

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2023-2-116-108-113>

FTAMБ 76.31.33

ӘӨЖ 615.31; 615.017; 615.015.2

Төл мақала

МИКРОБТЫҚ, ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ЖӘНЕ ЖАРЛАРДЫ ЕМДЕУ ӘСЕРІН ЖАҚСARTУ ӘДІСІ РЕТІНДЕГІ АДАМНЫҢ РЕКОМБИНАНТТЫ АНГИОГЕНИНІНІҢ НЕГІЗІНДЕГІ ЖАҚСARTЫЛҒАН ГЕЛЬ

[Бокебаев Ж.Т.^{1*}](#), [Тайгулов Е.А.²](#), [Нуртазинова Г.С.³](#), [Омарбеков А.Ж.⁴](#)

^{1*} Ангиохирургия және пластикалық хирургия курстары бар хирургиялық аурулар кафедрасының доценті, Астана медицина университеті. 010000, Қазақстан, Астана, Бейбітшілік көшесі, 49А. E-mail: bokebayev.zh@gmail.com

² Хирургиялық клиникалық- академиялық департаменттің директоры, University Medical Center, Астана, Қазақстан. E-mail: taigulov@mail.ru

³ Хирургия аурулар курсымен кадиоторакалды және жақ бет хирургия кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: diomand2903@mail.ru

⁴ Ангиохирургия, пластикалық хирургия курстары бар кафедра меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: omarbekov.a@mail.ru

Түйіндеме

Рекомбинантты ангиогенин негізіндегі гельді оның құрамына диоксидин қосу арқылы модификациялау іріңді-септикалық инфекциялардың негізгі қоздырғыштарына - алтын стафилококкқа, көкірек таяқшасына, шөп таяқшасына және ішек таяқшасына қатысты айқын микробқа қарсы әсердің пайда болуына әкеледі.

Зерттеудің мақсаты: ангиогенин гелінің микробқа қарсы, қабынуға қарсы және жараларды емдеу белсенділігін препараттың модификацияланған нұсқасы – ангиогенин гелі диоксидинмен салыстырғанда зерттеу.

Әдістері. Зерттеу нысандары адамның рекомбинантты ангиогениннің табиғи гелі және диоксидині бар адамның рекомбинантты ангиогениннің модификацияланған гелі болып табылады.

Нәтижесінде ангиогенин гелі құрамында адамның рекомбинантты ангиогенин 25 мкг/мл концентрациясында, қосымша заттар-полиэтилен оксиді (толтырғыш) және натрий бензоаты (консервант) бар, сыртқы қолдануға арналған. Модификацияланған диоксидині бар адамның рекомбинантты ангиогениннің гелінде 25 мкг/мл концентрациясында адамның рекомбинантты ангиогенин және 5% диоксидин, қосымша заттар – полиэтилен оксиді (толтырғыш) және натрий бензоаты (консервант) бар.

Зерттеу объектілерінің микробқа қарсы әсері "ағарға диффузия" әдісімен зерттелді. Республикалық микроорганизмдер коллекциясынан алынған эталондық штамдар сынақ штамдары ретінде пайдаланылды: грам-оң кокктар – *Staphylococcus aureus* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; грам-оң бактериялар - *Bacillus subtilis* 8232 және грам-теріс таяқшалар-*Escherichia coli* ATCC 25923. Препараттың белсенділік дәрежесі миллиметрмен (мм) көрсетілген микроорганизмдердің өсуінің тежелу аймағының диаметрі бойынша бағаланды.

Нәтижелері. Ангиогенин гелі мен модификацияланған диоксидин ангиогенин гелінің қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері, жергілікті емдеуде оң нәтижеге жетті.

Қорытынды. Химиотерапиялық препаратты қосу арқылы рекомбинантты ангиогенинге негізделген гельді модификациялау кезінде диоксидин стафилококкқа, пиннатумға, пішенге және *E. coli*-ге қатысты айқын микробқа қарсы әсер пайда болады.

Түйін сөздер: ангиогенин, диоксидин, микробқа қарсы белсенділік, қабынуға қарсы әсер, жараны емдеуші әсері.

