

**АО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 615.038:616-001.17-092.9

МПК: G01 N33/15

**Сакуов Женис Нуртазинович**

**ИССЛЕДОВАНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО СВОЙСТВА  
СУБСТАНЦИИ G.15 У КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

6М 110100 – «Медицина»

Диссертация на присуждение академической степени магистра  
медицинских наук

Научный руководитель \_\_\_\_\_

к.м.н., доцент Жусупова Гульнара Даргеровна

Официальный оппонент \_\_\_\_\_

д.м.н. Алдиярова Нургуль Тлеубайкызы

Астана 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	3
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	4
<b>ОБОЗНАЧЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	5
<b>СПИСОК РИСУНКОВ И ТАБЛИЦ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1 Обзор литературы</b>	
1.1 Сущность ожога .....	11
1.1.2 История лечения ожога .....	11
1.1.3 Современные методы лечения ожогов .....	13
1.2 Ранозаживляющие фитопрепараты Казахстана .....	16
1.3 Характеристика растений рода Жузгун.....	20
1.3.1 Жузгун безлистный.....	21
<b>2 МАТЕРИАЛДЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1 Материалы и объекты исследования .....	24
2.1.1. Материалы исследования .....	24
2.1.1 Объекты исследования .....	24
2.2. Методы исследования .....	25
2.2.1 Изучение ранозаживляющей активности субстанции <i>in vivo</i> на модели ожоговой раны у крыс .....	25
2.2.2 Микробиологические (бактериологические) методы исследования ожоговой раны .....	26
2.2.3 Патоморфологическое исследование ожоговой раны .....	26
2.2.4 Статистическая обработка полученных данных .....	26
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b>	
3.1 Технология приготовления мази на основе субстанции G.15.....	27
3.2 Исследование ранозаживляющего свойства субстанции G.15 на модели ожоговой раны у крыс .....	28
3.3 Микробиологическое исследование ожоговой раны .....	36
3.4 Морфологическое исследование раны .....	40
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	53
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	58
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	58
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	59

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
2. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
3. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
4. ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.
5. Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice (GLP). Руководство по обеспечению качества доклинических (неклинических) исследований UNDR/WorldBank/WNO, OECD Principles on Good Laboratory Practice) // Государственный стандарт Республики Казахстан. – 01.01.2008.- 41с.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

*Ожог (ожоговая рана)* - это травма кожи или других органических тканей, причиняемая, в основном, высокими температурами, а также радиоактивным излучением, электричеством, трением или контактом с химическими веществами

*Фитопрепарат* - лекарственное средство, полученное из растительного сырья.

*Субстанция* - лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью.

*In vivo* - это эксперимент выполненный на живом организме

*Биологически активное вещество* - органическое соединение, обладающее физиологической активностью по отношению к определенным группам живых организмов.

*Фитомазь* - мазь на растительной основе.

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АО – Акционерное общество  
РК – Республика Казахстан  
БАВ-Биологически активные вещества  
ОЭСР-Организация экономического сотрудничества и развития  
ЭМАК-Эфирное масло аянии кустарничковой  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГПФИИР-Государственная программа по форсированному индустриально-инновационному развитию  
ДПП-Дренаж полимерный «Пиносорб»  
РФ-Российская Федерация  
США- Соединенные Штаты Америки  
УФ-Ультрафиолетовые лучи  
МПА-Мясо-пептонный агар

## **СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ**

Таблица 1	Динамика заживления ожоговых ран у крыс разных групп ..	29
Таблица 2	Макроскопическая характеристика ожоговых ран крыс на 14	30
Таблица 3	сутки .....	32
Таблица 4	Динамика сокращения площади ожоговых ран у крыс .....	
Таблица 5	Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на первый день эксперимента .....	37
Таблица 6	Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на седьмой день эксперимента .....	38
Таблица 7	Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на четырнадцатый день эксперимента .....	39
Таблица 8	Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на двадцать первый день эксперимента .....	39
	Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на двадцать восьмой день эксперимента .....	
Рисунок 1	Жузгун безлистный .....	21
Рисунок 2	.....	22
Рисунок 3	Распространение Жузгуна безлистного в	28
Рисунок 4	Казахстане .....	28
Рисунок 5	На этапе приготовления мази на основе	31
Рисунок 6	субстанции.....	
Рисунок 7	Готовая мазь на основе субстанции .....	33
Рисунок 8	Начало эпителизации ожоговой раны .....	34
Рисунок 9	Динамика сокращения площади ожоговой раны на 21	35
Рисунок 10	сутки по сравнению с начальной	41
Рисунок 11	площадью .....	41
Рисунок 12	Динамика сокращения площади ожоговой раны на 28	42
Рисунок 13	сутки по сравнению с начальной площадью .....	42
Рисунок 13	Процесс заживления в исследуемых	

	группах .....	43
Рисунок 14	Ожоговая рана на 1-е сутки эксперимента.....	43
Рисунок 15	Ожоговая рана на 1-е сутки эксперимента.....	44
Рисунок 16	Ожоговая рана, контрольная группа на 15-е сутки эксперимента .....	44
Рисунок 17	..	
	Ожоговая рана, контрольная группа на 15-е сутки эксперимента .....	45
Рисунок 18	..	45
Рисунок 19	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 1 % мазью субстанции .....	46
Рисунок 20	..	
	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 1 % мазью субстанции.....	46
Рисунок 21	..	47
Рисунок 22	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 3 % мазью субстанции.....	47
Рисунок 23	..	
	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 5 % мазью субстанции .....	48
Рисунок 24	..	48
Рисунок 25	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения метилурациловой мазью.....	49
Рисунок 26	..	
	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения метилурациловой мазью .....	49
Рисунок 27	..	50
Рисунок 28	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения облепиховым маслом.....	50
Рисунок 29	..	
	Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения облепиховым маслом.....	51
Рисунок 30	..	51
Рисунок 31	Ожоговая рана, контрольная группа на 30-е сутки эксперимента .....	52
Рисунок 32	..	
	Ожоговая рана, контрольная группа на 30-е сутки эксперимента .....	52
	..	
	Ожоговая рана, контрольная группа на 30-е сутки эксперимента .....	
	..	

Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 1 % мазью субстанции.....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 1 % мазью субстанции.....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 3 % мазью субстанции .....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 3 % мазью субстанции .....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 5 % мазью субстанции.....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 5 % мазью субстанции .....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения метилурациловой мазью .....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения облепиховым маслом.....	
..	
Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения облепиховым маслом.....	
..	

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Ожоговая патология в настоящее время продолжает оставаться одной из наиболее актуальных и социально важных проблем травматизма. По данным ВОЗ термические поражения занимают 3-е место среди прочих травм [1].

На данный момент имеется широкий арсенал лекарственных средств для лечения ожоговых ран. Однако, в условиях антибиотикорезистентности микрофлоры ран и изменения иммунологической реакции организма, сопровождающихся длительным заживлением ран, поиск средств, стимулирующих регенерацию, остается актуальным. Одним из путей при изыскании новых средств для лечения ран и ожоговых травм может явиться изучение опыта народной медицины, разнообразный арсенал которого к настоящему времени экспериментально еще мало изучен. В научной литературе имеются сведения, указывающие на выраженную биологическую активность препаратов из целого ряда растений, в частности, на их ранозаживляющее действие. В состав фитопрепаратов входят БАВ, участвующие в различных биохимических реакциях, что обуславливает комплексное действие фитопрепаратов на течение раневого процесса. Ценность лекарственных растений как средств, способных влиять на ход регенерации, подтверждается их широким применением в народной медицине [2].

Флора Казахстана насчитывает более 6000 видов растений, из которых около 150 используются в медицинской практике. В этой связи, перспективным является изучение ранее не исследованных видов, поиск новых источников ценных биологически активных соединений и синтез новых на основе растительных веществ [3,4].

Одним из видов сырья для получения препаратов и биологически активных добавок являются растения из семейства Гречишных, из которого получена субстанция G.15. Растения из семейства Гречишных содержат биологически активные вещества различных классов природных соединений: флавоноиды, дубильные вещества, терпеноиды, аминокислоты, углеводы, микроэлементы, эфирные масла [5]. Растения из семейства Гречишных в народной медицине используются как противовоспалительные, желчегонные, противоязвенные средства. Очевидно, активность субстанции G.15, как и ряда других растительных препаратов, складывается из суммы биологического действия различных классов природных соединений, что определяет перспективы дальнейших исследований.

Таким образом, учитывая актуальность проблемы, для нас представляет интерес изучение ранозаживляющего свойства субстанции G.15, полученной из растения семейства Гречишных.

### **Цель исследования:**

Изучение ранозаживляющего свойства субстанции G.15 на модели ожоговой раны у крыс.

**Задачи исследования:**

1. Разработать оптимальную лекарственную форму субстанции G.15 для местного применения.
2. Определить эффективную концентрацию субстанции G.15 на модели ожоговой раны.
3. Изучить ранозаживляющее свойство субстанции G.15 в сравнении с метилурациловой мазью и облепиховым маслом.

**Материалы исследования:**

1. Субстанция G.15, полученная из растения семейства Гречишных
2. Метилурациловая мазь.
3. Облепиховое масло.

**Методы исследования:**

1. Макроскопический анализ заживления ран в динамике на фоне лечения субстанцией G.15, метилурациловой мазью и облепиховым маслом.
2. Морфологическое и микробиологическое исследование состояния раны на фоне лечения субстанцией G.15, метилурациловой мазью и облепиховым маслом.

**Научная новизна результатов исследования:** Впервые изучается ранозаживляющее свойство субстанции G.15 на модели ожоговой раны у крыс.

**Предполагаемый результат исследования:** выявление ранозаживляющего свойства субстанции G.15.

**Практическая значимость:** Впервые экспериментально обосновать возможность применения субстанции G.15 при лечении ожоговых ран.

**База проведения научных исследований:**

АО «Медицинский университет Астана».

**Положения, выносимые на защиту**

1. Субстанция G.15 пригодна для создания различных лекарственных форм для местного применения на липофильной основе.
2. Субстанция G.15 обладает ранозаживляющим эффектом при местном применении на модели ожоговой раны у лабораторных животных.
3. Ранозаживляющий эффект субстанции G.15 зависит от концентрации.

**Апробация диссертационной работы:**

Основные положения и результаты работы представлены и обсуждены на 59-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Астана, 2017г); на XVIII международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Глобальная интеграция современных исследований и технологии в медицину и образовательное пространство» посвященная памяти В.А.Фролова

(14-17 декабря 2016 года, г. Москва).

**Объем и структура диссертации:** Диссертация изложена на 64 страницах машинописного текста и включает нормативные ссылки, обозначения и сокращения, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список использованных источников из 85 наименования, содержит 8 таблиц, 32 рисунка

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ. Все работы опубликованы в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК

## **1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Сущность ожога**

Ожог - повреждение кожных покровов, слизистых оболочек под воздействием разнообразных причин: высокой температуры, химических веществ, электрического тока, радиации [6].

Ожоги-важнейшая проблема в области здравоохранения, по данным ВОЗ, в мире ежегодно погибает около 265 000 человек от полученных травм. Большая часть из этих фактов случается в странах с низким и средним уровнем дохода и почти половина – в странах Юго-Восточной Азии. Также ожоговые травмы представляют собой значительную медико-социальную проблему современного общества, что обусловлено их распространенностью, высокой смертностью, значительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидизации [7].

Ожоговая травма – ведущая причина смертности и больших социально-экономических потерь в обществе. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, за медицинской помощью с ожоговой травмой ежегодно обращается около 6 миллионов пострадавших. В странах ОЭСР частота ожогов доходит до 1:1000 населения в год. Смертность, от полученной ожоговой травмы, оценивается как 321,8 на 1000 населения и составляет примерно 195000 смертей в год. А смертность в США на 1000 населения составляет от 3,9 до 4,5, в Европе этот показатель колеблется от 2,8 до 35,4, на северо-востоке Азии - 184, соответственно [8]. Ежегодно в Индии 1 000 000 с лишним человек страдают от ожогов средней или тяжелой степени тяжести. Примерно 173 000 детей в Бангладеш ежегодно получают ожоги средней тяжести или тяжелые ожоги. В Бангладеш, Египте, Колумбии и Пакистане 17% детей с ожогами имеют временную инвалидность, а 18% – постоянную инвалидность. Ожоги являются второй по значимости травмой в сельских районах Непала – на них приходится 5% инвалидности. В США в 2008 году более 410 000 человек получили ожоговые травмы и около 40 000 пострадавших были госпитализированы. В РФ термические ожоги занимают третье место среди прочих травм. По данным Росстата (2010 г.) в России зафиксировано около 313 500 фактов получения ожоговой травмы [9].

В Казахстане, ежегодно среди обратившихся за медицинской помощью, ожоги фиксируются у более чем 17 000 пострадавших. Госпитализируется на стационарное лечение примерно 31% обожженных, а смертность составляет около 200 человек каждый год [10].

#### **1.1.2 История лечения ожога**

Лечение ожогов описано с древних времен. Ожоги и их лечение были обнаружены в наскальных рисунках, которым более 3500 лет. В египетском папирусе Эберса 1500 года до н. э. изложен метод местного лечения ожогов в течение 5 дней, используя смесь навоза крупного рогатого скота, пчелиного воска, рога барана и ячменной каши, смоченной смолой. В 600 г. до н.э.

китайцы обрабатывали ожоги экстрактами из чайных листьев [11]. Почти 100 лет спустя, Гиппократ описал использование перевязок из свиной кожи, смешанной со смолой битума, которые чередовали с теплым уксусным обертыванием, пропитанного дубильным раствором, полученной из коры дуба. Римский ученый Цельс рекомендовал лосьон с вином и миррой для ожогов в первом веке нашей эры. В 300 году нашей эры, Hong Ge описал лечение ожогов мазью из старой карбонатной камеди, смешанной с растительным маслом или свиным салом, приготовленным с корой ивы [12]. В середине XVI века французский хирург Амбруаз Паре лечил ожоги луком и, вероятно, был первым, кто описал раннее иссечение раны. В начале XVII века Вильгельмус Фабриций описал патофизиологию ожогов и внес уникальный вклад в лечении постожоговых рубцовых контрактур. В 1797 году Эдвард Кентиш описал давящие повязки, как средство для облегчения боли. В 1839 году выдающийся французский врач Гийом Дюпюитрен провел анализ лечения 50 ожоговых пациентов с окклюзионными повязками и разработал классификацию глубины ожога, которая остается актуальной и сегодня [13].

Методы лечения ожогов изменялись на протяжении веков, поскольку все больше начинали понимать патофизиологию ожоговой раны. В начале XX-го века основным методом лечения было предотвращение высвобождения "токсинов" из ожоговой раны и высушивание раны, чтобы образовался твердый струп, для минимизации потери жидкости. А для достижения этого были разработаны различные методы лечения, такие как спрей дубильной кислоты, описанный Дэвидсоном в 1925 году [14], который, как он полагал, более лучше чистит рану. Однако его использование было прекращено, когда было обнаружено, что он является гепатотоксичным [15]. Одним из первых выявленных противомикробных препаратов был гипохлорит натрия ( $\text{NaClO}$ ), который был открыт Бертолле в XVIII веке. Однако, его использование сдерживалось раздражением, которое оно вызывало [16]. В 1915 году доктор Генри Дакин успешно разработал метод синтеза гипохлорита без раздражающих примесей, и первый обнаружил, что концентрация 0,5% была наиболее эффективной в качестве антисептика, позднее концентрация была пересмотрена до 0,025% [17].

Местное лечение ожогов резко продвинулось вперед после корейской войны, когда Дуглас Линдсей открыл мафенид (сульфамилоп) [18]. А благодаря открытию Чарльзом Фоксом в 1968 г. сульфадиазина серебра, появились препараты столь же эффективные, но с меньшими побочными эффектами [19]. Местное применение этих новых мощных лекарств способствовало значительному снижению летальности при ожогах, но, с другой стороны, отсрочило введение к практику так широко используемого в настоящее время раннего хирургического лечения [20].

До XVIII века на территории Казахстана, в силу объективных причин, преобладала народная медицина. Исследование дошедших до нас источников показало, что на территории Казахстана, как и в других странах мира, в народе накапливались и культивировались различные медицинские навыки и

представления [21]. Целители — оташы врачевали при помощи полезных трав и простейших лечебных процедур, выполняя функции жизненно необходимой первичной медико-санитарной помощи населению. Народная медицина казахов испытала на себе влияние арабской, китайской, тибетской, индийской и других народов Востока, т.к. казахи ещё в глубокой древности поддерживали постоянную торговую связь с Китаем, Египтом, Грецией и Римом, а позднее - с Россией. Это общение в известной мере сказалось и на состоянии народной медицины, тем не менее, народная медицина казахов сохранила свою самобытность. Уровень культуры населения Древнего Казахстана был достаточно высок. Саки строго соблюдали меры личной гигиены, крайне необходимые при кочевом и полукочевом образе жизни народа [22]. О способах приготовления лекарств и ряде лекарственных растений, применявшихся в казахской народной медицине, впервые писал в 1841 году штаб-лекарь А.Ямгин в своей книге «Киргиз-кайсацкие степи и их жители», написанной по материалам его поездки в северные районы нынешнего Казахстана, приводит интересные описания лечения жителями степей. По словам автора, лекарства чаще всего готовились из растений. Они делились на крепительные, согревающие, освежающие и слабительные. Так, например, к месту ожога прикладывали свежую теплую брюшину, шкуру животных, смазывали конским или гусиным жиром, кислым молоком, присыпали мукой, белой глиной, прикладывали лист белого лопуха и т.д. Иногда собирали в озере зелень (водоросли), образующуюся летом на поверхности воды, кипятили ее в сале, а затем, остудив, прикладывали к месту ожога [23].

### **1.1.3.Современные методы лечения ожогов**

Современные подходы лечения ожогов разработаны благодаря глубокому изучению патогенеза ожоговой болезни и ее осложнений. Большие возможности открыли исследования в области микробиологии и иммунологии, устремленные на выявление механизмов взаимодействия между обожженным организмом и инфекцией. На сегодняшний день этиопатогенетическая тактика к местному лечению ожогов позволяет изменить подходы, как в области создания идеальных условий для репарации, так и в плане снижения влияния факторов, способствующих более глубокому проникновению повреждающего фактора [24].

В лечение ожоговых ран широко используются мази на гидрофильной основе такие как левомеколь, левосин, левонорсин, диоксиколь, сульфамеколь, йодопириновая и диоксидиновая мази. В состав данных мазей кроме антибиотиков и антисептиков также входят регулятор тканевых обменных процессов и местный анестетик и водорастворимая (гидрофильная) основа полиэтиленоксидов с молекулярной массой 400 и 1500 в соотношении 4:1. По проведенным экспериментам было установлено, что уже на вторые и третьи сутки после начала местного лечения данными мазями в раневых отпечатках ожоговых ран уменьшается число нейтрофилов, особенно с признаками

дегенерации, также повышается число тучных клеток, макрофагов, уменьшается микробная флора, что говорит о начале регенераторных процессов. Выраженное антимикробное, дегидратирующее, противовоспалительное, некролитическое и обезболивающее действие данных мазей делает их незаменимыми препаратами для лечения ожоговых ран, в том числе при пограничных ожогах IIIA степени. Среди зарубежных препаратов в лечении ожоговых ран на водорастворимой основе широкое применение нашли сульфамилон и фламазин [25].

В лечении обширных ожогов перевязочные средства, которые используются в качестве временных покрытий при лечении глубоких ожоговых ран, применяются всем арсеналом. Это такие биологические повязки как аллогенная консервированная кожа, в том числе и кадаверная, ксенотрансплантаты, амниотическая оболочка, препараты на основе коллагена — комбутек, а также препараты растительного происхождения - альгипор и синтетические покрытия - синкрит, эпигард, сис-пур-дерм, различные плёнки [26].

