобные эксперименты с наночастицами оксида железа продемонстрировали влияние частиц на индуцированную TLR-лигандами выработку цитокинов. При этом уровни цитокинов, индуцированных LPS, сильно зависели как от концентрации LPS, так от концентрации и размера самих частиц [18].

Прототипом предлагаемого решения являются активно применяемые в настоящее время для лечения ожоговых ран препараты на основе серебра или его солей, например, Аргосульфан®, включающий в качестве активного вещества сульфатаиозол серебра ([https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_357.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_357.htm)). Данный препарат представляет собой крем для наружного применения и включает в качестве вспомогательных агентов  
20 цетостеариловый спирт; парафин жидкий; вазелин; глицерол; натрия лаурилсульфат; метилпарагидроксибензоат; пропилпарагидроксибензоат; калия дигидрофосфат; натрия гидрофосфат; вода для инъекций. Однако у Аргосульфана и аналогичных препаратов есть ряд недостатков, к которым можно отнести сложность подбора доз и длительности  
25 курса лечения, поскольку использование малых доз не окажет необходимый эффект, превышение дозы может привести к необратимому накоплению серебра в органах и тканях пациента.

Прототипом предлагаемого способа является способ получения противовоспалительного ранозаживляющего средства, включающего наночастицы серебра [19]. Способ включает следующие стадии: в асептических условиях при  
35 нагревании смешивают 5 мас. % ПЭО-1500, 4 мас. % стабилизированного золя наночастиц серебра, 4 мас. % стабилизированного золя наночастиц железа, 0,70 мас. % хлорамфеникола, 3,0 мас. % метилурацила, охлаждают, доводят до 100 мас. % ПЭО-400 перемешивают с одновременной гомогенизацией. Однако данный способ является сложным в реализации, а получаемые им препараты не обладают должной  
40 эффективностью.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка простого и эффективного способа получения лекарственного препарата в виде золя для лечения заболеваний и/или состояний, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, при использовании которого отсутствуют риски, наблюдаемые при приеме  
45 препаратов серебра, при соизмеряемой или превышающей таковой для прототипа эффективности лечения.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание лекарственного препарата в виде золя для лечения заболеваний и/или состояний, характеризующихся



нарушением целостности кожного покрова, обладающего антибактериальным эффектом и стимулирующего развитие местного иммунитета.

Предлагаемый в рамках настоящей заявки препарат диоксида титана характеризуется тем, что проявляет антибактериальный эффект за счет генерации активных форм кислорода (АФК) при фотоактивации ультрафиолетом. Кроме того предлагаемый препарат характеризуется иммуностимулирующей способностью за счет усиления активации TLR типов.

Поставленные задачи решаются за счет лекарственного препарата в виде золя, предназначенного для лечения заболеваний и/или состояний, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, обладающего антибактериальным эффектом и стимулирующего развитие местного иммунитета.

Технический результат - создание простого эффективного способа получения лекарственного препарата диоксида титана в виде золя, предназначенного для лечения заболеваний и/или состояний, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова;

Технический результат - предлагаемый препарат диоксида титана характеризуется проявлением антибактериального эффекта, а также иммуностимулирующих свойств. Кроме того препарат характеризуется увеличенной скоростью заживления ожоговых ран на коже и восстановления целостности кожных покровов в сравнении с прототипом - противоожоговым препаратом на основе сульфатаиозола серебра. Препарат проявляет улучшенные иммуностимулирующие свойства по сравнению с прототипом.

Технический результат достигается приготовлением препарата в виде золя способом, характеризующимся тем, что проводят гидролиз изопропоксида титана в присутствии кислоты при мольном соотношении концентраций  $[Ti]/[H^+]$  - 2-3:1 сопровождающийся ультразвуковой кавитацией с частотой 24-42 кГц и нагреванием до 50-90°C, получая при этом золь диоксида титана, затем добавляют анионное ПАВ в мольном соотношении диоксида титана к ПАВ - 1500:1-1000:1, затем в золь вводят добавку, повышающую вязкость, в массовом соотношении диоксид титана: добавка - 100:1-1:1.

Технический результат достигается путем использования препарата в виде золь следующего состава, в мас. %:

Активное вещество	
Диоксид титана	95,000-99,900
Вспомогательные вещества	
Анионное ПАВ	0,01000-0,0500
Повышающая вязкость добавка	до 100%

Сущность поясняется фиг. 1-5, где на:

Фиг. 1, 2 - фотографии эпидермиса в зоне регенерата, окрашенного гематоксилином и эозином.

Фиг. 3 - фотографии сосудов гемомикроциркуляторного русла в зоне регенерата на уровне проекции дермы кожи.

Фиг. 4 - фотографии сосудов гемомикроциркуляторного русла в зоне регенерата на границе с подлежащими тканями.

Фиг. 5 - фотографии тканевых базофилов соединительной ткани регенерата, окрашенной толлуидиновым синим.

Описание изобретения.

Получение лекарственных препаратов гидрозоль диоксида титана.

Получение гидрозоль диоксида титана.

Лекарственные препараты согласно изобретению представляют собой

модифицированные гидрозоль диоксида титана. Их получение происходит в несколько этапов.

Получение золь диоксида титана

Наночастицы  $TiO_2$  синтезируются золь-гель методом гидролиза изопророксида титана. Коллоидный золь формируется за счет гидролиза и полимеризующих реакций вещества-предшественника, которым обычно является неорганическая соль металла или органическое соединение с металлом, например, алкоголят. Полученный золь характеризуется высокой чистотой, контролируемым размером частиц и высокой степенью кристалличности. Учитывая, что протекание процесса гидролиза алкоксидов титана всегда сопровождается образованием кристаллического ядра (только кристаллическая фаза отвечает за наведение фотоактивной функции, определяющей управляемую бактерицидность), то задача по разработке эффективного способа получения лекарственного препарата заключалась также в развитии степени кристалличности дисперсной фазы. Наличие протонирующих ионов существенно развивает ионную силу раствора, значительно развивая скорость роста кристаллического ядра и нивелируя содержание «шубы» лигандов. Для этого в технологическом цикле используются различные кислоты с высокой константой диссоциации в водных растворах, определяющих рост кристалличности и стабилизации частиц дисперсной фазы в водных средах.

В способе могут быть использованы следующие кислоты: серная, азотная, хлороводородная и уксусная кислота. Исходные концентрации кислот составляют 0,5 М-15 М, исходная концентрация изопророксида титана составляет 3 М.

Предпочтительным является вариант с использованием азотной кислоты. Выбор концентрационного параметра основывается на двух критериях, основной из которых - это формирование устойчивой коллоидной системы (стабильность гидрозоля) при минимальных дозах протонирующего агента. Подходящий диапазон молярных концентраций растворов  $Ti(C_3H_7O)_4/HNO_3$  является диапазон 3/1-2, при этом наиболее подходящее соотношение составляет 2,6, которое обеспечивает высокие показатели удельной площади поверхности сухого остатка, позволяя гидрозолью на ожоговой ране обеспечивать более эффективные пенетрирующие и защитные свойства.

