



11,3% по сравнению со значениями до введения (с $85,9 \pm 2,8$ г до $104,2 \pm 1,3$ г). Значения ППН на здоровой лапе увеличились на 3,8% (с $130,7 \pm 1,5$ г до $135,6 \pm 1,7$ г).

Однократное интрагастральное введение парацетамола в соответствующей дозе эффективно подавляло развитие термической гипералгезии у крыс с зимзан-индуцированным артритом, отмечали увеличение ЛПНР с исходных значений $14,8 \pm 0,5$ с до $22,7 \pm 1,0$ с через 1 час после введения препарата (увеличение на 53,4%).

Применение 4-КАФУК в эквимоларной дозе у крыс с зимзан-индуцированным артритом оказывала слабовыраженное анальгезирующее действие в ответ на термический стимул, фиксировали увеличение значений ЛПНР на 8,4% по сравнению со значениями до введения (с $13,1 \pm 0,7$ с до $14,2 \pm 0,6$ с).

Заключение. Таким образом, установлено, что у экспериментальных животных с зимзан-индуцированным артритом, применение как парацетамола, так и 4-каприламидофеноксисукусной кислоты, оказывали схожее по выраженности антиноцицептивное действие, о чем свидетельствуют достоверные изменения значений порога и латентного периода ноцицептивных реакций. При этом, применение парацетамола оказалось более эффективным по сравнению с 4-КАФУК в отношении купирования гипералгезической реакции на термический стимул.

Результаты экспериментального исследования получены при работе в рамках проекта БРФФИ М22-039 от 04.05.2022 «Сравнительная оценка влияния новых модификаций химической структуры производных пара-аминофенола и пара-аминобензойной кислоты на воспалительный процесс».

ЛИТЕРАТУРА

1. Paracetamol analogues conjugated by FAAN induce TRPV1-mediated antinociception without causing acute liver toxicity / J.L. Å.Nilsson [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry – 2021. – Vol. 213. – P. 113042-113054.
2. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов [и др.] // М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
4. Randall-Selitto Test: a New Approach for the Detection of Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury / E. Santos-Nogueira [et al.] // J. Neurotrauma. – 2012. – Vol. 29, N 5. – P. 898-904.
5. Unilateral hot plate test: a simple and sensitive method for detecting central and peripheral hyperalgesia in mice / L. Menendez [et al.] // J. Neurosci. Meth. – 2002. – Vol. 113(1). – P. 91-97.

ВЛИЯНИЕ ГЕЛЕВОЙ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ЭКСТРАКТОВ БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО (*HELICHRYSUM ARENARIUM L.*) И ВОРОБЕЙНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*LITHOSPERMUM OFFICINALE L.*) НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН КОЖИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Жаворонок И.П.¹, Феськова Е.В.², Адамцевич Н.Ю.², Маньковская С.В.¹

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Республика Беларусь, г. Минск, 220072, ул. Академическая, 28, biblio@fizio.bas-net.by

²Белорусский государственный технологический университет, Республика Беларусь, г. Минск, 220006, ул. Свердлова, 13а

Введение. Репаративные процессы представляют собой сложные последовательные комплексы реакций, развивающиеся в организме в ответ на повреждение тканей и направленные на их восстановление [1]. В настоящее время широко изучаются вопросы применения новых эффективных и безопасных лекарственных средств в лечении ран различного генеза [1,2]. К веществам, применение которых способствует эффективной репарации ран кожи, в настоящее время относят биофлавоноиды – биологически активные



вещества растительного происхождения, которые обладают широким спектром положительных терапевтических свойств, в том числе капилляропротекторными, антиоксидантными, болеутоляющими, репаративными и др. Именно с антиоксидантной активностью данных веществ исследователи связывают способность биофлавоноидов ускорять заживление ран, посредством удаления свободных радикалов кислорода и увеличения синтеза коллоидов в местах повреждения [3].

Целью работы явилось изучение влияния гелевых субстанций, включающих в свой состав экстракты цветков бессмертника песчаного и листьев воробейника лекарственного, содержащих комплекс флавоноидов, на процесс заживления кожных ран в эксперименте.

Методы. В ходе экспериментов ранозаживляющее действие оценивали после ежедневных аппликаций на кожные раны гелевых субстанций, содержащих в качестве действующих веществ комплекс флавоноидов из экстрактов цветков бессмертника песчаного и листьев воробейника лекарственного в соотношении 1:1 в количестве 2% и 4% от массы геля. Экстракцию биофлавоноидов и получение исследуемых гелевых субстанций осуществляли сотрудники Белорусского государственного технологического университета и Центрального ботанического сада НАН Беларуси.

