

УДК 577.152; 612.115

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗИ МОРИКРОЛ

Г. Н. Руденская^{1*}, Л. В. Лютова², М. А. Карабасова², Г. В. Андреев², В. А. Исаев³,
А. В. Брусов⁴, Е. И. Баднина⁴, А. Е. Резникова⁵, Л. В. Агеева⁵

¹кафедра химии природных соединений химического факультета, ²лаборатория фибринолиза биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Воробьевы горы, Москва 119899, Россия, e-mail: gnruden@genebee.msu.su); ³НПП ТРИНИТА, ⁴ЦНИИ стоматологии, ⁵ЦНИИС, ⁶Московский центр детской челюстно-лицевой хирургии)

Мазь Морикрол представляет собой эмульсию, которая содержит эйконол (полиненасыщенные жирные кислоты омега-3), комплекс протеиназ с коллагенолитическим действием и ланолин. Действие Морикрола на здоровую кожу и гнойные раны у крыс было изучено с помощью гематологических методов. Клинические исследования показали положительный эффект применения Морикрола при лечении гнойных ран, ожогов, посттравматических и послеоперационных рубцов.

Фирмой «Тринита» совместно с химическим и биологическим факультетами МГУ был разработан и изучен препарат, представляющий собой комплекс протеаз из гепатопанкреаса камчатского краба, названный Морикразом. Было показано, что Морикраз содержит эндопротеиназы (коллагеназу [1], трипсин [2], металлопротеиназу [3]) и экзопептидазы (карбоксипептидазу [4], аминопептидазу [5]), эффективно гидролизующие различные белки и пептиды. Препарат обладает заметной фибринолитической, тромболитической и коллагеназной активностью [3, 4, 6]. Изучение в эксперименте *in vivo* свойств Морикразы показало, что препарат оказывал лечебное действие на гнойные раны у крыс [7, 8]. Помимо этого *in vitro* было показано, что коллагенолитическая активность Морикразы проявляется в растворении рубцово-измененной ткани, гидролизе токсичных белков и пептидов, образующихся при некрозах [9].

Способ применения коллагенолитического препарата в виде раствора не может быть предложен для клинических испытаний, так как при нанесении ферментного раствора у пациентов возникают сильная боль и жжение. Поэтому мы использовали Морикразу в составе мази «Морикрол». В качестве мазевой основы использовали выделенный из тушек морских холодноводных рыб препарат «Эйконол», представляющий собой комплекс полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства омега-3, (эйкозапентаеновая, докозогексаеновая) и витаминов А, Е, F и D. [10]. Эти биологически активные компоненты оказывают значительное воздействие на обмен веществ, особенно на липидный обмен, гемокоагуляцию, а также на структуру и функцию биологических мембран.

Целью данной работы было изучение лечебного действия мази «Морикрол» на поврежденную кожу.

Методы и материалы

Изучение влияния мази Морикрол на систему гемостаза. Опыты проводили на 20 интактных нелинейных белых крысах-самцах весом 180–200 г. Мазь наносили ежедневно на два выстриженных участка кожи спины и исследовали состояние свертывающей и фибринолитической систем крови.

Кровь брали из яремной вены с 3,8%-м цитратом натрия в соотношении 9:1. Плазму отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 2000 об/мин. Активность системы свертывания крови определяли по следующим показателям (табл. 1): концентрации фибриногена, времени рекальцификации, тромбоэластограмме, где τ – время реакции, соответствующее первой фазе свертывания, т.е. тромбино- и тромбопластино-образованию, K – отрезок времени от конца τ до расхождения кривой в 20 мм. Это время образования сгустка, появление первых фибриновых нитей, Ma – максимальная амплитуда [11].

Состояние системы фибринолиза у животных определяли по следующим параметрам: времени лизиса сгустка эуглобулиновой фракции, фибринолитической активности на фибриновых пластинках, плазмину, активатору плазминогена, антиактиватору.

Изучение раздражающего и аллергогенного действия мази. Десяти добровольцам (7 женщин и 3 мужчин) Морикрол наносили на поверхность руки или ноги (однократно, на ночь) и втирали в течение 1,5–2 мес.

Для лечения ожогов и гнойных ран Морикрол наносили на пораженный участок один раз на ночь под марлевую повязку. На послеоперационные швы через 2 дня после операции накладывали марлевые повязки, которые пропитывали Морикролом 4–5 раз в сутки и снимали через 6–7 дней. Для консервативного лечения рубцовой тка-

* Адресат для переписки.

