

На правах рукописи



Гармаев Бато-Цырен Нимаевич

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗЕЙ С ЭКСТРАКТОМ
PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA (L.) O. SCHWARZ
(экспериментальное исследование)

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения РАН

Научный руководитель: **Хитрихеев Владимир Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ / кафедры клинической фармакологии, заведующий

Банзаракшеев Виталий Гамбалович - кандидат медицинских наук, Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Улан-Удэ ОАО «РЖД» / клиничко-диагностическая лаборатория, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «13» декабря 2017 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.б.н., доцент

 Хобракова Валентина Бимбаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Значительное увеличение в последние годы числа больных с дефектами кожного покрова обуславливает актуальность поиска, изучения и внедрения в клиническую практику новых эффективных и безопасных ранозаживляющих препаратов (Гуманенко Е.К., 2006; Багирова В.Л. и др., 2008; Винник Ю.С., 2011). Наряду с этим, резистентность микрофлоры к антибактериальным препаратам, повышенный аллергический фон у населения, сниженная сопротивляемость организма затрудняют лечение больных с раневыми повреждениями кожи. Многие используемые лекарственные средства при этом оказывают побочные эффекты (Алиев М.А. и др., 2010; Оболенский В.Н., 2013; Falanga V., 2001; DiL. et al., 2012).

В связи с этим, возрастает актуальность изыскания новых эффективных и безопасных средств на основе растительного сырья для лечения и профилактики раневых повреждений кожи. К настоящему времени разработка и применение готовых форм из лекарственных растений, произведенных по современной технологии, несмотря на их востребованность, в доступной литературе освещаются недостаточно, имеющиеся сведения разрозненны и отрывочны (Легонькова О.А. и др., 2016). Повышение эффективности лечения ран путем обеспечения клинической практики действенными и безопасными средствами зависит от используемого сырья, его доступности, применения рациональной готовой формы препарата и ряда других факторов, обеспечивающих выраженный фармакотерапевтический эффект (Багирова В.Л. и др., 2008; Nagori V.P. et al., 2011). При этом необходимо учитывать влияние вспомогательных элементов на биодоступность активных веществ, соотношения их, дисперсность частиц, характер распределения в готовой форме и других обстоятельств, влияющих на эффективность препаратов (Щербаков А.Б. и др., 2013; Vilar G. et al., 2012).

В этой связи актуальным представляется использование современных технологий, позволяющих создавать эффективные и безопасные средства из растительного сырья с учетом «фармацевтических факторов», которые особенно важны при местном применении ранозаживляющих препаратов (Храмлилин В.Н., 2005; Колсанов А.В. и др., 2011; Оболенский В.Н., 2013; Vilar G. et al., 2012).

Из потенциально перспективных видов сырья, в этом отношении, особый интерес представляет *Pentaphylloides fruticosa* (L) O.Schwarz (Пятилистник кустарниковый, Курильский чай), который распространен в Сибири (Федосеева Г.М., 1998). Пятилистник кустарниковый богат биологически активными веществами и, прежде всего, флавоноидами, танинами, полисахаридами, витаминами, макро- и микроэлементами и другими природными соединениями (Федосеева Г.М., 1998; Николаева И.Г. и др., 2001). Благодаря этому указанное расти-

тельное сырье находит широкое применение в народной и традиционной медицине; извлечения из этого вида сырья популярны в России как гемостатическое, противовоспалительное, антибактериальное, обезболивающее, регенерирующее средства.

В отделе биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (ИОЭБ СО РАН) ранее из побегов пятилистника кустарникового был получен экстракт сухой (Патент РФ за №2109517), который оказывает многостороннее действие – противовоспалительное, сахароснижающее, иммуномодулирующее, антимикробное, десенсибилизирующее, антиокислительное (Николаева И.Г. и др., 2001). Указанные свойства полученного экстракта, особенно, противоальтеративное и регенерирующее, предопределили целесообразность создания мягкой формы с равномерным распределением в ней высокодисперсных частиц действующих веществ. Учитывая значимость «фармацевтического фактора» для улучшения качества ранозаживления, мы предположили о потенциальной перспективности мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeBee 30, для лечения раневых повреждений кожи в условиях эксперимента, включая влияние на заживление ран при экспериментальном сахарном диабете.

Целью настоящих исследований явилось определение ранозаживляющего действия мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, полученных фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора, при раневых повреждениях кожи в условиях эксперимента.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- изучить влияние мазей с экстрактами пятилистника кустарникового, полученных фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора, на течение линейной и плоскостной раны у белых крыс;
- исследовать влияние мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученного с использованием высокоэффективного гомогенизатора, на течение раневого процесса у белых крыс с экспериментальным сахарным диабетом;
- определить основные механизмы стимуляции заживления ран у белых крыс при использовании указанных мазей.

Научная новизна. В работе установлено ранозаживляющее действие мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, полученных фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeBee 30, при раневых повреждениях кожи у белых крыс. При местном применении указанные средства сокращают площади раневого дефекта, стимулируя эпителизацию раны. Показано, что скорость контракции ран у крыс на фоне мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективно гомогенизатора, превышает показатели в контроле и при использо-

вании мягкой формы с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной фармакопейным способом.

Стимуляция тканевой репарации раневых повреждений при применении указанных средств обусловлена возросшей синтетической активностью клеток в зоне ран, о чем свидетельствуют повышенные уровни содержания нуклеиновых кислот (РНК, ДНК) в гомогенате грануляционно-фиброзной ткани на фоне торможения свободнорадикальных процессов и повышения антиоксидантной защиты организма. В раневых срезах при применении указанных средств наблюдали повышенную базальную активность эпидермиса, наиболее выраженную на фоне применения средства, полученного с использованием высокоэффективного гомогенизатора. Впервые доказано стимулирующее заживление раневого дефекта при местном применении мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, у белых крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Показано, что использование данного средства активизирует ангиогенез на более ранних сроках на фоне ингибирования свободнорадикальных процессов с последующим повышением синтетической активности клеток.