Материал редакцияға түсті: 04.02.2023

Материал қабылданды: 18.02.2023

Сілтеме жасау үшін: Бокебаев Ж.Т., Тайгулов Е.А., Нуртазинова Г.С., Омарбеков А.Ж. Микробтық, қабынуға қарсы және жараларды емдеу әсерін жақсарту әдісі ретіндегі адамның рекомбинантты ангиогениннің негізіндегі жақсартылған гель // Астана медициналық журналы. – 2023. – №2.-Т.116. – С.108-113. <https://doi.org/10.54500/2790-1203-2023-116-108-113>

Кіріспе

Ангиогенин гелінің микробқа қарсы, қабынуға қарсы және жараларды емдеу белсенділігін препараттың модификацияланған нұсқасы – ангиогенин гелі диоксидинмен салыстырғанда зерттеу болды. Гельге диоксидин қосу арқылы рекомбинантты ангиогенин негізіндегі гельді модификациялау жараның іріңді-септикалық инфекциясының негізгі қоздырғыштарына – алтын түсті стафилококк, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* және ішек таяқшаларына қарсы айқын микробқа қарсы әсерге әкеледі. Ангиогенинге негізделген геледе диоксидиннің болуы стандартты ангиогенин геліне тән көлемде сақталатын қабынуға қарсы әсердің ауырлығына әсер етпейді. Күйік жараларының үлгісінде ангиогенин негізіндегі гелдің диоксидин қосылған жараны емдеу әсері күшейеді, эпителизация жылдамдайды, бұл микробқа қарсы компоненттің емдеу процесіне қосқан үлесіне байланысты болуы мүмкін.

Соңғы жылдары ойық жараларды емдеуде биостимуляторлық заттар класына және гендік-инженерлік цитокиндік препараттарға кең қызығушылық аударылуда, бұл оларды практикалық қолданудың елеулі дәрежеде сәттілігіне деген үмітпен анықталады [1-3]. Жараны емдеуге дәнекер тіннің жасушалық элементтері ғана емес, сонымен қатар иммундық жүйенің көптеген факторлары, соның ішінде әртүрлі жасушалар шығаратын цитокиндер: эндотелиоциттер, кератиноциттер, фибробласттар, макрофагтар, нейтрофилдер, лимфоциттер, тромбоциттер, стромальды және басқа жасушалар қатысатыны белгілі [4]. Жара процесінің барысын анықтайтын негізгі цитокинді таңдау өте қиын екені анық, бірақ өте ауқымды әрекеттер және адамның рекомбинантты цитокиндерінің оңдаған препараттары сынақтан өтуде. Олардың ішінде цитокин ангиогенин [5-7] потенциалды емдік қасиеттерінің көшені ерекше көзге түседі. Адамның рекомбинантты ангиогенин негізінде жараларды емдейтін қасиеттері бар гель жасалды. Ангиогенин қан тамырларының өсуін ынталандыратын ангиогенді ақуыздар тобына

Материалдары мен әдістері

Зерттеу нысандары адамның рекомбинантты ангиогениннің табиғи гелі және диоксидині бар адамның рекомбинантты ангиогениннің модификацияланған гелі болып табылады.

Нативті ангиогенин гелі құрамында адамның рекомбинантты ангиогенині 25 мг/мл концентрациясында, қосымша заттар-полиэтилен оксиді (толтырғыш) және натрий бензоаты (консервант) бар, сыртқы қолдануға арналған. Модификацияланған диоксидині бар адамның рекомбинантты ангиогениннің гелінде 25 мг/мл концентрациясында адамның рекомбинантты ангиогенині және 5% диоксидин, қосымша заттар – полиэтилен оксиді (толтырғыш) және натрий бензоаты (консервант) бар.

Зерттеу объектілерінің микробқа қарсы әсері "агарға диффузия" әдісімен зерттелді [10]. Республикалық микроорганизмдер коллекциясынан (РМК) алынған эталондық штамдар сынақ штамдары ретінде пайдаланылды: грам-оң кокктар – *Staphylococcus aureus* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; грам-оң бактериялар - *Bacillus subtilis* 8232 және грам-теріс таяқшалар - *Escherichia coli* ATCC 25923. Препараттың белсенділік дәрежесі миллиметрмен (мм) көрсетілген микроорганизмдердің