По данным приведенным ученым В.К.Сологуба, применение биологических повязок на ожоговую рану из свиной кожи как зарубежных, так и отечественных производителей, при лечении, позволяло контролировать течение раневого процесса и тем самым добиться спонтанной эпителизации без снятия биоповязок [27].

В 1986 году ученые занимавшиеся лечением ожоговых ран в различных фазах раневого процесса, одним из которых являлся Н.И.Шавга предложил, что применение денатурированной амниотической плёнки при лечении ожогов позволяет значительно сократить число или даже полностью избавить ожогового больного от болезненных процедур и травматичных перевязок. По его мнению, амниотическая плёнка препятствует экссудации тканевой жидкости, защищая рану от вредных воздействий внешней среды, оказывая противовоспалительное действие на рану, не вызывая аллергических и токсических реакций [28]. Однако такая форма лечения ран тоже имела свои недостатки, в 38% случаях исследователи отмечали различные осложнения которые приводили к развитию нагноения. Существование многих видов раневых покрытий и стремление к созданию новых форм лечения, указывает на отсутствие идеальных биологических повязок, обеспечивающих лечение ожоговых ран в различных фазах раневого процесса

Открытые, бесповязочные методы лечения ран лишены тех недостатков которые присущий закрытым методам лечения и тем самым привлекают внимание специалистов. Методы лечения ожогов с использованием растворов перманганата калия, 0,5% нитрата серебра, 1% йодопирона обычно применяющихся при локализации ожогов на лице, половых органах, промежностей, где повязки затрудняют уход и физиологические отправления [29].

При открытом методе лечения обожжённых, в условиях абактериальной среды, позволяющий понизить влияние «микробного фактора» на течение

ожоговой болезни и ослабить тяжесть интоксикации и частоту осложнений, тем самым существенно ускоряет её лечение [30]. Подготовить ожоговую рану к аутодермопластике помогает использование таких препаратов, как раствор йодопирона или наксола, при таком методе лечения необходимо каждый день санировать ожоговую рану и проводить обработку наксолом или раствором йодопирона. Продолжительность обработки и его частота увеличиваются при высокой обсеменённости ожоговых ран. В плане лечения инфицированных ожоговых ран перспективным остаются применение в комбинации с абактериальной средой озонотерапии [31].

По данным исследователя В.Г.Бик и его соавторов применение для местного лечения поверхностных ожогов физических методов воздействия такими как инфракрасное облучение лампами ИКЗЕ 220-250 или ИКЗ 220-250, так же лазерное излучение существенно не влияет на микробную обсеменённость и не повышает чувствительность микрофлоры к антибиотикам. Согласно данным приводимых авторами, применение физических методов лечения позволяет ускорить заживление к 11-13 суткам стационарного лечения больных [32].

Во всем мире, в последнее время, отмечен рост интереса научного медицинского сообщества к растениям, как к потенциальным источникам новых моделей для синтеза лекарственных средств, имеющих новые терапевтические, химические и физические свойства. Этот интерес подогревают такие проблемы, как устойчивость микроорганизмов к лекарственным средствам, побочные эффекты современных препаратов и наличие большого количества болезней, от которых пока не существует лекарств, способных кардинально разрешить терапевтическую проблему.

Президент Республики Казахстан Н.А.Назарбаев выделил фармацевтическую промышленность одной из приоритетных отраслей индустриально-инновационного развития страны и поставил задачу увеличить долю отечественных лекарственных средств на внутреннем рынке до 50% в натуральном выражении [33]. В целях поддержки и развития фармацевтической отрасли РК государством разрабатываются и реализуются такие проекты, как «Программа развития фармацевтической промышленности РК на 2010-2014 годы» в рамках ГПФИИР на 2010- 2014 годы, государственная программа «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годы, Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016-2020 годы [34].

Наряду с достигнутыми успехами в фармацевтическом секторе имеется и определенные задачи требующие первоочередных решений. Так, отмечается постоянный рост цен на лекарственные средства зарубежных производителей, превышение международных медианных цен на отдельные препараты и большой разброс цен на лекарственные средства между областями республики примерно на 35-55%. Прежде всего стала очевидной необходимость тесной интеграции науки, производства и образования в области технологии фармацевтического производства для обеспечения эффективного использования эндемичной флоры и внедрения наукоемких технологий.

Подобная мера позволяет увеличить объем производства оригинальных отечественных лекарственных средств. А в ближайшей перспективе именно уникальные разработки отечественных ученых и фармпроизводителей, проводимые по новым фармацевтическим препаратам, будут способствовать решению актуальных проблем здравоохранения республики.

## **1.2 Ранозаживляющие фитопрепараты Казахстана**

В последние годы отмечается увеличение числа новых зарегистрированных лекарственных препаратов, однако поиск и разработка отечественных лекарственных средств остаются актуальными. При анализе ситуации на современном фармацевтическом рынке РК отмечается перевес в пользу дорогостоящих импортных препаратов, тогда как потенциал лекарственных растений, распространенных на территории Республики, реализован не в полной мере. Растительные препараты имеют ряд преимуществ, в частности, из-за отсутствия побочных эффектов и низкой токсичности для организма, при этом они могут оказывать комплексное воздействие (антимикробное, противовоспалительное, спазмолитическое, болеутоляющее, антитоксическое и мембраностабилизирующее и др.).

На мировом рынке фармпрепаратов доля средств растительного происхождения в настоящее время составляет более 40%, причем в последние годы появилась тенденция к ее увеличению. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в течение ближайших десяти лет доля фитопрепаратов в общем объеме лекарственных средств составит более 60%. Республика Казахстан располагает уникальными запасами лекарственного растительного сырья. В этой связи, в современных условиях наиболее перспективным направлением становления отечественной фармацевтической промышленности представляется ускоренное развитие фитохимических производств. Изготовленные на основе собственного сырья субстанции и фитопрепараты значительно дешевле импортных, что обеспечивает их доступность широким слоям населения. Для этого в республике сосредоточены необходимые производственные мощности, есть научный и кадровый потенциал для организации производства собственной биотехнологической продукции, в том числе антибиотиков, витаминов, вакцин и других биопрепаратов [35].

К настоящему времени известно множество препаратов, применяемых для ускорения заживления ран, в их числе есть лекарственные средства растительного происхождения. Одним из таких является отечественная субстанция, получаемая из верблюжьей колючки киргизской (*Alhagi Kirgisogum Screnk*) «Алхидин» - фармацевтическое средство, состоящее из биологически активного комплекса. Сырьем для получения данного биологически активного комплекса «Алхидин» служит наземная часть верблюжьей колючки киргизской, которая произрастает только на территории Казахстана. Субстанция разработана в Казахском национальном университете имени аль-

Фараби, действующим веществом препарата является полифлаван – полимерный проантоцианидин. «Алхидин» обладает противовоспалительным, антиоксидантным и ранозаживляющим свойствами. На основе субстанции была разработана фитомазь алхидиновая 20% на полиэтиленоксидной гелевой основе [36,37,38,39,40].

В последнее время также показано, что ранозаживляющий эффект сосновой живицы является ведущим в спектре его лечебного действия. На основе сосновой живицы создан фитопрепарат «БИАЛМ», разработанный в Казахском государственном аграрном университете и АО «Научно-производственный центр «Фитохимия». При производстве мази «БИАЛМ» используется живица сосны обыкновенной (*Pinus silvestris* L.), собранная по оригинальной методике, позволяющей сохранить в ней многие нативные компоненты. Доклинические испытания выявили ранозаживляющий, противовоспалительный, антимикробные эффекты препарата. Для повышения эффективности и улучшения фармацевтических показателей была разработана новая лекарственная форма на основе живицы сосны обыкновенной. Новая лекарственная форма была названа «Дренаж полимерный «Пиносорб»» (ДПП). Результаты исследований показали, что ДПП обладает выраженными ранозаживляющими свойствами [41,42,43].

Как известно, большинство эфирных масел обладают комплексом биологической активности - антимикробными, противовоспалительными, регенераторными, антиоксидантными и другими свойствами. В АО «Научно-производственный центр «Фитохимия» исследованы эфирные масла полыни цитварной, на основе которой была создана фитомазь «Дарменин». Препарат обладает широким спектром фармакологического действия, обусловленного составом эфирного масла полыни цитварной. Мазь «Дарменин» ингибирует развитие воспалительного отека, оказывая антиэкссудативное действие, противовоспалительное, ранозаживляющее и антибактериальное свойства препарата способствуют быстрой регенерации поврежденных кожных и слизистых покровов, препятствуя инфицированию раневой поверхности [44,45,46,47,48,49,50].

Из почек тополя бальзамического получен ряд эффективных препаратов, не уступающих и даже превосходящих по степени действия применяемых на практике лекарственных средств. Клинические испытания фитопрепарата «Эфматол» (водно-спиртовой раствор эфирного масла почек тополя бальзамического) при лечении ожоговых ран показали, что данный препарат обладает мононаправленным действием, обеспечивающим антимикробный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и репаративный эффекты [51]. Субстанция «Тополин», полученная из почек тополя бальзамического, представляет собой биологически активный комплекс, состоящий из эфирных масел, карбоновых и жирных кислот, полифенолов, углеводов, микроэлементов, йода, витаминов (А, С, Р), аминокислот и др. Субстанция разработана в Северо-Казахстанском государственном университете им. М. Козыбаева. «Тополин», обладая антимикробным, антиоксидантным,

ранозаживляющим, гепатопротекторным, антигрибковым и другими полезными фармакологическими эффектами в сочетании с низкой токсичностью, находит широкое применение в разнообразных направлениях медицины [52,53,54,55].

Эфирное масло и экстрактивные вещества, полученные из наземной части аянии кустарничковой (ЭМАК), тоже обладают антимикробной, противовоспалительной, антигрибковой, а также спазмолитической, антилизосомной активностью и фунгицидными эффектами. Учитывая фармакологические свойства эфирного масла аянии кустарничковой была разработана мягкая лекарственная форма в виде мази. По результатам экспериментов установлено, что наилучшим ранозаживляющим действием обладает 1% и 3% мазевая форма ЭМАК на гидрофильной основе [56].

Комплекс БАВ определяет поливалентность фармакологических свойств, мягко и безопасно воздействует на многие системы организма. Фитоэкстракт карафит, обладающий противовоспалительным и ранозаживляющим действиями, получен из официального растительного сырья, содержит липофильные и гидрофильные биологически активные вещества, обладающие противовоспалительным действием. Доклиническими исследованиями были доказаны ранозаживляющая и противовоспалительная активность фитоэкстракта [57].

Солодковый корень в качестве лекарственного средства применялся с древних времен. В медицине используются корни и корневища растения. Они содержат сапонин, в составе которого имеется глицирризин и глицирризиновая кислота, около 30 флавоновых гликозидов, моно и дисахариды, крахмал, сахароза и другие компоненты. На основе полусинтетического производного глицирризиновой кислоты - глидерина разработаны и созданы новые лекарственные препараты и их формы, такие как «Глидерм», «Глифениколь» и др. Комбинированная мазь «Глифениколь» создана на основе сочетания глидерина натрия с левомецетином на гидрофильной основе. Сочетание левомецетина с натрием глидеринином, взаимно потенцирует противовоспалительное и ранозаживляющее свойства препарата, значительно повышает антимикробные свойства левомецетина, что позволяет снизить дозу последнего, тем самым уменьшить его аллергизирующее и другие побочные действия [58,59,60,61,62].

Республика Казахстан обладает уникальными запасами лекарственного растительного сырья, одно из которых – молочай джунгарский (*Eurhobia soongarica*). Растения вида молочай в медицине широко известны при лечении самых различных заболеваний. Учеными ЕНУ им.Гумилева определен химический состав и разработана технология получения нового фитопрепарата - «Суттиген» из травы молочая джунгарского. «Суттиген» обладает противоопухолевым, противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксическим гепатопротекторным, ранозаживляющим действиями, прошел регистрацию и официально разрешен для применения на территории Республики Казахстан. На основе субстанции разработаны капсулы

«Суттиген», 3% и 10% «Мазь Суттигена». Разработана нанотехнология получения фитопленки на основе субстанции с полимерной пленкой на основе желатина [63,64,65,66].

«Салсоколлин» - экстракт однолетнего травянистого растения солянки холмовой, широко распространенной в степной зоне северной и центральной части Республики Казахстан, получен в АО «Научно-производственный центр «Фитохимия». В его составе обнаружены полифенолы, сапонины, стерингликозиды и бетаин. Данные клинических исследований свидетельствуют о выраженном антиоксидантном и цитопротекторном действии фитопрепарата «Салсоколлин», который улучшает результаты и сроки приживления кожных трансплантатов, что позволяет рекомендовать его для практического применения в хирургическом лечении глубоких ожоговых ран [67,68,69,70].

На особом месте стоит полифитовое масло «Кызылмай» — оригинальный отечественный растительный препарат общеукрепляющего и противовоспалительного действия, созданный на основе старинных народных рецептов из семи ценнейших лекарственных растений: зверобоя, шиповника, облепихи, солодки, крапивы, чабреца и Melissa. Олеогель «Липофит» — это новая лекарственная форма, в состав которой входят густой экстракт тысячелистника и полифитовое масло «Кызыл май». Он обладает противовоспалительным, обезболивающим, антисептическим, ранозаживляющим действием. Мазь с прополисом «Апифит» отличается усиленным антисептическим и обезболивающим действием. Мазь устраняет воспаление, боль, зуд, препятствует нагноению раневой поверхности. Олеогель «Асылмай» — обладает так же противовоспалительным, обезболивающим, антисептическим, разогревающим и рассасывающим действием. В состав олеогеля входят мятное, гвоздичное, эвкалиптовое, пихтовое масла. Особенно показан при простуде, кашле — для растираний воротниковой зоны и грудной клетки, а также при переохлаждении и обморожениях, суставных и мышечных болях, миозитах и миалгиях, физических перегрузках (спортивных травмах) [71,72].

Исследованием растительных ресурсов в Казахстане занимаются еще с 1921 года. Такой интерес оправдан специфичностью флоры страны, ее почвенно-климатическими условиями и особенностями филогенетического развития [73]. Фитопрепараты успешно используются в лечении целого ряда заболеваний, в том числе и при ожогах. Согласно данным, число больных, получивших ожоги разной степени неуклонно растет, которые характеризуются длительной, вялотекущей и септической раной. Для лечения таких осложнений могут применяться комплексные растительные препараты с определенной направленностью действия. Поэтому разработка эффективных комплексов на основе биологически активных веществ растений, обладающих ранозаживляющим, противомикробным и другими свойствами для профилактики и лечения трофических повреждений кожи, характерных для осложнений при ожогах, является актуальной задачей современной науки.

### 1.3 Характеристика растений рода Жузгун

В силу особенностей своего территориально-географического положения Республика Казахстан представляет собой перспективную базу для производства лекарственных препаратов из растительного сырья. Одним из таких являются дикие родичи культурных растений – **жузгун**.

**Жузгун** (лат. *Calligonum*) род многолетних ветвистых кустарников семейства Гречишные. Жузгуны это кустарники от 0.5 до 5 м высотой, взрослые ветви коленчато извилистые, реже изогнутые или прямые, с светло-серой, бурой или темно-красной корой, годичные травянистые веточки зеленые, серо-зеленые, членистые, членики наверху оканчиваются пленчатыми раструбами, листья линейные или линейно-ланцетные, 2-7 мм длиной, сросшейся с раструбами или свободные [74]. Одна из особенностей жузгунов — крылатые или покрытые многочисленными щетинками плоды, которые легко переносятся ветром, избегая при этом погребения песком. Латинское название рода происходит от греч. Κάλλος — красиво и γόνυ — колено, междуузлие и отражает своеобразный облик веточек растения, которые коленчато соединены друг с другом. Местное население называет это растение дымка, толлок, тор лик, турсук или кислицей. Последнее название связано с тем, что веточки жузгуна кислые на вкус и напоминают этим щавель, который также относится к семейству Гречишных [75].

Род *Calligonum* L., в основном распространенный в пустынях Средней Азии и Казахстана, насчитывает свыше 150 видов, в Казахстане же около 65 видов. Благодаря исключительной способности расти на подвижных и бугристых песках и легкости размножения их посевом семяни посадкой однолетних черенков, жузгуны являются одними из лучших закрепителей песков. Годичные травянистые веточки их поедаются овцами и верблюдами, древесные части повсюду служат топливом. Плоды содержат дубильные вещества, цветки чрезвычайно плодоносны. Молодые побеги и плоды употребляются местными жителями для утоления жажды, а из свилеватых наростов, образующихся как на стволах, так и на корнях, выделяются курительные трубки и небольшие чашки для питья арке (водки из кислого молока) и арзу (передвоенной арке). Древесина древовидных видов плотная, тяжёлая (тонет в воде), с розовым ядром, служит в условиях пустыни хорошим строительным материалом и топливом, идёт на различные поделки [76]. По информации базы данных The Plant List, род включает 158 видов, самые распространённые из них: *Calligonum aphyllum* (PALL.) GÜRKE — Жузгун безлистный, *Calligonum arborescens* LITV.— Жузгун древовидный, *Calligonum bakuense* LITV.— Жузгун бакинский, *Calligonum caput-medusae* SCHRENK — Жузгун голова-медузы, *Calligonum elatum* LITV.— Жузгун высокий, *Calligonum eriopodum* BUNGE — Жузгун шерстистоногий, *Calligonum leucocladum* (SCHRENK) BUNGE — Жузгун белокорый, или Кандым белый, *Calligonum microcarpum* I.G.BORSCHN. — Жузгун мелкоплодный, *Calligonum paletzianum*

LITV. — Жузгун Палецкого *Calligonum persicum* (BOISS. & BUNSE) BOISS. — Жузгун персиковый, *Calligonum retunnikowii* LITV. — Жузгун Петунникова, *Calligonum polygonoides* L. — Жузгун горецovidный, *Calligonum setosum* (LITV.) LITV. — Жузгун щетинистый.

### 1.3.1 Жузгун безлистный (*Calligonum aphyllum* (Pall.) Guerke)

Кустарник высотой 1-2 м, кора взрослых ветвей красно-или пурпурово-бурая, с чечевичками, травянистые веточки зеленые, членистые, членики вверху оканчиваются короткими перепончатыми раструбами. Листья мелкие, 1.5-3 мм длиной. Цветки по 2-3 собраны в пазушные пучки. Околоцветник белый или розовый, простой, 5-членный, при плодах не разрастающийся. Тычинок 10-16. Завязь верхняя 4-гранная, с 4 столбиками. Плоды в очертании 4-гранные с 4 сдвоенными, перепончатыми коричневыми крыльями, обычно по краям зазубренные (Рисунок 1) [77].



