



Б.Т. Глухенький¹, В.И. Степаненко²,
Т.С. Коновалова², Р.Л. Степаненко²,
И.Н. Юркова³, В.И. Рябушко⁴,
Ю.С. Бугаева³, Н.А. Пархоменко⁵

¹ Институт медицины труда АМН Украины, Киев

² Киевский национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

³ Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского МОН Украины, Симферополь

⁴ Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского НАН Украины, Севастополь

⁵ Государственный научно-контрольный институт биотехнологий и штаммов микроорганизмов, Киев

Опыт клинического применения нового препарата «Аргодерм» (гель), содержащего наночастицы серебра, в комплексном лечении при некоторых кожных заболеваниях и уретритах

Ключевые слова

Дерматозы, уретриты, местное лечение, антибактериальное и антимикотическое действие, препарат «Аргодерм» (гель) с содержанием наночастиц серебра.

Препараты серебра имеют давнюю историю применения в дерматовенерологии как средства местного антибактериального действия. Так, до настоящего времени растворы нитрата серебра, или серебра азотнокислого, в виде примочек и в составе мази Микулоча используют при экзематозных поражениях кожи, трофических язвах, а также для инстилляций в мочеиспускательный канал при гонорейных и негонорейных уретритах. Следует отметить, что после появления различных антибиотиков и их широкого внедрения в медицинскую практику интерес к препаратам серебра значительно снизился. Однако в последние десятилетия в связи с увеличением количества штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, снова возрос интерес к разработке новых препаратов серебра, оказывающих местное антибактериальное и фунгицидное действие при различных инфекционных заболеваниях кожи.

Препараты серебра имеют широкий антибактериальный и антимикотический спектр действия [6, 8]. Наиболее эффективны препараты, содержащие коллоидные (наноразмерные) частицы металла. Они обладают более выраженным

бактерицидным действием, нежели ионное серебро [1]. Значительная часть ионного серебра при попадании в пищеварительный канал образует нерастворимые соли, выпадает в осадок и теряет свою биологическую активность. Переход от ионной формы серебра к его металлическим нанокластерам позволяет снизить токсическое действие на клеточные структуры организма при сохранении достаточно высокой антимикробной активности в отношении патогенной микрофлоры [5]. В сравнении с ионным серебром структурированное серебро, медленно растворяясь в биологических жидкостях, оказывает пролонгированное действие, не вызывая раздражения.

Коллоидные системы, содержащие наночастицы серебра, оказывают антибактериальное действие на стафилококки, энтерококки, синегнойную и кишечную палочки, сальмонеллу, а также на некоторые другие патогенные микроорганизмы [2]. Существенный интерес у клиницистов вызывает фунгицидное действие структурированного серебра в отношении возбудителей грибковых поражений кожи и видимых слизистых оболочек [2, 4, 7].

Синтез наноразмерных частиц серебра осуществляется путем химического восстановления, термолитиза и фотолитиза, а также радиационной химии, с использованием различных наностабилизирующих материалов, в основном синтетического происхождения: твердых матриц, водно-органических эмульсий, растворов макромолекул.

Главными недостатками существующих композиций на основе наносеребра является низкая агрегативная стойкость, полидисперсность и окисление наночастиц серебра при длительном хранении. Наиболее перспективным в синтезе наночастиц серебра является применение в качестве восстановителей-стабилизаторов доступных природных полимеров-полисахаридов морских водорослей с широким спектром биологической активности. Разработан способ получения нанобиокомпозитов серебра, в котором в качестве восстановителя и стабилизатора наночастиц применяется натрия альгинат (биополимер морского происхождения) определенного молекулярного веса [7].

Нанобиокомпозиты серебра, полученные на основе альгинатов, обладают синергизмом свойств стабилизирующей природной полисахаридной матрицы и наночастиц серебра, что может найти применение в качестве наноразмерных универсальных антимикробных препаратов. Использование в качестве биоактивной полисахаридной оболочки макромолекулы натрия альгината, участвующей в процессах рецепторного эндоцитоза, позволяет реализовать новые подходы в терапии металлодефицитных состояний и открывает перспективы в создании новых эффективных медицинских препаратов пролонгированного действия.

