

## ПОЛУЧЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ КОМПЛЕКСА НАНОДИСПЕРСНОГО ЦИНКА ОКСИДА С ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗОЙ

**М.М. Расулов**, нач. отд. ГНИИХТЭОС, д-р мед. наук, проф., *maksud@bk.ru*

**Ш.Л. Гусейнов**, нач. отд. ГНИИХТЭОС, д-р хим. наук, *rejhan@bk.ru*

**В.М. Гукасов**, гл. научн. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук,  
*v\_m\_gukasov@mail.ru*

**Л.Л. Мьякинкова**, вед. научн. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук,  
*LMiakinkova@yandex.ru*

**Р.М. Расулов**, асп. ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии, *rizo\_rasulow@mail.ru*

*В статье приведены результаты экспериментов с термическими ожогами кожи, изучено ранозаживляющее действие цинка оксида в смеси с окисленной целлюлозой. Выявлено, что смесь, содержащая 95% целлюлозы и 5% нанопорошка цинка оксида оказывает существенно ускоряющее ранозаживляющее действие по сравнению с ранозаживляющим эффектом окисленной целлюлозы. Этот феномен подтверждается гистологически.*

**Ключевые слова:** окисленная целлюлоза, цинка оксид, ранозаживление.

## PREPARATION AND BIOLOGICAL TESTS ZINC OXIDE COMPLEX NANODISPERSED ZINC OXIDE WITH OXIDIZED CELLULOSE

**M.M. Rasulov**, Head of Department, GNIICHTEOS, Ph.D. of Medicines sciences, professor, *maksud@bk.ru*

**S.L. Guseinov**, Head of Department, GNIICHTEOS, Ph.D. of Chemistry, *rejhan@bk.ru*

**V.M. Gukasov**, Chief Researcher, SRI FRCEC, Ph.D. of Biology,  
*v\_m\_gukasov@mail.ru*

**L.L. Miakinkova**, Leading Researcher, SRI FRCEC, Doctor of Biology,  
*LMiakinkova@yandex.ru*

**R.R. Rasulov**, Post Graduate Student, Centre of Theoretical Problems of Chemical Pharmacology, *rizo\_rasulow@mail.ru*

*In experiments with thermal burns skin wound healing effect was studied in a mixture of zinc oxide with the oxidized cellulose. It was found that the mixture contains 95% cellulose and 5% zinc oxide nanopowder has greatly accelerates wound healing effect in comparison with the wound healing effect of oxidized cellulose. This phenomenon confirmed histologically.*

**Keywords:** oxidized cellulose, zinc oxide, wound healing.

Одной из важнейших проблем современной медицины является остановка кровотечений, возникающих во время хирургических операций и при травматических повреждениях органов. Надежный гемостаз во время операции и в послеоперационном периоде приводит к сокращению времени проведения операции, улучшению ее результатов, снижению риска возникновения осложнений и уменьшению расхода трансфузионных средств. Особое внимание уделяется местным гемостатическим средствам, которые эффективно действуют в локальных зонах и могут быть использованы в случаях диффузной кровоточивости (раневая поверхность паренхиматозного органа, губчатая ткань и др.), когда другие методы остано-

ки кровотечений могут быть малоэффективными. При этом приоритетным направлением исследований и разработок является создание новых биосовместимых и биодеградируемых изделий для хирургии.

Окисленная целлюлоза (ОЦ) для создания на ее основе гемостатических средств и препаратов широкого спектра действия. В этой связи представляют большой интерес гемостатические препараты, для получения которых в качестве исходного сырья используют природные биополимеры, например, хитозан, крахмал, целлюлозу [1–3]. Применение целлюлозы в медицине обусловлено ее уникальными свойствами, такими как биосовместимость, нетоксичность, химическая инертность, волокнистость, механическая прочность, нерастворимость в воде. Одним из наиболее применяемых гемостатических препаратов, полученных на основе целлюлозы, является монокарбоксилцеллюлоза (6-карбоксилцеллюлоза, окисленная целлюлоза, ОЦ). По данным литературы, гемостатические средства на основе ОЦ находят применение в различных областях хирургии [4].

