

УДК 615.454.1/546-123

## Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода

**А.В. Казарян, И.С. Акопян, А.В. Топчян, А.С. Оганесян**

*Кафедра технологии лекарств ЕГМУ им. М. Гераци  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2  
«Арменикум+» ЗАО  
0001, Ереван, ул. Налбандяна, 37*

*Ключевые слова:* комплексы йода, наружное применение, Арменикум

Сравнительно недавно было доказано, что применение комплексов йода с различными веществами позволяет использовать его для длительного наружного применения [3,4]. При этом было отмечено уменьшение токсичности и побочных эффектов йода, сопровождающихся повышением выраженности его местного антибактериального эффекта [2,5].

В последние годы большую популярность во всем мире завоевал препарат *Hyiodine*<sup>®</sup>, который начиная с 2004 г. производится фирмой «Contiprog C, Dolni Dobrouc» (Чешская республика) и представляет собой комплекс натриевой соли гиалуроновой кислоты, йодида калия и йода. В течение 2005-2009 гг. многочисленными исследованиями было доказано, что применение препарата значительно улучшает процессы заживления инфицированных ран, ускоряет процессы их гранулирования и эпителизации [5,7-10]. В настоящее время препарат *Hyiodine* рекомендован для использования в странах Европейского союза [8].

Один из активных компонентов препарата – гиалуроновая кислота, являясь несulfатным гликозаминогликановым комплексом, создает гидрофильную среду, контролирует удержание воды, ионную и молекулярную диффузию, формирует трехмерно-измерительную структуру и играет важную роль в процессе регенерации тканей. Гидрированная гиалуроновая кислота содержит приблизительно в 1000 раз больше воды, чем полимерные сахараиды [6]. Это создает среду, подходящую для восстановления поврежденных тканей, обеспечивает защиту клеток и молекул внеклеточного матрикса, который может иметь благотворное влияние на заживление ран [11,12].

Препарат, аналогичный по фармакологическим свойствам

Huiodine, создан в «Арменикум+» ЗАО. Арменикум, паста для наружного применения, содержит комплекс йода с декстринами и, согласно предварительным испытаниям, ускоряет процессы заживления ран, вызванных ожогами.

Выбор полисахаридов в качестве коллоидного компонента не случаен, так как известна противовирусная активность и иммуностимулирующая некоторых природных полисахаридов [3,4]. Применение водорастворимых полимеров вместе с полисахаридами позволяет контролировать освобождение действующего начала, обеспечивает целевой транспорт лекарства в организме и удлиняет срок его действия [4].

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ антибактериального действия пасты Арменикум и Huiodine на основе анализа экспериментальных и литературных данных.

### Материал и методы

Первичный посев материала производился на плотные питательные среды в чашках Петри. Забор материала производили одноразовыми стерильными тампонами (BBL™ CultureSwab™ Collection & Transport System) и штрихами наносили на поверхность агара. Материал инкубировали при 37° С в течение 18-24 часов. Полученные колонии пересевали на соответствующие питательные среды для идентификации микроорганизмов.

Для микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* использовали агар Эндо, для семейства *Staphylococcus* – желточно-солевой агар, а для грибов – среду Сабуро. Фунгицидное действие пасты Арменикум, мазей клотримазол и бетадин (контрольные препараты) изучалось на 3 группах грибов: кератомикозы *Nocardia*, кандидозы *Candida albicans*, глубокие микозы *Sporothrix schenckii* и *Histoplasma capsulatum*.

### Результаты и обсуждение

Результаты бактериологического исследования показали, что паста в разведении 1000 мкг/мл оказывает полное фунгистатическое и фунгицидное действие на *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii* и *Histoplasma capsulatum*, а по отношению к грибкам *Nocardia* проявляет только фунгистатическое действие в разведении 100 мкг/мл.

Выраженный антибактериальный эффект пасты был зарегистрирован по отношению ко всем видам микрофлоры, характерной для ожоговой раны. Изучение пасты Арменикум показало выраженный антибактериальный эффект по отношению ко всем видам микрофлоры, характерным для ожоговой раны, сравнимый с контролем, а по

отношению к *Staphylococcus aureus* – препарат проявлял наиболее высокую эффективность. Исключение составила *E. coli* – исследуемый препарат оказался менее эффективным по сравнению с контрольным препаратом.

Кроме того, важным положительным результатом следует считать меньший процент комбинированной флоры, высеваемой из раны, в экспериментальных группах по сравнению с контрольной группой (табл.).