Практическая значимость. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать мазь с экстрактом пятилистника кустарникового, полученную с использованием высокоэффективного гомогенизатора, для клинического применения в качестве эффективного и безопасного ранозаживляющего средства в комплексе с другими методами лечения раневых повреждений.

Материалы исследований используются на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии, а также на кафедре госпитальной хирургии медицинского института Бурятского государственного университета Министерства образования и науки РФ (Акт 5 от 11.09.17, Акт 7 от 11.09.17). По результатам проведенных исследований подготовлена заявка на предполагаемое изобретение «Способ получения средства, обладающего ранозаживляющим действием».

Основные положения, выносимые на защиту:

– мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученные фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора, оказывают ранозаживляющее действие благодаря наличию в них биологически активных веществ, прежде всего, фенольной природы и других соединений;

– мазь с экстрактом пятилистника кустарникового, полученная с использованием высокоэффективного гомогенизатора, характеризуется более выраженным действием при раневых повреждениях за счет высокой степени гомогенизации экстрактивных веществ, однородности частиц, обеспечивающих высокую биодоступность действующих веществ;

– применение мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, при лечении ран у крыс с сахарным диабетом сопровождается ускорением заживления ран за счет активации ангиогенеза, синтетической функции клеток на фоне торможения свободнорадикальных процессов и активации эндогенной антиоксидантной защиты.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: IV научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2014); III международной научно-практической конференции «Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности» (Улан-Удэ, 2014); II международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. Опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных» (Кызыл, 2015); ежегодных научных конференциях при Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ, 2014, 2015, 2016).

Личный вклад автора. Вклад соискателя заключается в определении направления исследований, планировании их, непосредственном выполнении экспериментов, постановке и решении конкретных задач, интерпретации данных, обосновании и формулировании выводов. Данная работа выполнена в рамках реализации задач РАН по приоритетному направлению «Биомедицинские и ветеринарные технологии» (Постановление Правительства РФ за № СМ-П8-5676 от 11.08.2011 г.)

Публикации. По результатам выполненных исследований опубликованы 11 научных работ, из них 4 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 114 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, изложения собственных результатов, заключения, выводов, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 27 рисунками и 15 таблицами. Список литературы включает 234 источника, из них 70 – на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фармакологические исследования проведены в лаборатории экспериментальной фармакологии Отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. В работе использовано 317 половозрелых белых крыс-самцов линии Wistar с исходной массой 200-210 г. Крыс получали из питомника ПАМН «Столбовая» (г. Москва). Животные содержа-

лись в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН на стандартном пищевом рационе (полноценный комбикорм ПК-120, ГОСТ Р 50258-92) со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77), «Правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных» и Приказа МЗ РФ за №708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Содержание и дизайн исследований согласованы этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол №27 от 10.10.2013 г.).

Характеристика объектов исследований

1) Мазь с экстрактом пятилистника кустарникового, полученная фармакопейным способом, представляет эмульсионно-суспензионную смесь с экстрактом из побегов пятилистника кустарникового, ланолином и вазелином с использованием аптечного оборудования; в предварительных опытах использовались 1%, 3%, 5%, 7% и 10% мази с экстрактом сухим¹;

2) Мазь с экстрактом пятилистника кустарникового, полученная с использованием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeBee30 (США), обеспечивающего получение микрочастиц экстрактивных веществ в размерах 10-30 мкм;

3) Мазевая основа без содержания экстракта пятилистника кустарникового, состоящая из водно-спирто-глицериновой смеси на вазелин-ланолиновой основе;

4) В качестве референтного средства при изучении ранозаживляющего действия 5% мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, у белых крыс с сахарным диабетом служил линимент бальзамический (по Вишневскому).

Мазь с экстрактом, приготовленная фармакопейным способом (Рис. 1 (а)), характеризуется неоднородностью частиц размерами 50-100 мкм и имеет нестабильную текстуру, а мазь с экстрактом, полученная на высокоэффективном гомогенизаторе (Рис. 1 (б)), отличается высокой дисперсностью микрочастиц экстракта с размерами 10-30 мкм, равномерным распределением в среде, имеет стабильную структуру, что потенциально может увеличить биодоступность действующих веществ.

В использованных мазях был использован экстракт сухой из побегов пятилистника кустарникового, полученный по технологии, приведенной в Патенте РФ за №2109517. В полученном экстракте содержатся флавоноиды – 11,70%,

¹Мази получены в лаборатории химико-фармацевтических исследований Отдела биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН д. фарм. наук, ст.н.с. Николаевой И.Г., за что автор выражает благодарность.

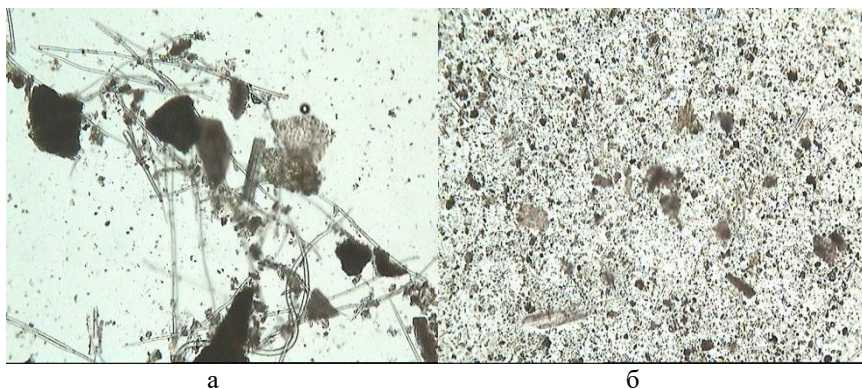


Рис. 1. Микрофотографии 5 % мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, полученных фармакопейным способом (а) и с использованием гомогенизатора (б) . 10х40

дубильные вещества – 39,53%, катехины – 3,75%, галловая кислота – 2,10% и в сумме фенольные вещества в полученном экстракте составляют 57,08%. Из микроэлементов в экстракте наличествуют железо, кремний, кальций, марганец, магний, цинк, медь и другие элементы. Экстракт богат также полисахаридами, аминокислотами, витаминами, органическими кислотами и другими природными веществами. Наличие их потенциально предполагает активное ранозаживляющее его действие.