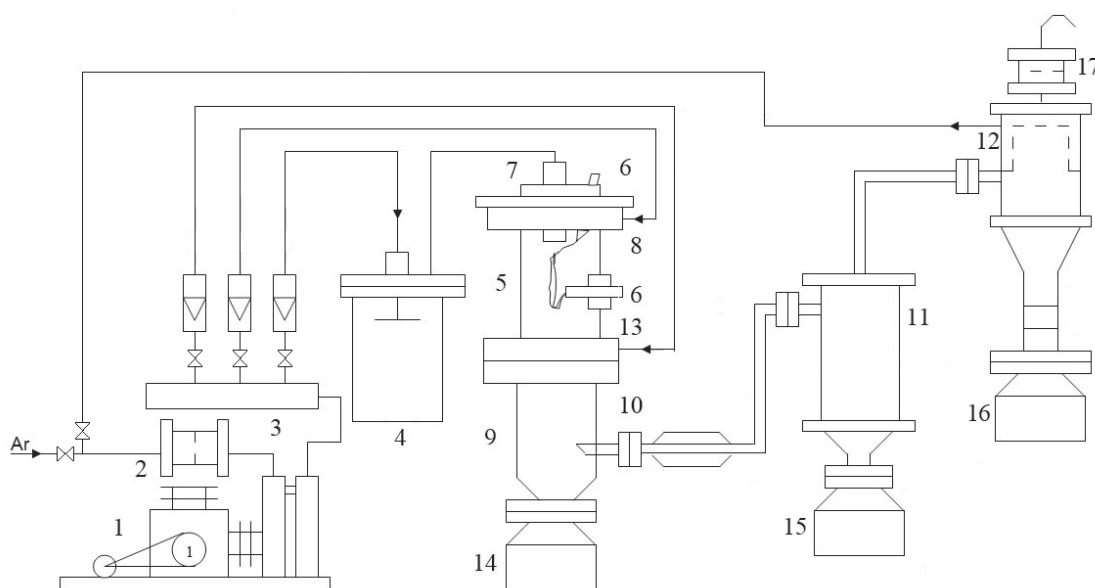
Основной способ получения ОЦ для применения в медицине в качестве местного гемостатического средства заключается в окислении целлюлозы оксидом азота (IV) [5]. Исходным материалом для окисления может служить хлопковая, древесная и регенерированная целлюлоза в виде трикотажа, волокна, марли, бязи, вискозной ткани и порошка.

ОЦ обладает широким спектром медико-биологических свойств, усиливающих ее терапевтический эффект. Она обладает выраженным гемостатическим действием, ранозаживляющим, иммуностимулирующим, антибактериальным и противовирусным свойствами, полностью рассасывается в тканях живого организма (высокая способность к биодеградации), разрешена для применения в медицине во многих странах мира. ОЦ не токсична, не вызывает заметной воспалительной и аллергической реакций тканей организма, оказывает стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани [6]. Также имеются экспериментальные данные о предотвращении образования послеоперационных спаек при ее использовании [7]. Одним из преимуществ ОЦ является активность против широкого спектра патогенных микроорганизмов, которая обусловлена ее кислотным характером ( $\text{pH} = 2\text{--}4$ ) [8]. Выраженная активность ОРЦ проявляется *in vitro* против коагулазоположительных стафилококков, синегнойной палочки и актинобактера [9] и микроорганизмов, резистентных к антибиотикам [10].

ОЦ может служить основой для создания гемостатиков полифункционального действия. Например, эффективный гемостатический препарат местного действия «Поликапран» представляет собой ОЦ с включением  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты как ингибитора фибринолиза [11]. Кроме того, ОЦ комбинируют с другими гемостатическими средствами для успешного достижения гемостаза в различных хирургических операциях [12]. Наличие карбоксильных групп в ОЦ дает широкие возможности для ее химической модификации, что позволяет получать на ее основе различные препараты [1].