Важным параметром, поддерживающим стабильность гидрозоля во времени, являются условия ультразвуковой кавитации (физическая пептизация), которая позволяет эффективно стабилизировать частицы дисперсной фазы, нейтрализуя действия активных компонентов (азотная кислота) и которая активно применяется как стадия во многих технологических производствах, в том числе фармацевтических. Для такой активации крайне важными остаются показатели мощности и частоты ультразвукового воздействия. Предпочтительными частотами ультразвуковой кавитации являются 24 кГц - 42 кГц. Наиболее предпочтительная частота составляет 24 кГц. Мощность ультразвуковой кавитации составляет 100-300 Вт/см<sup>2</sup>.

Для достижения стадии межмолекулярной дегидратации в водных растворах используют подогрев, предполагающий активацию механизмов деструкции «шубы» лигандов, параллельно со стадией химической пептизации и ультразвуковой кавитации. Предпочтительно нагревать систему в диапазоне 50-90°C. Наиболее эффективный вариант предполагает нагрев до 80°C.

Выбор вспомогательных компонентов для обеспечения стабильности лекарственной формы.

Известно, что анионные ПАВ обладают антимикробным действием, они влияют на проницаемость клеточных мембран, а также обладают ингибирующим действием на

ферментативные системы микроорганизмов. АПАВ характеризуются тем, что в водной среде в результате электролитической диссоциации они образуют поверхностно активные анионы и адсорбционно неактивные катионы. Основные типы АПАВ, имеющие наибольшее практическое значение, включают карбоновые кислоты и их соли, алкилсульфаты, алкилсульфонаты и другие виды.

Согласно изобретению анионные ПАВ в необходимых количествах добавляются к полученному на предыдущей стадии золью.

Массовое соотношение компонентов реагентов диоксид титана: ПАВ составляет 1500:1-1000:1. Предпочтительное массовое соотношение составляет 1200:1.

В качестве вспомогательных компонентов могут быть использованы следующие анионные ПАВ: додецилбензолсульфонат натрия, додецилфосфат, кокоилизотионат натрия, мирет сульфат натрия, динатрий-лауретсульфосукцинат, додецилсульфат натрия, калий олеат, калий лаурат, натрий лауроил глутамат, сульфат аммония, лаурилсаркозинат натрия, диэтаноламин, триэтаноламин.

Оптимальными поверхностно-активными свойствами обладают первичный додецилсульфат и прямоцепочечный додецилбензолсульфонат. Эти вещества термически стабильны, малотоксичны, не раздражают кожу человека и подвергаются биологическому распаду. Они хорошо совмещаются с другими ПАВ.

Получение препаратов заданной вязкости.

Для придания лекарственной форме нужной консистенции (вязкости) могут использоваться следующие добавки: этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль. Предпочтительным вариантом является этиленгликоль. В полученный на предыдущей стадии стабильный гидрозоль наночастиц диоксида титана, покрытых оболочкой натрий додецилсульфата, вводят добавку, увеличивающую вязкость, получая целевой продукт гидрозоль наночастиц диоксида титана, модифицированных ПАВ и добавкой, увеличивающей вязкость. Варьирование соотношения компонентов в реакционной смеси золь: добавка, увеличивающая вязкость происходит в массовом соотношении диоксид титана: добавка - 100:1-1:1. Предпочтительный диапазон соотношений составляет 99,9:1-95:1.

На основании предлагаемого способа были изготовлены препараты в виде золь следующего состава, в мас. %:

Активное вещество	
Диоксид титана	95,000-99,900
Вспомогательные вещества	
Анионное ПАВ	0,01000-0,0500
Повышающая вязкость добавка	до 100%

Наиболее предпочтительны препараты в виде золь следующего состава, в мас. %:

Активное вещество	
Диоксид титана	95,000-99,900
Вспомогательные вещества	
Натрия додецилсульфат	0,01000-0,0500
Этиленгликоль	до 100%

Заблевание и/или состояние, характеризующееся нарушением целостности кожного покрова, в контексте настоящего изобретения может, не ограничиваясь конкретными примерами, являться ожоговым поражением кожи, вызванным термическим или химическим воздействием, приведшим к поражению до 30% кожного покрова.

Настоящее изобретение подкреплено следующими примерами:

Пример 1. Получение препарата в виде золь на основе диоксида титана.

Для осуществления реакции используют 11,0 мл изопропоксида титана (IV) и 16,0 мл изопропанола. Происходит перемешивание в течение 30 минут исходных реагентов и получение раствора изопропоксида титана (IV) в изопропаноле. Далее готовится раствор азотной кислоты путем смешивания 100 мл деионизированной воды и 7 мл азотной кислоты. Следующим этапом происходит прикапывание раствора изопропоксида титана в изопропаноле к раствору азотной кислоты в течение 3 минут, полученную смесь подвергают ультразвуковому облучению мощностью 300 Вт/см<sup>3</sup> и продолжают перемешивание в течение 180 минут без охлаждения, в результате чего температура реакционной смеси возрастает с 25оС до 75оС. Выход стабильного гидрозоля оксида титана составляет 99% из расчета на исходное вещество. Затем в гидрозоль диоксида титана TiO<sub>2</sub> при постоянном перемешивании на магнитной мешалке добавляется навеска 0,0001 кг натрия додецилсульфата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Контроль температуры осуществляется с помощью термометра. Далее в гидрозоль диоксида титана TiO<sub>2</sub> с натрий додецилсульфатом при постоянном перемешивании на магнитной мешалке добавляется навеска 0,0013 кг этиленгликоля. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Далее происходит пептизация модифицированного гидрозоля диоксида титана в течение 2 суток до получения необходимого размера частиц.

Данный пример не является ограничивающим, а лишь демонстрирует вариант реализации изобретения

Пример конкретного состава гидрозоля, в мг, полученного заявляемым способом и выбранного для дальнейшего исследования:

Активное вещество	
Диоксид титана	99,959
Вспомогательные вещества	
Натрия додецилсульфат	0,040
Этиленгликоль	0,001
Общий объем золя	100 мл.

Пример 2. Изучение эффективности фармакологического действия препарата в виде золя на основе диоксида титана.

Эксперименты проводились на 40 крысах - самцах аутбредного стока Вистар, массой 200-220 г, №ветеринарного свидетельства 744816875. В каждой экспериментальной группе было 10 самцов. Содержание животных и эксперименты выполнены в соответствии с приказом Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). За трое суток до моделирования ожоговой травмы в области спины крысы проводили выбривание участков кожи машинкой для стрижки животных. Термические ожоги вызывали путем наложения 10 сек на кожу межлопаточной области спины волосяного покрова, нагретой до 200 Со медной монеты, площадью соприкосновения 380 см<sup>2</sup>. Через сутки на месте ожогов возникали раны в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами, что соответствует III АБ степени ожога у человека. Все манипуляции выполнялись под временной анестезией золетилом. Наркозный эффект достигается через 6-7 минут после однократного внутривентрального введения препарата, в дозе 30 мг/кг. Длительность хирургической стадии наркоза 2-3 часа [19].