Способы воспроизведения раневых повреждений кожи

Линейную рану у крыс воспроизводили нанесением под легким эфирным наркозом повреждения покровных тканей в области спины, после предварительной подготовки кожного покрова, длиной 5 см до собственной фасции; раны ушивались 3 узловыми швами (викрил 3/0) до сопоставления краев (Кованов В.В., 2001); плоскостное кожно-фасциальное раневое повреждение у крыс осуществляли после предварительной подготовки кожного покрова путем нанесения под легким эфирным наркозом плоскостных дефектов покровных тканей на спине размерами 2,0 x 2,0 см (площадью 400мм²) (Пономарева-Астраханцева Л.З., 1954).

Экспериментальный сахарный диабет воспроизводили у крыс однократным внутривенным введением аллоксана моногидрата (Sigma-Aldrich, США) и через 2 суток в области спины, на предварительно подготовленном участке, наносили плоскостную рану размером 2,0 x 2,0 см (400 мм²).

На раневую поверхность крыс наносили ежедневно мазь с экстрактом пятилистника кустарникового в дозе 100 мг (экспериментально-терапевтическая доза) в течение 14 дней, референтной группе животных – линимент бальзами-

ческий в эквивалентном количестве и аналогичном режиме, а контрольной – мазевую основу ежедневно в течение 14 суток.

Описание методов оценки фармакотерапевтического эффекта указанных средств

Для оценки ранозаживляющего действия прочность формирующихся у животных рубцов при линейных ранах определяли тензиометрическим методом. При измерении данного показателя использовали прибор для оценки модуля эластичности резины ВН-5307. Принцип метода заключается в том, что иссекался участок кожи, несущий свежий рубец шириной 1 см и длиной 3 см (кожу забирали на протяжении 1,5 см от линии рубца с каждой стороны); один конец кожи фиксировали в верхней точке, а к нижнему концу – приспособление для гирь, массу которых постепенно увеличивали до получения разрыва рубца.

Для исследования состояния ран изучали срезы тканей из зоны ран (Коржевский О.Э. и др., 2010). Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Срезы толщиной 5-7 мкм готовили на санном микротоме с последующей окраской гематоксилином и эозином. Для выявления коллагеновых волокон срезы окрашивали по Ван-Гизон. Гистологические препараты изучали и производили микрофотографирование исследуемых объектов с помощью микроскопа Axiostar *plus* (C.Zeiss) со встроенной видеокамерой MicroCam 5M в 10 полях зрения. Обращали внимание на строение эпителия, сосочкового слоя, дермы, характер формирования сосудов и производных элементов кожи. Количество клеточных элементов в рубцующейся ткани подсчитывали, используя окулярную сетку.

Ранозаживляющее действие указанных средств при плоскостных ранах при ежедневном нанесении в дозе 100 мг в течение 14 дней определяли планиметрическим методом по скорости контракции раневого дефекта на 7, 14 и 21 сутки эксперимента. На рану накладывали прозрачную рентгеновскую пленку, на которой маркером фиксировали контур дефекта. Площадь контура в квадратных миллиметрах измеряли путем наложения на миллиметровую бумагу (Попова Л.Н., 1942). Скорость контракции раны вычисляли по формуле: $V = (S_n - S) / S_0 \times 100\%$, где S_n – площадь раны при предыдущих измерениях в мм²; S – площадь раны при соответствующих сроках (7, 14, 21 сутки) в мм²; S_0 – исходная площадь раны в мм²; V – скорость контракции раны в % (Пономарева-Астраханцева Л.З., 1954). Исследования образцов из зоны раневого дефекта при плоскостных ранах проводили по рекомендации Коржевского О.Э. с соавт. (2010). В гомогенате грануляционно-фиброзной ткани раневого дефекта определяли содержание нуклеиновых кислот по Шмидту и Тангазеру в модификации М.Р. Трудолобовой (1977)².

² Исследования проведены при консультации д.б.н., проф. Хибхенова Л.В., за что автор выражает благодарность.

Наряду с этими исследованиями, в соответствии с задачами проводили оценку состояния свободнорадикальных процессов по концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови животных, антиоксидантного потенциала организма – по активности каталазы и содержанию восстановленного глутатиона в сыворотке крови крыс на 7, 14, 21 сутки эксперимента (Владимиров Ю.А. и др., 1972; Шушкова И.Г., 2012).

Для подтверждения развития сахарного диабета у белых крыс при введении аллоксана определяли содержание глюкозы в крови, а также проводили патоморфологическое исследование поджелудочной железы у крыс.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Office Excel, с определением средней величины M , ошибки средней m ; значимость различий между данными сравниваемых групп оценивали с помощью t -критерия Стьюдента (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2006).

В предварительных опытах изучали влияние мази с 1%, 3%, 5%, 7% и 10% содержанием экстракта пятилистника кустарникового, полученных фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeVee 30, на течение линейной раны у белых крыс. При этом было установлено, что наиболее выраженный ранозаживляющий эффект по данным тензиометрии наблюдается при использовании мазей с 5%, 7% и 10% содержанием экстракта пятилистника кустарникового, что согласуется с данными О.А. Самойл с соавт. (2011) о том, что наиболее эффективными являются лекарственные формы с содержанием действующих веществ от 5% – 10%.