Все это позволяет сделать вывод о перспективности использования ОЦ как гемостатического средства и для разработки новых эффективных средств на ее основе. При этом ОЦ может быть матрицей для создания систем с контролируемым выделением биологически активных соединений, позволяющих осуществлять как равномерное высвобождение активных молекул, так и контролировать место доставки лекарства. В этой связи разработка высокоэффективных отечественных гемостатиков на основе ОЦ, сравнимых с лучшими зарубежными аналогами, является актуальной задачей химических и медицинских исследований. При этом цинка оксид – известный и широко применяемый препарат, обладающий антисептическим действием. Перевод в нанодисперсную форму приводит к заметному увеличению его антимикробной активности [13]. Поэтому, в рамках общей программы разработки препаратов на основе ОЦ, нами была поставлена задача получения комплекса нанодисперсного цинка оксида и ОЦ. Она состоит из двух частей – получения нанодисперсного цинка оксида и получения его комплекса с ОЦ.

Получение нанодисперсного цинка оксида. Одним из методов получения нанопорошков является электродуговая плазменная перекомденсация [14]. Для осуществления этого способа нами создана установка с замкнутой технологической схемой и циклом охлаждения при газовихревой стабилизации электродуговой плазменной зоны, с газовихревой сепарацией частиц и отделением получаемого продукта на фильтрующей ткани. При этом в качестве основного технологического плазмообразующего и закалочного газа используется инертный газ (рис. 1). В результате нами получен нанопорошок цинка оксида, который был использован в качестве претендента на действующий компонент разрабатываемого препарата.



**Рис. 1. Технологическая схема плазменной установки**

(1 – компрессор; 2, 17 – фильтры очистки; 3 – газовая рампа; 4 – дозатор дисперсного сырья; 5,9 – корпус реактора; 6 – электроды; 7 – крышка реактора; 8 – вихревая камера; 10 – холодильник; 11 – циклон; 12 – фильтр; 13 – ввод газа для охлаждения аэрозоля; 14 – сборник порошка; 15, 16 – сборники нанопорошка)

Получение комплекса нанодисперсного цинка оксида с ОЦ. Нанопорошки обладают резко выраженной активностью, поэтому мы сочли целесообразным для определения начальной концентрации ориентироваться на широко распространенные аптечные концентрации (10%) цинковой мази. Это позволило нам провести начальный (предварительный), эксперимент с концентрацией нанопорошка цинка с ОЦ в соотношении 2:98 массовых %.

Биологические испытания комплекса нанодисперсного цинка оксида с ОЦ. Принимая во внимание, что многие нанодисперсные порошки являются чрезвычайно активными, мы провели исследование действия комплекса нанодисперсного цинка оксида с ОЦ. Для испытаний использовали модель термического ожога у кроликов [15]. У животных проводили морфологическую и планиметрическую оценку интенсивности заживления ран. Ход воспалительного процесса оценивали по степени деструкции клеток в очаге воспаления, воспалительному отеку, ростовой активности эпидермиса, направлению коллагеновых волокон, наличию плазматических клеток и фибробластов [16].

Планиметрически установлено, что заживление ожоговых ран у кроликов контрольной группы при лечении их только окисленной целлюлозой наступало на 43–47 дни после на-

несения травмы, а при лечении смеси наноцинкоксида с окисленной целлюлозой на 39–42 день. При анализе сроков заживления установлено следующее.

К концу первых суток после нанесения повреждения, на раневой поверхности, образовался струп из некротизированных тканей.

На 14 сутки наступила стадия заживления. Струп уменьшился в размерах, и началось отделение его от раневой поверхности. Смесь НЦО с окисленной целлюлозой оказалась более эффективной для лечения раны.

Результаты исследования позволяют заключить что, во-первых, по планиметрическим данным, сочетание нанодисперсного порошка цинка оксида с ОЦ следует считать эффективным способом лечения ожогов, а во-вторых, по данным морфологического исследования, применение ОЦ с включением нанодисперсного цинка оксида является перспективным. Об этом свидетельствует синхронизация процесса эпителизации и созревание грануляционной ткани. В свою очередь, заживление, как известно, значительной мере, зависит от бактериальной обсемененности раны. Можно полагать, что состав, использованный нами именно таким образом, оказав бактерицидное действие, ускорил заживление ожоговых ран в проведенных экспериментах. Полученные результаты приводят к заключению о целесообразности комплексного лечения ожоговых ран с использованием ОЦ с включением нанодисперсного цинка оксида.