Сегодня для лечения различных заболеваний предложено большое количество серебросодержащих лекарственных препаратов, однако физико-химические свойства серебра в них изучены недостаточно. Следует также отметить, что эти лекарственные формы (растворы, гели, кремы, мази), как правило, имеют сложный состав и включают как минимум 2–3 компонента. При разработке этих лекарственных форм важное значение приобретают вопросы взаимной совместимости различных компонентов. При этом главное внимание должно уделяться сохранению активности и биодоступности действующей субстанции, а в идеальном варианте — увеличению эффективности за счет синергизма с другими компонентами лекарственной формы.

Важнейшим условием при создании серебросодержащих препаратов является то, что не должны увеличиваться размеры наночастиц се-

ребра в процессе хранения и их агрегация другими составляющими.

Всем этим требованиям соответствует новый препарат «Аргодерм» (гель), представляющий собой нанобиокомпозицию, состоящую из 1 % структурированного серебра, восстановленного и стабилизированного натрия альгинатом определенного молекулярного веса и 2 % высокомолекулярного натрия альгината. Высокомолекулярный натрия альгинат, входящий в состав разработанной нанобиокомпозиции, выполняет пленкообразовательную функцию и дополнительно стабилизирует композицию. Экспериментальное производство препарата «Аргодерм» (гель) налажено в Институте биологии южных морей НАН Украины имени А.О. Ковалевского (Севастополь).

Материалы и методы

Учитывая оригинальность разработанной нанобиокомпозиции, входящей в состав препарата «Аргодерм», была проведена его клиническая апробация при лечении некоторых инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний кожи и видимых слизистых оболочек.

Под наблюдением находились 45 больных с различными воспалительными процессами кожи и видимых слизистых оболочек. Возраст обследованных — от 19 до 80 лет. Контрольную группу наблюдения составили 8 практически здоровых людей.

Среди 45 больных у 11 пациентов диагностированы пиококковые и «диабетические» язвы нижних конечностей, у 15 — баланопостит, у 6 — поверхностная диффузная стрептодермия голеней, у 8 — микробная экзема, у 5 — бактериальный уретрит.

Результаты и обсуждение

Предварительно перед применением препарата «Аргодерм» для местного лечения указанных заболеваний было проведено клиническое изучение его безопасности. Гель «Аргодерм» наносили на кожу сгибательной поверхности предплечья (диаметр участка — 4 см²) 8 практически здоровых лиц молодого возраста, у которых не обнаружены какие-либо кожные заболевания. Препарат наносили на кожу 2 раза/сут в течение 10 дней. Все 8 пациентов (практически здоровые лица) не указали на какие-либо субъективные ощущения. На месте нанесения «Аргодерма» не было никаких признаков воспалительной реакции и изменения цвета кожи.

При пиококковых язвах у 7 больных препарат «Аргодерм» наносили два раза в сутки на поверхность язвы. Кроме этого, больные принима-

ли антибиотик доксициклин в дозе 0,1 г два раза в сутки и флуконазол по 50 мг через день, а также цитеризин по 10 мг/сут и аскорутин по 2 таблетки 2 раза/сут. В динамике лечения клиническое улучшение наблюдалось через 2—3 дня. Полное рубцевание пиококковых язв у всех 7 больных было достигнуто в течение 15—20 дней.

Пациентам с «диабетическими» язвами в области больших пальцев стоп (4 человека) препарат «Аргодерм» наносили 2 раза/сут на поверхность язв. Одновременно больные получали доксициклин по 0,1 г 2 раза/сут, флуконазол по 50 мг ежедневно, кальция глюконат по 0,5 г 2 раза/сут и «Аквадетрим» по 5000 ЕД 2 раза/сут. Клиническое состояние этих больных в динамике лечения улучшалось на 3—4-й день, мучительные боли в области язв полностью исчезали на 5—6-й день. Значительное клиническое улучшение наблюдалось на 18—25-й день лечения, при этом язвы уменьшались в размерах, почти полностью исчезали воспалительные явления. На 30-й день терапии у 2 больных было достигнуто полное рубцевание язв, а у 2 — значительное клиническое улучшение.