На основании этих данных последующие эксперименты были проведены с 5% мазью, полученной фармакопейным способом, и с 5% мазью, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, в экспериментально-терапевтических дозах - 100 мг. В контроле в аналогичном режиме и эквивалентном количестве применяли мазевую основу; в экспериментах на крысах с сахарным диабетом в качестве референтного препарата использовали линимент бальзамический (по Вишневскому) в дозе 100 мг по аналогичной схеме. Перед применением их проводили туалет раневых дефектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на заживление кожных линейных ран у белых крыс

При изучении ранозаживляющего действия мазей с экстрактом пятилистника кустарникового животные были разделены на 3 группы: первая группа крыс (опытная 1), которым применяли мазь с экстрактом, полученную с использова-

нием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeVee30; второй группе крыс (опытная 2) использовали мазь с экстрактом, полученную фармакопейным способом; третьей группе животных (контроль) на рану наносили мазевую основу. Данные тензиометрии на 7 сутки опыта приведены в таблице 1. Из данных таблицы видно, что прочность рубцовой ткани на фоне использования мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора, значительно выше по сравнению с данными в контроле. При этом, данные первой опытной группы и второй опытной группы животных мало различаются по данному критерию ($p > 0,05$). Гистологическая картина срезов у животных первой группы характеризуется значительным количеством сосудов, а также коллагеновых волокон, которые направлены параллельно, умеренным содержанием клеточных элементов – зрелых фибробластов, макрофагов, нейтрофилов; по краям раны видны вновь образованные капилляры. У животных второй опытной группы в зоне повреждения обнаружены вновь образованные сосуды, коллагеновые волокна, фибробласты и лейкоциты. В контроле на этот срок опыта (7 суток) отмечаются явления активации ангиогенеза, начала пролиферации гистиогенных элементов, наблюдается значительно выраженная инфильтрация и малое количество коллагеновых и эластических волокон.

Таблица 1 – Влияние мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на заживление линейной раны у белых крыс по данным тензиометрии (7 сут.)

Наименование группы животных, n	Прочность рубца, кг
Контроль (n=8)	0,410±0,030
Опытная 1 (n=10)	0,792±0,090*
Опытная 2 (n=9)	0,637±0,010*

Примечание: *– здесь и далее означает, что различия по сравнению с контролем значимы при $p \leq 0,05$, n – количество животных.

Таким образом, морфологическая картина регенерации раны при использовании мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, полученных с использованием NanoDeVee30 и фармакопейным способом, соотносится с параметрами тензиометрии и свидетельствует о стимулирующем действии использованных средств на заживление ран, ускорении репаративной регенерации по сравнению с данными в контроле. Мазь, полученная с использованием высокоэффективного гомогенизатора, проявляет некоторое преимущество, чем мазь, приготовленная по фармакопейной технологии.

Влияние мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на заживление плоскостной раны у белых крыс

В данной серии экспериментов изучали влияние 5% мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, полученных с использованием высокоэффективного гомогенизатора и фармакопейным способом, на заживление плоскостных ран у белых крыс. На 7, 14 и 21 сутки опыта у животных методом планиметрии определяли площади ран в мм². Крысам первой опытной группы, применяли мазь, полученную с использованием высокоэффективного гомогенизатора; животным второй опытной группы наносили мазь, полученную фармакопейным способом; а контрольной группе животных использовали мазевую основу. Данные планиметрии раневого дефекта приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на величину площади плоскостной раны у белых крыс

Сутки эксперимента, n	Площадь ран, мм ²		
	Контроль	Опытная 1	Опытная 2
7 (n=8)	329,0±2,83	245,0±2,30*	287,0±2,80*
14 (n=8)	187,0±1,40	95,8±1,20*	171,0±2,05
21 (n=8)	145,0±3,80	50,0±1,71*	95,0±1,97*

На фоне мягких форм с экстрактом пятилистника кустарникового значительно сокращаются площади ран. Скорость контракции ран в первой и второй опытных группах животных значимо выше, особенно, с 14 суток эксперимента, что характеризует процессы активной репаративной регенерации под действием мягких форм с экстрактом пятилистника кустарникового.

При гистологическом исследовании срезов тканей у крыс первой и второй опытных групп на 7 сутки опыта наблюдали многочисленные капилляры, характерным было обилие вновь образованных сосудов, ориентированных к направлению поверхности раны. Сосудистые петли были окружены многочисленными гистиоцитами – круглыми клетками с интенсивно окрашенным ядром; отмечается значительная инфильтрация раневого дефекта лейкоцитами, что характерно для ранней фазы раневого процесса. Обнаруживаются также фибробласты, макрофаги, тучные клетки; заметна активная эпителизация раны с краев, а также отчетливо заметна интенсивность митоза эпителиальных клеток. Дерма содержит активно формирующиеся коллагеновые волокна, а также аморфные вещества, что характеризует начало активной фазы регенерации ра-