Животные были разделены на 4 группы: 1 - контрольная группа, включала в себя 10 самцов. Контрольной группе животных никакие препараты на поверхность ожога

не наносили, то есть заживление ожоговых ран проходило самостоятельно, 2 - группа препарата сравнения, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился препарат сравнения Аргосульфан® (препарат на основе сульфатиазола серебра); 3  
5 -экспериментальная группа №1, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии ежедневно с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; 4 -  
10 экспериментальная группа №2, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии ежедневно с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного. Характер течения репаративного процесса оценивали визуально по деструктивным процессам в ране, проводили планиметрию (площадь раневого дефекта), макроскопически изучали  
15 выделенные участки кожи ожоговой поверхности и пограничной области раневого дефекта, еженедельно измерялась масса животного, а также температура кожи вокруг раны. Степень обсемененности определяли стандартными методами: микроскопирование окрашенных по Граму мазков; посев и культивирование на питательных средах (культуральные и фенотипические признаки). Количество колониеобразующих единиц  
20 (КОЕ) в 1 мл отделяемого ран устанавливали на 1, 3, 7 и 14-е сутки после моделирования подсчетом макроколоний, выросших на агаризованных и полуагаризованных питательных средах [1].

Для оценки изменения поведенческой активности животных проводили тест «открытое поле» на 15 и 21 сутки. Использовали стандартную модель поля для крыс  
25 - манеж 80×80 см, разделенный на 16 квадратов со стороной 20 см. На 15-е и 21-е сутки проводилось изучение состояния животного в тесте "Открытое поле". Через 21 суток после моделирования животные выводились из эксперимента передозировкой золетила, после чего производилось гистологическое исследование регенерата, иссеченной с участком краев раны. Кроме этого гистологическому исследованию подвергались:  
30 миокард левого желудочка, кора больших полушарий головного мозга и корковое вещество почек. В дальнейшем осуществлялась фиксация и гистологическое исследование микропрепаратов. На 1,7, 14 и 21 сутки эксперимента производилось фотографирование раны, с определением площади раневого дефекта. По литературным данным при  
35 исследовании влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов П-III степени в эксперименте на крысах, наиболее показательными являются 2-3 неделя после формирования ожоговой поверхности, т.к. именно в эти сроки наблюдаются достоверные отличия в заживлении ожогового повреждения при  
40 влиянии используемых в клинической практике лекарственных средств. Сравнение эффективности средств спустя месяц после формирования ожога представляется неэффективным, т.к. именно в эти сроки происходит реэпителизация и наступает полное заживление у животных, не получавших какой-либо терапии [20]. Для исследования участка раны с регенератом были использованы следующие гистологические окраски: гематоксилин и эозин, трихромная окраска по Пикро Малори - для выявления структур соединительной ткани, толлуидиновый синий - для выявления тканевых базофилов, а  
45 также метиленовый зеленый и пиронин (Окраска по Браше) для оценки процессов транскрипции в эпителиальном пласте. Все внутренние органы окрашивались гематоксилином и эозином, срезы головного мозга, так же окрашивались по Нислю.

Методы, используемые при оценке специфической фармакологической активности

препарата

Гистологические микропрепараты оценивались визуально (цифровая камера Levenhuk C1400 NG, программа Levenhuk TourView). Также на микропрепаратах регенерата лабораторных крыс при помощи ImageJ проводилось морфометрическое исследование

5 ряда параметров.

Толщину клеточного слоя эпидермиса (до рогового слоя) оценивали путем 3 измерений в 1 поле зрения при об. x40, проводимых перпендикулярно к базальной мембране. От каждого животного из группы исследовали по одному срезу.

10 Для определения средних геометрических размеров кератиноцита шиповатого слоя, исследовали по одному срезу от каждого животного из группы. Измерения производили при окуляре x40. В поле зрения измеряли площади кератиноцитов и их ядер, площадь цитоплазмы определялась как разность между площадью кератиноцита и площадью его ядра. Число измерений в группе составляло 100 и более. Ядерно-цитоплазматическое отношение рассчитывали по формуле (1):

$$15 \quad \frac{S_{\text{я}}}{S_{\text{ц}}} = \frac{S_{\text{я}}}{(S_{\text{к}} - S_{\text{я}})}, \quad (1)$$

где  $S_{\text{к}}$  - площадь клетки;

$S_{\text{ц}}$  - площадь цитоплазмы клетки;

20  $S_{\text{я}}$  - площадь ядра кератиноцита.

Для определения площади ядрышка кератиноцита шиповатого слоя, исследовали по одному срезу от каждого животного из группы. Измерения производили при иммерсионном увеличении окуляр x90, на микропрепаратах, окрашенных по метиленовым зеленым - пиронином. Число измерений в группе составляло 100 и более.

25 Оценивали удельную долю сосудов микроциркуляторного русла в соединительно-тканном рубце на уровне субэпидермального слоя дермы. Для этого от каждого животного из группы исследовали по одному срезу окрашенному гематоксилином и эозином. Измерения производили во всех полях зрения, где присутствовали сосуды, при окуляре x10. Проводили измерение суммарной площади сосудов

30 микроциркуляторного русла субэпидермального слоя дермы, после этого измеряли общую площадь дермы в поле зрения. Расчет вели по формуле (2):

$$P = \frac{S_{\text{с}}}{S_{\text{р}}}, \quad (2)$$

35 где  $P$  - удельная доля сосудов (%);

$S_{\text{с}}$  - суммарная площадь сосудов в поле зрения;

$S_{\text{р}}$  - площадь соединительно-тканного рубца на уровне субэпидермального слоя дермы в поле зрения.

40 Определяли клеточную плотность дермы с распределением клеток по фактору формы. От каждого животного из группы исследовали по одному срезу. Измерения производили во всех полях зрения при окуляре x40. Измеряли общее количество клеток в субэпидермальном слое регенерата, после чего проводили разделение по фактору формы. Клетки с фактором формы от 0 до 0,6 считали клетками фибробластического ряда, а от 0,61 до 1,0 - мононуклеарного (клетки воспалительного

45 инфильтрата).