Рисунок 1- Жузгун безлистный (*Calligonum aphyllum* (Pall.) Guerke)

Жузгун безлистный произрастает в полупустыне и пустыне: на песчаных и глинистых почвах, солончаках, некоторых типах солончаков. Ареал вида охватывает Восточное Предкавказье и Закавказье, юг Нижнего Поволжья, Казахстан, Среднюю Азию (Рисунок 2). Жузгун безлистный обладает длинными горизонтальными корнями, которые могут достигать в длину около 12 м. Это делает его очень ценным растением для закрепления подвижных песков. Жители степей нередко используют молодые веточки и плоды для утоления жажды. Существует поверье, что дым от костра из жузгуна излечивает воспаление глаз. В народной медицине растения семейства Гречишные используются как противовоспалительные, желчегонные, противоязвенные средства

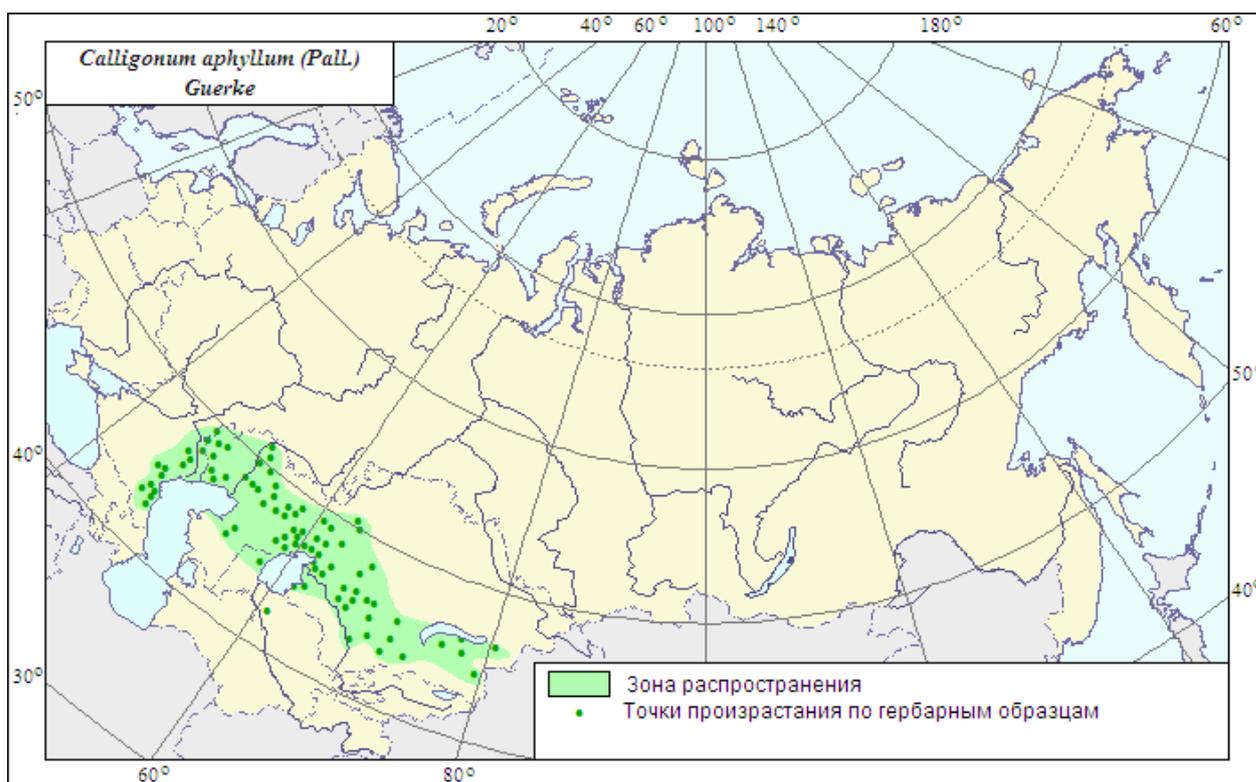


Рисунок 2 - Распространение Жузгуна безлистного в Казахстане

Все органы растения *Calligonum aphyllum* содержат дубильные вещества гидролизуемого типа, флавоноиды, аминокислоты (лейцин, серин), углеводы (глюкоза, лактоза), сапонины, алкалоиды индольного типа. В надземной части обнаружена лимонная кислота. Методом спектрофотометрии с использованием пересчетного коэффициента на ГСО танина, определено содержание дубильных веществ на абсолютно сухое сырье-в корнях 12,8%, а в надземной части – 4,01%; флавоноидов на ГСО кверцетин - в надземной части- 1,97%, а в корнях – 4,14%; углеводов на ГСО глюкозу – в надземной части- 1,9%, в корнях - 1,7%; сапонинов на ГСО сапонин белый – в надземной части-2,5%. Количественное содержание органических кислот проведено в листьях (1,07%), цветках (0,95%) методом нейтрализации в присутствии индикатора метилоранжа [78]. Минеральный состав *Calligonum aphyllum* (Pall.) Guerke. представлен 43 элементами, 16 из них незначительных количествах. Содержание тяжелых элементов от 0.1 мг/кг до 10 остается внутри максимально допустимых концентраций [79].

На кафедре общей фармакологии, АО «Медицинский университет Астана» была исследована острая и хроническая токсичность субстанции G.15, полученная из растения *Calligonum aphyllum*. При изучении токсичности выявлено, что субстанция G.15 относится к 5 классу токсичности, т.е. к разряду малотоксичных веществ [80], что позволило начать дальнейшие исследования субстанции, по изучению фармакологических эффектов.

Таким образом, большое разнообразие флоры Казахстана, их условия произрастания и выживания, придают им уникальные свойства, отличные от

растений других географических ареалов. Эти особенности представляют немалый интерес и составляют огромный потенциал для их изучения и дальнейшего производства лекарственных средств, с целью развития фармацевтической промышленности Республики.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Материалы и объекты исследования**

#### **2.1.1 Материалы исследования**

В исследовании по изучению ранозаживляющей активности субстанции использовались белые беспородные крысы, обоего пола, массой 220-250 г. Все животные содержались в условиях вивария АО «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Животные находились в клетках с подстилкой из древесной стружки, предварительно выдержанной под воздействием УФ лучей. Подстилка менялась 1 раза 3 дня. Условия содержания животных соответствовали общепринятым нормам – температура окружающей среды составляла  $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ , влажность  $50\pm 10\%$ , искусственный световой режим 12:12. Животные содержались в клетках по 9 особей, на стандартном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Маркировка животных проводилась отметкой маркером участка шерсти на спине и голове.

#### **2.1.2 Объекты исследования**

##### **Описание субстанции G.15**

Объект исследования - субстанция G.15, выделенная из растения Жузгун безлистный, семейства Гречишных, представляющая собой порошок коричневого цвета, без запаха, малорастворимая в воде. Субстанция предоставлена НИИ биоорганической химии ЕНУ имени Л.Н.Гумилева.

##### **Препараты сравнения**

Метилурациловая мазь – 10% мазь для наружного и местного применения, желтоватого цвета. Действующим веществом в составе мази является метилурацил, который ускоряет метаболизм, репарацию. Препарат обладает анаболической и антикатаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации и заживления поврежденных тканей, оказывает противовоспалительное действие. Применяется при лечении ожогов, ран, опрелостей, пролежняж и т.д. (производитель АОА «Биосинтез» РФ).

Облепиховое масло- препарат растительного происхождения, масло плодов облепихи. Маслянистая жидкость оранжево-красного цвета со специфическим запахом и вкусом. Способствует снижению повреждающего действия токсинов, других вредных воздействий и ускорению процессов заживления при повреждениях кожных покровов и слизистых оболочек (производитель ПК Фирма «Кызылмай» РК).

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Изучение ранозаживляющей активности субстанции *in vivo* на модели ожоговой раны у крыс

Работу с животными проводили с соблюдением принципов биоэтики, методических подходов к контролю качества экспериментов [81], а также в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [82].

Для изучения ранозаживляющего свойства субстанции на спине у крыс выбирался участок шерсти размерами 5.0x5.0 см. Под изофлурановым наркозом на следующий день к выбритому участку прикладывалась плоскодонная колба с водой, нагретой до 100<sup>0</sup>С, диаметром 4.0 см, в течение 60 секунд. В эксперимент были включены 54 животных, по 9 крыс в каждой группе. Местное лечение ожоговых ран проводили открытым методом: ежедневно, однократно мазь наносилась тонким слоем на рану. Экспериментальные животные были разделены на 6 групп: 1 группа - контрольная (местное лечение не проводилось), 2 группа - лечение проводили 1% мазью на основе субстанции G.15, 3 группа - раны лечили 3% мазью на основе указанной субстанции, 4 группа - в качестве препарата для местного лечения применялась 5% мазь на основе субстанции G.15, 5-ую группу лечили метилурациловой мазью и 6-ую группу облепиховым маслом. Динамику заживления ожоговых ран оценивали по срокам отторжения ожогового струпа, срокам эпителизации и полному заживлению раны. Через сутки после создания ожоговой раны, а также на 7, 14, 21, 28-е сутки, измерялась площадь ожога по методу Поповой, для этого к ожоговой ране прикладывался прозрачный целлофан и на него наносился контур раны. Затем рисунок переводился на миллиметровую бумагу, и подсчитывалась площадь раны. Динамику сокращения площади ожоговой раны оценивали в процентах ( $Y_t$ ) по следующей формуле:

$$Y_t = 100 \times (S_0 - S_t) / S_0$$

где,  $S_0$ -начальная площадь раны,  $S_t$ -площадь раны на день исследования  $t$ . Процент сокращения площади раневой поверхности за сутки ( $\Delta S$ ) по отношению к предыдущему результату проводили по следующей формуле:

$$\Delta S = (S - S_n) \times 100 / S_{xt}$$

где  $S$ - площадь раны при предыдущем исследовании.  $S_n$ -площадь раны при данном измерении.  $t$ -число дней между измерениями.

Для определения микробного пейзажа ожоговой раны и исследования возможного антибактериального свойства субстанции отбиралось содержимое раны для бактериального посева на 1, 7, 14, 21, 28 сутки. Для

патоморфологического подтверждения степени ожога и процессов заживления на 1, 15 и 30 сутки брался участок ожога с подлежащими тканями, из эксперимента животные выводились путем передозировки изофлурана.

### **2.2.2 Микробиологические (бактериологические) методы исследования ожоговой раны**

Перед началом проведения эксперимента, далее на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки лечения осуществляли забор материала с пограничных зон ожоговой раны, по 0.1 мл которого из разведения  $10^{-2}$  засеивали на дифференциально-диагностические среды – кровяной агар, агар Эндо, Сабуро, МПА, с последующим подсчетом выросших колонии и идентификацией по традиционной схеме. С учетом полученных значений рассчитывали колониеобразующие единицы микроорганизмов в 1 мл отделяемого.

### **2.2.3 Патоморфологическое исследование ожоговой раны**

Образцы для морфологического исследования отбирали на 1, 15 и 30 сутки, чтобы в поле зрения попадали участки здоровой и поврежденной кожи. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике [83]. Для этого иссеченные части фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, дегидратировали в растворах этанола с восходящей концентрацией и заливали в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков делали срезы толщиной 5-7 микрон на полуавтоматическом микротоме, срезы окрашивали гематоксилин-эозином [84].

### **2.2.4 Статистическая обработка полученных данных.**

Статистическая обработка проведена по стандартным методикам [85]. Достоверность численных данных оценивали, используя критерий Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### 3.1 Технология приготовления мази на основе субстанции G.15

**Состав:** субстанция G.15, основа эмульсионная липодерм, вазелин, вода очищенная, эмульгатор T2.

Мазевая основа липодерм является самоэмульгирующей кремовой основой (базой) с выраженными смягчающими и влагоудерживающими свойствами, предназначенной для производства косметических и фармацевтических кремов и эмульсий типа “масло-вода” различной консистенции. Округлые белые гранулы. Температура плавления около 80С, рН: 5,5 - 7. Растворяется в маслах и жирах, в воде нерастворим. Состав: моностеарат глицерина (Glycerin monostearate); цетиловый спирт (Cetyl alcohol); стеариловый спирт (Stearyl alcohol); стеарат диэтиленгликоля (Diglycol stearate); стеарат ПЭГ-400 (peg-9 stearate); дипропиленгликоль (Dipropylene glycol); полисорбат 20 (Polysorbate-20); ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло (PEG-40 Hydrogenated castor oil); гидроксипропилгуар (Hydroxypropyl guar); силикат магния (Magnesium silicate). Вазелин медицинский - ФСП ЛРС-005886/08-230708. Эмульгатор T-2 - ТУ 9145-005-54402189-02. Вода очищенная - ГФ РК.

В стеклянный стаканчик отмериваем воду очищенную комнатной температуры, отвешиваем сюда же на лабораторных весах субстанцию, оставляем на 5 мин для набухания, перемешиваем. Отвешиваем рассчитанные количества липодерма, вазелина и эмульгатора T2 в ступку. Затем расплавляем на водяной бане при 80° С до однородной массы, периодически размешивая. После чего осторожно вводим частями водную взвесь экстракта. Интенсивно перемешиваем до однородной массы. Снимаем ступку с водяной бани, продолжая перемешивать до полного остывания мази во избежание расслаивания. Оставляем в прохладном месте от +2°С до +8°С на 12 часов. Готовая мазь представляет собой однородную пластичную массу коричневого цвета со специфическим запахом.

По данной методике были изготовлены мази в 3-х концентрациях: 1%, 3% и 5% мази субстанции G.15., Концентрация 5% оказалась окончательной, так как при повышении концентрации более 5%, из-за высокого содержания в составе субстанции дубильных веществ, мазь становилась неоднородной и вязкой (Рисунок 3-4). Мазь была изготовлена совместно с «Terra Pharm»



Рисунок 3- На этапе приготовления мази



Рисунок 4- Готовая мазь на основе субстанции

### 3.2 Исследование ранозаживляющего свойства субстанции G.15 на модели ожоговой раны у крыс.

Гистологическое исследование материала на 1-е сутки после нанесения термической травмы позволило определить глубину ожогового поражения соответствующей III А- III Б-степени клинической классификации ожогов с полным разрушением эпидермиса и соединительно тканной основы кожи.

Локальные изменения в ранах на 1-е сутки после формирования ожоговой модели во всех группах соответствовали 1 фазе раневого процесса: ожоговая рана покрыта струпом, с признаками острого воспаления в виде отечности, гиперемии, инфильтрации краев раны и окружающих тканей. В ходе лечения во всех группах до отпадения ожогового струпа различия в течение раневого процесса не было. Так, в группе, где лечение проводили 5% мазью субстанции G.15, отпадение ожогового струпа произошло на  $12.86 \pm 0.44$  сутки, в группе с лечением метилурациловой мазью составил  $13.57 \pm 0.46$  сутки, что достоверно ниже чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ). В опытных группах, где применялись 1% и 3% мази субстанции G.15 этот срок составил  $18.86 \pm 0.28$  и  $16.14 \pm 0.28$  дней соответственно, а группе, где лечение проводили облепиховым маслом, ожоговый струп отпал на  $14.43 \pm 0.46$  день, что также ниже чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ), но хуже, чем в группе с лечением 5% мазью ( $p < 0.05$ ) (Таблица 1).

Таблица 1-Динамика заживления ожоговых ран крыс разных групп (в днях)  $M \pm m$

Группы животных	Сроки отторжения струпа (дни)	Начало эпителизации (дни)	Полное заживление ран (дни)
Контроль	$24.0 \pm 0.78$	$25.0 \pm 0.33$	$41.86 \pm 0.28$
1% мазь субстанции P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>	$18.86 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$	$21.0 \pm 0.24$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$	$38.86 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$
3% мазь субстанции P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>	$16.14 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$	$18.14 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p > 0.05$	$35.14 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p > 0.05$
5% мазь субстанции P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>	$12.86 \pm 0.44$ $p < 0.05$ $p > 0.05$ $p < 0.05$	$14.86 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$	$29.86 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$
Метилурациловая мазь P <sup>1</sup> P <sup>3</sup>	$13.57 \pm 0.46$ $p < 0.05$ $p > 0.05$	$16.14 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$	$31.14 \pm 0.28$ $p < 0.05$ $p < 0.05$
Облепиховое масло P <sup>1</sup> P <sup>2</sup>	$14.43 \pm 0.46$ $p < 0.05$ $p > 0.05$	$18.0 \pm 0.24$ $p < 0.05$ $p < 0.05$	$35.0 \pm 0.33$ $p < 0.05$ $p < 0.05$

P<sup>1</sup> достоверность по сравнению с контролем

P<sup>2</sup> достоверность по сравнению с метилурациловой мазью

P<sup>3</sup> достоверность по сравнению с облепиховым маслом

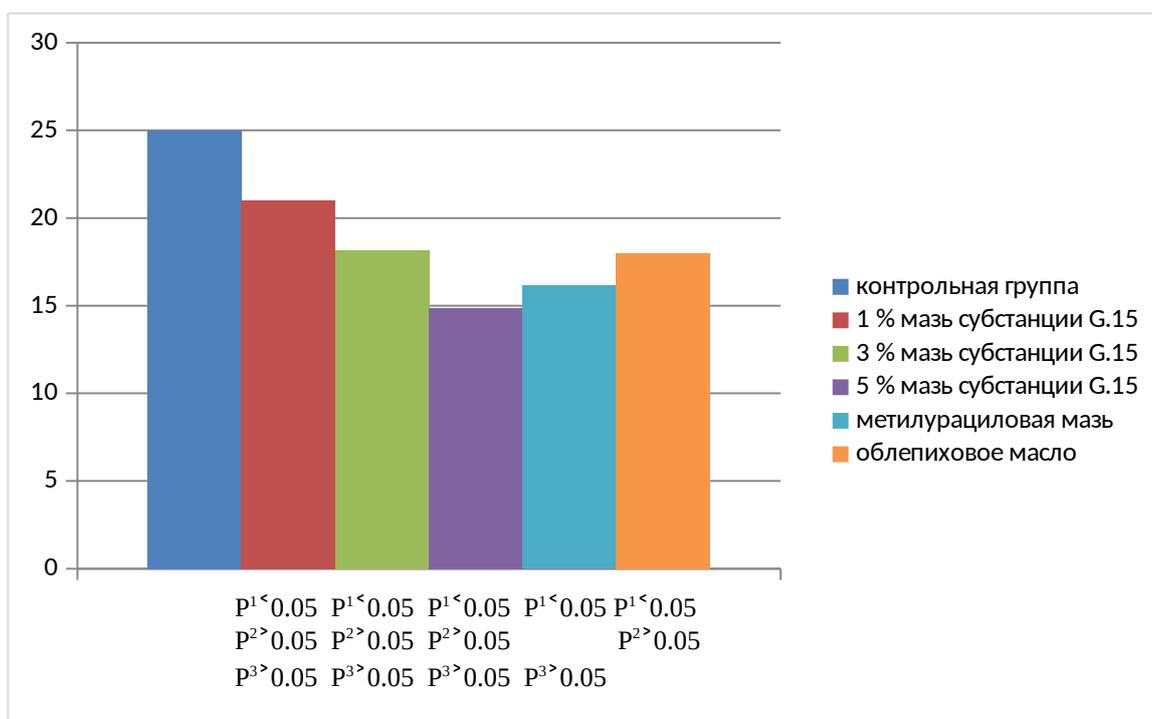
При отслоении некротизированных тканей обнажается раневая поверхность с умеренным серозно-фибринозным либо серозно-сукровичным отделяемым. В местах отторжения струпа обнаруживаются ярко-красные мелкозернистые грануляции. В группе контрольных животных, не получавших лечение, к данному сроку процесс отторжения струпа идет крайне вяло, а если в отдельных участках и происходит отторжение струпа, то на обнаженной поверхности имеются обильные сукровично-фибринозные или фибринозные выделения. Макроскопическая характеристика ран различных групп животных на 14 сутки после нанесения травмы представлены в таблице 2.

Таблица 2- Макроскопическая характеристика ожоговых ран крыс на 14 сутки наблюдения

Признаки	Контрольная группа	1% мазь субстанции	3% мазь субстанции	5% мазь субстанции	Метилурациловая мазь	Облепиховое масло
Сохранность ожогового струпа	Сохранена на большей части раневой поверхности	По краям раны сохраняется размягченный струп	По краям раны сохраняется размягченный струп	-	-	По краям раны сохраняется размягченный струп
Наличие гнойных масс	++	+	+	-	-	+
Состояние раневого дефекта	Покрыто фибринозно гнойным экссудатом	Покрыто фибринозно гнойным экссудатом	Бледно-розовое покрыто фибринозно гнойным экссудатом	Чистое содержит раневое отделяемое серозного характера	Чистое содержит раневое отделяемое серозного характера	Бледно-розовое покрыто фибринозно гнойным экссудатом
Наличие грануляций и их качество	-	-	Мелкозернистые грануляции у краев раны	Слегка кровоточащие грануляции полностью заполнили раневой дефект	Сливающиеся между собой островки мелкозернистых грануляций	Скудные грануляции у краев раны
Эпителизация	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Эпителиальный пласт розового цвета шириной 3-4 мм	Ширина эпителиального пласта 2-3 мм	Отсутствует

С 14 по 20 сутки эксперимента различия в динамике заживления ожоговых ран между опытом и контролем, а также между опытными группами и группами сравнения неуклонно нарастают. Применение в качестве местного лечения облепихового масла, 1% и 3% мази субстанции, приводило к некоторой отсрочке репаративных процессов по сравнению с 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью, хотя по сравнению с контролем, эти опытные группы дают отчетливую положительную динамику.