невого дефекта. Данные гистологического исследования у животных первой и второй опытных групп были практически сопоставимы. В контрольной группе крыс данные характеризуются тем, что практически количество вновь образованных сосудов значимо на этот срок не отличалось от количества их в первой и второй опытных группах крыс, но число фибробластов и лейкоцитов было значительно меньше. На 14 сутки эксперимента в первой и второй опытных группах животных наблюдаются явления активной эпителизации раневого дефекта, увеличение количества фибробластов, коллагеновых волокон, инфильтративные процессы в раневой зоне были мало выражены. Тем не менее, срезы тканей из раневой зоны у крыс второй опытной группы характеризуются менее выраженным ангиогенезом, содержанием фибробластов, более выраженной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами. В глубоких слоях видны «созревающие» коллагеновые структуры и начало их ориентации относительно раневой поверхности. В контроле наблюдаются выраженный отек, полиморфноклеточные инфильтраты, выраженная воспалительная реакция. Отмечаются начальные признаки репаративных процессов – пролиферация фибробластов, находящихся на разной стадии дифференциации; заметны начало краевой эпителизации раневой зоны; фиброцитов не обнаружено. На 21 сутки эксперимента у крыс первой опытной группы раневая поверхность практически эпителизовалась, рубцовая ткань состоит из параллельных коллагеновых пучков, значительно уменьшено содержание в срезах тканей макрофагов, лейкоцитов; фибробласты в глубоких слоях имеют вытянутую форму и располагаются между коллагеновыми волокнами. В краевых зонах раневого дефекта наблюдается восстановление придаточных образований кожи – потовых желез, волосных фолликулов. Во второй опытной группе также отмечаются явления эпителизации раны, но сохраняется отек тканей, под эпителием заметны разрастания волокнистой рубцовой ткани различной степени зрелости с многочисленными фибробластами. У контрольной группы животных на этот срок характерны замедленные темпы регенераторных процессов: эпителиальный пласт состоит из 5-6 слоев, которые расположены неравномерно, наблюдается выраженная инфильтрация клеточными элементами; дерма содержит лишь формирующиеся коллагеновые волокна в зоне раневого дефекта. Не находили производных элементов кожи – потовых желез, волосных фолликулов. Морфологическими исследованиями установлено стимулирующее репаративную регенерацию действие мази с экстрактом пятилистника кустарникового при плоскостных ранах у белых крыс с более выраженной эффективностью мази с экстрактом, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeBee30. В частности, применение мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, характеризуется более ранним и выраженным неоангиогенезом, активной пролиферацией и

дифференцировкой клеток, высокой скоростью контракции раневого дефекта, практически полной эпителизацией ран к 21 суткам наблюдения в отличие от данных второй группы животных.

Таким образом, установлена выраженная активность репаративной регенерации у крыс на фоне применения мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора. В таблице 3 приведены данные по содержанию нуклеиновых кислот в грануляционно-фиброзной ткани из раневой зоны у животных на фоне применения мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на 14 сутки опыта. Из приведенных в этой таблице данных следует, что на фоне применения мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, стимулируется синтетическая активность клеток, судя по содержанию РНК, и возрастает клеточность в зоне раневого повреждения (ДНК), что характеризует активацию репаративной регенерации. Более выраженная синтетическая активность клеток в зоне раны при использовании мази с экстрактом, полученной с использованием гомогенизатора NanoDeVee 30, обусловлена, очевидно, относительно высокой биодоступностью действующих веществ. Ранее на повышение содержания нуклеиновых кислот с активацией регенерации тканей при применении экстрактов из лекарственных растений было замечено И.О. Убашевым (1998).

Таблица 3 – Влияние мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на содержание нуклеиновых кислот в гомогенате грануляционно-фиброзной ткани на 14 сутки эксперимента (мкг/г)

Группы животных	РНК, мкг/г	ДНК, мкг/г
Контроль (n=8)	0,675±0,010	0,612±0,010
Опытная 1(n=8)	0,901±0,010*	0,892±0,020*
Опытная 2(n=8)	0,701±0,020*	0,740±0,020*

Эффект стимуляции заживления ран при применении мазей с экстрактом пятилистника кустарникового у белых крыс наблюдали на фоне торможения свободнорадикальных процессов и повышения активности эндогенной антиоксидантной защиты организма. В таблице 4 представлены данные по влиянию испытуемых средств на содержание ТБК-активных продуктов, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов, а также активность каталазы, содержание восстановленного глутатиона в сыворотке крови, отражающих состояние антиоксидантной защиты организма.

Таблица 4 – Влияние мазей с экстрактом пятилистника кустарникового на содержание ТБК-активных продуктов, глутатиона и активность каталазы в сыворотке крови у крыс с плоскостной раной

Показатели, ед. измерения	Группы животных		
	Контроль	Опытная 1	Опытная 2
7-е сутки эксперимента			
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	11,60±0,10 (n=8)	7,76±0,15* (n=8)	8,02±0,37* (n=8)
Каталаза, кат/л	9,67±0,10 (n=8)	12,64±0,12* (n=8)	10,07±0,11 (n=8)
GSH, ммоль/л	1,18±0,05 (n=8)	2,76±0,08* (n=8)	2,08±0,12* (n=8)
14-е сутки эксперимента			
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	10,21±0,55 (n=8)	5,94±0,05* (n=8)	5,37±0,23* (n=8)
Каталаза, кат/л	10,00±0,11 (n=8)	15,01±0,34* (n=8)	11,94±0,17 (n=8)
GSH, ммоль/л	2,00±0,20 (n=8)	5,19±0,10* (n=8)	3,97±0,12* (n=8)
21-е сутки эксперимента			
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	7,79±0,05 (n=8)	2,99±0,12* (n=8)	4,69±0,23* (n=8)
Каталаза, кат/л	11,81±0,11 (n=8)	16,74±0,35* (n=8)	13,26±0,38* (n=8)
GSH, ммоль/л	3,77±0,56 (n=8)	7,46±0,10* (n=8)	5,98±0,15* (n=8)

Из приведенных в этой таблице данных следует, что применение мазей с экстрактом пятилистника кустарникового сопровождается при плоскостных ранах у крыс торможением интенсивности свободнорадикального окисления биомакромолекул и активацией эндогенной антиоксидантной защиты организма. Так, на фоне мази с экстрактом, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, содержание ТБК-активных продуктов снижается на 33,2% – 7 сутки опыта, на 35,6% – 14 сутки и на 61,7% – 21 сутки, а на фоне мази с экстрактом, полученной фармакопейным способом, также наблюдали снижение активности свободнорадикальных процессов, но в умеренной степени. Наряду с этим, при применении указанных средств активируется защитная

антиоксидантная реакция организма с повышением активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови. Причем, наблюдается более выраженная активность каталазы нейтрализующей H_2O_2 , а также повышение содержания глутатиона при применении мази, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора. Определенно, что именно равномерное распределение микрочастиц действующих веществ экстракта определяет относительно высокую биодоступность, выраженный местный и системный эффект со стимуляцией заживления раны.