Таблица

Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов  
Арменикум, паста для наружного применения, и Hyiodine

Объект	Арменикум	Hyiodine
<i>Coliform mixture</i>	не исследован	эффективен
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	эффективен	эффективен
<i>Escherichia coli</i>	слабо эффективен	эффективен
<i>Candida albicans</i>	эффективен	эффективен
<i>Staphylococcus aureus</i>	эффективен	эффективен
<i>Klebsiella</i>	эффективен	не исследован
<i>Sporothrix schenckii</i>	эффективен	не исследован
<i>Proteus mirabilis</i>	эффективен	не исследован
<i>Histoplasma capsulatum</i>	эффективен	не исследован

Результаты бактериологического исследования Hyiodine, проведенные в 2005-2008 гг., показали, что препарат эффективен по отношению к *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* (табл.) [7-10].

Сравнивая имеющиеся данные можно отметить, что паста Арменикум, как и Hyiodine, эффективен по отношению к *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, то есть практически ко всем видам микрофлоры, характерным для ожоговой и/или инфицированной раны. Последнее позволяет предположить, что использование пасты Арменикум в условиях клиники или полевых условиях может быть, по-видимому, столь же эффективно, как и применение Hyiodine.

Как известно из литературы, Hyiodine производится в виде жидкой лекарственной формы с определенной вязкостью во флаконах, и с помощью специальной насадки препарат можно распространять непо-

средственно на стерильную марлю, которая накладывается на рану и обматывается несколькими слоями сухой марли. Такая повязка меняется каждые 24 часа. Результаты клинических испытаний показали, что после нанесения *Nyiodine* раны вылечивались с формированием гранулированной ткани через  $11 \pm 3,2$  суток. У 40% пациентов наблюдали полное заживление ран без хирургического вмешательства. Полный курс лечения, в зависимости от степени инфицированности раны, составлял от 10 до 240 суток, при полном отсутствии осложнений или побочных эффектов [5,7-10].

В отличие от *Nyiodine*, новая лекарственная форма *Арменикума* представляет собой пасту, которая удобна для употребления, хранения и транспортировки. Предварительные испытания острой токсичности и местного раздражающего действия на животных показали, что паста при однократных и многократных аппликациях не приводит к гибели мышей и крыс, не оказывает токсического действия, не влияет на массу тела животных и не вызывает выраженных патологических изменений внутренних органов. Максимально переносимые дозы пасты для мышей и крыс превышают 20 г/кг. Однократные и повторные аппликации пасты в максимально возможных количествах не сопровождаются раздражающим действием на кожу крыс и кроликов.

Фармакокинетика йодид аниона у крыс с ожогами III степени после нанесения пасты *Арменикум* характеризуется медленным всасыванием в системный кровоток. Максимальная концентрация йодид аниона в сыворотке достигается в интервале 6-8 часов. Установлено, что у животных с ожогами йодид анион, вследствие его медленного всасывания в кровь, медленно элиминирует из организма с относительно низкой скоростью. Период полувыведения йодид аниона составляет  $10,21 \pm 1,931$  часа, а среднее время удержания в организме  $17,9 \pm 3,1$  часа [1].

Целостный состав пасты *Арменикум* обеспечивает сохранение комплекса йод – декстрин на поверхности раны длительное время, тем самым способствуя проявлению его потенциальной антибактериальной активности при лечении инфицированных ран и ожогов.

Таким образом, можно заключить, что препарат *Арменикум*, паста для наружного применения, может быть рекомендован для широко-масштабных испытаний в клинике и полевых условиях для лечения инфицированных ран различной этиологии.

*Поступила 20.05.10*

## **Յոդի կոմպլեքսներ պարունակող արտաքին օգտագործման դեղամիջոցների հակամանրէային ազդեցության համեմատական վերլուծությունը**

**Ա.Վ. Ղազարյան, Ի.Ս. Հակոբյան, Հ.Վ. Թոփչյան,  
Ա.Ս. Հովհաննիսյան**

Կատարվել է «Արմենիկում, արտաքին օգտագործման մածուկ» և «Hyiodine» դեղամիջոցների հակամանրէային ազդեցության համեմատական վերլուծություն փորձարարական և գրականության տվյալների հիման վրա: Համեմատելով առկա տվյալները՝ կարելի է նշել, որ «Արմենիկում» մածուկը, ինչպես և «Hyiodine»-ը, արդյունավետ է *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*-ի նկատմամբ, այսինքն, գործնականորեն բոլոր մանրէների նկատմամբ, որոնք բնորոշ են այրվածքային և/կամ ինֆեկցված վերքերի համար: Վերջինը թույլ է տալիս ենթադրել, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառումը կլինիկական կամ դաշտային պայմաններում կարող է լինել նույնքան արդյունավետ, ինչպես «Hyiodine»-ի օգտագործումը:

Ի տարբերություն «Hyiodine»-ի, որը հեղուկ դեղաձև է, «Արմենիկում»-ի նոր դեղաձևն իրենից ներկայացնում է մածուկ, որը հարմար է պահպանման և փոխադրման համար: «Արմենիկում» մածուկի բաղադրությունն ապահովում է յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի երկարատև պահպանումը վերքային մակերևույթի վրա՝ այդպիսով նպաստելով նրա պոտենցիալ հակամանրէային ակտիվության դրսևորմանը այրվածքային և ինֆեկցված վերքերի բուժման մեջ:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ «Արմենիկում, արտաքին օգտագործման մածուկ» դեղամիջոցը կարող է խորհուրդ տրվել կլինիկայում և դաշտային պայմաններում լայնածավալ փորձարկումների համար՝ ինֆեկցված վերքերի բուժման նպատակով:

### **Comparative analysis of antibacterial action of preparations for external use containing complexes of iodine**

**A.V. Ghazaryan, I.S. Hakobyan, H.V. Topchyan, A.S.Hovhannisyanyan**

Comparative analysis of antibacterial action of preparations "Armenicum paste for external use" and "Hyiodine" was implemented on the basis of analysis of experimental and literary data. Comparing available data, we can state that Armenicum paste as Hyiodine is effective with respect to *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, i.e., actually to all types of microflora characteristic to burns and/or infected wounds. Thus we suppose that the use of Armenicum paste in clinical or field conditions, evidently, can be as effective as the use of Hyiodine.

In contrast to Hyiodine, that is liquid, the new drug form of Armenicum is paste which is convenient for storage and transportation. The composition of Armenicum paste provides long time preservation of iodine-dextrin complex on the wound surface, thereby promoting the expression of its potential antibacterial activity in treatment of burns and infected wounds.

It can be concluded that preparation "Armenicum paste for external use" can be recommended for wide range trials in clinics and field conditions for treatment of infected wounds.

## Литература

1. *Абрамян А. Г., Мурадян Р.Е., Казарян А.В., Оганесян А.С.* Фармакокинетика препарата Арменикум паста у крыс. Вестник МАНЭБ, 2010, т. 15, вып. 1, с. 123-127.
2. *Мохнач В.О.* Теоретические основы биологического действия галлоидных соединений. Л., 1968.
3. *Мохнач В.О.* Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства, М., 1962.
4. *Мохнач И.В.* Йодвысокополимеры и биологические возможности организма. Л., 1979.
5. *Cap R., Hose F., Horyna P., Mala E., Horackova J., Plodr M., Sobotka L.* Effect of Hyaluronate-iodine-Complex in Skin Grafting of Chronic Infected Wounds, EWMA, May 14 – 16, 2008, Lisbon, Portugal.
6. *Chen W.Y., Abatangelo G.* Function of hyaluronan in wound repair. Wound Repair. Regen., 1999, 7, p. 79-89.
7. *Frankova J., Kubala L., Velebny V., Ciz M., Lojek A.* The effect of hyaluronan combined with KI<sub>2</sub> complex (Hyodine wound dressing) on keratinocytes and immune cells. J. Mater. Sci.:Mater. Med., 2006, 17, p. 891-898.
8. Hyaluronate-Iodine Complex : A New Method in Complicated Cardiac Surgical Wound Treatment. 3rd Annual Academic Surgical Congress, February 12-15, 2008, California, USA.
9. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Slemrova M., Zadak Z.* The treatment of complete sternal dehiscence with a combination of sodium hyaluronate and an iodine complex. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism, biological activities. therapeutic applications. Edgewater(NJ): Matrix Biology Institute; 2005, p. 843-845.
10. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Coufalova V., Zadak Z.* Sodium hyaluronate with an iodine complex in the treatment of different wounds. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism, biological activities, therapeutic applications. Edgewater(NJ): Matrix Biology Institute; 2005, p. 847-849.
11. *Vazquez J.R., Short B., Findlow A.H., Nixon B.P., Boulton A.J., Armstrong D.C.* Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wound. Diab. Res. Clin. Pract., 2003, 59, p. 123-127.
12. *Weigel P.H., Fuller G.M., LeBoowuf R.D.* A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. J. Theor. Biol., 1986, 119, p. 219-234.