жатады. Ол жоғары ангиогендік белсенділікті көрсетеді және өте төмен концентрацияда қантамырларының түзілуін стимулдейді: квадриллионға бір бөлік (1:1015) [8]. Ангиогенин ангиогенез процесінің көптеген кезеңдеріне қатысады: эндотелий жасушаларымен байланысады; II (посредники) аралық компоненттердің түзілуін ынталандырады; жасуша-ассоциацияланған протеазаларды белсендіреді; культтелген эндотелий жасушаларының инвазивтілігін күшейтеді; төменгі тығыздықты эндотелий жасушаларының культтерінде ДНҚ эндотелий жасушаларының синтезін және пролиферациясын ынталандырады; түтікшелі құрылымдардың пайда болуына ықпал етеді. Ангиогенин эксперименттік күйік кезінде, егеуқұйрық терісіндегі жедел ойық жаралардың физиологиялық жазылу процестерінде тыртық қалдырмайды [9].

Алайда, эксперимент жағдайында, ангиогенин гелінің сызықтық және жазықтық жараларды, трофикалық ойық жараларды емдеуді жеделдету қабілеті болса да, қабынуға қарсы белсенділігі нақты анықталмаған, ал микробқа қарсы әсері белсенді заттың химиялық сипаттамалары бойынша теориялық тұрғыдан негіздеу мүмкін емес. Сонымен қатар, жараларды емдейтін препарат үшін микробқа қарсы және қабынуға қарсы әсерлердің болуы керек.

Алдыңғы эксперименттер жағдайында ангиогенин гелінің фармакодинамикалық әсерлерінің көріністерін бақылау кезінде, бактерияға қарсы әсерінің жеткіліксіздігін көрсетеді, өйткені бұл препаратты қолдануда жаралардың іріңдеуі кездеседі. Ангиогенин гелінің қосымша микробқа қарсы әсерін арттыру мақсатында біздің тәжірибеде ангиогенин геліне диоксидин - кең спектрлі микробқа қарсы химиотерапевттік агент енгізілді.

Біздің зерттеулеріміздің мақсаты

ангиогенин гелінің микробқа қарсы, қабынуға қарсы және жараларды емдейтін белсенді препараттың модификацияланған нұсқасымен – диоксидин ангиогенин гелімен салыстыру болып табылады.

өсуінің тежелу аймағының диаметрі бойынша бағаланды.

Қабынуға қарсы белсенділікті зерттеу үшін тышқандардағы табанның термиялық қабыну моделі қолданылды [11]. Эксперименттерде салмағы 20-25 г болатын 21 ақ аутбред тышқандары қолданылды. Жануарларда 66,5 разряд С температурада 4 секундқа ыстық суға батыру арқылы артқы оң жақ табанның күйіп қалуы болды. Осыдан кейін тәжірибелі топтардың жануарларының табаны зерттелетін препараттармен майланды – адамның рекомбинантты ангиогениннің табиғи гелі және диоксидині бар адамның рекомбинантты ангиогениннің модификацияланған гелі. Бақылау жануарларында табан полиэтилен оксиді гелімен майланған. 24 сағаттан кейін тышқандар эксперименттен көмірқышқыл газының артық дозалануы арқылы шығарылды.

Ісіну табаны (күйікпен оң жақ артқы табан) және неотека табаны (сол жақ артқы бүтін табан) тобық деңгейінде кесіліп, электронды таразыда өлшеніп,

массаның айырмашылығын есептеді. Препараттардың қабынуға қарсы белсенділігі пайызбен (1) формула бойынша анықталды:

$$A = 100\% - (P_{оп} \times 100\%) / P_{к(1)}$$

мұндағы,

- А-қабынуға қарсы белсенділік;

- ҚР-бақылаудағы ісіну және неотекалық табан салмағындағы орташа айырмашылық;

- Роп-тәжірибедегі ісіну мен неотека табанының массасындағы орташа айырмашылық.

Күйік жараларын модельдеу салмағы 250-300 гр болатын 18 Wistar егеуқұйрықтарында жүргізілді. жануарлардың барбамил анестезиясымен 4x4 см² кесілген артқы бөлігінде термиялық күйік пайда болды. Ол үшін орнатылған температура шкаласы мен электр дөнекерлегіші бар құрылғы қолданылды, оның соңында өлшемі 2,5x2,5 см² болатын металл табақша бекітіледі. Бұл әдіс терінің бүкіл қалыңдығының ауданы мен тереңдігінде стандартты күйік алуға мүмкіндік береді. 2000-ға дейін қыздырылған экспозиция уақыты байланыс тақтасынан 10 сек болды. Осы шарттар орындалған кезде жануарлардың терісінің күйіп қалуы күйіктердің клиникалық жіктелуінің III А дәрежесіне

сәйкес келді [12].