Влияние мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученного с использованием высокоэффективного гомогенизатора, на заживление плоскостной раны у крыс с экспериментальным сахарным диабетом

Учитывая особенности течения раневого процесса при сахарном диабете и установленный наиболее выраженный стимулирующий эффект на заживление ран мази с экстрактом, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора NanoDeBee30, было решено оценить ее действие при плоскостных ранах у крыс с сахарным диабетом. Все животные после введения аллоксана и воспроизведения раневого повреждения были распределены на 3 группы: первая группа (опытная 1) крыс, которым применяли 5% мазь с экстрактом пятилистника кустарникового, полученную с использованием высокоэффективного гомогенизатора; второй группе (опытная 2) животных использовали линимент бальзамический (препарат сравнения); третьей (контроль) группе крыс применяли мазевую основу. В сроки через 7, 14 и 21 сутки от начала опытов проводили исследования по оценке ранозаживляющего действия мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, в сравнении с влиянием линимента бальзамического на течение раневого процесса у крыс с сахарным диабетом. Данные, полученные по определению уровня сахара в сыворотке крови у животных в контроле, приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Содержание сахара в сыворотке крови у крыс в контроле на фоне введения аллоксана моногидрата

Сроки наблюдений	Содержание сахара, ммоль/л
До введения аллоксана	3,8±0,74 (n=8)
7 сутки	12,3±1,40* (n=8)
14 сутки	8,4±0,62* (n=8)

Патоморфологические исследования поджелудочной железы на 7 и 14 сутки с момента введения аллоксана у крыс свидетельствовали о развитии дегенера-

тивных изменений в островках Лангерганса. В β -клетках наблюдаются явления вакуолизации цитоплазмы на фоне отека паренхимы органа, преобладают межклеточные волокнистые образования, вокруг островков наблюдается клеточная инфильтрация, наиболее выраженная на 7 сутки опыта. К 14 суткам эксперимента была снижена выраженность воспалительной реакции, в цитоплазме β -клеток встречаются конгломераты зернышек, границы клеток трудно различимы, увеличена масса волокнистых образований. Таким образом, введение крысам аллоксана характеризуется развитием сахарного диабета с гипергликемией и нарушением структуры поджелудочной железы.

Негативное влияние нарушений обмена веществ при сахарном диабете отражалось на течение раневого процесса у крыс. Заметное отсутствие на ранних стадиях уменьшения размеров ран у животных всех 3 групп животных было очевидным. В частности, на 7 сутки наблюдения в группе крыс, которым на раневую поверхность наносили мазь с экстрактом пятилистника кустарникового, полученную с использованием высокоэффективного гомогенизатора, исходные размеры не увеличивались, у второй опытной группы возросли на 2,5%, в контроле увеличились на 52%. На 14 сутки опыта у животных первой опытной группы площади ран сократились на 67,5%, во второй – 25,5%, в контроле – лишь на 19,2%. К 21 суткам эксперимента в первой опытной группе размеры раневого дефекта уменьшились на 77,9%, во второй – на 68,1%, в контроле – на 52,1%. Характерными были более медленные темпы заживления ран на фоне сахарного диабета (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние мази с экстрактом пятилистника кустарникового и линамента бальзамического на течение раневого процесса у белых крыс с сахарным диабетом

Сроки опыта	Площади ран, мм ²		
	Контроль	Опытная 1	Опытная 2
7 сутки	608,0 \pm 8,83 (n=9)	400,0 \pm 2,30* (n=8)	410,0 \pm 14,8* (n=9)
14 сутки	491,6 \pm 7,40 (n=8)	130,3 \pm 2,20* (n=8)	307,0 \pm 10,05* (n=8)
21 сутки	291,6 \pm 5,80 (n=8)	88,2 \pm 3,71* (n=8)	127,5 \pm 2,97* (n=9)

При морфологическом исследовании срезов раневого дефекта у крыс всех 3 групп на 7 сутки опыта отмечаются практически однотипные изменения, заключающиеся в появлении сосудов, обилии лейкоцитов в образцах, отсутствии фибробластов и фиброцитов и выраженного отека с тромбообразованием в мелких сосудах. На 14 сутки эксперимента в первой опытной группе крыс на

фоне мази с экстрактом пятилистника кустарникового обнаруживаются значительное количество вновь образованных сосудов, увеличенное содержание фибробластов, что свидетельствует о выраженной активности пролиферативных процессов в зоне раневого повреждения. У животных второй группы на этот срок опыта наблюдали явления ангиогенеза, наличие гистиоцитов, повышенное содержание лейкоцитов, в поле зрения иногда встречали фибробласты, а фиброциты не находили. В контроле обнаруживали небольшие скопления сосудов, гистиоцитов, отсутствовали в образцах фибробласты, что свидетельствует о торпидном течении воспалительного процесса на фоне глубоких биохимических нарушений при гипергликемии у животных. К 21 суткам наблюдения на фоне применения мази с экстрактом пятилистника кустарникового обнаруживали наиболее активную эпителизацию раневого дефекта; в поверхностных слоях преобладали гистиоциты и лейкоциты, в более глубоких – фибробласты, фиброциты. На фоне применения линимента бальзамического заметны были активация камбиальных клеток, дифференцировка гистиоцитов, наличие фибробластов, а также эпителизация раны с краев дефекта. В контрольной группе отмечали менее выраженные процессы регенерации с меньшим содержанием гистиоцитов, фиброцитов в образцах раневой зоны.