У 5 из 15 обследованных, страдавших баланопоститом, при проведении культурального исследования материала, взятого из очагов воспалительного процесса, был выявлен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida albicans*, а у остальных 10 — рост пиококковой микрофлоры. Воспалительный процесс при баланопостите длился от 6 до 9 мес. В прошлом с целью лечения баланопостита больные применяли некоторые мази и кремы, содержащие глюкокортикоиды, антибиотики, противогрибковые средства. Однако терапевтический эффект после применения этих средств был кратковременным, с последующим обострением. Всем 15 больным баланопоститом было назначено местное лечение препаратом «Аргодерм» (гель), участки воспаления обрабатывали 2 раза/сут. При нанесении препарата пациенты не испытывали никаких неприятных ощущений. Следует также отметить, что больные кандидозным баланопоститом (5 человек) дополнительно получали системный антимикотик флуконазол по 150 мг 1 раз в 3 суток (на курс лечения 3 капсулы). Положительный клинический эффект отмечен у всех 15 пациентов на 3—4-е сутки лечения — уменьшался воспалительный процесс и полностью исчезали неприятные субъективные ощущения. Полное клиническое излечение наступило у всех больных на 12—16-й день лечения. Случаев рецидива баланопостита в течение 6 мес после терапии не было.

При поверхностной диффузной стрептодермии голеней препарат «Аргодерм» наносили

2 раза/сут на всю пораженную поверхность кожи. Одновременно больные получали доксициклин по 0,1 г 1 раз/сут, цетиризин по 10 мг/сут, кальция глюконат по 0,5 г 2 раза/сут, аквадетрим по 5000 ЕД 2 раза/сут, «Аевит» по 1 капсуле 2 раза/сут. Состояние больных улучшилось на 5—6-й день лечения. Полное излечение достигнуто у всех больных на 18—21-й день терапии.

Комплексное лечение пациентов с микробной экземой (8 человек) включало системную десенсибилизирующую терапию и местное смазывание кожи в очагах поражения «Аргодермом» 2 раза/сут. Состояние больных значительно улучшилось на 4—5-й день лечения, в частности исчезал зуд, уменьшалось воспаление. Значительное улучшение пациенты отмечали на 12—14-й день лечения. Полное клиническое излечение у всех больных было достигнуто на 21—27-й день терапии.

Больным бактериальным уретритом (5 человек) на фоне индивидуализированного системного лечения с учетом этиологии воспалительного процесса проводили инстилляции в мочеиспускательный канал препарата «Аргодерм» (в разведении физиологическим раствором 1:1), через день, на курс лечения 4—5 процедур. Пациенты не ощущали боли и жжения в мочеиспускательном канале. Включение в комплексную терапию больных бактериальным уретритом инстилляциями «Аргодерма» способствовало ускорению негативации местных симптомов воспалительного процесса, в частности прекращению слизисто-гнойных выделений из мочеиспускательного канала. Клиническое наблюдение демонстрирует, что применение препарата «Аргодерм» при бактериальном уретрите позволяет повысить эффективность комплексной терапии и ускорить сроки достижения полного клинического и этиологического излечения.

Выводы

Препарат «Аргодерм» (гель) оказывает достаточно высокое антибактериальное, фунгицидное и противовоспалительное действие при местном лечении ряда инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек мочевого канала, сопровождающихся гнойно-воспалительными проявлениями, в частности при пиококковых и «диабетических» язвах нижних конечностей, при поверхностной стрептодермии, микробной экземе, а также при баланопоститах и уретритах различной этиологии.

«Аргодерм» (гель) не обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки, а также не вызывает осложнений и токсических эффектов.

Клиническая апробация препарата «Аргодерм» (гель) в комплексном лечении некоторых инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек мочевого канала различной этио-

логии указывает на перспективность дальнейшего использования этого лекарственного средства, содержащего наночастицы серебра в дерматовенерологической практике.