Жануарлар 3 топқа бөлінді, әр топта 6 жануар болды. Екі тәжірибелі топтың егеуқұйрықтары күйік жарасына күніне бір рет адамның рекомбинантты ангиогенинінің жергілікті гелі немесе диоксидині бар адамның рекомбинантты ангиогенинінің модификацияланған гелі жұқа қабатпен жағылды, ал бақылау тобындағы жануарларға жаралардың күйік бетіне полиэтилен оксиді гелі жұқа қабатпен жағылды. Препараттарды қолдану күйік қайталанғаннан кейінгі екінші күні басталды. Жануарлардың жалпы жағдайы мінез-құлық реакциялары, тәбет, дене салмағы, өмір сүру негізінде бағаланды. Күйік жараларын емдеу процестеріне клиникалық бақылау жүргізілді. Осы уақытта олар жараның жағдайын тіркеді, жараның аймағын өлшеп, жараға мөлдір трафарет қойды. Сондай-ақ, жараланған жануарлардың пайызы тіркелді. Сонымен қатар, Күйік жарақаттарының жазылу қарқыны (2) формула бойынша есептелген жараларды емдеу жылдамдығымен бағаланды:

$$V = (S_{макс} - S_{тәжірибе}) / S_{тәжірибе} (2)$$

мұндағы,

- S_{макс} - жараның максималды ауданы (біздің тәжірибемізде 8-ші күні).

Нәтижелерді статистикалық өңдеу студент критерийін қолдана отырып жүргізілді [13].

Зертханалық жануарлармен жүргізілген барлық зерттеу жұмыстары зерттеу және басқа да ғылыми мақсаттар үшін пайдаланылатын омыртқалы жануарларды қорғау жөніндегі Еуропалық конвенция

қабылдаған ережелерге сәйкес келетін стандартты операциялық процедуралар негізінде жануарлармен жұмыс істеудің жалпы қабылданған этикалық нормаларына сәйкес жүргізілді (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986).

Нәтижелері

Ангиогенин гелі мен модификацияланған диоксидин ангиогенин гелінің микробқа қарсы

белсенділігін зерттеу нәтижелері 1-кестеде келтірілген.

1 кесте - Жергілікті ангиогенин гелі мен модификацияланған диоксидин ангиогенин гелінің салыстырмалы микробқа қарсы белсенділігі

Микроорганизмдердің штаммдары	Микробтардың өсуін тежеу аймақтарының диаметрлері, мм	
	Ангиогенин гелі	Ангиогенин диоксидин қосылған гель
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25923	10,6 ± 0,9	29,4 ± 0,4
<i>Bacillus subtilis</i> 8232	9,5 ± 1,5	24,5 ± 0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0 (қатты өсу)	16,2 ± 0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25922	0 (қатты өсу)	19,8 ± 0,5

1-кестеде келтірілген нәтижелерден көрініп тұрғандай, ангиогениннің нативті гелі айқын микробқа қарсы белсенділікке ие емес, ал диоксидині бар модификацияланған ангиогенин гелі жараның іріңді-септикалық инфекциясының барлық зерттелген қоздырғыштарына: стафилококк, ішек, пішен және көк іріңді таяқшаға қарсы әсерге ие.

Бұл препаратты іріңді жараларды емдеу үшін қолдану перспективасын негіздеуге мүмкіндік береді және терінің іріңді-қабыну аурулары.

Ангиогенин гелі мен модификацияланған диоксидин ангиогенин гелінің қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері 2-кестеде келтірілген.

2 кесте – Тышқандардағы термиялық қабыну үлгісінде нативті ангиогенин гелі мен диоксидинмен модификацияланған ангиогенин гелінің салыстырмалы қабынуға қарсы белсенділігі

Зерттеу тобы	Ісінген және ісінбеген табанының массасындағы айырмашылық, мг	Қабынуға қарсы белсенділік, %
Бақылау , n=7	84,71 ± 5,25	
Ангиогенин гелі, n=7	52,14 ± 10,87*	38,5
Диоксидинмен ангиогенин гелі, n=7	50,00 ± 4,82*	40,6

Ескертпелер
* – маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ -жануарлардың бақылау тобындағы тиісті мәндермен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылықтар;
N-топтағы жануарлар саны

2-кестеде келтірілген нәтижелерден көріп отырғанымыздай, ангиогениннің табиғи гелі мен модификацияланған гель қолданылған топтардағы ісінген және ісінбеген табанның массасындағы айырмашылық бақылау тобындағы көрсеткіштен айтарлықтай ерекшеленеді, бірақ зерттелетін объектілердің әсерлері бір-бірінен ерекшеленбейді, бұл қабынуға қарсы әсердің бірдей ауырлығын көрсетеді.