У животных, леченых 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью на этом сроке наблюдалось полное очищение ран от некротизированных тканей. В краевых зонах раневого дефекта к 14 суткам опыта у крыс, леченных указанными препаратами, начинается активная эпителизация-врастание пластов молодого эпителия под элементы фибринозного налета. Сходная макроскопическая картина, но с отсрочкой 4-5 суток наблюдалась в других опытных группах (Рисунок 5).



Р<sup>1</sup> достоверность по сравнению с контролем

Р<sup>2</sup> достоверность по сравнению с метилурациловой мазью

Р<sup>3</sup> достоверность по сравнению с облепиховым маслом

Рисунок 5- Начало эпителизации ожоговой раны, сутки

К 20 суткам эксперимента во всех группах крыс, получавших местное лечение, заживление идет более высокими темпами, что отражается на скорости заполнения раневого дефекта грануляциями и на скорости эпителизации ожоговой поверхности (Таблица 3).

Таблица 3- Динамика сокращения площади ожоговых ран у крыс, (мм<sup>2</sup>)

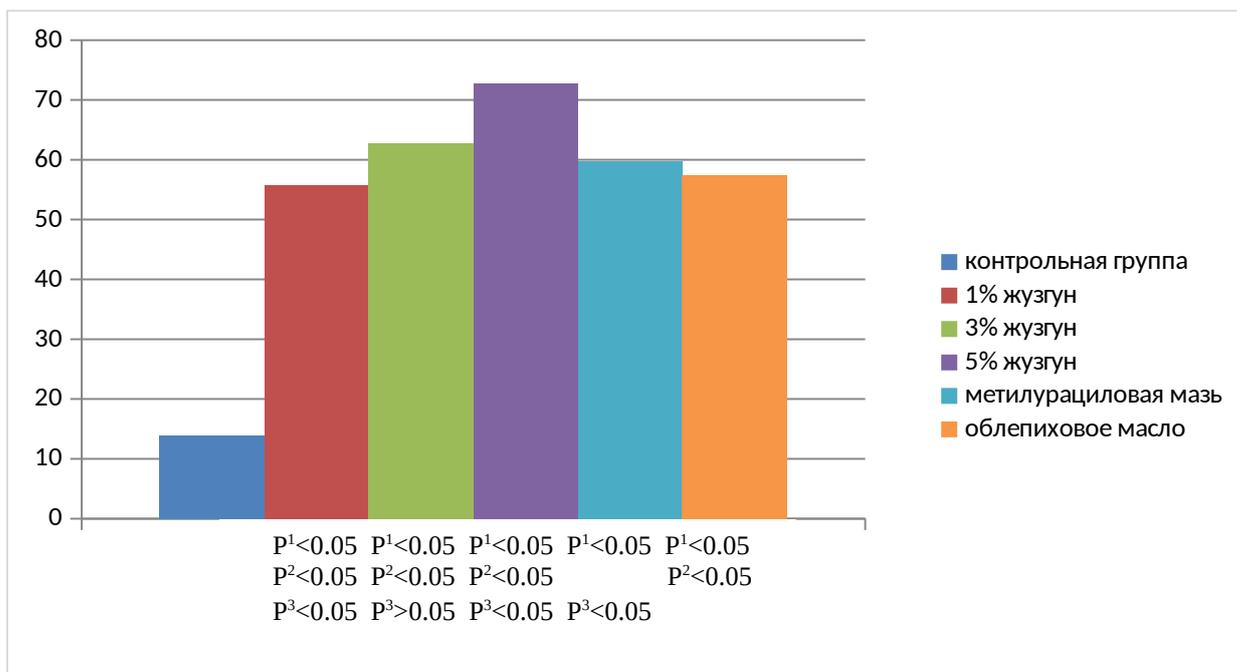
Группы животных	Сроки исследования (дни)												
	1 сутки	7 сутки		14 сутки		21 сутки		28 сутки					
			$\Delta S$ %	$Y_t$ %									
Контроль	883±5,8 4	845.29 ±12.68	0. 6	4.2	826.71± 25.47	0.4	6. 3	759.86± 32.68	0.6 6	13. 9	555.43 ±18.25	1.3	37. 0
1% мазь субстанции	852.86± 23.27	800.43 ±33.44	0. 8	6.1	731.14± 37.66	1.0	14 .2	376.57± 46.8	2.6 6	55. 8	187.71 ±33.82	2.7	77. 99
P <sup>1</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.01		
P <sup>2</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05		
P <sup>3</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05											
3% мазь субстанции	851.43± 13.98	802.57 ±22.35	0. 8	5.7	724.71± 26.3	1.0 6	14 .8	316.71± 35.52	2.9 6	62. 8	183.71 ±22.01	2.8	78. 4
P <sup>1</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.01		
P <sup>2</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05		
P <sup>3</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05											
5% мазь субстанции	898.43± 22.2	851.71 ±29.03	0. 7	5.2	481.29± 47.22	3.1 3	46 .4	244.43± 36.68	3.4 6	72. 8	20.86± 3.85	3.4	97. 68
P <sup>1</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.05		
P <sup>2</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05											
P <sup>3</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05		
Метилурац иловая мазь	840.71± 22.62	825.43 ±21.86	0. 2	1.8	525.57± 48.15	2,6	37 .5	294.71± 34.38	3.0 9	64. 9	31.57± 8.75	3.43	96. 24
P <sup>1</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.01		
P <sup>3</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05		
Облепихов ое масло	861.29± 19.38	826.71 ±25.47	0. 7	4.0	631.14± 42.41	1.9	26 .7	349.29± 48.81	2.8 44	59. 44	130.29 ±24.92	3.0	84. 87
P <sup>1</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.01		2	p <sup>&lt;</sup> 0.01			p <sup>&lt;</sup> 0.01		
P <sup>2</sup>	p <sup>&gt;</sup> 0.05	p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&gt;</sup> 0.05			p <sup>&lt;</sup> 0.05		

P<sup>1</sup> достоверность по сравнению с контролем

P<sup>2</sup> достоверность по сравнению с метилурациловой мазью

P<sup>3</sup> достоверность по сравнению с облепиховым маслом

Так, на фоне лечения 5% мазью субстанции, метилурациловой мазью и облепиховым маслом площадь ран к 21 суткам после нанесения ожоговой раны сократилась на 72,8%, 64,9 % и 59,44 % соответственно по сравнению с исходной площадью и составила 244.43±36.68 мм<sup>2</sup>, 294,71±34,38 мм<sup>2</sup> и 349,29±48,81 мм<sup>2</sup>, что достоверно меньше чем в контрольной группе животных -759.86±32.68 мм<sup>2</sup> (p<sup><</sup>0.01). Однако, в сравнении с опытными группами, где лечение проводили 1% и 3% мази субстанции, это различие оказалось недостоверным. Процент сокращения площади ран по сравнению с исходным составил в группе 1% мази субстанции 55.8% (p<sup>></sup>0.05); 3% мази субстанции 62.8% (p<sup>></sup>0.05) (Рисунок 6).



$P^1$  достоверность по сравнению с контролем

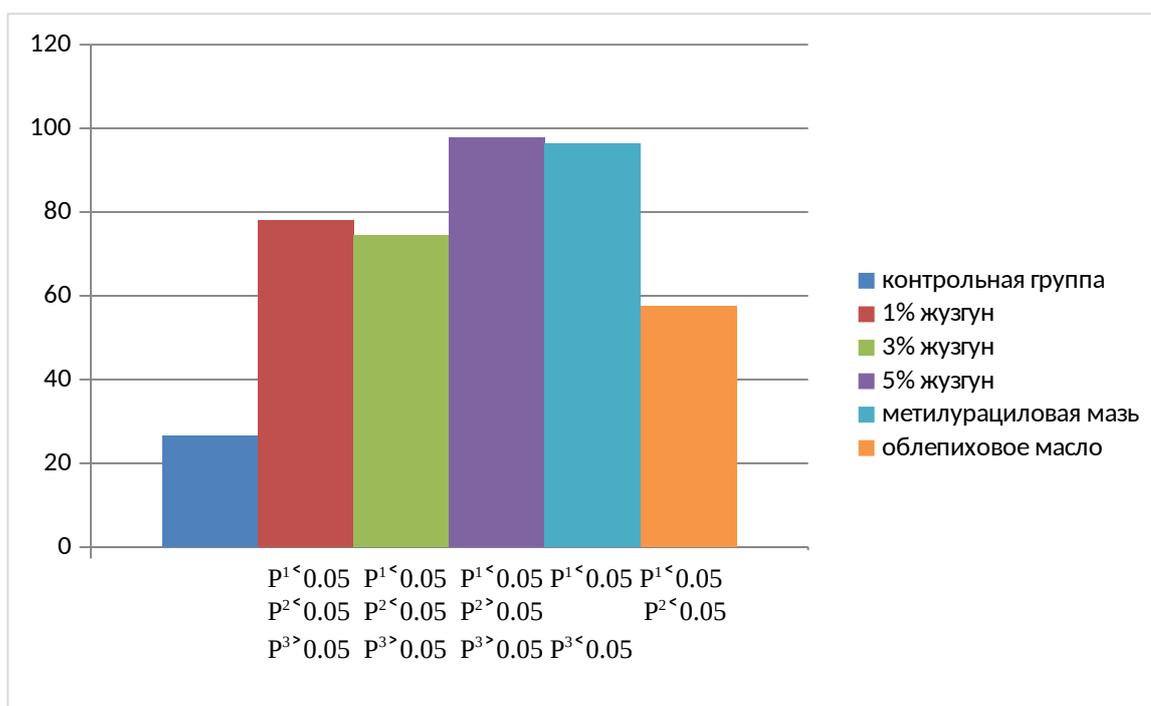
$P^2$  достоверность по сравнению с метилурациловой мазью

$P^3$  достоверность по сравнению с облепиховым маслом

Рисунок 6- Динамика сокращения площади ожоговой раны на 21 сутки по сравнению с начальной площадью, %.

Процент уменьшения площади раневой поверхности за сутки  $\Delta S$  соответственно увеличился. В контрольной группе и при применении 1 %, 3% мази субстанции данный показатель составил 0,66% , 2,6 %, 2,9 %. На фоне лечения 5% мази субстанции процент сокращения площади составил 3,4%, а в случае применения метилурациловой мази и облепихового масла 3,09 % и 2,8 % соответственно.

К 28 суткам эксперимента в опытных группах, где в качестве местного лечения использовались 5% жузгун и метилурациловая мазь, процессы заживления идут лучше чем в остальных группах, площадь ожоговых ран у животных, составили  $20.86 \pm 3.85 \text{ мм}^2$  и  $31.57 \pm 8.75 \text{ мм}^2$ , что достоверно меньше чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ) и в группах, где лечение проводили 1% и 3% мазями субстанции и облепиховым маслом ( $p < 0.05$ ) (Рисунок 7).



Р<sup>1</sup> достоверность по сравнению с контролем

Р<sup>2</sup> достоверность по сравнению с метилурациловой мазью

Р<sup>3</sup> достоверность по сравнению с облепиховым маслом

Рисунок 7- Динамика сокращения площади ожоговой раны на 28 сутки по сравнению с начальной площадью, %.

Макроскопический анализ на 28 сутки эксперимента у всех животных, леченых 5% мазью субстанции и большинство животных леченых метилурациловой мазью отмечают практически полную эпителизация раневого дефекта. В группе, где лечение проводилось облепиховым маслом, эпителизация отсутствует лишь в центральном участке раны. В группах на фоне лечение 1% и 3% мазями субстанции, к этому сроку эксперимента полной эпителизации не отмечалось. В контрольной группе к 28 суткам на ожоговой поверхности сохраняется струп (Рисунок 8).

День	Контроль ная группа	1% мазь	3% мазь	5% мазь	Метилурацил овая мазь	Облепихо вое масло
1 день						
7 день						
14 день						
21 день						
28 день						

Рисунок 8- Процесс заживления в исследуемых группах, (дни)

В целом, наименьшие сроки заживления ожоговых ран отмечены при применении 5% мази субстанции и метилурациловой мази. Так в сравнении с контролем сроки заживления ран сократилось на 12.0 ( $p < 0.05$ ) и 10.72 ( $p < 0.05$ ) дней соответственно. В группах где местное лечение проводилось 1%, 3% мазями субстанции и облепиховым маслом сроки заживления раны так же приводило к достоверному сокращению сроков заживления ран по сравнению с контролем ( $p < 0.05$ ), но хуже чем в группах где лечение проводилось 5% мазью

субстанции и метилурациловой мазью. Необходимо отметить, что достоверных различий в указанных сроках между 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью выявлено не было ( $p > 0.05$ ).

### 3.3 Микробиологическое исследование ожоговой раны

С целью изучения микробного обсеменения раны проводилось бактериологическое исследование ран.

На первые сутки эксперимента при обследовании контрольной группы нами установлено выделение ассоциативной условно-патогенной микрофлоры, наиболее частыми представителями кокковой микрофлоры представляют стафилококки *S.aureus* ( $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup>), зеленыящие стрептококки и энтерококки – *S.viridans* более  $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup> и *E.faecalis*  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Из грамотрицательных бактерий выделялись *E.coli* - ( $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>). Грибковая флора представлена дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans*  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>.

Во опытной группе с применением 1% мази субстанции обсеменение ожоговой раны представлена микрококками, зеленыящими стрептококками *S.viridans* более  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup> и *E.faecalis*  $10^3$  КОЕ/см<sup>2</sup>, а также незначительным количеством эшерихий  $10^1$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Количество высеваемых дрожжеподобных грибов *C.albicans*  $10^3$  КОЕ/см<sup>2</sup>.

В группе с 3-х процентной мазью субстанции обсеменение ожоговой раны представлена микрококками, *S.epidermidis* более  $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup> и незначительным количеством эшерихий  $10^1$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Дрожжеподобные грибы более  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>.

В группе, где лечение проводили 5% мазью субстанции обсеменение ожоговой раны представлена коагулазоположительными стафилококками *S.aureus* более  $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup>, а также выделены лактозопозитивные грамотрицательные эшерихий  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup> и клебсиеллы, дающие слизистые колонии на питательном агаре. Дрожжеподобные грибы высевались более  $10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>.

В группах сравнения, т.е. в группе с метилурациловой мазью с ожоговых ран выделены из кокковой флоры *S.epidermidis* более  $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup> и незначительное количество зеленыящих стрептококков *S.viridans*  $10^1$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Роста грамотрицательной флоры не наблюдалось.

В группе сравнения, где лечение проводили облепиховым маслом с ожоговых ран выделены представители коагулазоположительных стафилококков *S.aureus* более  $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup>. В 5-й и 6-й группах сравнения грамотрицательная флора не высевалась, а грибковая флора представлена единичными колониями.

Для характеристики значимости микроорганизма в биоценозе ожоговой раны использовали индекс доминирования того или иного вида в структуре выделенных нами видов микроорганизмов (Ю.Одум, 1986).

Таким образом, в исследуемых группах доминирующей микрофлорой ожоговых ран, представленных в экспериментальной работе, явились

представители кокковой флоры *S.aureus*, *S.epidermidis* и зеленящие стрептококки. Из грамотрицательной флоры чаще высевались *E.coli*, реже *Klebsiella*. Из грибковой флоры доминировали дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Следовательно, можно сделать вывод о нарушении эубиоза микрофлоры кожи в обследуемых группах (Таблица 4).

Таблица 4- Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных в первый день эксперимента, КОЕ/см<sup>2</sup>

Микроорганизмы, КОЕ/см <sup>2</sup>	Контрольная группа	1 % мазь субстанции	3 % мазь субстанции	5 % мазь субстанции	Метилурациловая мазь	Облепиховое масло
<i>S.aureus</i>	10 <sup>6</sup>			10 <sup>6</sup>		10 <sup>6</sup>
<i>S.epidermidis</i>			10 <sup>6</sup>		10 <sup>6</sup>	
<i>S.viridans</i>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>			10 <sup>1</sup>	
<i>E.faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>				
<i>E.coli</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>4</sup>		
<i>Klebsiella</i>				10 <sup>4</sup>		
<i>Candida albicans</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>		

На седьмой день испытаний у экспериментальных животных особенных изменений в микробном пейзаже не наблюдаются. В контрольной группе высеваются коагулазоположительные стафилококки, зеленящие стрептококки, и грамотрицательные бактерии с дрожжеподобными грибами. В опытных группах, где применяли субстанцию G.15 наблюдается незначительное уменьшение коагулазоположительных стафилококков, а остальная микрофлора осталась без изменений. А в группах сравнения, где животных лечили метилурациловой мазью и облепиховым маслом, изменений в микробной флоре не наблюдалось (Таблица 5).

Таблица 5- Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на седьмой день эксперимента, КОЕ/см<sup>2</sup>

Микроорганизмы, КОЕ/см <sup>2</sup>	Контрольная группа	1 % мазь субстанции	3 % мазь субстанции	5 % мазь субстанции	Метилурациловая мазь	Облепиховое масло
<i>S.aureus</i>	10 <sup>6</sup>			10 <sup>4</sup>		10 <sup>5</sup>
<i>S.epidermidis</i>	-		10 <sup>6</sup>		10 <sup>4</sup>	
<i>S.viridans</i>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>			10 <sup>1</sup>	
<i>E.faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>				
<i>E.coli</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>3</sup>		
<i>Klebsiella</i>	-			10 <sup>2</sup>		
<i>Candida</i>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>		

albicans						
----------	--	--	--	--	--	--

На четырнадцатый день испытаний у экспериментальных животных в контрольной группе наблюдается незначительное снижение высеваемости коагулазоположительные стафилококков, зеленыящих стрептококков, дрожжеподобных грибов и отсутствие грамотрицательных бактерий. В опытных группах, где применяли 5% субстанцию отмечается снижение *S.aureus*, *E.coli* и единичные колонии дрожжеподобных грибов. В группах с меньшей дозой субстанции G.15 все еще наблюдается незначительное уменьшение зеленыящих стрептококков, энтерококков и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных грибов. В группе сравнения, где животных смазывали облепиховым маслом, все еще наблюдается рост стафилококков с коагулазоположительной лецитовителазной активностью, а в группе, где использовали метилурациловую мазь, высеваются эпидермальные стафилококки и незначительное количество зеленыящих стрептококков (Таблица 6).

Таблица 6- Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на четырнадцатый день эксперимента, КОЕ/см<sup>2</sup>

Микроорган измы, КОЕ/см <sup>2</sup>	Контрол ьная группа	1 % мазь субстан ции	3 % мазь субстан ции	5 % мазь субстан ции	Метилураци ловая мазь	Облепих овое масло
<i>S.aureus</i>	10 <sup>4</sup>			10 <sup>3</sup>		10 <sup>3</sup>
<i>S.epidermidis</i>	-		10 <sup>6</sup>		10 <sup>6</sup>	
<i>S.viridans</i>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup>			10 <sup>1</sup>	
<i>E.faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>1</sup>				
<i>E.coli</i>	-	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>		
<i>Klebsiella</i>	-					
<i>Candida albicans</i>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>		

На двадцать первый день исследований у экспериментальных животных наблюдается рост стафилококков с коагулазоположительной и лецитовителлазной активностью в группах сравнения и контрольной группе. Наряду с этим, в опытных группах, где применяли субстанцию G.15 появились представители нормальной микрофлоры кожи, т.е. эпидермальные стафилококки, в тоже время сохраняется незначительный рост грамотрицательных эшерихий и дрожжеподобных грибов (Таблица 7).