### **Список литературы**

1. Ткачева Н.И., Морозов С.В., Григорьев И.А., Могнонов Д.М., Колчанов Н.А. Модификация целлюлозы – перспективное направление в создании новых материалов // *Высокомолекулярные соединения*, Сер Б. 2013, с. 1086–1107.
2. Ji X., Xing C., Shi X., Chen J. Modified starch materials of biocompatible hemostasis. US Patent 20090062233, 2009.
3. Wang H.S., Kirsch W., Zhu Y.H., Yang C.Z., Hudson S.M. Hemostatic agents derived from chitin and chitosan // *J. Macromol Science-Pol R* 2005, pp. 309–323.
4. Чернявский А.М., Григорьев И.А., Морозов С.В., Таркова А.Р., Ткачева Н.И. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы // *Хирургия*, 2014 (принята к печати).
5. Stilwell R.L., Marks M.G., Saferstein L., Wiseman D.M. Oxidized cellulose: chemistry, processing and medical applications. In: Domb A.J., Kost J., Wiseman D.M., eds. *Handbook of biodegradable polymers*. Amsterdam: Harwood Acad. Publ. 1997, pp. 291–306.
6. Bajerova M., Krejцова K., Rabiskova M., Gajdziok J., Masteikova R. Oxycellulose: Significant characteristics in relation to its pharmaceutical and medical applications // *Adv Polym Tech* 2009; pp. 199–208.
7. Biçer M, Bayram A.S., Gürbüz O., Senkaya I., Yerci O., Tok M., Anđ E., Mođol E.B., Saba D. Assessment of the efficacy of bio-absorbable oxidized regenerated cellulose for prevention of post-operative pericardial adhesion in the rabbit model // *J. Int. Med. Res.* 2008, pp. 1311–1318.
8. Dineen P. Antibactericidal activity of oxidized regenerated cellulose // *Surg Gynecol Obstet* 1976, pp. 481–486.
9. Pernet M. Antibacterial effect of oxidized regenerated cellulose // *Ann Chir* 1983, pp. 700–701.
10. Spangler D., Rothenburger S., Nguyen K., Jampani H., Weiss S., Bhende S. In Vitro Antimicrobial Activity of Oxidized Regenerated Cellulose Against Antibiotic-Resistant Microorganisms // *Surg Infect* 2003, pp. 255–262.
11. Кондратенко Г.Г., Летковская Т.А., Стахневич В.А., Половинкин Л.В., Карман А.Д. Местный гемостаз при экспериментальных гастродуоденальных кровотечениях // *Мед. Журнал*, 2004-2, с. 54–57.
12. Matsushita T., Masuda S., Inoue T. Early experience with combined use of two plant-based hemostatic agents // *Ann Thorac Surg* 2010, pp. 327–328
13. Manna A.C. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles // *Nano-Antimicrobials: Progress and Prospects*. Cioffi N., Rai M., eds. Springer, Heidelberg E.A., 2012, pp. 151–180.
14. Гусейнов Ш.Л., Стороженко П.А., Малашин А.С. Технология производства нанодисперсных порошков // *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2010. 11, с. 4–10.

15. Воронков М.Г., Моторина И.Г., Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Расулов М.М., Снисаренко Т.А., Абзаева К.А., Шукина О.Г., Малышкина Н.А. Действие инфракрасного и красного лазерного облучения на заживление ожоговых ран // Доклады Академии наук. 2014. Т. 456. № 1. С. 111.

16. Расулов М.М., Моторина И.Г., Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Куликов Л.К., Шукина О.Г., Малышкина Н.А. Поляризованное световое облучение как фактор ускорения заживления ожогов кожи // Вестник МГОУ «Серия естественные науки». 2013. № 4. С. 22–26.

## References

1. Tkacheva N.I., Morozov S.V., Grigoryev I.A., Mogonov D.M., Kolchanov N.A. (2013) *Modifikatsiya tsellyulozy – perspektivnoe napravlenie v sozdanii novykh materialov* [Modification of cellulose is a promising direction in the development of new materials] *Vysokomolekulyarnye soedineniya* [High-molecular compounds], Ser. B, No. 55-8, pp. 1086–1107.