Осылайша, тышқандардағы табанның термиялық қабыну үлгісінде стандартты ангиогенин гелі және диоксидинмен өзгертілген ангиогенин гелі 38,0-40,0% деңгейде ұқсас қабынуға қарсы белсенділікті көрсетеді.

Күйік жарасының үлгісіндегі ангиогенин гелі мен модификацияланған диоксидин ангиогенин гелінің жараны емдейтін әсерін зерттеу нәтижелері 3-кестеде көрсетілген.

3 кесте – Табиғи ангиогенин гелі мен модификацияланған диоксидин ангиогенин гелінің салыстырмалы түрде жараларды емдейтін әсері

Тәжірибе күні	Бақылау , n=6			Ангиогенин гелі, n=6			Диоксидинмен ангиогенин гелі, n=6
	S, мм ²	V	% тыртықтар	S, мм ²	V	% тыртықтар	S, мм ²
2	509,0 ± 43,8	–	–	566,0 ± 56,5	–	–	505,0 ± 56,7
5	412,17 ± 53,33	0,11	–	376,33 ± 34,50	0,17	–	383,00 ± 12,18
8	397,17 ± 50,99	0,16	–	339,83 ± 34,22	0,29	–	340,50 ± 16,17
13	272,00 ± 68,27	0,69	–	202,33 ± 36,26	1,17	–	220,17 ± 21,92
16	226,17 ± 60,66	1,03	–	146,50 ± 27,58	2,00	–	162,50 ± 11,17
19	208,33 ± 48,00	1,12	–	134,67 ± 13,28	2,25	–	140,50 ± 17,78
21	142,83 ± 27,30	2,21	–	88,00 ± 22,04	3,99	–	84,17 ± 1,05*
23	83,83 ± 14,17	4,47	–	45,83 ± 10,82*	8,56	–	14,33 ± 5,20*
24	37,00 ± 9,65	11,38	–	15,17 ± 4,23*	27,89	33,3	4,67 ± 2,00* [^]
25	18,50 ± 6,37	23,76	16,7	6,33 ± 1,08*	68,23	50	0,00 ± 0,00* [^]
26	8,83 ± 4,50	50,88	50	2,17 ± 0,51*	200,9	66,7	0,00 ± 0,00* [^]
27	4,33 ± 2,89	104,8	50	0,00 ± 0,00	–	100	0,00 ± 0,00
28	1,33 ± 1,33	343,4	83,3	0,00 ± 0,00	–	100	0,00 ± 0,00

Ескертпелер: N-топтағы жануарлар саны;

* – $p < 0,05$ -жануарлардың бақылау тобындағы мәндермен салыстырғанда;

[^] – $p < 0,05$ -ангиогенин гелі бар топтағы мәндермен салыстырғанда

3-кестеде келтірілген нәтижелерден ангиогенин гелі мен диоксидинмен ангиогенин гелі қолданылған жануарлардың жараларының ауданы эксперименттің 21 күнінен бастап бақылау тобындағы

нәтижелерден айтарлықтай ерекшеленетінін көруге болады. Бұл нәтижелер стандартты ангиогенин гелінің де, диоксидинмен модификацияланған ангиогенин гелінің де айқын репаративті әсерін көрсетеді.