Оценивали удельную плотность и уровень дегрануляции тканевых базофилов. Для этого от каждого животного из группы исследовали по одному срезу, окрашенному толлуидиновым синим. Измерения производили во всех полях зрения, где располагалась

плотная неоформленная соединительная ткань, замещающая дефект дермы кожи. В каждом поле зрения, отдельно подсчитывалось количество дегранулировавшихся, частично дегранулировавшихся и недегранулировавшихся тканевых базофилов, с последующим перерасчетом на единицу площади ( $S=1 \text{ мм}^2$ ). Расчет вели по формуле (3):

$$P = \frac{N_k}{S_p} \quad (3)$$

где  $p$  - относительная плотность тканевых базофилов на единицу среза,

$N_k$  - количество клеток в поле зрения в поле зрения,  $S_p$  - площадь соединительно-тканного рубца на уровне субэпидермального слоя дермы в поле зрения.

Математическая обработка результатов проводилась методами медико-биологической статистики с определением достоверности изменений при помощи  $t$ -критерия Стьюдента.

Результаты эксперимента

При тестировании в «открытом поле» у животных контрольной группы через 15 суток после нанесения ожога наиболее характеристическим изменением можно считать снижение дефекации по сравнению с фоном на 50%, и повышение груминга в 1,5 раза по сравнению с фоном, что, по-видимому, объясняется стремлением животных поддерживать поврежденные ожогом кожные покровы в чистом состоянии. В тот же срок эксперимента, для животных группы сравнения и экспериментальных групп характерно повышение частоты груминга по сравнению с показателями, не получавших лечение, животных контрольной группы (на 20% для группы, получавшей препарат сравнения Аргосульфан®, на 25% для экспериментальной группы №1, получавшей представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного, на и 35%, для экспериментальной группы №2, получавшей, лекарственное средство, действующее на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного (табл. 1).

Таблица 1 - Показатели теста «открытое поле» (представлены наиболее значимые по срокам показатели поведенческой активности)

Группа животных	Показатель поведенческой активности в «открытом поле»	Сутки эксперимента		
		фон	15	21
Контрольная группа	Горизонтальная активность	15,7±3,2	2,7±0,9	3±1,2
	Дефекации	1,2±0,3	0,6±0,5	1,5±0,5
	Груминг	1,5±0,5	2,3±0,6	1,0±0,4
Группа Аргосульфана®	Горизонтальная активность	15,1±2,9	3,4±1,0	6,3±1,3*
	Дефекации	1,2±0,3	1,0±0,2	1,8±0,3
Экспериментальная группа 1	Горизонтальная активность	15,4±3,3	3,4±0,8	11,7±2,8* #
	Дефекации	1,2±0,3	1,2±0,3*	1,8±0,3
	Груминг	1,5±0,5	2,9±0,5	1,8±0,3*
Экспериментальная группа 2	Горизонтальная активность	15,9±3,5	3,9±0,9	12,6±3,0* #
	Дефекации	1,2±0,3	1,2±0,3*	1,8±0,3
	Груминг	1,5±0,4	3,1±0,5*	1,6±0,5*

Примечание - \*Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

На 21 сутки эксперимента у экспериментальных групп выявлено достоверное повышение различных видов поведенческой активности при сравнении с контрольной группой. Наиболее выраженным являлось достоверное повышение горизонтальной активности - в 4,2 раза для экспериментальной группы №2, получавшей, представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного, при сравнении с контрольной группой, представленной животными, не получавшими лечения после моделирования ожога. В 3,9 раза при сравнении с контрольной группой для экспериментальной группы №1, получавшей представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного. В 2,1 раза - для группы сравнения, получавшей в качестве лечения препарат Аргосульфан®.



Таким образом, по данным теста «открытое поле» можно сделать вывод о нормализации поведенческой активности животных экспериментальных групп и группы сравнения, по отношению к животным, не получавшим лечения - контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют об улучшении общего клинического состояния животных на фоне применения изучаемых образцов лекарственного препарата, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6. В результате изучения динамики заживления раны и репаративно-регенеративных изменений на микропрепаратах во всех изучаемых группах самцов крыс выявлен комплекс изменений в эпидермисе раневого дефекта, характеризующийся прогредиентным восстановлением кожных покровов (таблица 2).

Таблица 2 - Площадь раневого дефекта (мм<sup>2</sup>)

Группа животных	Сутки эксперимента			
	1	7	14	21
Контрольная группа (без лечения)	295±5	330±5	166±9	115±6
Группа сравнения (препарат сравнения Аргосульфан®)	298±7	303±6*	147±8*	58±7*
Экспериментальная группа 1	296±4	314±4	175±5#	80±8#
Экспериментальная группа 2	294±4	314±5	133±4#	42±7#

Примечания - \*Различия с контрольной группой достоверны (p<0,05); # различия с группой сравнения достоверны (p<0,05)

При визуальной оценке микропрепаратов, исследуемых внутренних органов животных экспериментальных групп, получавших образец лекарственного средства действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, каких либо отклонений от морфологической картины микропрепаратов животных контрольной группы выявлено не было, что указывает на отсутствие общерезорбтивной токсичности. На микропрепаратах участка раны, окрашенных гематоксилином и эозином, обращает на себя внимание низкий уровень репаративных процессов в контрольной группе. Многослойный плоский эпителий в центре раневого дефекта, тонкий, толщина шиповатого слоя составляет около 3 слоев корнеоцитов. Клетки мелкие. Ядра компактные. Рельеф базальной мембраны сглажен (фиг. 1А). В группе сравнения толщина эпителиального пласта значительно возрастает, что достоверно подтверждается данными статистического исследования (Таблица 3) Базальная мембрана становится извилистой. Толщина шиповатого слоя возрастает. В кератиноцитах зернистого слоя отчетливо визуализируются гранулы. Клетки становятся крупными, ядра увеличиваются в размерах, приобретают округлую форму, во многих клетках визуализируется ядрышко. Выявленные изменения также характерны и для клеток базального слоя эпидермиса (фиг. 1).

Таблица 3 - Толщина клеточного слоя эпидермиса (до рогового слоя) крыс в области регенерата

Группа животных	Мкм
Контрольная группа (без лечения).	11,2±0,2
Группа сравнения	12,3±0,3*
Экспериментальная группа 1	12,4±0,4
Экспериментальная группа 2	12,2±0,4

Примечание - \*Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

Для экспериментальных групп характерны еще более глубокие базальные разрастания новообразованного эпидермиса, характеризующиеся в экспериментальной группе №2, как вращением в центр раневого дефекта волосяных фолликулов с краев раны (фиг. 1Г), так и их новообразованием (фиг 2Г).

Для обеих экспериментальных групп также характерны признаки активации восстановительных процессов в диффероне кератиноцитов. Однако, выраженность морфологических критериев репаративных процессов в эпидермисе экспериментальных групп не превышает аналогичную в группе сравнения. Что подтверждается более высокими показателями ядерно-цитоплазматического отношения ( $0,54 \pm 0,03$  в группе сравнения и  $0,59 \pm 0,02$  в экспериментальной группе №1,  $0,56 \pm 0,03$  в экспериментальной группе №2) (Таблица 4). Клетки шиповатого слоя группы сравнения характеризуются наивысшим уровнем дифференцировки, за ним идут корнециты экспериментальной группы №2, №1 и уже потом контрольной группы.

