

УДК 615.33:616-001.17:577.112.85]-092.9

© А.В. Александрова, 2012.

ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА ОБЩУЮ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА

А.В. Александрова*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры, г. Харьков.*

INFLUENCE OF DOXYCYCLINE ON GENERAL PROTEOLYTIC ACTIVITY IN EXPERIMENTAL TREATMENT OF BURN INJURY

A.V. Aleksandrova**SUMMARY**

The criteria of general proteolytic activity in the area of damage and in peripheral blood while the treatment of thermal burns with synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases doxycycline were studied. It is shown that doxycycline decreases general proteolytic activity to physiological level on 28 days of experiment.

ВПЛИВ ДОКСИЦИКЛІНУ НА ЗАГАЛЬНУ ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ТЕРМІЧНОМУ ОПІКУ

А.В. Александрова**РЕЗЮМЕ**

Вивчено показники загальної протеолітичної активності у вогнищі запалення та периферичній крові при лікуванні термічного опіку синтетичним інгібітором матричних металопротеїназ доксицикліном. Виявлено, що доксициклін знижує загальну протеолітичну активність до фізіологічних значень к 28 добі експерименту.

Ключевые слова: *общая протеолитическая активность, доксициклин, ожоговая рана.*

Термические повреждения остаются одной из важнейших проблем клинической медицины [6]. По данным ВОЗ, на термические повреждения приходится 6% от всех травм, число пострадавших от ожогов в последнее время во всем мире постоянно растет, особенно в промышленно развитых регионах [5]. Ожоговая рана в большинстве случаев склонна к хронизации в связи с длительным воспалительным процессом и высокой протеолитической активностью [1]. Исследования последних лет показали, что хронические раны содержат много нейтрофилов, которые секретируют желатиназы и эластазы, что приводит к чрезмерной деградации и инактивации раневых факторов роста [8]. Экспериментальные данные показывают, что синтетический тетрациклиновый антибиотик доксициклин снижает активность металлопротеиназ, в том числе и коллагеназы при лечении ревматического артрита [7]. Мы предположили наличие аналогичного неантибактериального эффекта доксициклина, как ингибитора протеолиза, в случае его применения при ожоге. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение возможного влияния доксициклина на протеолитическую активность при лечении термического ожога.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 96 крысах популяции WAG массой 200–250 г. Животные были разделены на 4 группы: интактные (1 группа), с

экспериментальным ожогом без лечения (2 группа), лечение тиотриазолином (препарат сравнения) в дозе 30 мг/кг (3 группа), лечение доксициклином в дозе 30 мг/кг (4 группа). Препараты вводили внутривенно в крахмальной взвеси однократно с первого дня ожога и на протяжении 28 суток. Животных выводили из эксперимента в соответствии с правилами биоэтики на 7, 14, 21 и 28 сутки. Определение общей протеолитической активности в сыворотке крови и гомогенатах кожи проводили по методу Веремеенко К.Н. и Голобородько О.П. по количеству отщепленного аргинина [6]. Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными статистическими методами [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование общей протеолитической активности в сыворотке крови животных с термическим ожогом выявило ее повышение на протяжении всего периода эксперимента в сравнении с нормой. Наивысшие показатели были зарегистрированы на 7-14 сутки.

Под влиянием тиотриазолина происходило снижение этого показателя до нормы к 4 недели эксперимента. При этом, начиная с 21 суток наблюдений, уровень суммарной протеолитической активности был достоверно ниже, чем в группе без лечения (табл.1).

В группе с применением доксициклина показатель общей протеолитической активности был

Таблица 1

Уровень общей протеолитической активности (мкмоль/чхл) в сыворотке крови животных на этапах заживления ожоговой раны

Группы	Сроки наблюдения (сутки)			
	7-е	14-е	21-е	28-е
Интактные, n=6	2,09±0,07			
Ожог без лечения, n=6	4,25±0,10 ^a	3,85±0,07 ^a	3,18±0,11 ^a	2,55±0,20 ^a
Тиотриазолин, 30 мг/кг, n=6	4,04±0,09 ^a	3,70±0,09 ^{a,в}	2,84±0,11 ^{a,б,в}	2,14±0,04 ^б
Доксициклин, 30 мг/кг, n=6	3,87±0,08 ^{a,б}	3,05±0,13 ^{a,б}	2,50±0,21 ^б	2,08±0,13 ^б

Примечания: ^a- достоверность различий по сравнению с интактными, $p \leq 0,05$; ^б-достоверность различий по сравнению с ожогом без лечения, $p \leq 0,05$; ^в-достоверность различий по сравнению с группой, леченной доксициклином, $p \leq 0,05$.

повышенным в сравнении с нормой только в первые 2 недели эксперимента а затем, к третьей неделе, возвращался к физиологическим значениям. На протяжении всего периода эксперимента уровень общей протеолитической активности был достоверно выше, чем в группе животных, не получавших лечения. Также было выявлено, что на 14 и 21 сутки ее уровень был ниже, чем в группе животных, леченных тиотриазолином.