Таблица 7- Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на двадцать первый день эксперимента, КОЕ/см<sup>2</sup>

Микроорганизмы, КОЕ/см <sup>2</sup>	Контрольная группа	1 % мазь субстанции	3 % мазь субстанции	5 % мазь субстанции	Метилурациловая мазь	Облепиховое масло
S.aureus	10 <sup>3</sup>				10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>
S.epidermidis	-		10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>		
S.saprophyticus		10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	
S.viridans	-	10 <sup>2</sup>				10 <sup>1</sup>
E.faecalis	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>				
E.coli	-	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>		
Klebsiella	-			-		
Candida albicans	10 <sup>1</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>	-		

На двадцать восьмой день эксперимента, микробный пейзаж заживляющей ожоговой раны вновь изменился. В опытных группах, где применяли 1% и 3% мази субстанции G.15 и в контрольной группе выселяны коагулазоположительные стафилококки S.aureus. В контрольной группе до сих пор выселяются грамотрицательные эшерихии. Во всех исследуемых группах отмечается нормализация микрофлоры, т.е. появление микрококков, сапрофитных и эпидермальных стафилококков, отсутствие грибковой флоры (Таблица 8).

Таблица 8- Микробный пейзаж пограничных зон ожоговой раны у экспериментальных животных на двадцать восьмой день, КОЕ/см<sup>2</sup>

Микроорганизмы, КОЕ/см <sup>2</sup>	Контрольная группа	1 % мазь субстанции	3 % мазь субстанции	5 % мазь субстанции	Метилурациловая мазь	Облепиховое масло
S.aureus	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>			
S.epidermidis	10 <sup>2</sup>		10 <sup>3</sup>		10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup>
S.saprophyticus		10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>
M.luteus	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>		10 <sup>2</sup>
S.viridans		10 <sup>1</sup>				
E.faecalis						
E.coli	10 <sup>1</sup>					
Klebsiella						
Candida albicans						

В связи с тем, что до начала лечения уровень обсемененности ран *S. aureus* отличался у животных не только разных групп, но и в пределах одной группы, критериями эффективности лечения мы выбрали полное микробное очищение ран на конец периода наблюдения (28 день) (n менее 5.000).

Согласно полученным данным, этому критерию удовлетворяли группа, где лечение проводили 5% мазью субстанции (n от 400 до 4200) и в группе с лечением метилурациловой мазью (n от 100 до 500) группы. В контрольной группе, а также в группах с применением 1% и 3% мазей обсемененность стафилококками незначительно выше предыдущих групп.

Отмечалась связь микробиологических показателей с данными внешнего осмотра. На конец периода наблюдения все крысы были активны, но состояние ран имели различия: в контрольной группе у большинства животных сохранялось мокнутие с лишь незначительным отторжением струпа, под которым разрастание грануляционной ткани было еще не выражено. В третьей и шестой группе в отличие от контроля наблюдалось более выраженное формирование грануляционной ткани. В четвертой и пятой группах отмечалось практически полное отторжение струпа и заполнение дефекта грануляционной тканью с значительной эпителизацией.

Таким образом, по результатам микробиологического исследования в опытных группах отмечается нормализация микрофлоры ран. Но наилучшие результаты показали группы, где использовалась 5% мазь субстанции и метилурациловая мазь.

### **3.4 Морфологическое исследование ожоговой раны**

Образцы для морфологического исследования отбирали на 1, 15 и 30 сутки, чтобы в поле зрения попадали участки здоровой и поврежденной кожи.

На 1 сутки после создания ожоговой раны в группах при микроскопическом исследовании во всех группах определяется обширная деструкция эпидермиса и дермы. Эпидермис десквамирован, дерма с признаками выраженного отека, с полнокровными сосудами. В просвете сосудов визуализируются лизированные эритроциты. В подлежащих мягких тканях протяженный коагуляционный мышечный некроз, местами распространяющийся до границы с жировой тканью (Рисунок 9-10).

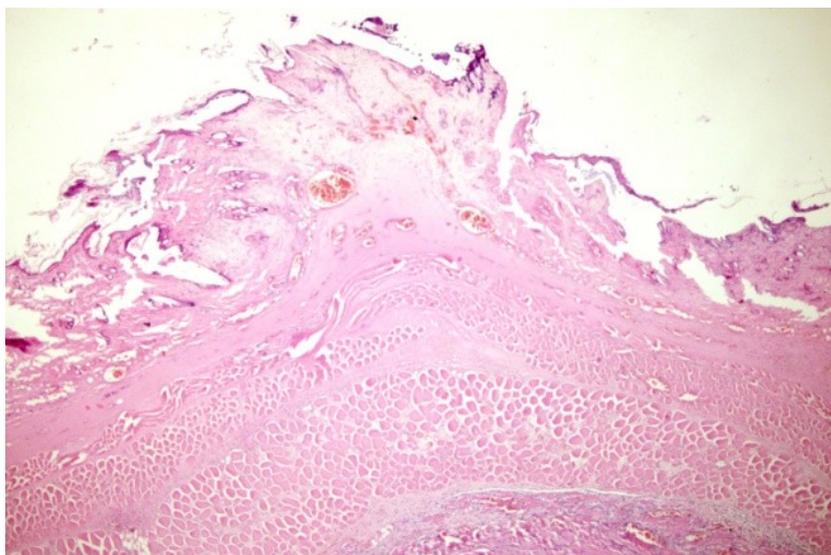


Рисунок 9- Ожоговая рана на 1-е сутки эксперимента. Отмечается разрушение эпидермиса. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

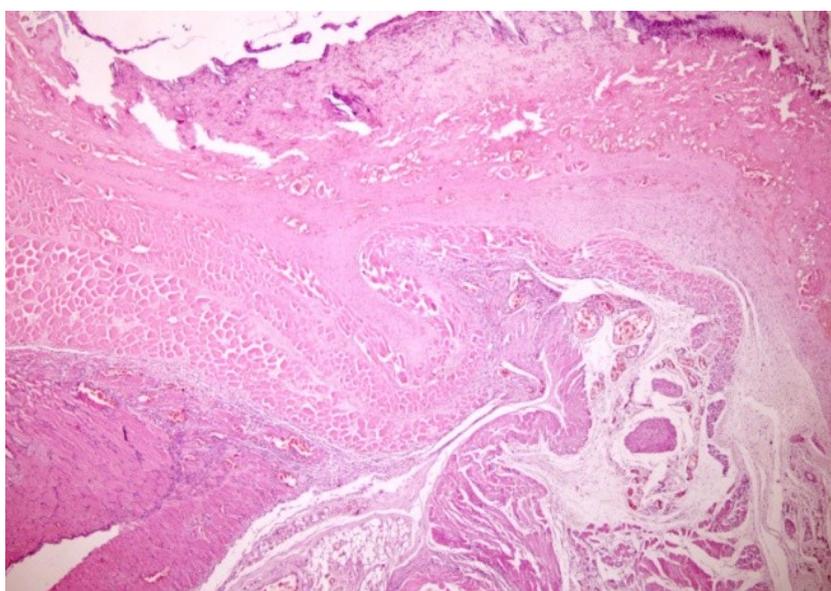


Рисунок 10- Ожоговая рана на 1-е сутки эксперимента, глубокий слой дермы. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

На 15 сутки в контрольной группе ожоговая рана сверху выстлана утолщенным эпидермисом, дерма в состоянии фиброза, склероза и липоматоза. Сосуды склерозированы. Атрофия и деформация волосяных фолликулов (Рисунок 11). На границе с мягкими тканями полнокровные сосуды, отек, фибриноидный некроз и лейкоцитарная инфильтрация, доходящая до жировой ткани (Рисунок 12)

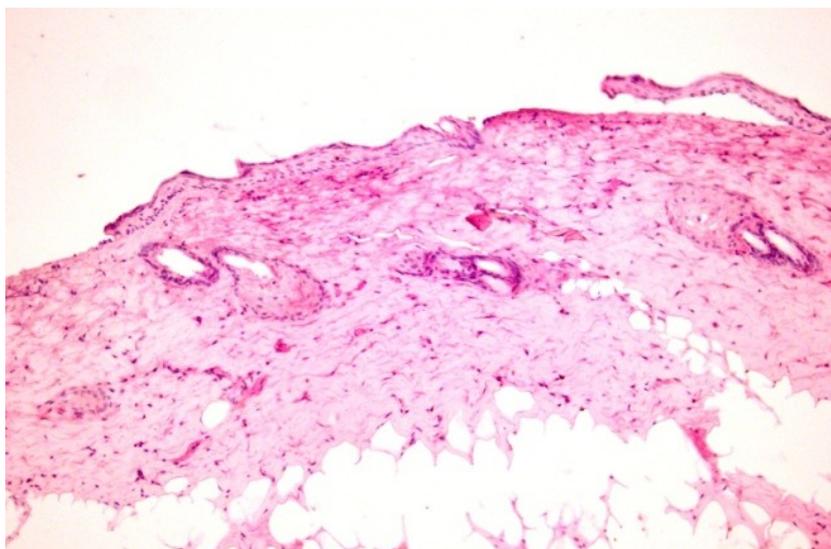


Рисунок 11- Ожоговая рана, контрольная группа на 15-е сутки эксперимента- утолщенный эпидермис, атрофия и деформация волосяных фолликулов. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

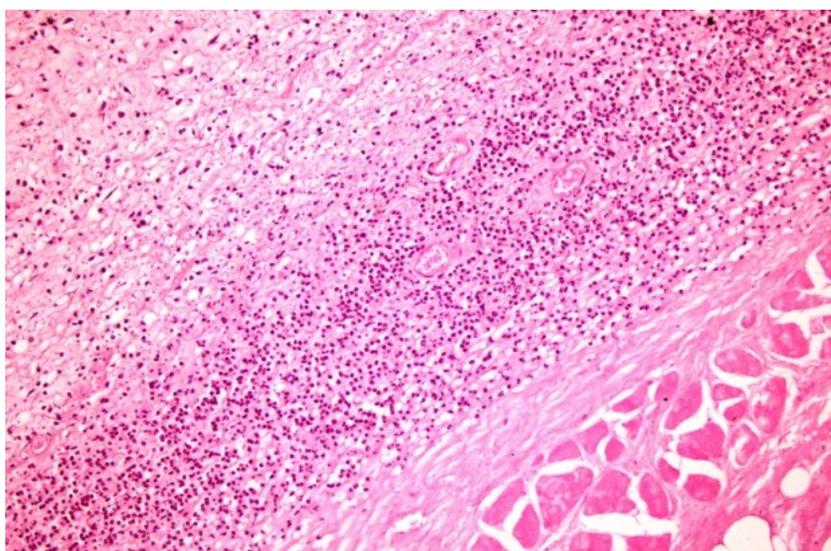


Рисунок 12- Ожоговая рана, контрольная группа на 15-е сутки эксперимента. Лейкоцитарная инфильтрация на границе с жировой тканью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

В группе, где местное лечение проводилось 1% мазью на основе субстанции на 15 сутки в толще дермы множество сливающихся крупных кистовидных полостей выполненных серозной жидкостью (Рисунок 13). Дно дефекта доходит до жировой ткани. В дне определяется фибриноидный некроз, незрелая грануляционная ткань (Рисунок 14). В мышечной ткани сохраняется очаги некроза, воспаление. Между мышечной и жировой тканью определяется зрелая грануляционная ткань.

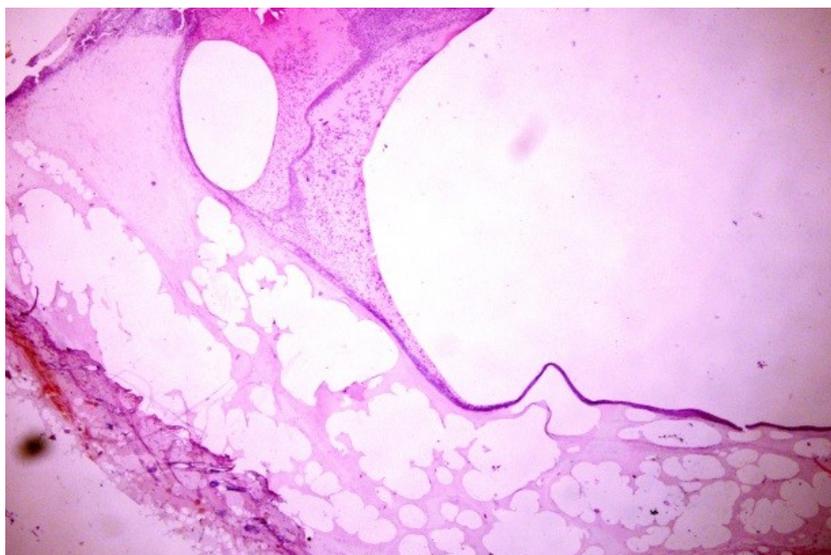


Рисунок 13- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 1 % мазью субстанции. Кистовидная полость в толще дермы, заполненная серозной жидкостью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

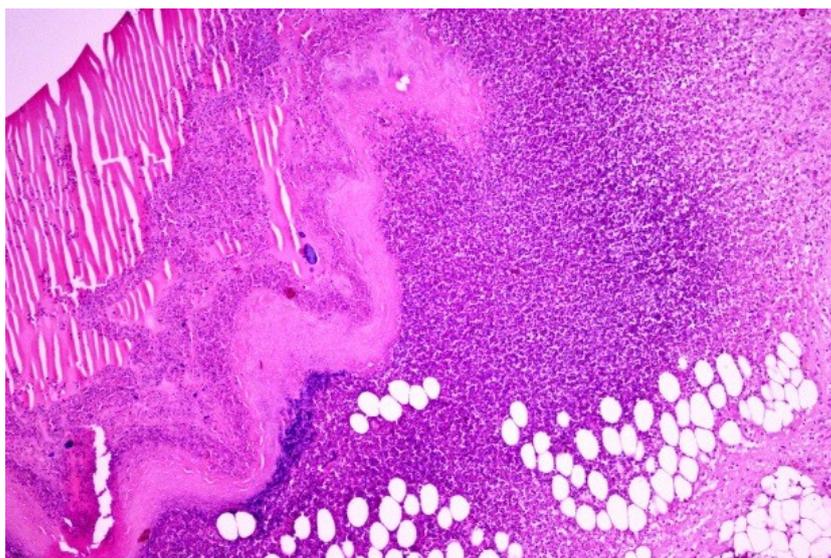


Рисунок - 14. 1 Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 1 % мазью субстанции. Дно дефекта, достигающее до жировой ткани. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

На 15 сутки в группе, где местное лечение проводилось 3 % мазью на основе субстанции, также в толще дермы визуализируются множество сливающихся крупных кистовидных полостей выполненных серозной жидкостью. Дно дефекта доходит до жировой ткани, где обширный некроз адипоцитов. В дне определяется фибриноидный некроз, незрелая грануляционная ткань. В мышечной ткани сохраняется очаги некроза, воспаление. Между мышечной и жировой тканью определяется зрелая грануляционная ткань (Рисунок 15).

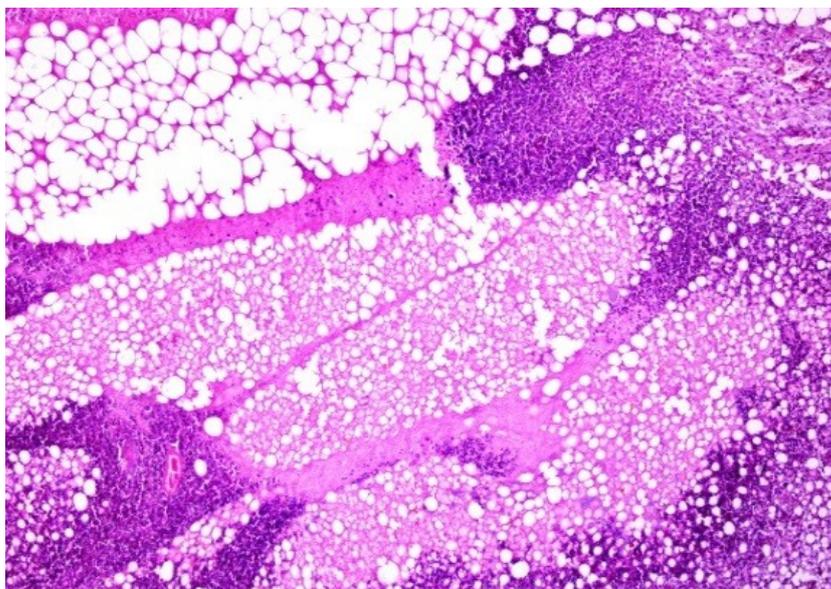


Рисунок 15- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 3 % мазью субстанции. Дно дефекта, в котором определяется фибриноидный некроз и незрелая грануляционная ткань. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

В экспериментальной группе, где лечение проводилось 5 % мазью на основе субстанции, на 15 сутки определяется колликвационный некроз эпидермиса и дермы. В дне ожоговой раны незрелая грануляционная ткань, жировая клетчатка и мышцы с обширными некрозами. Там же в глубоких слоях очаги склероза и фиброза (Рисунок16).

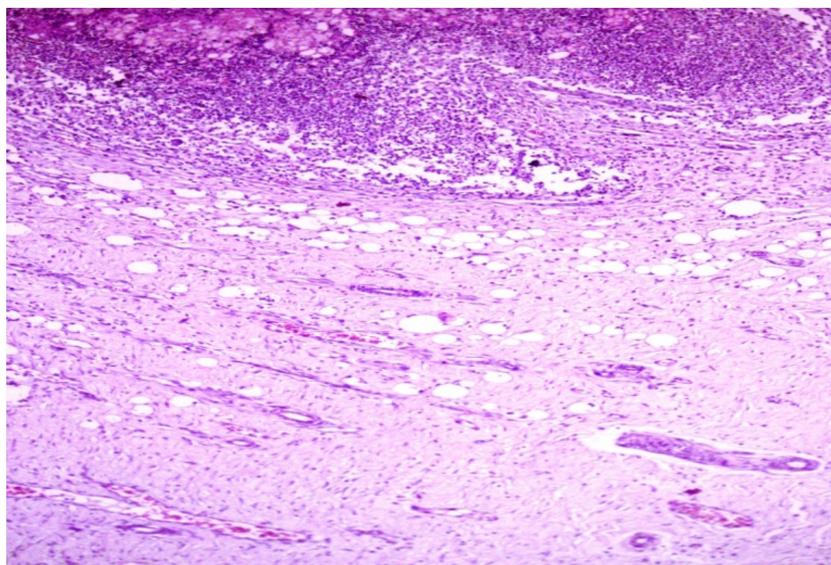


Рисунок 16- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения 5 % мазью субстанции. Некроз эпидермиса и дермы, в дне ожоговой раны определяется грануляционная ткань. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

В группе сравнения, где местное лечение проводилось метилурациловой мазью на 15 сутки, отмечается отслоение эпидермиса с образованием полостей, заполненных клеточно тканевым детритом (Рисунок 17). В краях ожоговой

раны наложение фибрина с примесью лейкоцитов, зона фибриноидного некроза. В глубоких слоях дермы определяется грануляционная ткань с множественными капиллярами с умеренным количеством лейкоцитов, значительным количеством фибробластов и фиброцитов. В подлежащих мягких тканях некроз пучков мышечных волокон, выраженная воспалительная инфильтрация. В дне ожоговой раны колонии микробов (Рисунок 18).