Таблица 4 - Ядерно-цитоплазматическое отношение кератиноцитов шиповатого слоя эпидермиса крыс

Группа животных	Условных единиц
Контрольная группа (без лечения)	0,67±0,03
Группа сравнения	0,56±0,03*
Экспериментальная группа 1	0,61±0,03#
Экспериментальная группа 2	0,58±0,03

Примечание - \* Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

Эта тенденция подтверждается и при статистическом исследовании микропрепаратов, окрашенных по Браше, на которых измеряли площадь ядрышка, которая служит показателем активности процессов внутриядерной транскрипции (Таблица 5): наибольшая площадь ядра в группе сравнения, затем в экспериментальной группе №2, №1, и, самая низкая, в контрольной группе.

Таблица 5 - Площадь ядрышка кератиноцитов шиповатого слоя эпидермиса крыс

Группа животных	Мкм <sup>2</sup>
Контрольная группа (без лечения)	4,5±0,2
Группа сравнения	5,5±0,2*
Экспериментальная группа 1	3,5±0,2#
Экспериментальная группа 2	4,8±0,2#

Примечания - \* Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

Замещающий собой раневой дефект регенерат представляет собой плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань, в которую проникают элементы гемомикроциркуляторного русла. Сосуды последнего более многочисленны в области дна раны, на уровне гиподермы, а также под эпителием в области поверхностного сплетения кожи. В этой области они, как правило, располагаются параллельно базальной мембране эпидермиса (фиг. 3). В контрольной группе эти сосуды характеризуются наличием морфологических признаков венозной гиперемии: расширенными просветами вен, заполненными эритроцитами в состоянии сладжа, а так же артериолами с пустым просветом (фиг. 3А). Для группы сравнения характерно значительное уменьшение количества субэпидермальных сосудов гемомикроциркуляторного русла. Однако в экспериментальных группах их количество возрастает, в большей степени в экспериментальной группе №2, при этом признаков венозной гиперемии не отмечается.

Аналогичные изменения характерны и для сосудов в толще соединительной ткани регенерата. В контрольной группе они выглядят пережатыми соединительно-тканными волокнами, полнокровными, с пристеночной адгезией эритроцитов. В группе сравнения количество сосудов снижается. В экспериментальной группе их количество возрастает, однако ни спазма артериол, ни пристеночной адгезии эритроцитов, ни иных морфологических эквивалентов нарушенной гемомикроциркуляции отмечено не было. Визуальная оценка подтверждается данными статистического исследования (Таблица 6). Самая большая удельная доля сосудов гемомикроциркуляторного русла характерна для экспериментальной группы №2, за ней следуют экспериментальная группа №1, контрольная группа и группа сравнения.

Таблица 6 - Доля сосудов микроциркуляторного русла в соединительно-тканного рубца на уровне субэпидермального слоя дермы

Группа животных	%
Контрольная группа	4,6±0,6
Группа сравнения	3,6±0,5*
Экспериментальная группа 1	5,0±0,5#
Экспериментальная группа 2	7,2±0,4#

Примечания - \* Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

Следует отметить, что если в контрольной группе и группе сравнения ход сосудов в регенерате, как правило, тангенциальный - по направлению от гиподермы к базальной мембране эпидермиса, то в экспериментальных группах часто встречаются не только продольные, но и поперечные срезы сосудов, что указывает на более разветвленную сеть гемомикроциркуляции (фиг. 4).

Таким образом, комплекс морфологических перестроек, представленный на фигурах 5 для животных экспериментальных групп, включает в себя формирование более полноценного сосочкового слоя дермы в области раневого дефекта, более интенсивное восстановление придатков кожи и гемомикроциркуляторного русла, что в целом является морфологическим субстратом пластического эффекта образца лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,1 мл/100 г и в большей степени в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного. Для дна раневого дефекта во всех изучаемых группах характерно наличие крупного сосудистого сплетения с расширенными сосудами венозного звена гемомикроциркуляторного русла (фиг. 5).

Во всех рассматриваемых группах в ответную реакцию активно вовлекается тучноклеточная популяция, клетки которой находятся в различном функциональном состоянии в зависимости от исследуемой группы. В контрольной группе это многочисленные клетки, расположенные перивазально, преимущественно в области дна раневого дефекта и в меньшей степени в области его стен. В основном это тканевые базофилы, находящиеся в состоянии полной и реже частичной дегрануляции, когда гранулы располагаются за пределами тучной клетки в окружающей соединительной ткани. В группе сравнения тканевые базофилы немногочисленны, уменьшены в размерах, характеризуются той же микро топографией, что и в контрольной группе (фиг. 5А, Б). Экспериментальная группа характеризуется не только восстановлением объемной плотности тканевых базофилов (Таблица 7), значительным снижением степени их дегрануляции, но и изменением их топики (фиг. 5Г) В экспериментальной группе №2 они располагаются в типичных областях, так и субэпидермально - в центре регенерата. Визуально это крупные клетки с большим количеством внутриклеточно расположенных метахроматично окрашивающихся гранул.

Таблица 7 - Относительная плотность тканевых базофилов соединительно-тканном рубце на уровне субэпидермального слоя дермы, в зависимости от их дегрануляции

Группа животных	(%)			клеток/1 мм <sup>2</sup>
	Без признаков дегрануляции	Частично дегранулировавшие	Полностью дегранулировавшие	
Контрольная группа	29±5	29±3	42±4	528±27
Группа сравнения	38±5*	32±2*	30±4*	396±33*
Эксперимент	40±3	34±3	26±3#	560±30#
альная группа 1				
Экспериментальная группа 2	51±5#	31±3	18±4#	578±24#

Примечания -\*Различия с контрольной группой достоверны ( $p<0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p<0,05$ )

При исследовании обсемененности раневых поверхностей изучаемых групп обращает на себя внимание значительное снижение КОЕ, по сравнению с контрольной группой у животных, получавших препарат сравнения Аргосульфан® на 3-й сутки после эксперимента (Таблица 8). Показатели экспериментальных групп также были ниже показателей группы контроля. В дальнейшем наибольшее снижение КОЕ в 1 мл смыва с раневой поверхности отмечалось у животных, получавших представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6. Разница постепенно нарастала с увеличением времени после операции и достигала в экспериментальных группах к 14 суткам более чем 3х кратного снижения по сравнению с группой контроля, что было достоверно ниже показателей группы сравнения - животных, получавших препарат сравнения Аргосульфан®. Вышеописанные изменения могут характеризовать постепенное нарастание защитного эффекта лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы. Исходя из представленной динамики степени обсемененности раневой поверхности, последняя, вероятно, базируется не на непосредственном бактерицидном действии, в ранние сроки после моделирования ожогового дефекта (на 3-й сутки эксперимента); а на постепенном росте собственных защитных свойств раневой поверхности, включающих в себя барьерные, бактерицидные и иммунные компоненты, что проявляется в более интенсивном снижении степени

обсемененности раневой поверхности в экспериментальных группах, по сравнению с группой животных, получавших Аргосульфам®<sup>®</sup>, на 7-е и 14-е сутки эксперимента.