ни мазь наносили на пораженный участок под марлевую повязку один раз в день. Продолжительность аппликации составляла от 1 до 3 мес. В случаях трансплантации свободной кожи лечение проводили с помощью давящих повязок, пропитанных Морикролом, который добавляли 4–5 раз в сутки ежедневно до снятия повязки.

В работе использовали: бычий фибриноген и бычий тромбин (Каунасское предприятие по производству бактериальных препаратов, Литва), активатор плазминогена из сердца свиньи (получен в лаборатории ферментативного фибринолиза, биологический факультет МГУ, Россия).

Результаты и обсуждение

Изучение влияния аппликации мази Морикрол на кожные покровы и состояние систем гемостаза и фибринолиза. Мазь Морикрол наносили на два выстриженных участка кожи спины крыс ежедневно в течение 20 дней. Состояние кожного покрова за весь период наблюдения было хорошим. В первые минуты после нанесения мази наблюдали легкое покраснение, которое быстро исчезало. Никакого раздражающего и аллергического действия, как местного, так и общего, мазь Морикрол не оказывала. Волосной покров на выстриженном участке кожи восстанавливался быстро и ровно.

Поскольку Морикраза, входящая в состав мази Морикрол, представляет собой комплекс протеолитических

ферментов, которые при нанесении на кожу могут всасываться в кровь, возникла необходимость изучения состояния свертывающей и фибринолитической активности систем крови у животных, которым апплицировали Морикрол. Ранее было показано *in vitro* и *in vivo*, что Морикраза в целом и отдельные ее фракции обладают высокой удельной фибринолитической и активаторной активностью [9]. В этой серии экспериментов кровь брали перед лечением Морикролом и через 20 дней после его применения. Данные, характеризующие состояние свертывающей и фибринолитической систем крови, представлены в табл. 1.

Как видно из результатов анализа, длительное наружное применение мази Морикрол не меняет показатели фибринолитической системы крови, но оказывает гипокоагуляционное действие.

Изучение действия Морикрола на здоровую и трофически измененную кожу. Десяти добровольцам (7 женщин и 3 мужчин) наносили Морикрол на отдельные участки здоровой кожи. Никаких аллергизирующих и побочных эффектов не отмечено, мазь хорошо впитывалась. Пятнадцать пациентов имели гнойно-трофические язвы на ногах, у семи из них язвы были инфицированные. Уже через 7–10 дней после применения мази наблюдалось удаление некротической ткани, образование красной грануляционной ткани и начальная стадия реэпитализации. Полное заживление раны наступало через 2 мес.

Применение Морикрола для лечения ран лица и слизистой полости рта у детей. Клинические исследования проводили в госпитале Св. Владимира в отделении детской челюстно-лицевой хирургии (61 пациент). Мазь применяли для лечения больных с длительно незаживающими кожными ранами, а также после свободной и донорской пересадки кожи. Применение мази способствовало гладкому течению послеоперационного периода и приживлению трансплантатов у всех больных. При использовании Морикрола отмечали сокращение сроков эпителизации обширных ран слизистой полости рта и отсутствие грубых деформирующих рубцов при заживлении. Использование его при гнойных ранах приводило к более быстрой очистке раны и снижению рубцевания. У детей с неосложненным послеоперационным периодом применение мази в течение 2–7 сут препятствовало образованию корочек, способствовало ускорению снятия отека. Заживление происходило на 5–6-е сут. При обширных ссадинах лица, а также в случае больших донорских поверхностей Морикрол приводил к быстрой эпителизации без образования грубых рубцов. Аллергическая реакция на препарат наблюдалась только у 3 пациентов.

Изучение влияния Морикрола на рубцово-измененную ткань. Морикрол применяли для лечения детей с келоидными рубцами в комплексе с противорубцовой терапией, что приводило к более быстрому размягчению и последующему рубцеванию. Использование мази снимало у больных

Т а б л и ц а 1

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у интактных крыс после наружного применения Морикрола (смазывание участков кожи)

Показатели	До смазывания (n = 10) M±m	Через 20 дней после смазывания (n = 10) M±m P
свертывание		
Фибриноген, мг/дл	467,1±30,4	489,4±25,9 > 0,5
Время рекальцификации, с	58,3±3,0	105,7±4,3 < 0,001
Тромбоэластограмма	2,2±0,2	5,3±1,0 < 0,01
К	3,2±0,2	8,6±2,2 < 0,02
Ма	3,6±1,5	3,5±1,4 > 0,5
фибринолиз		
Время лизиса сгустков эуглобулинов, мин	67,1±13,3	82,3±11,9 > 0,5
Фибринолитическая активность на стандартных фибриновых пластинках, мм ²	124,8±18,3	106,5±13,1 > 0,5
Активатор плазминогена, мм ²	120±11,1	79,6±9,2 > 0,1
Плазмин, мм ²	14,9±3,9	26,9±5,3 > 0,1
Антиактиватор, %	93,9±3,09	94,9±1,8 > 0,5