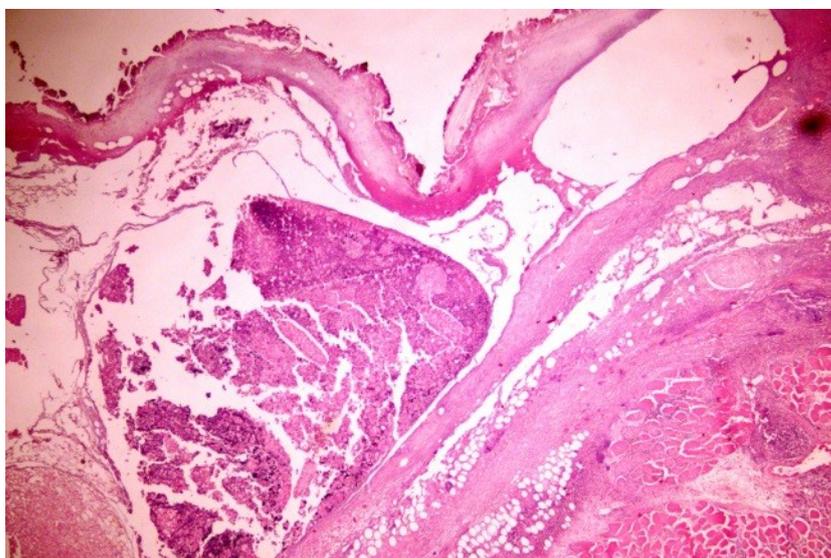


Рисунок 17- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения метилурациловой мазью. Отслоение эпидермиса с образованием полости. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

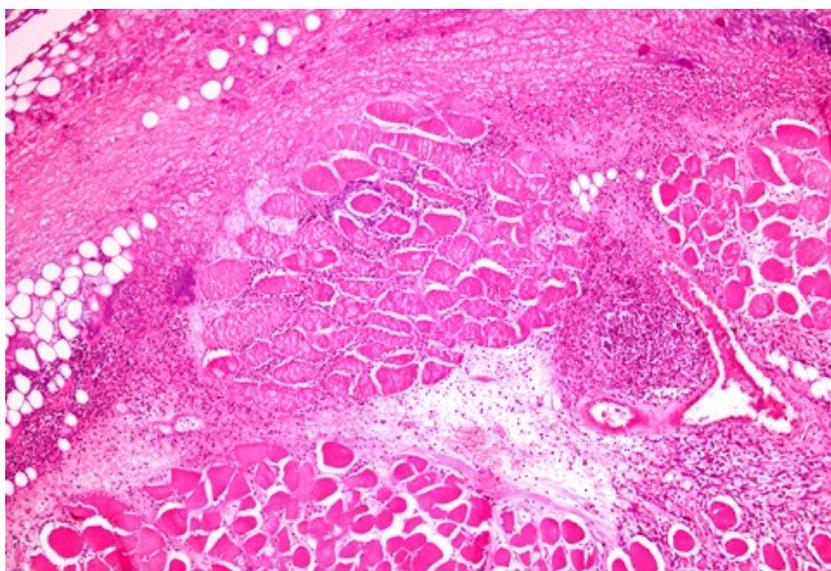


Рисунок 18- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения метилурациловой мазью. Глубокий слой дермы с грануляционной тканью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

На 15 сутки в группе сравнения, где лечение проводилось облепиховым маслом эпидермис, дерма и мышечный слой полностью некротизированы. (Рисунок 19). Дно дефекта доходит до жировой ткани. В области дна ожоговой

раны определяется зрелая грануляционная ткань с очагами фиброза, склероз вокруг нервного волокна (Рисунок 20).

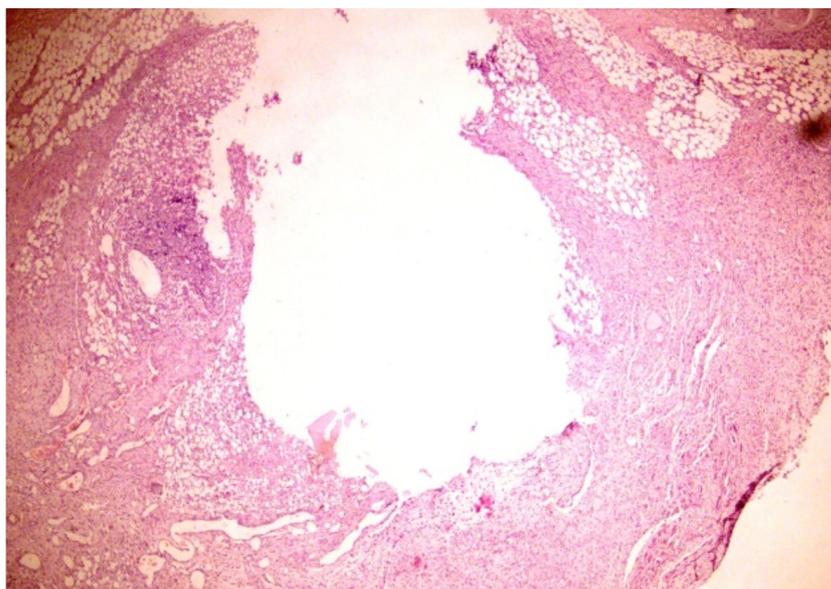


Рисунок 19- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения облепиховым маслом. Некротизированные эпидермис, дерма и мышечный слой. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

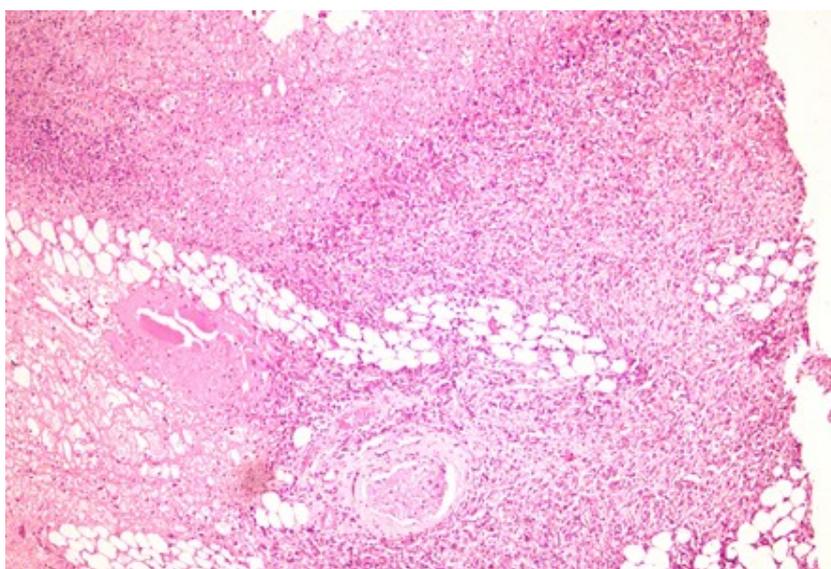


Рисунок 20- Ожоговая рана, на 15-е сутки лечения облепиховым маслом. Дно ожоговой раны с грануляционной тканью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

На 30 сутки в контрольной группе в ожоговой ране отмечается подрастание эпидермиса. В краях ожоговой раны сохраняется неглубокий дефект, в самом дефекте фибрин, лейкоциты. В толще дермы разрастание соединительной ткани, липоматоз, умеренная лейкоцитарная инфильтрация. Зона некроза замещена соединительной и жировой тканью (Рисунок 21). На границе с окружающей дермой отмечается формирование рубца (Рисунок 22).

В мышцах сохраняются дистрофические изменения и очаговый некроз миоцитов, мелкие диапедезные кровоизлияния (Рисунок 23).

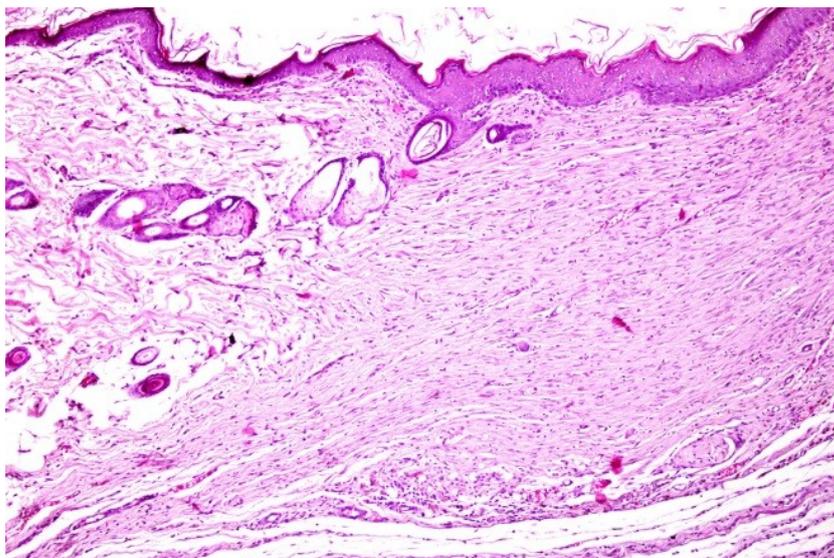


Рисунок 21- Ожоговая рана, контрольная группа на 30-е сутки эксперимента. Отмечается подрастание эпидермиса, неглубокий дефект в краевой области ожоговой раны. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

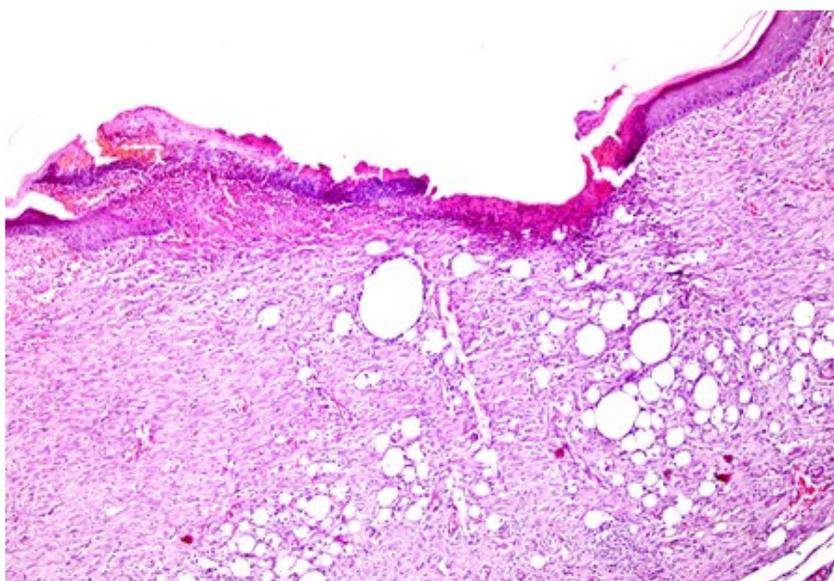


Рисунок 22-Ожоговая рана, контрольная группа на 30-е сутки эксперимента. Замещение зоны некроза соединительной и жировой тканью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100

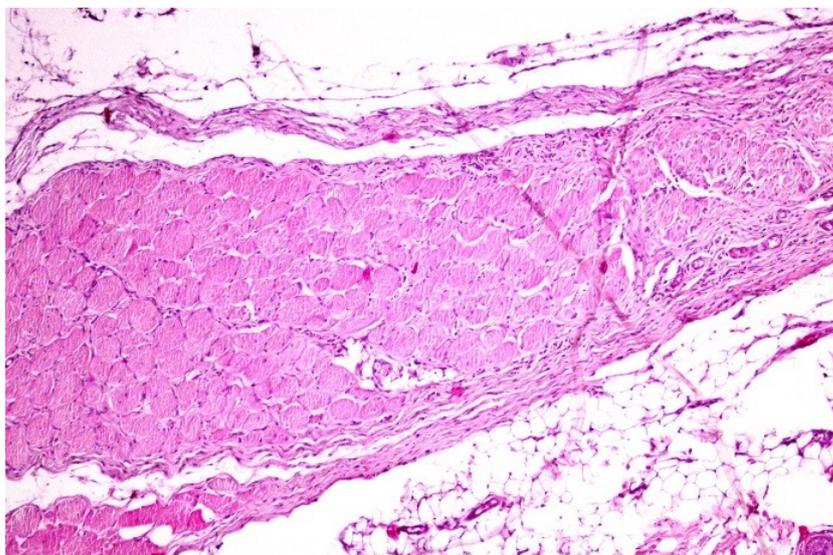


Рисунок 23- Ожоговая рана, контрольная группа на 30-е сутки эксперимента . Дистрофические изменения в мышцах. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

В экспериментальной группе с лечением 1% мазью на 30-е сутки определяется полная эпителизация ожогового дефекта, эпидермис с признаками кератоза и акантоза. На границе с дермой умеренное полнокровие сосудов, рассеянная лейкоцитарная инфильтрация. Ткань дермы склерозирована, в толще определяются одиночные волосяные фолликулы и мелкие сальные железы примитивного строения (Рисунок 24). Мышечная ткань имеет нормальную структуру. В глубоких слоях дермы умеренный отек, лейкоцитарная, лимфоцитарная инфильтрация, очаги фиброза (Рисунок 25).

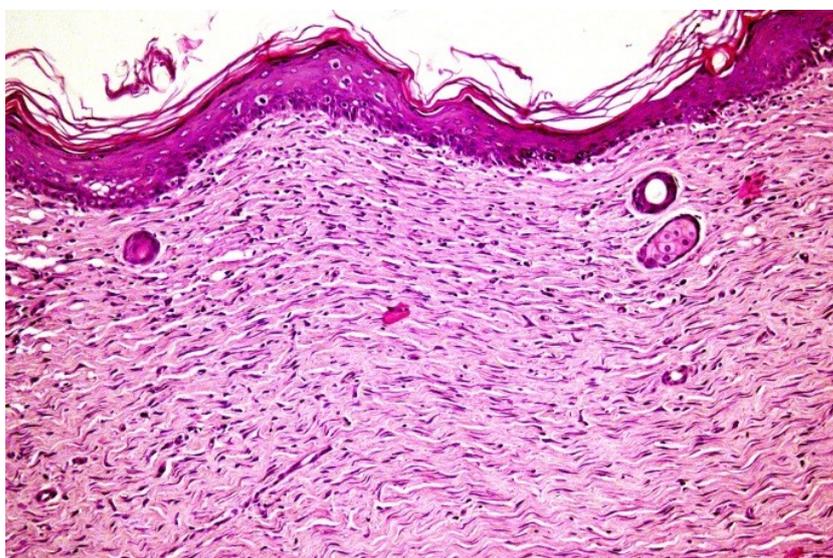


Рисунок 24. Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 1 % мазью субстанции. Полная эпителизация ожогового дефекта, визуализируются единичные волосяные фолликулы. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

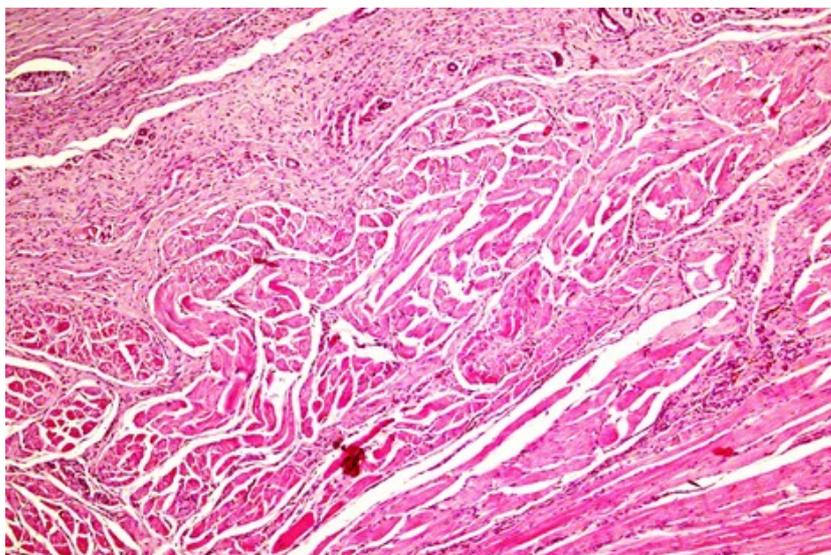


Рисунок 25. Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 1 % мазью субстанции.  
Глубокий слой дермы. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

В группе с 3% мазью на 30-е сутки лечения в зоне некроза определяется полная эпителизация, эпидермис неравномерной толщины с участками истончения, с явлениями гиперкератоза, умеренного акантоза, содержит роговые кисты. Субэпидермально отмечается разрастание фиброзных волокон, умеренная лейкоцитарная инфильтрация со значительным содержанием волосяных фолликулов. Дерма представлена зонами склероза с мелкими умеренно полнокровными сосудами и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией (Рисунок 26). На границе со здоровой тканью реактивная гиперплазия слюнных желез (Рисунок 27).

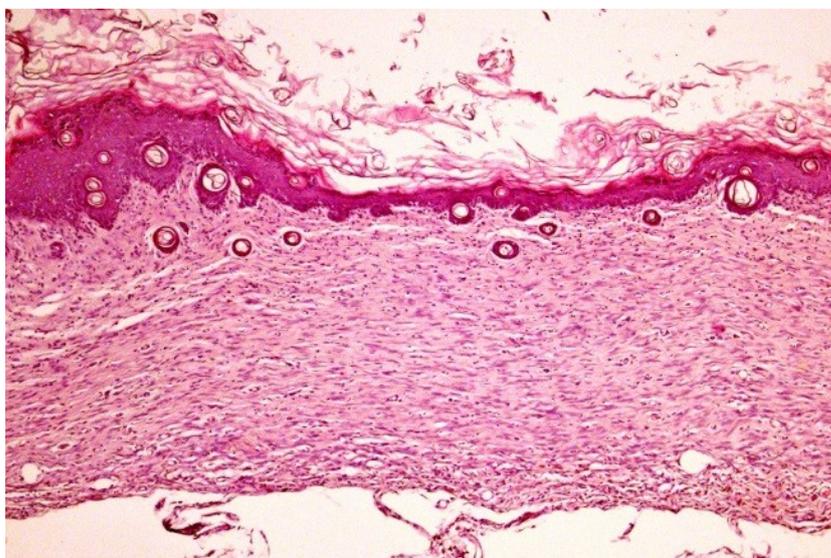


Рисунок 26- Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 3 % мазью субстанции.  
Полная эпителизация дефекта, значительное содержание волосяных фолликулов. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

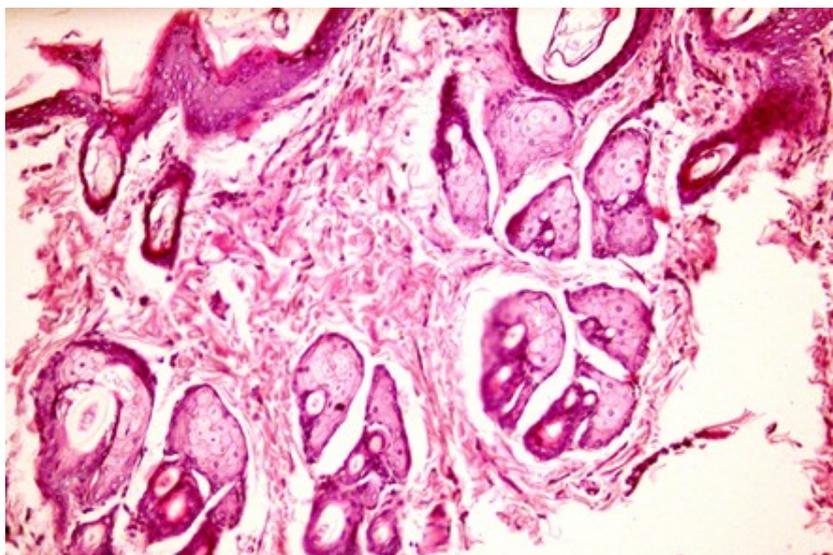


Рисунок 27- Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 3 % мазью субстанции. Реактивная гиперплазия слюнных желез. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

В группе, где местное лечение проводилось 5% мазью на 30-е сутки, определяется зрелая соединительная ткань, зона ожога с рубцовыми тканями, эпидермис в центре с небольшим дефектом, в дне раны лейкоцитарная инфильтрация. В толще дермы определяется единичные волосяные фолликулы и слюнные железы (Рисунок 28). На границе с мышечной тканью фиброз и некроз сосудов, полнокровие, умеренный отек, лейкоцитарная, лимфоцитарная инфильтрация. Некоторые мышечные волокна с выраженными дистрофическими изменениями (Рисунок 29).