Список литературы

1. Баранова Е.К., Ревина А.А., Войно Л.И., Горбатько В.И. Сравнение действия ионов и наночастиц серебра на клетки дрожжей и кишечной палочки (*E. coli*). Наночастицы в природе. Нанотехнологии их создания в приложении к биологическим системам / Мат. 1-го Рос. научно-методол. семинара.— М., 2003.— С. 53—60.
2. Егорова Е.М., Ревина А.А., Ростовщиков Т.Н., Киселева О.И. Бактерицидные и каталитические свойства стабильных металлических наночастиц в обратных мицеллах // Вестник МГУ. Сер. 2. Химия.— 2001.— Т. 42.— С. 332—338.
3. Колесник Н.И., Пархоменко Н.А., Скрипник В.Г. и др. Испытание эффективности нового средства Аргодерм против микроспории лабораторных животных // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 2009.— № 2.— С. 141—142.
4. Корневский А.А., Сорокин В.В., Каравайко Г.И. Взаимодействие ионов серебра с клетками *Candida utilis* // Микробиология.— 1993.— Т. 62, вып. 6.— С. 1085—1092.
5. Нежинская Г.И., Копейкин В.В., Гмиро В.Е. Имунотропные свойства высокодисперсного металлического серебра. Серебро в медицине, биологии и технике.— Новосибирск, 1995.— 184 с.
6. Обухов А.В. Влияние колларгола на иммунные реакции *in vitro* / Коллоидное серебро. Физико-химические свойства. Применение в медицине.— Новосибирск, 1992.— 153 с.
7. Патент на полезную модель 10539 Украины МКИ7 А 61 К 33/38, А 61 К 31/715. Способ получения водорастворимой бактерицидной композиции, содержащей наночастицы серебра. Юркова И.Н., Эстрела-Льопис В.Р., Рабушко В.И., Рябушко Л.И.— Заявлено 13.05.05; опубл. 15.11.05. Бюл. № 11.
8. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликова Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков // Антибиотики и химиотерапия.— 1989.— № 11.— С. 874—878.
9. Скрипник В.Г., Колесник Н.И., Пархоменко Н.А. та ін. Випробування ефективності нового засобу проти мікроспорії лабораторних тварин // Ветеринарна біотехнологія.— 2009.— № 14.— С. 327—332.

Б.Т. Глухенький, В.І. Степаненко, Т.С. Коновалова, Р.Л. Степаненко, І.Н. Юркова, В.І. Рябушко, Ю.С. Бугаєва, Н.А. Пархоменко

Досвід клінічного застосування нового препарату «Аргодерм» (гель), що містить наночастки срібла, в комплексному лікуванні деяких шкірних хвороб та уретритів

Представлено результати терапевтичної ефективності застосування нового препарату «Аргодерм» (гель), що містить наночастки срібла, в комплексному лікуванні при деяких інфекційних захворюваннях шкіри і слизових оболонок сечостатевого каналу, що супроводжуються гнійно-запальними клінічними виявами. Встановлено високу антибактеріальну, фунгіцидну і протизапальну дію препарату «Аргодерм» (гель) при піококових і «діабетичних» виразках нижніх кінцівок, поверхневій стрептодермії, мікробній екземі, а також баланопоститах та бактеріальних уретритах різної інфекційної та грибкової етіології.

B.T. Glukhenkiy, V.I. Stepanenko, T.S. Konovalova, R.L. Stepanenko, I.N. Urkova, V.I. Ryabushko, U.S. Bugaeva, N.A. Parkhomenko

Clinical experience of using new drug Argoderm (gel), which contains of nanoparticles of silver, in complex treatment some of the skin diseases and urethritis

Result of therapeutic efficacy of using the new drug Argoderm (gel), which contains of nanoparticles of silver, in the complex treatment some of the skin diseases and urethritis, which is accompanied by pyoinflammatory clinical symptoms described in the article. High antibacterial, fungicide and anti-inflammatory activities were identified during the topical treatment of pyococcus and «diabetes» ulcer of limb, streptococcal impetigo, microbial eczema, balanopostitis and urethritis.