5 Таблица 8 - Зависимости степени обсемененности раневой поверхности от времени (Количество КОЕ в 1 мл)

Группа животных	Сутки эксперимента			
	1	3	7	14
10 Контрольная группа	99±6	180±9	410±8	380±6
Группа сравнения	104±6	10±12*	280±11*	180±7*
15 Экспериментальная группа 1	102±7	80±11#	260±9#	160±7#
Экспериментальная группа 2	97±6	50±14#	240±6#	110±6#

Примечания - \*Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

20 Таким образом, полученные нами данные не только отражают не только стадийность раневого процесса, т.е. клиническое течение местных изменений (воспаление, развитие некроза и его ограничение, рубцевание и эпителизация раны) (Таблица 9), но и указывает на сокращение сроков протекания вышеуказанных процессов.

25 Таблица 9 - Динамика температуры краев раны исследуемых крыс, С<sup>0</sup>

Группа животных	Сутки эксперимента			
	1	7	14	21
30 Контрольная группа	36,1±0,2	34,4±0,2	35,2±0,2	35,4±0,2
Группа сравнения	36,2±0,2	35,8±0,2*	36,4±0,2*	34,8±0,2*
35 Экспериментальная группа 1	36,3±0,2	34,6±0,2#	36,2±0,2	35,2±0,2
Экспериментальная группа 2	36,4±0,2	34,2±0,2#	35,7±0,2#	36,0±0,2#

Примечания - \* Различия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ )

40 Это наблюдается в ранние сроки (7 суток после операции), в большей степени, у животных, получавших представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного (Таблица 10).

45 Таблица 10 - Динамика массы тела исследуемых крыс (грамм)

Группа животных	Сутки эксперимента				
	Фон	1	7	14	21
Контрольная группа	208±5	204±6	190±5	164±6	204±5
Группа сравнения	212±6	206±5	162±7*	152±5*	202±5
Экспериментальная группа 1	210±5	204±5	191±4#	215±7#	206±6#
Экспериментальная группа 2	209±5	201±5	178±6#	174±8#	205±4

Примечания- \*Различия с контрольной группой достоверны ( $p<0,05$ ); # различия с группой сравнения достоверны ( $p<0,05$ )

#### Выводы.

Результаты проведенных исследований предлагаемых препаратов позволяют сделать вывод о наличии у них антибактериальных и иммуностимулирующих свойств, превышающих таковые для препарата сравнения. Предлагаемые препараты великолепно проявили себя в лечении состояний, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе и при ожоговом поражении.

#### Список литературы.

1. Краснолуцкая В.Н., Сесерова Д.В. Современные подходы к лечению гнойных ран // Центральный научный вестник. - 2017. - Т. 2. - №. 5.
2. Жукова О.В. и др. Патогенез и гистоморфологические особенности Рубцовых изменений кожи // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - №. 3. - С. 4-9.
3. Prussin C., Metcalfe D.D. 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2003. - Т. 111. - №. 2. - С. S486-S494.
4. Мяделец О.Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии // М.: Медицинская книга. - 2002. - 364 с.
5. Назарова Е.О., Карпов С.М., Апагуни А.Э., Вышлова И.А. Современный взгляд на патогенетические механизмы травматической болезни при политравме (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2018. - Т. 12. - №1. - С. 126-130.
6. Кириченко А.К. и др. Морфологический анализ заживления ожоговой раны при применении коллаген-хитозанового раневого покрытия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 154. - №. 11. - С. 652-656.
7. Oehmichen M. et al. Mast cell reactivity at the margin of human skin wounds: an early cell marker of wound survival? // Forensic science international. - 2009. - Т. 191. - №. 1-3. - С. 1-5.
8. Tani H., Morris R.J., Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2000. - Т. 97. - №. 20. - С. 10960-10965.
9. Mempel M. et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kB controlled gene activation by Staphylococcus aureus is Toll-like receptor 2 but not Toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent // Journal of Investigative Dermatology. - 2003. - Т. 121. - №. 6. - С. 1389-1396.
10. He C. et al. Angiogenesis mediated by toll-like receptor 4 in ischemic neural tissue //

Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. - 2013. - Т. 33. - №. 2. - С. 330-338.

11. Weiler S., Corti N. Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz // Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin. - 2014. - Т. 109. - №. 3. - С. 167-174.

12. Kovalchuk L.V. et al. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of human infectious diseases // Kursk scientific-practical herald. Man and his health. - 2012. - Т. 2. - С. 147-153.

13. Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы-подъем по тревоге // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2016. - №. 2.

14. Yang H. et al. Amino acid-dependent attenuation of toll-like receptor signaling by peptide-gold nanoparticle hybrids // Acs Nano. - 2015. - Т. 9. - №. 7. - С. 6774-6784.

15. Sun Y. et al. Toll-like receptor 4 promotes angiogenesis in pancreatic cancer via PI3K/AKT signaling // Experimental cell research. - 2016. - Т. 347. - №. 2. - С. 274-282.

16. Kovalchuk L.V. et al. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of human infectious diseases // Kursk scientific-practical herald. Man and his health. - 2012. - Т. 2. - С. 147-153.

17. Zhao M., Liu M. New Avenues for Nanoparticle-Related Therapies // Nanoscale research letters. - 2018. - Т. 13. - №. 1. - С. 136.

18. Hussain S. et al. Cerium dioxide nanoparticles do not modulate the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human monocytes // International journal of nanomedicine. - 2012. - Т. 7. - С. 1387.

19. RU 2424798, (Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственное объединение "Ликом"), 2011.07.27

20. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2016. - Т. 18. - №2. - С. 152-158.

21. Островский Н.В. и др. Сравнительная оценка влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов II-III степени в эксперименте //Фундаментальные исследования. - 2014. - Т. 3. - №. 6.

### (57) Формула изобретения

1. Лекарственный препарат в виде золя для лечения ожогового поражения кожи, вызванного термическим или химическим воздействием, который включает следующий состав компонентов, мас. %:

Активное вещество:	
Диоксид титана	99,959
Вспомогательные вещества:	
Натрия додецилсульфат в качестве анионного ПАВ	0,040
Этиленгликоль в качестве повышающей вязкость добавки	до 100%

2. Способ получения лекарственного препарата в виде золя по п.1, характеризующийся тем, что проводят гидролиз изопропоксида титана в присутствии кислоты при мольном соотношении концентраций [Ti]/[H+] - 2-3 : 1, сопровождающийся ультразвуковой кавитацией с частотой 24 кГц и нагреванием до 50-90°C, затем добавляют анионное ПАВ в мольном соотношении диоксида титана к ПАВ - 1500:1 - 1000:1, затем в золь вводят добавку, повышающую вязкость, в мольном соотношении диоксид титана : добавка - 100:1 - 1:1.