Исследование общей протеолитической активности в очаге показало аналогичную с наблюдаемой в крови картину (табл. 2). В группе без лечения общая протеолитическая активность была повышенной на протяжении всего периода эксперимента с максимумом на 7-14 сутки.

Под влиянием тиотриазолина общая протеолитическая активность в очаге снижалась до нормы к 28- суткам наблюдений. При этом, начиная

Таблица 2

Содержание общей протеолитической активности (ммоль/ чхг) в коже животных на этапах заживления ожоговой раны

Группы	Сроки наблюдения (сутки)			
	7-е	14-е	21-е	28-е
Интактные, n=6	4,06±0,12			
Ожог без лечения, n=6	6,07±0,12 ^a	5,80±0,20 ^a	5,12±0,16 ^a	4,66±0,12 ^a
Тиотриазолин, 30 мг/кг, n=6	5,96±0,10 ^a	5,36±0,18 ^{a,в}	4,57±0,18 ^{a,б}	4,17±0,15 ^б
Доксициклин, 30 мг/кг, n=6	5,84±0,16 ^a	4,85±0,12 ^{a,б}	4,35±0,17 ^б	4,06±0,12 ^б

Примечания: ^a- достоверность различий по сравнению с интактными, $p \leq 0,05$; ^б- достоверность различий по сравнению с ожогом без лечения, $p \leq 0,05$; ^в-достоверность различий по сравнению с группой, леченной доксициклином, $p \leq 0,05$.

с третьей недели и до конца эксперимента, общая протеолитическая активность была ниже, чем в группе без лечения, оставаясь таковым до конца эксперимента.

Под влиянием доксициклина снижение общей протеолитической активности было наиболее выраженным, это подтверждается снижением общей протеолитической активности начиная со второй недели и до конца эксперимента в сравнении с нелечеными животными. На 14 сутки общая протеолитическая активность была достоверно ниже, чем в группе с применением тиотриазолина.

Таким образом, синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ доксициклин оказывает выраженный эффект на общую протеолитическую активность как в очаге, так и в периферической крови. Полученные результаты согласуются с данными проведенных нами морфологических исследований [2]. Так на 28 сутки эксперимента в группе животных, не получавших лечение, имелись морфологические признаки положительной динамики процесса заживления – был сформирован регенерат, в большинстве наблюдений закончена его эпителизации. Вместе с

тем имели место признаки торможения репаративного процесса: нарушение пролиферации, дифференцировки и ороговения эпидермиса в виде очаговой гиперплазии с явлениями акантоза, гиперкератоза и спонгиоза; неравномерное фиброзирование регенерата с сохранением островков грануляционной ткани в поверхностных отделах, очаговые нагноительные изменения. Под влиянием тиотриазолина также происходило заживление ожоговой поверхности во всех наблюдениях к концу эксперимента, полная эпидермизация зоны регенерата с образованием нежного рубца. В группе животных, получавших доксицикин наблюдалось полное заживление ожогов во всех наблюдениях с полной эпидермизацией поверхности, регенерат на всем протяжении характеризовался равномерным фиброзированием и был образован более прочный рубец, чем в группе животных, получавших тиотриазолин.

ВЫВОДЫ

1. Применение синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина при термическом ожоге приводит к снижению общей протеолитической активности в очаге и периферической крови к 28 суткам эксперимента до нормы.

2. Тиотриазолин уступает доксициклину по ингибированию общей протеолитической активности в очаге и периферической крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю.К. Абаев – Мед. новости, 2003. – № 6. – С. 3-10.

2. Александрова А.В. Стимуляция заживления ожоговой раны синтетическим ингибитором матричных металлопротеиназ доксициклином // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів „Актуальні питання діагностики та лікування болю”, Харків, 30 листопада 2011р. – С. 6.

3. Веремеенко К.Н. Определение суммарной протеолитической активности / Веремеенко К.Н. Голобородько О.П. – Протеолиз в норме и при патологии-К.: «Здоровье», 1988.- С 164–165.

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

5. Имашева А. К. Особенности регенераторных процессов кожи при термических ожогах /А. К. Имашева, М. В. Лазько – Фундаментальные исследования, 2009. – № 5. – С. 22–24.

6. Звягинцева Т.В. Влияние ранозаживляющих лекарственных средств с разными механизмами действия на уровень провоспалительных цитокинов при ожоговой травме у крыс / Т.В. Звягинцева, А.В. Кривошапка, Е.В. Желнин – Експериментальна і клінічна медицина, 2011. - № 1(50).-С.57-60.

7. Srekanth W.R. Doxycycline in the treatment of rheumatoid arthritis – a pilot study/W.R. Srekanth, R. Handa, P. Aggarwal, [et al.] – Assoc. Physicians India, 2000. - Vol. 48 (8). – P.804-807.

8. Yager D.R. The ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. D.R. Yager, S.M. Chen, S. Ward, [et al.] – Wound Repair Regen, 1997. – V.5. – P.23-32.