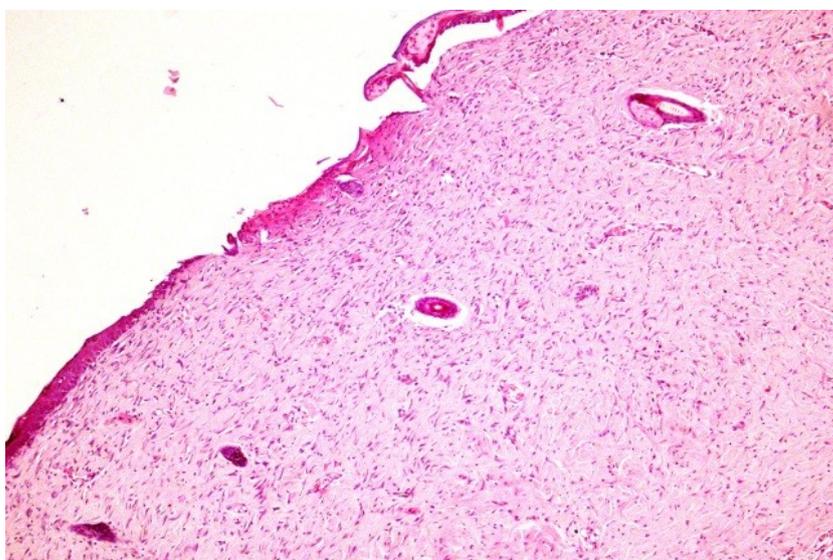


Рисунок 28- Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 5 % мазью субстанции. Небольшой дефект эпидермиса в центре ожоговой раны. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

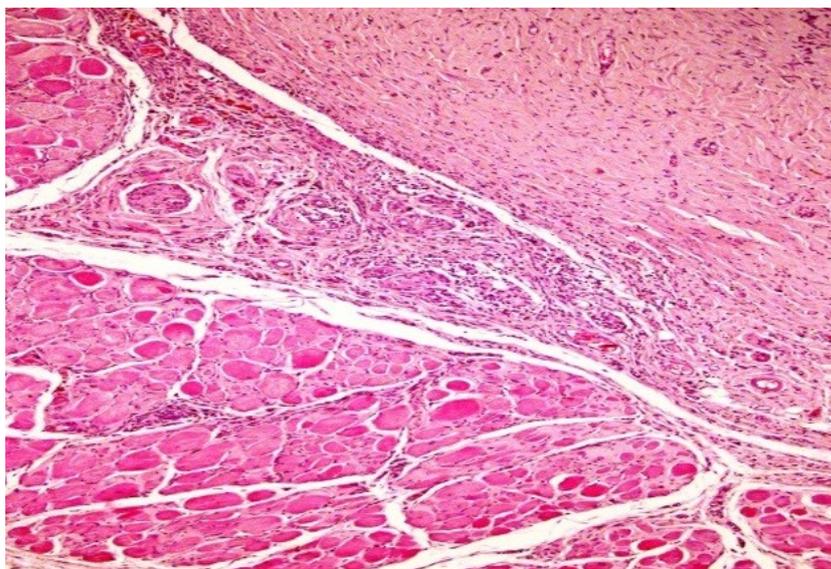


Рисунок 29- Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения 5 % мазью субстанции. На границе с мышечной тканью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

В группе, где лечение проводили метилурациловой мазью на 30-е сутки, определяется небольшой дефект края ожоговой раны, дно раны чистое. Дерма в области дна дефекта склерозирована с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией. Пучки мышечных волокон параллельно друг другу, отмечается умеренный отек и воспалительная инфильтрация мышечной стромы (Рисунок 30).

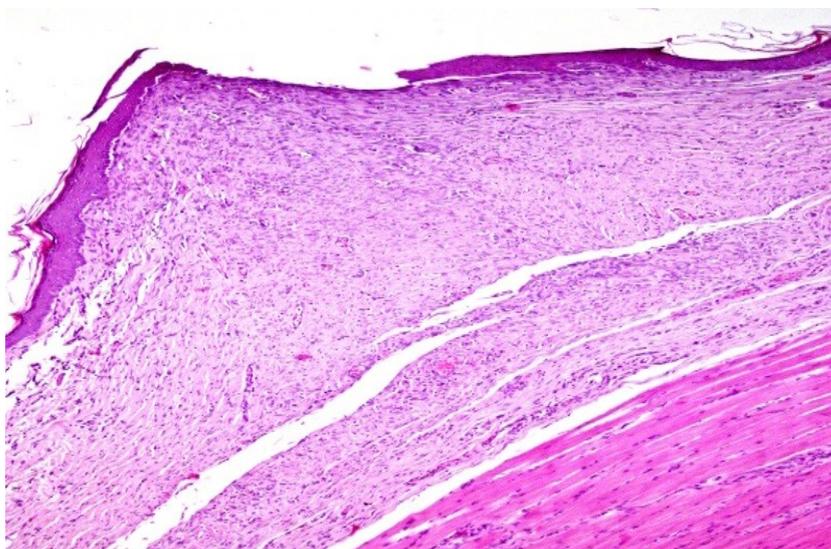


Рисунок 30- Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения метилурациловой мазью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

На фоне лечения облепиховым маслом на 30-е сутки определяется полная эпителизация поверхности ожоговой раны. Эпидермис продуцирует кератин, неравномерной толщины с аконтатическими выростами. На границе с дермой множественные полнокровные капилляры (Рисунок 31). Зона некроза замещена зрелой грануляционной тканью с участками фиброза.

Визуализируется отек мышечной ткани, сохраняются участки некроза отдельных мышечных клеток (Рисунок 32).

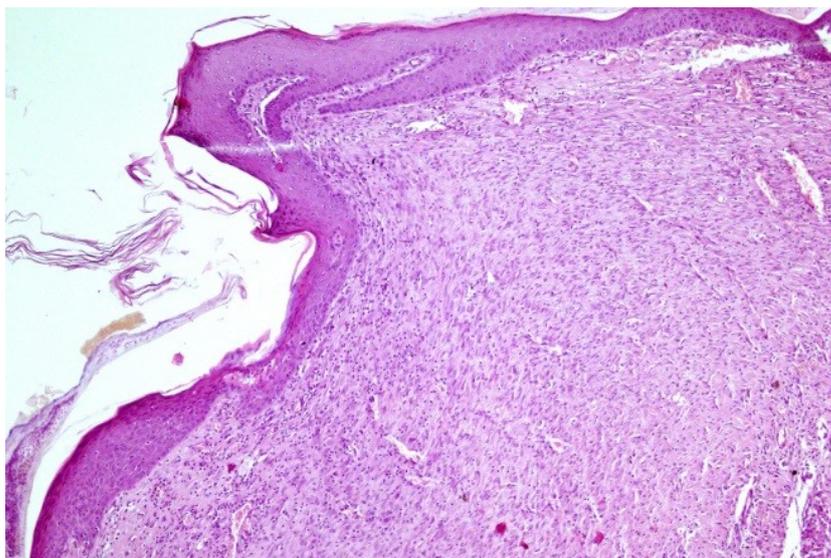


Рисунок 31. Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения облепиховым маслом. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

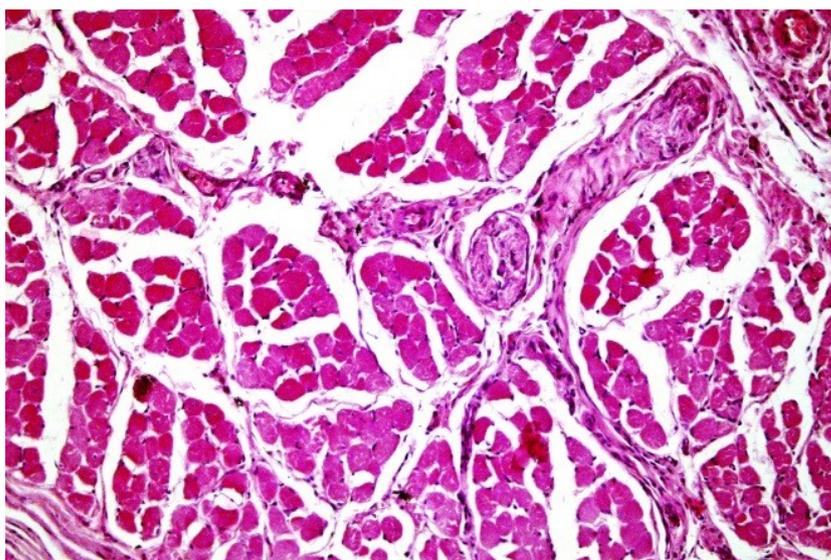


Рисунок 32 Ожоговая рана, на 30-е сутки лечения облепиховым маслом. Зона некроза замещена зрелой грануляционной тканью. Окраска гематоксиллин-эозин, ув x100.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что 5% жузгун и метилурациловая мазь обладают ранозаживляющей активностью и превосходят по своей эффективности облепиховое масло, 1% и 3% мази субстанции. При применении указанных препаратов отмечалось ускорение сроков формирования грануляции, ускорение темпов эпителизации, сокращение сроков заживления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожоговая травма в настоящий момент остается одной из самых распространенных травм, по данным ВОЗ термические поражения занимают 3-е место среди прочих травм [1].

Лечением ожогов занимались с древних времен, о чем свидетельствуют дошедшие до нас наскальные рисунки и папирусы [11]. С течением времени методы лечения усовершенствовались, с развитием науки были раскрыты механизмы развития ожоговой болезни и течение ожоговой раны. Если в начале человечество лечило ожоги примитивно «прикладывая лист чайного дерева», то в настоящий момент есть широкий арсенал методов лечения ожогов. К таким современным и эффективным средствам можно отнести такие методы как: вакуумная и ультразвуковая обработка ран, метод эндолимфатического введения антибиотиков, лазеротерапия, криотерапия и др. [32]. Несмотря на это, местное лечение ожогов остается актуальным, так как этот метод простой, доступный, дешевый и достаточно эффективный. При местном медикаментозном лечении широко применяются такие средства, как антибактериальные средства, протеолитические ферменты, мази на водной основе, сорбенты, биосинтетические и синтетические покрытия, гидроколлоиды, стимуляторы регенерации [25]. Несмотря на большой выбор таких препаратов на рынке желаемый уровень ранозаживляющего эффекта лекарств до сих пор не достигнут, что подталкивает исследователей на открытие новых препаратов и методов лечения.

Одним из путей при изыскании новых средств для лечения ран и ожоговых травм может явиться изучение опыта народной медицины, разнообразный арсенал которого к настоящему времени экспериментально еще мало изучен. В научной литературе имеются сведения, указывающие на выраженную биологическую активность препаратов из целого ряда растений, в частности, на их ранозаживляющее действие. В состав фитопрепаратов входят БАВ, участвующие в различных биохимических реакциях, что обуславливает комплексное действие фитопрепаратов на течение раневого процесса. Ценность лекарственных растений как средств, способных влиять на ход регенерации, подтверждается их широким применением в народной медицине [2].

В Казахстане имеются большие сырьевые ресурсы дикорастущих, лекарственных растений, в связи с развитием фитохимических исследований увеличиваются площади и культивируемых растений. В результате изучения лекарственной флоры Казахстана, успехов фитохимических и фитотерапевтических исследований, проводимых во многих научных центрах страны, в практическую медицину внедрены эффективные лекарственные препараты, такие как «Кызыл-май», «Арглабин», «Салкоколлин» и др.

В силу особенностей своего территориально-географического положения Республика Казахстан представляет собой перспективную базу для производства лекарственных препаратов из растительного сырья. Одним из таких являются дикие родичи культурных растений – **жузгун** (лат. *Calligonum*),

семейства Гречишные. Одним из представителей растений рода *Calligonum*, является Жузгун безлистный (*Calligonum aphyllum* (Pall.) Guerke). Ареал вида охватывает Восточное Предкавказье и Закавказье, юг Нижнего Поволжья, Казахстан, Среднюю Азию [77]. В народной медицине растения семейства Гречишные используются как противовоспалительные, желчегонные, противоязвенные средства. Проведя поиск литературы, нами не было найдено исследования по изучению фармакологических свойств Жузгуна безлистного. Учитывая актуальность темы и вышеизложенное, нами было решено начать исследование по изучению фармакологических эффектов Жузгуна безлистного.

Объектом исследования явилась субстанция G.15, полученная из надземной части Жузгуна безлистного, предоставленная НИИ биоорганической химии ЕНУ имени Л.Н.Гумилева. На первом этапе исследования, учитывая химическое свойство субстанции, совместно с «Terra Pharm» была разработана местная лекарственная форма в виде мази на основе липодерм. Получена мазь на основе субстанции в трех концентрациях: 1%, 3% и 5%. Мазь представляет собой однородную массу коричневого цвета, со специфическим запахом.

При создании модели ожоговой раны у крыс, применялся контактный метод создания ожога, так как этот метод простой и легко воспроизводим. На 1 сутки после создания ожоговой раны глубина ожога соответствовала III A III B степени классификации ожогов. На следующий день после создания ожоговой раны в опытных группах начато лечение. При микробиологическом исследовании до начала лечения в исследуемых группах доминирующей микрофлорой ожоговых ран явились представители кокковой флоры *S.aureus*, *S.epidermidis* и зеленящие стрептококки. Из грамотрицательной флоры чаще высевались *E.coli*, реже *Klebsiella*. Из грибковой флоры доминировали дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В течении ожоговой раны до отпадения струпа во всех группах макроскопических различий не наблюдалось. Так, в группе, где лечение проводили 5% мазью субстанции G.15, отпадение ожогового струпа произошло на  $12.86 \pm 0.44$  сутки, в группе с лечением метилурациловой мазью составил  $13.57 \pm 0.46$  сутки, что достоверно ниже чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ). В опытных группах, где применялись 1% и 3% мази субстанции G.15 этот срок составил  $18.86 \pm 0.28$  и  $16.14 \pm 0.28$  дней соответственно, а группе, где лечение проводили облепиховым маслом, ожоговый струп отпал на  $14.43 \pm 0.46$  день, что также ниже чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ), но хуже, чем в группе с лечением 5% мазью ( $p < 0.05$ ). На седьмой день испытаний у экспериментальных животных особенных изменений в микробном пейзаже не наблюдалось.

С 14 по 20 сутки эксперимента различия в динамике заживления ожоговых ран между опытом и контролем, а также между опытными группами и группами сравнения неуклонно нарастают. Применение в качестве местного лечения облепихового масла, 1% и 3% мази субстанции, приводило к некоторой отсрочке репаративных процессов по сравнению с 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью, хотя по сравнению с контролем, эти опытные группы дают отчетливую положительную динамику.

У животных, леченых 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью на этом сроке наблюдалось полное очищение ран от некротизированных тканей. В краевых зонах раневого дефекта к 14 суткам опыта у крыс, леченных указанными препаратами, начинается активная эпителизация, врастание пластов молодого эпителия под элементы фибринозного налета. Сходная макроскопическая картина, но с отсрочкой 4-5 суток наблюдалась в других опытных группах. При микробиологическом изучении ран на четырнадцатый день испытаний у экспериментальных животных в контрольной группе наблюдается незначительное снижение высеваемости коагулазоположительных стафилококков, зеленыящих стрептококков, дрожжеподобных грибов и отсутствие грамотрицательных бактерий. В опытных группах, где применяли субстанцию 5% G.15 отмечается снижение *S.aureus*, *E.coli* и единичные колонии дрожжеподобных грибов. В группах с меньшей дозой субстанции G.15 все еще наблюдается незначительное уменьшение зеленыящих стрептококков, энтерококков и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных грибов. В группе сравнения, где животных смазывали облепиховым маслом все еще наблюдается рост стафилококков с коагулазоположительной лецитовителазной активностью, а в группе, где использовали метилурациловую мазь, высеваются эпидермальные стафилококки и незначительное количество зеленыящих стрептококков. На 15 сутки при патоморфологическом исследовании во всех группах сохраняется воспалительная реакция, некроз жировой и мышечной ткани, определяется незрелая грануляционная ткань.

К 20 суткам эксперимента во всех группах крыс, получавших местное лечение, заживление идет более высокими темпами, что отражается на скорости заполнения раневого дефекта грануляциями и на скорости эпителизации ожоговой поверхности. Так, на фоне лечения 5% мазью субстанции, метилурациловой мазью и облепиховым маслом площадь ран к 21 суткам после нанесения ожоговой раны сократилась на 72,8%, 64,9 % и 59,44 % соответственно по сравнению с исходной площадью и составила  $244.43 \pm 36.68$  мм<sup>2</sup>,  $294,71 \pm 34,38$  мм<sup>2</sup> и  $349,29 \pm 48,81$  мм<sup>2</sup>, что достоверно меньше чем в контрольной группе животных  $-759.86 \pm 32.68$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ). Однако, в сравнении с опытными группами, где лечение проводили 1% и 3% мазями субстанции, это разница оказалась недостоверной. Процент сокращения площади ран по сравнению с исходом составил в группе 1% мази субстанции 55.8% ( $p > 0.05$ ); 3% мази субстанции- 62.8%. Процент уменьшения площади раневой поверхности за сутки  $\Delta S$  соответственно увеличился. В контрольной группе и при применении 1 %, 3% мази субстанции данный показатель составил 0.66% , 2.6 %, 2.9 %. На фоне лечения 5% мази субстанции процент сокращения площади составил 3,4%, а в случае применения метилурациловой мази и облепихового масла 3,09 % и 2,8 % соответственно. При микробиологическом исследовании на двадцать первый день исследований у экспериментальных животных наблюдается рост стафилококков с коагулазоположительной и лецитовителлазной активностью в группах сравнения и контрольной группе. Наряду с этим, в опытных группах, где применяли субстанцию G.15 появились

представители нормальной микрофлоры кожи, т.е. эпидермальные стафилококки, в тоже время сохраняется незначительный рост грамотрицательных эшерихий и дрожжеподобных грибов

К 28 суткам эксперимента в опытных группах, где в качестве местного лечения использовались 5% мазь субстанции и метилурациловая мазь, процессы заживления идут лучше чем в остальных группах, площадь ожоговых ран у животных составили  $20.86 \pm 3.85 \text{ мм}^2$  и  $31.57 \pm 8.75 \text{ мм}^2$ , что достоверно меньше чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ) и в группах, где лечение проводили 1% и 3% мазями субстанции и облепиховым маслом ( $p < 0.05$ ).

Макроскопический анализ на 28 сутки эксперимента у всех животных, леченых 5% мазью субстанции и большинство животных леченых метилурациловой мазью отмечают практически полная эпителизация раневого дефекта. В группе, где лечение проводилось облепиховым маслом, эпителизация отсутствует лишь в центральном участке раны. В группах на фоне лечения 1% и 3% мазями субстанции, к этому сроку эксперимента полной эпителизации не отмечалось. В контрольной группе к 28 суткам на ожоговой поверхности сохраняется струп. На двадцать восьмой день эксперимента, микробный пейзаж заживляющей ожоговой раны вновь изменился. В опытных группах, где применяли 1% и 3% субстанцию G.15 и в контрольной группе высеяны коагулазоположительные стафилококки *S.aureus*. В контрольной группе до сих пор высеваются грамотрицательные эшерихии. Во всех исследуемых группах отмечается нормализация микрофлоры, т.е. появление микрококков, сапрофитных и эпидермальных стафилококков, отсутствие грибковой флоры. При морфологическом исследовании ожоговых ран на 30 сутки: в контрольной группе отмечается подрастание эпидермиса с неглубоким дефектом. В более глубоких слоях сохраняется воспалительная инфильтрация, зона некроза замещена соединительной и жировой тканью. В экспериментальной группе с лечением 1% мазью определяется полная эпителизация ожогового дефекта, эпидермис с признаками кератоза и акантоза. Мышечная ткань имеет нормальную структуру. Ткань дермы склерозирована, в толще определяются одиночные волосяные фолликулы и мелкие сальные железы примитивного строения. На границе со здоровой тканью реактивная гиперплазия сальных желез. Субэпидермально отмечается разрастание фиброзных волокон, умеренная лейкоцитарная инфильтрация со значительным содержанием волосяных фолликулов. В группе с 3% мазью на 30 сутки лечения в зоне некроза определяется полная эпителизация, эпидермис неравномерной толщины с участками истончения, с явлениями гиперкератоза, умеренного акантоза, содержит роговые кисты. В группе, где местное лечение проводилось 5% мазью на 30 сутки, определяется зрелая соединительная ткань, зона ожога с рубцовыми тканями, эпидермис в центре с небольшим дефектом, в дне раны лейкоцитарная инфильтрация. В толще дермы определяется единичные волосяные фолликулы и сальные железы. В группе, где лечение проводили метилурациловой мазью на 30 сутки, определяется небольшой дефект края ожоговой раны, дно раны чистое. Дерма в области дна дефекта склерозировано

с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией. Зона некроза замещена зрелой грануляционной тканью с участками фиброза. Визуализируется отек мышечной ткани, сохраняются участки некроза отдельных мышечных клеток. На фоне лечения облепиховым маслом на 30 сутки определяется полная эпителизация поверхности ожоговой раны. Эпидермис продуцирует кератин, неравномерной толщины с аконтатическими выростами. На границе с дермой множественные полнокровные капилляры.