Интересными представляются данные по содержанию нуклеиновых кислот в гомогенате грануляционно-фиброзной ткани из зоны раневого дефекта на фоне применения мази с экстрактом пятилистника кустарникового и линимента бальзамического (Таблица 7). Из таблицы видно, что активация пролиферативных процессов под влиянием мази с экстрактом пятилистника кустарникового обусловлены повышенной синтетической активностью клеток, возросшей клеточностью в зоне дефекта у крыс с сахарным диабетом. Применение линимента бальзамического сопровождается менее выраженной активностью клеток, судя по содержанию РНК в гомогенате. Отличительной особенностью в ранозаживляющем действии мази с экстрактом пятилистника кустарникового в данном эксперименте является то, что, несмотря на гипергликемию с ранних сроков, наблюдаются явления активной репаративной регенерации.

Таблица 7 – Влияние мази с экстрактом пятилистника кустарникового на содержание нуклеиновых кислот у крыс с плоскостной раной на фоне сахарного диабета на 14 сутки (мкг/г)

Группы животных	РНК, мкг/г	ДНК, мкг/г
Контроль (n=8)	0,658±0,001	0,831±0,001
Опытная 1 (n=8)	0,892±0,003*	0,914±0,002*
Опытная 2(n=8)	0,681±0,002*	0,798±0,050

Указанные изменения обусловлены, отчасти, подавлением активности свободнорадикальных процессов у крыс с сахарным диабетом. Так, на 7 сутки опыта наблюдали высокие уровни содержания ТБК-активных продуктов у животных с менее выраженной активацией антиоксидантной защиты организма. Лишь с 14 суток отчетливо заметны преимущества мази с экстрактом пятилистика кустарникового, а затем линимента бальзамического, что связано с ослаблением интоксикации и началом активации пролиферации клеток в зоне раневого дефекта.

Таким образом, использование мази с экстрактом пятилистика кустарникового сопровождается форсированием заживления ран у животных с сахарным диабетом, превосходящим по некоторым показателям действие линимента бальзамического. В основе стимулирующего действия на заживление ран при сахарном диабете мази с экстрактом пятилистика кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, лежат способности активировать синтетическую функцию клеток на фоне снижения интенсивности свободнорадикальных процессов и активации антиоксидантной защиты организма благодаря содержанию в мази биологически активных веществ, прежде всего, фенольных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стимулирующее заживление ран действие мазей с экстрактом пятилистика кустарникового обусловлено, преимущественно, действием содержащихся в них веществ фенольной природы, способных ингибировать свободнорадикальное окисление биомакромолекул, оказывать антибактериальный эффект (Федосеева Г.М., 1998), стимулировать регенераторные процессы, ограничивать выраженность воспалительной реакции, поддерживать жидкостное состояние крови и другими свойствами. Доминирующие в указанном средстве фенольные соединения, а также витамины, полисахариды, макро- и микроэлементы обеспечивают выраженный ранозаживляющий эффект мази с экстрактом пятилистика кустарникового, включая стимуляцию заживления ран при сахарном диабете. Известно, что фенольные соединения выполняют защитную функцию, важнейшим элементом которой является антиоксидантный эффект (Барабой В.А., 1984; Куркин В.А., 2013; Aleeva G.N., 2009). Ограничивая интенсивность свободнорадикального окисления биомакромолекул при раневых процессах, а также стабилизируя тканевые антиоксиданты, они способствуют восстановлению функции и структуры тканей посредством активного размножения клеток (Миронова Г.Д., 2009). Полученные данные о стимулирующем репаративную регенерацию действии мази с экстрактом пятилистика кустарникового согласуются с результатами исследований Г.Л. Билич (1985), который ранее показал ускоренную под влиянием флавоноидсодержащих препаратов регенерацию

тканей. И.О. Убашевым (1998) доказана активация митоза клеток при применении растительных средств, содержащих фенольные соединения, витамины, макро- и микроэлементы, при раневых повреждениях кожи, заболеваниях органов пищеварения. Стимуляция регенерации при применении мази с экстрактом пятилистника кустарникового при раневых повреждениях кожи у белых крыс, включая активацию репаративной регенерации на фоне сахарного диабета, определено связана с содержанием фенольных соединений. Именно вещества фенольной природы ингибируют возросшую пероксидацию, ограничивают интоксикацию и обеспечивают ускоренное заживление ран (Куркин В.А, 2013; Collier M., 2003; Nagori B.P. 2011). Данные о выраженном ранозаживляющем действии полученных средств находят подтверждение в работах Е.Б. Бурлаковой (1970), И.О. Убашеева (1998), показавших зависимость заживления ран от интенсивности свободнорадикального окисления биомакромолекул. Более того, Е.Б. Бурлакова (1970) выдвинула гипотезу о том, что свободнорадикальное окисление является регулятором митоза клеток, с ее интенсивностью она связывает ограничение размножения клеток и замедление регенеративных процессов, а с торможением—ускорение репаративной регенерации. Полученные данные согласуются с этой точкой зрения. Наиболее выраженный ранозаживляющий эффект при применении мази с экстрактом пятилистника кустарникового, полученной с использованием высокоэффективного гомогенизатора, объясняется тем, что повышается биодоступность микрочастиц экстракта, близких к наночастицам, происходит равномерное распределение их в среде мазевой основы, обеспечивая непосредственное участие в регуляции окислительно-восстановительных процессов в зоне ран. О стимулирующем репаративную регенерацию эффекте при ранах на фоне использования микро- и наночастиц лекарственных препаратов отмечают Н.С. Пономарев и др. (2012), П.О. Бочков и др. (2016), О.А. Леганькова и др. (2016), Samad et al. (2012), F. Yang et al. (2013), Hong et al. (2014). Очевидно, что высокая дисперсность фенольных соединений способствует легкой отдаче электрона и протона, результатом чего является ингибирование радикальных реакций и, следовательно, стимуляция деления клеток, регенерации. Этим, вероятно, можно объяснить более выраженный эффект у группы животных, получавших мазь, полученную с использованием высокоэффективного гомогенизатора. При сахарном диабете у белых крыс гомогенизированная мазь, наряду с ингибированием свободнорадикальных процессов, обеспечивает, очевидно, нейтрализацию токсических агентов, активирует синтетическую функцию клеток и, тем самым, способствует стимуляции регенерации.