2. Ji X., C. Xing, Shi X., Chen J. (2009) Modified starch materials of biocompatible hemostasis. US Patent 20090062233.

3. Wang H.S., Kirsch W., Zhu Y.H., Yang C.Z., Hudson S.M. (2005) Hemostatic agents derived from chitin and chitosan. *J. Macromol Science-Pol R.* 45-4, pp. 309–323.

4. Cherniavsky A.M., Grigor'ev I.A., Morozov S.V., Turkova R.A., Tkacheva N.I. (2014) *Kontrol' lokal'nogo gemostaza s pomoshch'yu preparatov okislennoy tsellyulozy* [Control of local haemostasis with drugs oxidized cellulose] *Khirurgiya* [Surgery].

5. Stilwell R.L., Marks M.G., Saferstein L., Wiseman D.M. (1997) Oxidized cellulose: chemistry, processing and medical applications. In: Domb A.J., Kost J., Wiseman D.M., eds. *Handbook of biodegradable polymers*. Amsterdam: Harwood Acad. Publ, pp. 291–306.

6. Bajerova M., Krejcova K., Rabiskova M., Gajdziok J., Masteikova R. (2009) Oxycellulose: Significant characteristics in relation to its pharmaceutical and medical applications. *Adv Polym Tech*, No. 28-3, pp. 199–208.

7. Biçer M., Bayram A.S., Gürbüz O., Senkaya I., Yerci O., Tok M., Anğ E., Moğol E.B., Saba D. (2008) Assessment of the efficacy of bio-absorbable oxidized regenerated cellulose for prevention of post-operative pericardial adhesion in the rabbit model. *J. Int. Med. Res.* 36–6, pp. 1311–1318

8. Dineen P. (1976) Antibactericidal activity of oxidized regenerated cellulose. *Surg. Gynecol Obstet.* No. 142–4, pp. 481–486.

9. Pernet M. (1983) Antibacterial effect of oxidized regenerated cellulose. *Ann Chir* No. 37, pp. 700–701.

10. Spangler D., Rothenburger S., Nguyen K., Jampani H., Weiss S., Bhende S. (2003) In Vitro Antimicrobial Activity of Oxidized Regenerated Cellulose Against Antibiotic-Resistant Microorganisms. *Surg. Infect*, No. 4–3, pp. 255–262.

11. Kondratenko G.G., Ledovskaya T.A., Stanevich V.A., Polovinkin L.V., Karman A.D. (2004) *Mestnyy gemostaz pri eksperimental'nykh gastroduodenal'nykh krovotечeniyakh* [Local hemostasis in experimental gastroduodenal bleeding] *Med. Zhurnal* [Med. Magazine], No. 2, pp. 54–57.

12. Matsushita T., Masuda S., Inoue T. Early experience with combined use of two plant-based hemostatic agents. *Ann Thorac Surg* 2010, No. 90, pp. 327–328.

13. Manna A.C. (2012) Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles. *Nano-Antimicrobials: Progress and Prospects*. Cioffi N., Rai M., eds. Springer, Heidelberg E.A., pp. 151–180.

14. Huseynov S.L., Storozhenko P.A., Malashin S.A. (2010) *Tekhnologiya proizvodstva nanodispersnykh poroshkov.Vse materialy. Entsiklopedicheskiy spravochnik* [Technology of production of nano-dispersed powders. Encyclopedic reference], No. 11, pp. 4–10.

15. Voronkov M.G., Motorina I.G., Yushkov G.G., Benemanskaya V.V., Rasulov M.M., Snisarenko T.A., Abzaeva K.A., Schukina O., Malyshkina N.A. (2014) *Deystvie infrakrasnogo i krasnogo lazernogo oblucheniya na zazhivlenie ozhogovykh RAN* [Effect of red and infrared laser irradiation on healing of burn wounds] *Doklady Akademii nauk* [Reports of Academy of Sciences], vol. 456, No. 1, p. 111.

16. Rasulov M.M., Motorina I.G., Benemanskaya V.V., Yushkov G.G., Kulikov L.K., Shchukina O., Malyshkina N. (2013) *Polyarizovannoe svetovoe obluchenie kak faktor uskoreniya zazhivleniya ozhogov kozh* [Polarized light irradiation as a factor in accelerating healing of skin burns] *Vestnik MGOU «Seriya estestvennye nauki»* [Vestnik MGOU Series of science], No. 4, pp. 22–26.