Исследование проводили на крысах-самцах Wistar, одного возраста и массой 200-250 г. Все работы с экспериментальными животными выполнены с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных. Количество и численный состав групп являются адекватными и соответствуют государственным и международным стандартам качества планирования и проведения исследований на животных [4,5].

Ранозаживляющие свойства указанных субстанций изучали на моделях кожных ран: полнослойной линейной раны и лоскутной раны кожи [2,4]. Моделирование кожных ран у лабораторных животных проводили под общим наркозом (тиопентал натрия, 20 мг/кг, внутривенно). В область будущей раны для обезболивания вводили внутримышечно 100 мкл 5%-ного раствора лидокаина гидрохлорида (ОАО «БЗМП»). Для предотвращения пересыхания глазного яблока на слизистую глаз наносили 0,5 мг карбомера «Офтагель» (Santen OY). После исчезновения реакций на болевой (пощипывание лапы пинцетом) и звуковой (хлопок) стимулы на дорсальной поверхности животных выстригали шерсть, а затем вдоль позвоночника выбривали полосу шириной 20 мм и длиной 30 мм, выбритый участок обрабатывали 5%-ным раствором йода (ОАО «БЗМП»). Моделирование линейной раны проводили путем нанесения разреза длиной 25 мм до фасции с наложением лигатуры (нить «Сургикрол», ООО «Футберг») посередине разреза для обеспечения регенерации раны от краев к центру. Моделирование лоскутной раны проводили путем вырезания лоскута кожи (с удалением подкожной клетчатки) посередине выбритого участка. Для обозначения места и формы раны использовали специальный трафарет (пластинка овальной формы площадью $\approx 2 \text{ см}^2$). Анатомическим пинцетом оттягивали кожную складку и ножницами срезали выделенный по трафарету лоскут кожи. Прооперированных крыс помещали в теплое место для выхода из наркоза. После операции животных содержали в отдельных клетках на обычном рационе со свободным доступом к воде.

Раны каждого животного фотографировали с последующей обработкой полученных изображений в программе ImageJ. Исследуемые образцы геля наносили на поврежденные участки кожи крыс ежедневно, начиная со следующего дня после формирования ран и до полного заживления повреждения. Ранозаживляющее действие оценивали по характеру клинического течения процесса заживления (наличие нагноения, продолжительность полного отторжения струпа, наличие или отсутствие вторичного инфицирования, продолжительность и динамика полного срастания краев раны). Значимость отличий оценивали с помощью непарного двухвыборочного теста Стьюдента. Вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.



Результаты и обсуждение.

Полнослойные линейные раны

Процессы заживления полнослойных линейных ран кожи у животных контрольной группы происходил от краев раны к центру смешанным натяжением – как первичным, так и вторичным. В 1-е–3-и сутки после нанесения линейной раны у всех животных отмечались гиперемия, болезненность, локальное повышение температуры (фаза воспаления). На 4-7-е сутки отечность спадала, при пальпации рана была безболезненная, образовавшийся струп отходил по краям (фаза регенерации). На 12-14-е сутки струп отпадал и образовывался рубец (фаза рубцевания). У части животных раневые поверхности не прилегали друг к другу, возникала грануляционная ткань, которая в ходе заживления превращалась в рубцовую ткань (вторичное натяжение). Длительность заживления экспериментальных ран в контрольной группе составила $12,33 \pm 0,62$ сутки. У животных в экспериментальных группах, где применялись гелевые субстанции, содержащие комплекс флавоноидов в количестве 2 и 4%, фаза воспаления наблюдалась только в течение первых суток с момента наложения на рану исследуемых субстанций. Заживление протекало с образованием струпа на 4-5-е сутки (фаза регенерации) и последующим его отхождением на 6-7-е сутки (фаза рубцевания). На месте раны образовывалась новая ткань без выраженного рубцевания. Следовательно, у экспериментальных животных накожные аппликации гелевой субстанции, содержащей 2% и 4% растительных экстрактов, способствовали достоверному сокращению продолжительности заживления линейных ран по сравнению с таковой у животных контрольной группы (без лечения): при применении геля 2% – в среднем на 3,67 сут (30,82%; $p = 0,00017$); при применении геля 4% – на 3,79 сут (30,33%; $p = 0,00012$).

Лоскутные раны

Ранозаживление в группе контроля происходило от краев раны к центру смешанным натяжением – как первичным, так и вторичным. В 1-3 сутки после нанесения лоскутной раны у всех животных отмечали фазу воспаления, которая характеризовалась наличием в области травмы гиперемии, болезненности и локального повышения температуры. На 4-7-е сутки отмечали фазу регенерации с образованием на поверхности раны струпа. На 8-10-е сутки регистрировали фазу рубцевания. У некоторых животных в месте повреждения возникала грануляционная ткань, которая в ходе заживления превращалась в рубцовую ткань (вторичное натяжение). Длительность заживления экспериментальных ран в группе контроля составила $18,00 \pm 0,60$ сутки.