ВЫВОДЫ

1. Применение мазей с экстрактом пятилистника кустарникового, полученных фармакопейным способом и с использованием высокоэффективного гомогенизатора, в экспериментально-терапевтических дозах у крыс с раневыми повреждениями кожи характеризуется стимуляцией заживления ран, наиболее выраженного при использовании высокоомогенизированной мази.

2. Активация регенерации ран у крыс с сахарным диабетом на фоне применения гомогенизированной мази с экстрактом пятилистника кустарникового обусловлена нейтрализацией высокотоксичных перекисных продуктов, мобилизацией окислительно-восстановительных процессов в зоне повреждения.

3. Ранозаживляющее действие высокоомогенизированной мази по некоторым показателям превосходит эффект линимента бальзамического при ранах у крыс с сахарным диабетом.

4. В основе ранозаживляющего действия мазей с экстрактом пятилистника кустарникового лежат механизмы, ингибирующие свободнорадикальное окисление биомакромолекул, активирующие антиоксидантную защиту, повышающие на этом фоне синтетическую активность клеток и ускоряющие эпителизацию ран.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Garmaev, B-T.N. Comparative study of wound-healing effect of preparations from *Pentaphylloides fruticosus* / B-T.N. Garmaev, M.I. Balkhaev, I.G. Nikolaeva // Traditional medicine: ways of integration with of modern health care – Proceeding of the VI International scientific conference. - Ulan-Ude, 2013.– P. 73-74.

2. Гармаев, Б-Ц.Н. Сравнительная эффективность препаратов пятилистника кустарникового / Б-Ц.Н. Гармаев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева // Материалы IV научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. – Иркутск, 2014. – С. 51-56.

3. Гармаев, Б-Ц.Н. Ранозаживляющее средство нового поколения на основе пятилистника кустарникового *Pentaphylloides fruticosus* (L) O. Schwarz / Б-Ц.Н. Гармаев, В.Е. Хитрихеев, М.И. Бальхаев // Материалы III Международной научно-практической конференции «Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности». - Улан-Удэ, 2014. – С. 228-230.

4. Гармаев, Б-Ц.Н. Влияние мягкой формы пятилистника кустарникового на заживление кожно-мышечных ран в эксперименте / Б-Ц.Н. Гармаев, В.Е. Хитрихеев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева, Ю.В. Тамполеев, Л.В. Хибхенов //

Материалы II-й Международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. Опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных». – Кызыл, 2015. – С. 184-186.

5. Garmaev, B-T.N. Antioxidant effect of *Pentaphylloides fruticosus* liniment in the treatment of rats with experimental diabetes mellitus / B-T.N. Garmaev, M.I. Balkhaev, A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva, V.E. Khitrikheev, // Proceedings of the Seventh International Symposium on Mongolian Medicine and Natural Medicine Inner Mongolia (Tongliao) First Mongolian Medicine Industry Expo. – Tongliao, 2015.– P. 323-325.

6. Гармаев, Б-Ц.Н. Ранозаживляющее действие линимента пятилистника кустарникового на фоне сахарного диабета / Б-Ц.Н. Гармаев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева // Материалы объединенного конгресса: Первый конгресс по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС и Третий российский конгресс по комплементарной медицине. – М., 2015. – С. – 630.

7. Гармаев, Б-Ц.Н. Контракция ран под влиянием линимента пятилистника кустарникового у белых крыс на фоне экспериментального сахарного диабета / Б-Ц.Н. Гармаев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева // Материалы объединенного конгресса: Первый конгресс по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС и Третий российский конгресс по комплементарной медицине. – М., 2015. – С. 631-632.

8. Хитрихеев, В.Е. Влияние линимента пятилистника кустарникового на перекисное окисление липидов при раневых повреждениях кожи на фоне экспериментального сахарного диабета / В.Е. Хитрихеев, Б-Ц.Н. Гармаев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – №5. – С.125-128.

9. Хитрихеев, В.Е. Влияние мягких готовых форм, полученных на основе *Pentaphylloides fruticosus* (L) O. Schwarz, на течение раневого процесса / В.Е. Хитрихеев, Б-Ц.Н. Гармаев, М.И. Бальхаев, Л.В. Хибхенов, С.П. Ханхасыков, И.Г. Николаева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – №5. – С.129-132.

10. Хитрихеев, В.Е. Линимент пятилистника кустарникового при ранах на фоне сахарного диабета / В.Е. Хитрихеев, Б-Ц.Н. Гармаев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25119>.

11. Гармаев, Б-Ц.Н. Мягкие формы *Pentaphylloides fruticosus* L. при раневом повреждении у белых крыс / Б-Ц.Н. Гармаев, В.Е.Хитрихеев, М.И. Бальхаев, И.Г. Николаева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25113>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РНК – рибонуклеиновая кислота; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
GSH – восстановленный глутатион; ТБК – тиобарбитуровая кислота; ПОЛ –
перекисное окисление липидов.