В целом, наименьшие сроки заживления ожоговых ран отмечены при применении 5% мази субстанции и метилурациловой мази. Так в сравнении с контролем сроки заживления ран сократилось на 12.0 ( $p < 0.05$ ) и 10.72 ( $p < 0.05$ ) дней соответственно. В группах где местное лечение проводилось 1%, 3% мазями субстанции и облепиховым маслом сроки заживления раны так же приводило к достоверному сокращению сроков заживления ран по сравнению с контролем ( $p < 0.05$ ), но хуже чем в группах где лечение проводилось 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью. Необходимо отметить, что достоверных различий в указанных сроках между 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью выявлено не было. По результатам микробиологического исследования в опытных группах отмечается нормализация микрофлоры ран. Но наилучшие результаты показали группы, где использовалась 5% мазь и метилурациловая мазь.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что 5% жужун и метилурациловая мазь обладают ранозаживляющей активностью и превосходят по своей эффективности облепиховое масло, 1% и 3% мази субстанции. При применении указанных препаратов отмечалось ускорение сроков формирования грануляции, ускорение темпов эпителизации, сокращение сроков заживления.

## **ВЫВОДЫ**

1. С целью изучения ранозаживляющего эффекта субстанции G.15 на модели ожоговой раны у крыс разработана и получена мазь в различных концентрациях-1%,3% и 5% мазь субстанции на основе липодерм
2. Субстанция G.15 оказывает ранозаживляющее свойство на модели ожоговой раны у крыс, 5% мазь на основе субстанции обладает наиболее выраженным эффектом, чем 1% и 3% мази на основе субстанции.
2. 5% фитомазь способствует ускорению сроков появления грануляции, темпов эпителизации и сокращению сроков заживления ожоговых ран. В сравнении с метилурациловой мазью достоверного различия не получено ( $p > 0.05$ ), но в сравнении с контрольной группой и облепиховым маслом 5% мазь оказывает более выраженный эффект ( $p < 0.05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать 5% мазь субстанции G.15 в качестве ранозаживляющего фитопрепарата, предназначенного для местного лечения ожогов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги. – Руководство для врачей. – Спб: СпецЛит, -2000. - С. 7-8.
2. Анапина Б. У., Мухамбетов Д. Д., Аюзян Н. С. Динамика заживления ожоговых ран при применении олеогеля "Дарменин" // Астана медициналық журналы. - 2005. - №2. - С.163-166.
3. Имамбаев М.С. Современное состояние казахстанской фитотерапии и фитотерапии// Фармация Казахстана -№10. -2008г.-С. 33-36.
4. Жумадилов Д.Ш., Барышев Б.Б., Мухамбетов Д.Д. Влияние оксим пиностробина (*Populus balsamifera*) на эффективность ранозаживляющего действия у экспериментальных животных// Астана медициналық журналы. - №2, -2014 г. -С.136-140.
5. Хамзина Г.С., Алижанов М.М., Сулейменов Е.М., Рахмадиева С.Б. Фитохимическое исследование *Calligonum tetrapertum*//Шоқан тағылымы -13 ғылыми конф. материалдары. Көкшетау, 2008. 70-73 б.
6. Будкевич Л.И., Сошкина В.В. Местное лечение детей с ожогами. Учебное пособие для врачей. - Москва, 2015. -8 с.
7. Nele Brusselaers, Stan Monstrey, Dirk Vogelaers, Eric Hoste, and Stijn Blot. Severe burn injury in europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care* 2010;14(5):188
8. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. [Internet] 2002 [cited 2012 Oct 21]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>
9. Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. Москва: Росстат; 2010. 525 с
10. <http://www.eurolab.ua/diseases/1350/>
11. Artz CP. Historical aspects of burn management. *Surg Clin North Am.* 1970;50: 1193–1200
12. Majno G. The healing hand: Man and wound in the ancient world. Harvard Uni-versity Press Cambridge: Mass; 1975.
13. Dupuytren G, Brierre de Boismont AJF, Paillard ALM. Leçons orales de clinique chirurgicale, faites à l’Hôtel-Dieu de Paris. Baillière Paris. 1839.
14. Davidson EC. Tannic acid in the treatment of burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1925; 41:202–221.],
15. McClure RD. Problems in the treatment of burns; liver necrosis as a lethal factor. *Southern Surg.* 1940;9:223–234
16. Barillo DJ. Topical antimicrobials in burn wound care: a recent history. *Wounds.* 2008;20:192–198.
17. Dakin HD. On the use of certain antiseptic substances in the treatment of infected wounds. *Br Med J.* 1915;2:318–320
18. National Research Council Division of Medical Sciences. Treatment of burns. *War Med.* 1942;2:334–339.
19. Fox CL Jr, Rappole BW, Stanford W. Control of pseudomonas infection in burns by silver sulfadiazine. *Surg Gynecol Obstet.* 1969;128:1021–1026.

20. Fox CL Jr. Silver sulfadiazine—a new topical therapy for Pseudomonas in burns. *Therapy of Pseudomonas infection in burns. Arch Surg.* 1968;96:184–188.
21. Камалиев М.А., Бигалиева Р.К., Хабиева Т.Х. История народной медицины и общественного здравоохранения Казахстана. – Алматы, 2004. – 173 с.
22. Очерки истории народной медицины Казахстана // Под ред. Т.Ш. Шарманова и Б.А. Атчабарова. - Алма-Ата, 1978. – 209 с.
23. Субханбердин С.Х. Автореферат на соискание ученой степени канд. фарм. наук «Лекарственная политика и история развития аптечного дела в Казахстане». – Алматы, 1967
24. Повстяной Н.Е. Структура и характер операций кожной пластики при ожогах// Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений. Челябинск, 1999, с. 194-196.
25. Кузин М. И., Костюченко Б. М., Перцев И. М., Блатун Л. А., Белов С. Г., Калиниченко В. Н., Тамм Т. А., Дружинин Е. Б. Местное медикаментозное лечение гнойных ран// Методические рекомендации. Москва, 1985, с. 16.
26. Н.Е. Heinbockel et al., 1985; P. Gobel et al., 1990; D.C. Mills et al., 1992; A. Dorling, R.I. Lechler, 1994; G. Germann, T. Raff, 1995
27. Сологуб В. К., Донецкий Д. А., Борисов В. Я., Яковлев Г. Б., Лагвилава М. Г., Клиническое применение консервированных биопокрытий для ран и ожогов. Москва, 1990, с. 8.
28. Шавга Н.Г., Логинов Л.П., Рейлян Н.С., Гладыш В.И., Артемова В.В., Викола Г.В. Клинический эффект тканевой терапии при лечении послеожоговых ран. Третья Всесоюзная конференция.//Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни. М., 1986, с. 274-276.
29. Кузин М. И., Костюченко Б. М., Перцев И. М., Блатун Л. А., Белов С. Г., Калиниченко В. Н., Тамм Т. А., Дружинин Е. Б. Местное медикаментозное лечение гнойных ран// Методические рекомендации. Москва, 1985, с. 16.
30. Лавров В.А., Олюнина Н.А., Бабская Ю.Е., Лагвилава М.Г., Остолопов В.А., Яковлев Г.Б. Влияние внешней среды на некоторые патогенетические механизмы ожоговой болезни. Третья Всесоюзная конференция.//Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни. М., 1986, с. 52-58.
31. Гасанов Т.М., Богатов И.С., Сергель О.С., Тепляков В.Г. Новые возможности в местном лечении инфицированных ожогов с использованием бактерицидного эффекта озона.//Интенсивное лечение тяжелообожженных. Международная конференция. Москва, 1992, с.63.
32. Бик В.Г., Галибей И.Б., Трутняк И.Р. Динамика микробного пейзажа ожоговой раны при воздействии ультразвука и лазера. //Интенсивное лечение тяжелообожженных. Международная конференция. Москва, 1992. с.55.
33. Концепция перехода Республики Казахстан к устойчивому развитию на 2007-2024 годы», одобренной Указом Президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева от 14 ноября 2006 года № 216.

34. Правительство Казахстана утвердило госпрограмму развития фармацевтической промышленности стоимостью 30 млрд тенге. Новости / Правительство 17:16 18.08.2010 текст: Интерфакс-Казахстан
35. Правительство 17:16 18.08.2010 текст: Интерфакс-Казахстан
36. Шайдаров М. З. Влияние фитофармакологического соединения Алхидин на систему перекисного окисления липидов// Астана медициналық журналы. - 2005. - N4. - С.158-161.
37. Литвиненко В.И. Флаваноиды и лекарственные препараты на их основе//Фармация Казахстана-2004.-Специальный выпуск.-С.16-19.
38. Гуляев А.Е., Дарменов Е.Н., Тишкамбаев Е.Б. Влияние субстанции «Алхидин» на процессы перекисного окисления липидов у крыс с моделью резаной кожной раны//Астана медициналық журналы.- №3,-2008 г.-С 165-168.
39. Муслимова Д.Н., Бурашева Г.Ш., Рахимов К.Д.Абилов Ж.А. «Компонентный и сравнительный анализ сухого экстракта из травы верблюжьей колючки киргизской»//Известия научно-технического общества «Кахак», -2014,- №1.
40. Шайдаров М. З. Иммунотропный эффект нового отечественного фитопрепарата Алхидин // Астана медициналық журналы. - 2005. - N4. - С.153-157.
41. Садуахасова Ж.Н., Жаугашева С.К., Сексенова Л.Ш., Адекенов С.М. Экспериментальное исследование влияния мази «БИАЛМ»// Астана медициналық журналы.- №1,-1998 г.-С 101-103.
42. Ли А.В. К механизму ранозаживляющего действия сосновой живицы//Астана медициналық журналы.- №3.- 2008 г. С- 160-162.
43. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., и др. Экспериментальное исследование ранозаживляющих свойств дренажа полимерного «Пиносорб»// Астана медициналық журналы.- №4.- 2003 г.-С. 114-118.
44. Анапина Б.У., Мухамбетов Д.Д., Имашева О.А. Влияние фитопрепарата олеогеля «Дарменин» на заживление линейных ран в ходе эксперимента//Астана медициналық журналы.- №3.-2005г.-С.35-37.
45. Мухамбетов Д.Д., Анапина Б.У., Пучко С.К., Доровкова Ю.А. Изучение ранозаживляющего действия олеогеля «Дарменин» в эксперименте на модели плоскостной кожно-мышечной раны// Астана медициналық журналы №1.- 2005г.-С.115-117.
46. Ли А.В., Пак Р.Н., Жаугашева С.К., Ким Т.В. Влияние геля эфирного масла полыни гладкой на продукцию оксида азота в ране// Медицина и экология. -2006 г.- №3. –С.96-98.
47. Бейсенбаева А.А. Токсикологическое и ранозаживляющие свойства эфирных масел полыни гладкой и цитварной// Автореф.дис.канд.биол.наук.- Бишкек, -2003 г.-С. 20.
48. Ли А.В. Фармакодинамические аспекты ранозаживляющего геля эфирного масла полыни гладкой. //Фармация Казахстана- №6,- 2007 г

49. Анапина Б.У, Мухамбетов Д.Д. и др., Фармакологические свойства геля и мази эфирного масла полыни цитварной// Фармация Казахстана.- №6,- 2005 г.- С. 35-38.
50. Омарханова Д.Б., Пак Р.Н. и др. Сравнительное исследование ранозаживляющих свойств геля и мази эфирного масла полыни гладкой//Медицина и экология.- №2.- 2005 г. -С. 189-191.
51. Асемова Г. Д., Сарбасова Ш. И. Күйікті инфекциялар қоздырғыштарының антибиотикке сезімталдығына эфматолдың әсері // Астана медициналық журналы. - 2005. - N1. - С.121-124.
52. Бабулова М.Ж. Фармакодинамическая характеристика фитопрепарата «Тополин»// Автореф. на соиск. к.м.н. -Астана,- 2011. -С.24.
53. Касымов А.А., Мухамбетов Д.Д., Мауль Я.Я. Влияние мази «Тополин» 5% на заживление трофических язв// Астана медициналық журналы.- №1.- 2004 г.-С. 103-105.
54. Поляков В.В., Сопин Д.С., Юдакова Е.В., и соавт. Применение препаратов тополя и осины при лечении дерматологических заболеваний//Астана медициналық журналы.- №1.- 2007 г.-С. 133-135.
55. Казбекова А.Т. Биологическая активность эфирного масла тополя// Астана медициналық журналы.-№7.- 2008 г.-С. 189-190.
56. Итжанова Х.И., Медешова А.Т., Лосева И.В., Исследование реологических свойств мази на основе эфирных масел аянии кустарничковой// Медицина и экология. -2009 г.- №3.-С. 110-111.
57. Фатерина А.Г. Противовоспалительное и ранозаживляющее действие фитоэкстракта Карафит// Фармация Казахстана.- №7.-2003 г
58. Ордабаева С.К. Валидация спектрофотометрического определения мази «Глидерм»//Фармация Казахстана.- 2006 г.- №5.-С. 8-10.
59. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К., Рахимов К.Д. Исследование противовоспалительной и антимикробной активности мази «Глифениколь».
60. Югай Н.В., Байдурын С.А., Арыстанова Т.П., Жанкалова З.М. Солодковый корень и возможности его применения в медицине// Астана медициналық журналы.- №1.- 2002 г. –С. 11-12.
61. Арыстанова Т.А., Ирисметов, М.П., Ордабаева, С.К., Асильбаев, Д.А. Разработка состава и технологии нового ЛС на основе Глидеринина // Фармация Казахстана. - 2005. - №3. - С.31-35.
62. Арыстанова Т. А., Ордабаева С. К., Асильбаева Д. А. Идентификация активных компонентов комбинированного лекарственного препарата Глидеринина // Фармация Казахстана. - 2005. - №4. - С.31-34
63. Гурцкая Г.М. Гепатопротекторная активность суттигена и салсоколлина// Автореф. на соиск. к.м.н. -г. Астана.- 2001.-С. 22.
64. Дисюкеева Е.П. Изучение противовоспалительной и иммуностропной активности фитопрепарата суттиген// Автореф. на соиск. к.м.н. –г.Караганда.- 2003. –С.24.
65. Рахымбердиев Д.С.и др Ақтық жағдайдан кейінгі кезеңге фитопрепарат сүттігеннің әсері // Астана медициналық журналы. - 2005. - N1. - С.154-155.

66. Рахмадиева С.Б., Бисенова Н.М., Сторожук В.Т., и др. Микробиологическое обоснование применения суттигеновой мази в комплексной терапии гнойных ран// Материалы V Всерос. науч. конф. «Химия и технология растительных веществ».-Уфа, 2008 .- С.246.
67. Манекенова К.Б., Рамазанов Ж.К., Белан Е.А., Васильченко А.А. Биохимические и цитометрические показатели кожного лоскута после аутодермопластики на фоне применения фитопрепарата «Салсоколлин» //Материалы II съезда врачей и провизоров РК., г. Астана, 4 - 5 декабря 2002г. - С.352 – 353
68. Исмаилов Ж.К., Манекенова К.Б., Рамазанов Ж.К., Васильченко А.А., Соломонова А.М. Динамика биохимических и цитометрических показателей состояния кожного трансплантата в различные сроки после аутодермопластики на фоне применения фитопрепарата «Салсоколлин» //Травматология және ортопедия – 2002. - №1. – С. 47 – 50
69. Рамазанов Ж.К. К вопросу лечения ран фитопрепаратом «Салсоколлин» //Астана медициналық журналы. - №4. - 2005. - С. 170 – 171
70. Баркова И.Б., Рамазанов Ж.К., Васильченко А.А., Васильченко Ю.Н. Динамика показателей сыворотки крови в различные сроки после аутодермопластики на фоне применения фитопрепарата «Салсоколлин» //Материалы научно-практической конференции молодых ученых Казахской государственной медицинской академии. - Астана, 14-15 мая 2003г. - С. 28 - 29.
71. Жунусова Ж.Е., Касымов А.А. Влияние фитопрепаратов: полифитовое масло «Кызыл май», олеогель «Липофит», гель на водорастворимой основе «Биалм», на заживление ожоговых ран в эксперименте//Астана медициналық журналы.-№1.- 2000 г.-С.103-105.
72. Жунусова Ж.Е., Мухамбетов Д.Д., Касымов А.А. Влияние полифитового масла «Кызыл май» на показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови крыс с ожоговой болезнью. //Астана медициналық журналы.- №4.- 1999 г. С.- 103-105.
73. Введение в фитохимические исследования и выявление биологической активности веществ растений /под ред. Мамонова Л.К. и Музычкиной Р.А. – Алматы: «Школа XXI века», 2008. – 216 с.
74. Павлов Н.В. Флора Казахстана том 3 Издательство академии наук КазССР. Алматы 1960 С-125
75. Сосков Ю.Д. 1988. Род *Calligonum* L. (систематика, география, эволюция). Дис. ... докт. биол. наук. Л. 472 с.
76. Парпиев Ю.П. Биология Кандыма (*Calligonum Caput Medusae* Schrenk) и опыт его возделывания в условиях пустыни Узбекистана. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Ташкент 1964 г. 4-10 стр
77. [Очиров С.Б., Дорджиева В.И., Манжиев Э.Ю. Анатомическое строение «вальковатого листа» \*Calligonum aphyllum\* Gurke // Инновации в науке: сб. ст. по матер. XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 3\(28\). Часть I. – Новосибирск: СибАК, 2014.](#)

78. Д. Халелова, И. Ищанова, А. Куанышева, К. Жеткиншекова. Биологически активные вещества в растительном сырье *Calligonum aphyllum* (PALL.) GURKE.// материалы научной конф. «Актуальные проблемы органической проблемы органической химии 2015». – Шерегеш, 2015. -182с.
79. Sluken Rakhmadiyeva, Dina Halelova, Darya Kushnarevich, Inara Ichshanova Mineral composition of *Calligonum aphyllum* (Pall.) Guerke. Proc. of the Intl. Conf. on Advances in Applied science and Environmental Technology - ASET 2015.
80. Сакуов Ж.Н., Мухамбетов Д.Д., Гурцкая Г.М., Жусупова Г.Д., Терликпаева С.К., Определение острой токсичности субстанции растения рода *Calligonum*. Сборник избранных статей XX и XXI международных научно-практических конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». – Санкт-Петербург, 2016. - С. 135-138
81. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях: учеб. пособие для системы медицинского и фармацевтического послевузовского образования / под ред. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. – М.: Профиль, 2010. – 358 с.
82. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях Страсбург, 18 марта 1986 г. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://ecologysite.ru/norms/item/569> (дата обращения:14.04.2014 г.)
83. Wayt R., Maclarson T., Newman W. Histology. Modern principles and methods. // Elsevier. - 1996. – 323 p.
84. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. - Л.: Медицина, 1969. – 424 с.
85. Углов Б.А., Кательников Г.П. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях – Самара: Наука, 1994. – 170 с.