У животных в экспериментальных группах, где применяли исследуемые субстанции, содержащие флавоноиды, длительность заживления экспериментальных ран в соответствующих группах составила: гель 2% – $13,50 \pm 0,22$ сутки; гель 4% – $13,67 \pm 0,21$ сутки. Заживление происходило с образованием струпа на 4-5 сутки, с последующим его отхождением на 9-е сутки. На месте образовывалась новая кожа без образования выраженной рубцовой ткани. Результаты эксперимента свидетельствуют, что у экспериментальных животных накожные аппликации геля 2% и геля 4% приводили к достоверному сокращению времени заживления лоскутных ран (гель 2% – в среднем на 4,50 сутки (25,00%; $p = 0,0001$); гель 4% – на 4,33 сутки (24,10%; $p = 0,0001$)) по сравнению с нелечеными животными контрольной группы.

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования было установлено, что накожные аппликации геля, содержащего 2% и 4% растительных экстрактов, оказывали выраженное ранозаживляющее действие в процессе регенерации экспериментальных полнослойных линейных ран и лоскутных ран. Применение исследуемых субстанций способствовало ингибированию грубого рубцевания новообразованных тканей, способствуя формированию структурно-функционального регенерата, а также не вызывало воспалительных и иных альтерирующих процессов в кожных покровах, граничащих с зоной формирования лоскутных ран. На основании полученных результатов можно сделать вывод о



том, что содержание растительных экстрактов в исследуемом геле (2% либо 4%) незначительно влияет на его ранозаживляющую активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биология заживления острой и хронической раны / Абаев Ю.К. // Медицинские новости. – 2003. – №6. – С. 3-10.
2. Моделирование заживления ран кожи / А.Ю. Цибульский [и др.]; под ред. Ю. А. Золотова. – 2-е изд., 2012. – 250 с.
3. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский [и др.]; под ред. Е. И. Маевского. – Пушкино : Тульский государственный университет, 2013. – 310 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов [и др.] // М.: Гриф и К – 2012. – 944 с.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ, АНАЛОГОВ НЕЙРОГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ, С ВАЗОПРЕССИНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ ЧЕЛОВЕКА

Жилко М.О., Бородина К.В., Мартинович В.П., Саванец О.Н., Кравченко Е.В.,
Голубович В.П.

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь, г. Минск,
220084, ул. Академика В.Ф. Купревича, д.5, корп.2, info@iboch.by*

Цели и задачи исследования. Для эффективной разработки препаратов на основе аргинин-вазопрессина (АВП), обладающих ноотропной и антидепрессивной активностью, необходимо изучить принципы взаимодействия молекулы вазопрессина с ее рецепторами. Данная работа была выполнена с целью проверки модели взаимодействия синтетических пептидных аналогов фрагмента АВП(6-9) с рецепторами вазопрессина человека V1a, V1b и V2, которая была разработана в работах [1] и [2]. Проверке подвергались семь тетрапептидов: N-Ас-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ (пептид №1), N-Ас-D-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂ (пептид №2), N-Ас-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (пептид №3), N-Ас-Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ (пептид №4), N-Ас-Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂ (пептид №5), N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (пептид №6), N-Ас-Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ (пептид №7). Проведение исследования включало в себя несколько этапов: проведение молекулярного моделирования взаимодействия синтетических тетрапептидов с вазопрессинными рецепторами человека и сравнение получившихся результатов с экспериментальными данными.

Методы исследования. Для проведения молекулярного моделирования выбрана программа для протейн-пептидного докинга DINC. Перед этим в базах данных были обнаружены или созданы *de novo* структурные модели АВП, синтетических пептидов и вазопрессинных рецепторов.

Для молекул АВП и рецептора V2 структурные модели были взяты из базы данных RSCB PDB (PDB ID: 7DW9; модели были получены методом электронной микроскопии с разрешением 2,60 Å). Для молекул V1aR и V1bR структурные модели были взяты из базы данных SWISS-MODEL Repository (UniProtKB AC: P37288, название: V1AR_HUMAN и UniProtKB AC: P47901, название: V1BR_HUMAN). Модели для молекул V1aR и V1bR были построены автоматически на основе структурной модели рецептора окситоцина – PDB ID: 7RYC – полученной методом электронной микроскопии с разрешением 2,90 Å; средняя достоверность моделей – 0,64 ± 0,05. Структурные модели синтетических пептидов были нарисованы в программе ChemSketch 2.0, а затем минимизированы в программе Chem3D 19.1.