Талқылау

Зақымдану аймағында ангиогенин концентрациясын жоғарылату арқылы күйікжараларын емдеуді ынталандыру ықтималдығы бұрын Pan S. C. бірге бірлескен [14]. Біздің эксперимент жағдайында алынған нәтижелер бұл позицияны растайды. Жараларды емдеуді жеделдету бойынша ұқсас нәтижелерді Steed D.L. бірге анықтаған [15] алайда, бұл жағдайда ангиогениннің жоғары амниотикалық сұйықтықтың регенерациясын ынталандыру үшін қолданған, бірақ басқа да көптеген өсу факторлары мен цитокиндермен бірге қолданылды. Біздің жағдайымыз үшін диоксидинмен модификацияланған ангиогенин гелін қолданған кезде жараның толық жазылуы (жара бетінің эпителизациясы) стандартты ангиогенин гелі (27-ші күн) қолданылған жануарларға қарағанда екі

күн бұрын (25-ші күн) болғаны маңызды. Бақылау тобындағы жануарлардың жараларын толық емдеу тәжірибенің 30-шы күнінде аяқталды, ол тәжірибелі топтарға (1-3 күн) қарағанда баяу (5-6 күн) ериді. Нәтижелер егеуқұйрықтардағы күйік жарасы үлгісіндегі диоксидині бар модификацияланған ангиогенин гелі диоксидин қоспай-ақ ангиогенин гелінің стандартты модификацияланбаған нұсқасының белсенділік деңгейінен жоғары жараларды емдейтін белсенділікті көрсетеді деп айтуға мүмкіндік береді.

Қорытынды

Осылайша, химиотерапиялық препаратты қосу арқылы рекомбинантты ангиогенинге негізделген гельді модификациялау кезінде диоксидин стафилококқа, пиннатумға, пішенге және *E. coli*-ге қатысты айқын микробқа қарсы әсер пайда болады. Ангиогенин негізіндегі геледе диоксидиннің болуы стандартты ангиогенин геліне тән көлемде сақталатын қабынуға қарсы әсердің ауырлығына әсер етпейді. Ангиогенин негізіндегі геледе диоксидиннің болуы стандартты ангиогенин геліне тән көлемде сақталатын қабынуға қарсы әсердің ауырлығына әсер етпейді. Ангиогенин негізіндегі гелдің жараларды емдейтін әсері күйік жарасының үлгісіне диоксидин қосқанда күшейеді (эпителизация жеделдетіледі), бұл біз беткейлер емдеу процесіне микробқа қарсы компоненттің үлесімен байланыстыру. Зерттеулерде ангиогенин гелінің бастапқы препарат – ангиогенин

гелінің потенциалды емдік әсерлерінен асып түсетін диоксидинмен модификацияланған ангиогенин гелінің кешенді әсері іріңді жараларды, қабыну инфильтраттарын, жеңіл және орташа күйіктерді, қысымды жараларды емдеуде жараларды емдейтін препарат ретінде әрі қарай сынау үшін диоксидинмен модификацияланған ангиогенин гелін ұсынуға мүмкіндік береді.

Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың барлығы мақаланы рәсімдеуге бірдей үлес қосқан.

Зерттеу хаттамасы этикалық комиссия отырысында мақұлданған.

Қаржыландыру көзі жоқ.