3. Способ по п.2, где кислота выбрана из группы серной, азотной, хлороводородной или уксусной кислот.

4. Способ по п.2, где анионное ПАВ представляет собой додецилбензосульфат натрия, додецилфосфат, кокоилизотионат натрия, мирет сульфат натрия, динатрий-лауретсульфосукцинат, додецилсульфат натрия, калий олеат, калий лаурат, натрий



лауроил глутамат, сульфат аммония, лаурилсаркозинат натрия, диэтаноламин или триэтаноламин.

5. Способ по п.2, где мольное соотношение диоксида титана к ПАВ составляет 1200:1.

5 6. Способ по п.2, где мольное соотношение диоксида титана к добавке, повышающей вязкость, составляет 99,9:1 - 95:1.

7. Способ по п.2, где добавка, повышающая вязкость, представляет собой этиленгликоль, пропиленгликоль или диэтиленгликоль.

10

15

20

25

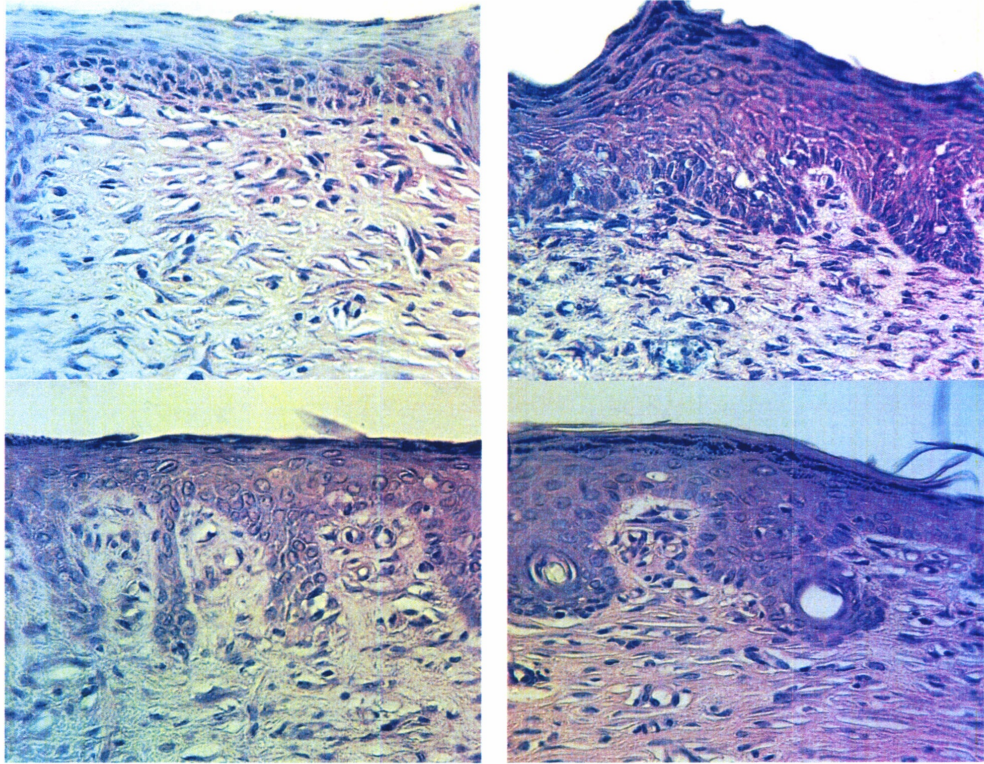
30

35

40

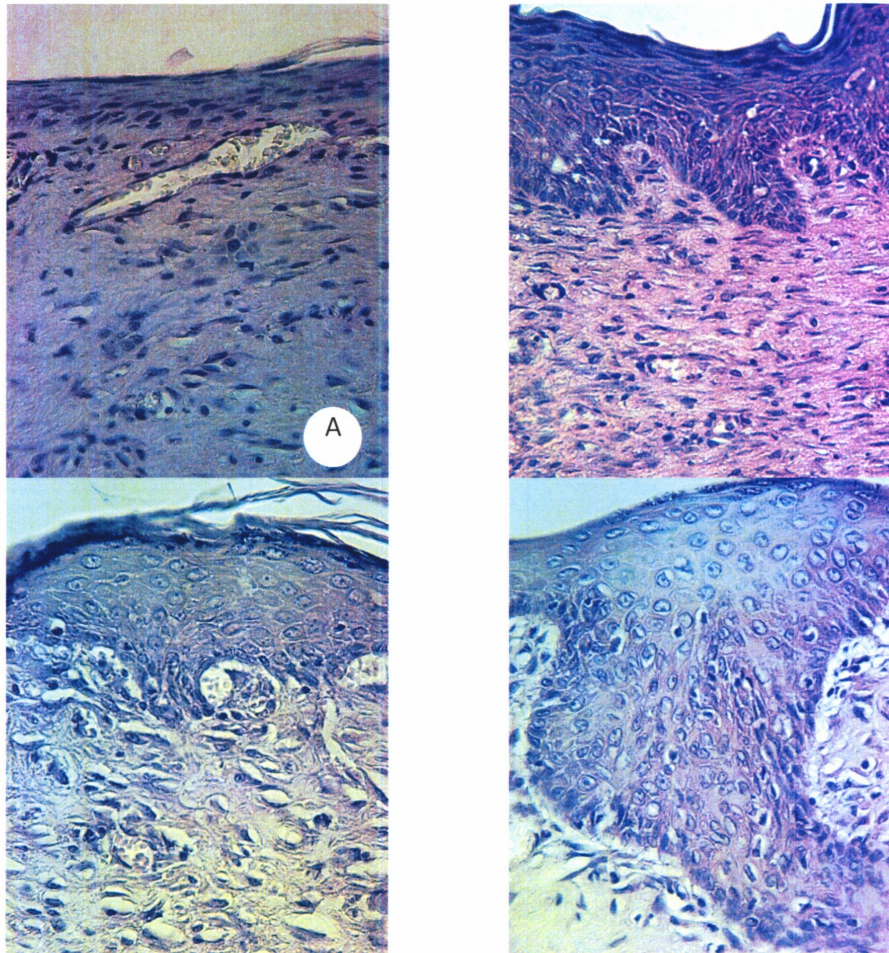
45

1



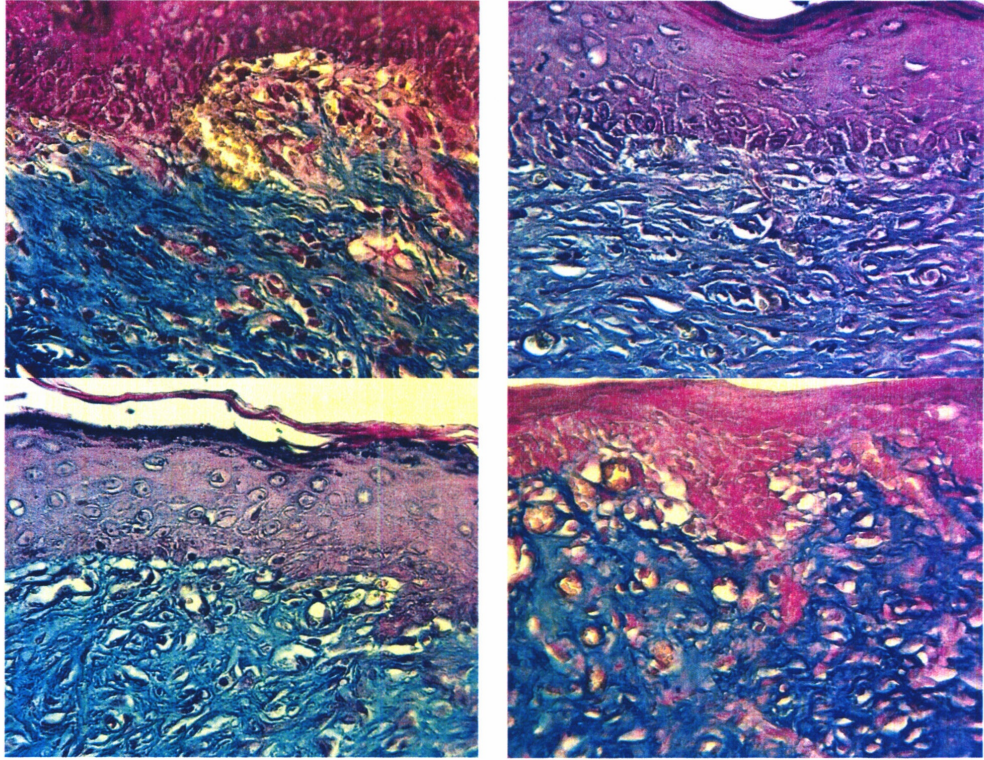
Фиг. 1

2

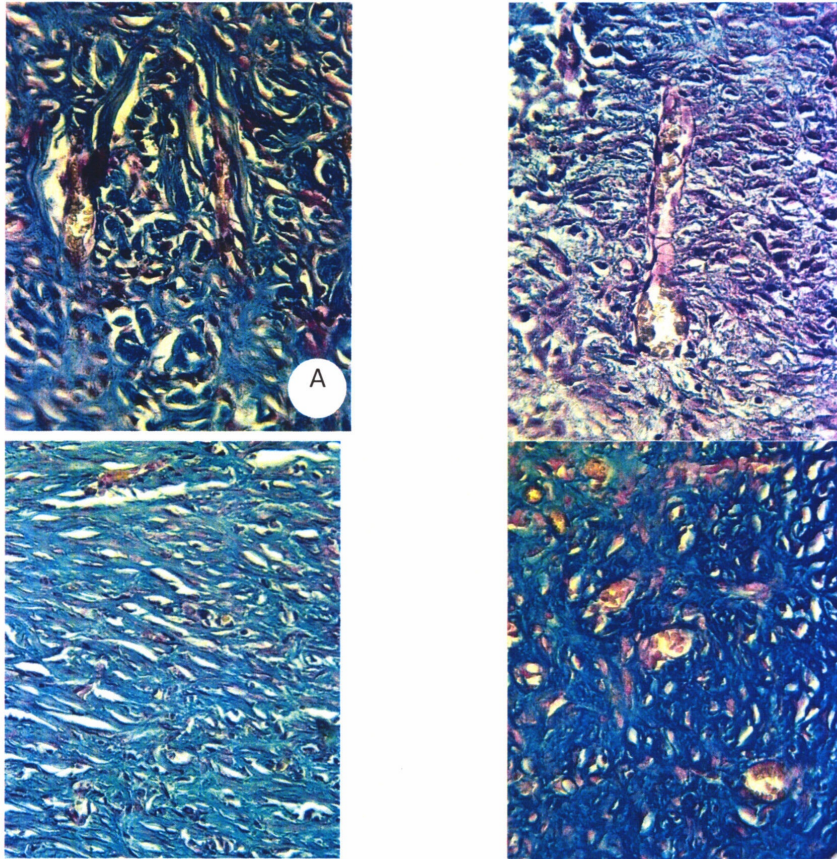


Фиг. 2



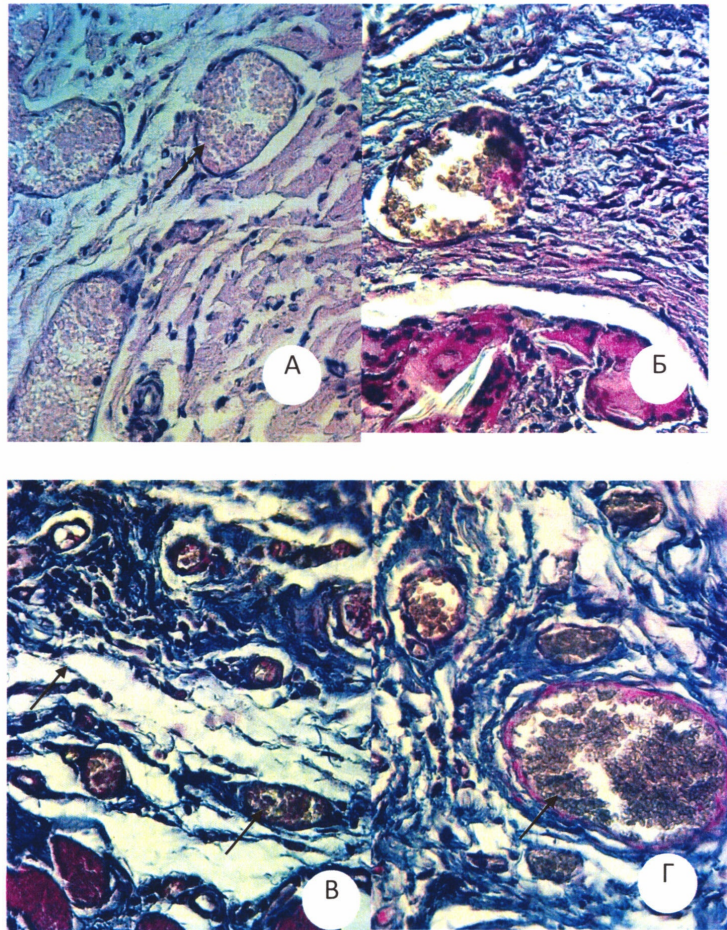


Фиг.3



Фиг. 4





Фиг. 5