Т а б л и ц а 2

Действие Морикрола на рубцовую ткань

Рубцовая ткань	Общее количество пациентов	Заметный эффект	Частичное улучшение	Нет эффекта
Келоидные рубцы				
посттравматические	27	20	4	3
послеоперационные	27	18	7	2
атрофические	15	8	7	–

такие неприятные ощущения, как зуд, жжение, боль. Наблюдался также более стойкий и длительный увлажняющий эффект.

В табл. 2 приведены результаты применения Морикрола для лечения взрослых при различных косметических операциях в ЦНИИ стоматологии МЗ РФ. Осложнений общего характера ни у одного больного не отмечалось. Мазь не вызывала никаких побочных явлений и способствовала улучшению состояния рубцовой ткани. Все пациенты отмечали уменьшение зуда, красноты и чувства стягивания. У 46 пациентов из I группы отмечалось значительное улучшение кожного покрова в области рубца. Это проявлялось в виде побледнения рубца, уменьшения ощущения стягивания в пораженной области, некоторого уплощения рубцового тяжа. При пальпации отмечалось смягчение рубца и снижение тургора кожного покрова в его области. У 18 пациентов из II группы наблюдалось лишь частичное улучшение – исчезли зуд и краснота, но размягчения ткани не наступало. Отсутствие ожидаемого

эффекта от применения Морикрола констатировали у 5 пациентов с застарелыми келоидными послеожоговыми рубцами. Возможно, при более длительном применении Морикрола результат был бы лучше.

Таким образом, показано, что Морикрол не вызывает побочных действий; при нанесении на область кожи, пораженную келоидными рубцами, Морикрол способствует снятию зуда, красноты, вызывает некоторое уплощение и размягчение рубцовой ткани, что улучшает функцию близлежащих мышц.

Вероятно, этот эффект достигается благодаря совместному действию на кожные покровы полиненасыщенных жирных кислот семейства Омега-3, которые проникают в мембраны клеток кожи, улучшая их структуру, а также благодаря коллагенолитическим свойствам Морикразы. Это особенно важно в тех случаях, когда рубцы локализуются на лице. Применение мази Морикрол открывает новые возможности в консервативном лечении келоидных рубцов различной этиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руденская Г.Н., Исаев В.А., Степанов В.М. и др. // Биохимия. 1996. **61**. С. 1119.
2. Руденская Г.Н., Исаев В.А., Калебина Т.С., Степанов В.М. и др. // Биоорган. хим. 1998. **24**. С. 112.
3. Rudenskaya G.N., Isaev V.A., Shmoylov A.M. // Apply Biochem. Biothech. (АВАВ). 2000. **84** (in press).
4. Руденская Г.Н., Купенко О.Г., Исаев В.А. и др. // Биоорган. хим. 1995. **21**. С. 249.
5. Руденская Г.Н., Шмойлов А.М., Исаев В.А. и др. // Биохимия. 2000. **65**. С. 23.
6. Исаев В.А., Карабасова М.А., Лютова Л.В. и др. // Вопр. мед. хим. 1994. **40**. С. 43.
7. Андреев Г.В., Лютова Л.В., Карабасова М.А. и др. // Вопр. мед. хим. 1994. **40**. С. 46.
8. Исаев В.А., Карабасова М.А., Лютова Л.В., Руденская Г.Н. и др. Способ лечения трофических язв. Патент РФ № 2057534.
9. Лютова Л.В., Карабасова М.А., Андреев Г.В., Руденская Г.Н. и др. // Вопр. мед. хим. 1998. **44**. С. 292.
10. Ашмарин И.П., Исаев В.А., Самсонов М.А. Физиологические аспекты применения Эйконола и других содержащих ПНЖК-3 продуктов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Методические рекомендации МГУ, биологический факультет. 1999. С. 21.
11. Методы исследования фибринолитической системы крови / Под ред. Г.В. Андреев М., 1981.
12. Astrup T., Mullerz S. // Arch. Biochem. Biophys. 1952. **40**. P. 345.

Поступила в редакцию 20.06.00