Әдебиеттер

1. Riabov V, Salazar F, Htwe S.S., et al. Generation of anti-inflammatory macrophages for implants and regenerative medicine using self-standing release systems with a phenotype-fixing cytokine cocktail formulation. *Acta Biomater.* 2018; 1: 1742. [[CrossRef](#)]
2. Sherman S.E., Kuljanin M., Cooper T.T., et al. High Aldehyde Dehydrogenase Activity Identifies a Subset of Human Mesenchymal Stromal Cells with Vascular Regenerative Potential. *Stem Cells.* 2017; 15. [[CrossRef](#)]
3. Lv Y, Ge L, Zhao Y. Effect and mechanism of SHED on ulcer wound healing in Sprague-Dawley rat models with diabetic ulcer. *Am J Transl Res.* 2017; 9(2): 489-498. [[Google Scholar](#)]
4. Chodorowska G., Roguś-Skorupska D. Cutaneous wound healing. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2006; 59(2): 403-407. [[Google Scholar](#)]
5. Sheng J., Xu Z. Three decades of research on angiogenin: a review and perspective. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2019; 48(5): 399-410. [[CrossRef](#)]
6. Lyons S.M., Fay M.M., Akiyama Y., et al. RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives. *RNA Biol.* 2017; 14(2): 171-178. [[CrossRef](#)]
7. Hoang T.T., Raines R.T. Molecular basis for the autonomous promotion of cell proliferation by angiogenin. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(2): 818-831. [[CrossRef](#)]
8. Li S., Hu G.F. Emerging role of angiogenin in stress response and cell survival under adverse conditions. *J Cell Physiol.* 2012; 227(7): 2822-2826. [[CrossRef](#)]
9. Simanski M., Köten B., Schröder J.M. et al. Antimicrobial RNases in cutaneous defense. *J Innate Immun.* 2020; 4(3): 241-247. [[CrossRef](#)]
10. Навашин С.М. Рациональная антибиотикотерапия. - М.: Медицина, 1982. 496 с. [[Google Scholar](#)]
11. Навашин С.М. Рациональная антибиотикотерапия. [in Russian]. - М.: Медицина, 1982. 496 p. [[Google Scholar](#)]
11. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974. 123 с. [[Google Scholar](#)]
12. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. [in Russian]. М.: Медицина, 1974. 123 p. [[Google Scholar](#)]
12. Бурмистров В.М., Калметов Б.М. Местное консервативное лечение ожогов //Ожоги: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1981. 123 с. [[Google Scholar](#)]
12. Burmistrov V.M., Kalmetov B.M. Mestnoe konservativnoe lechenie ozhogov. [in Russian]. *Ozhogi: Rukovodstvo dlja vrachej.* L.: Medicina, Leningr. otd., 1981. 123 p. [[Google Scholar](#)]
13. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. //Л.: Медицина. – 1963. С. 81-106. [[Google Scholar](#)]
13. Belen'kij M.L. Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta. [in Russian]. L.: Meditsina, 81-147.1963; 81-106. [[Google Scholar](#)]
14. Pan S.C., Wu L.W., Chen C.L. et al. Angiogenin expression in burn blister fluid: implications for its role in burn wound neovascularization *Wound Repair Regen.* 2012; 20 (5): 731-739. [[CrossRef](#)]
15. Steed D.L., Trumppower C., Duffy D. et al. Amnion-derived cellular cytokine solution: a physiological combination of cytokines for wound healing *Eplasty.* 2018; 7(8): e18. [[Google Scholar](#)]

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ ГЕЛЬ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАТНОГО АНГИОГЕНИНА ЧЕЛОВЕКА КАК СПОСОБ УСИЛЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОГО, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Бокебаев Ж.Т.^{1*}, Тайгулов Е.А.², Нуртазинова Г.С.³, Омарбеков А.Ж.⁴

^{1*} Доцент кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии, Медицинский университет Астана, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: bokebayev.zh@gmail.com

² Директор клинко-академического департамента хирургии, University Medical Center, Астана, Казахстан. E-mail: taigulov@mail.ru

³ Доцент кафедры хирургических болезней с курсами кардиоторакальной хирургии и ЧЛХ, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: diamand2903@mail.ru

⁴ Заведующий кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: omarbekov.a@mail.ru

Резюме

Модификация рекомбинантного геля на основе ангиогенина путем добавления в его состав диоксидина приводит к появлению выраженного антимикробного эффекта в отношении основных возбудителей гнойно-септических инфекций - золотистого стафилококка, молочива, фитифтороза и кишечной палочки.

Цель исследования: изучить противомикробное, противовоспалительное и ранозаживляющее действие геля ангиогенина в сравнении с модифицированным вариантом этого препарата - гелем диоксидин-ангиогенина.

Методы. Объектами исследования являются природный гель рекомбинантного ангиогенина человека и модифицированный гель рекомбинантного ангиогенина человека с диоксидином.

Гель нативного ангиогенина предназначен для наружного применения, содержит рекомбинантный ангиогенин человека в концентрации 25 мкг/мл, вспомогательные вещества-оксид полиэтилена (наполнитель) и бензоат натрия (консервант). Гель рекомбинантного ангиогенина человека с модифицированным диоксидином содержит рекомбинантный ангиогенин человека в концентрации 25 мкг/мл и 5% диоксидин, вспомогательные вещества – оксид полиэтилена (наполнитель) и бензоат натрия (консервант).

Антимикробное действие объектов исследования изучалось методом диффузии в агар. В качестве тестовых штаммов использовались эталонные штаммы из Республиканской коллекции микроорганизмов: грамположительные кокки - *Staphylococcus aureus* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; грамположительные бактерии - *Bacillus subtilis* 8232 и грамотрицательные палочки.

Результаты исследования противовоспалительной активности ангиогенинового геля и модифицированного диоксидинового ангиогенинового геля, которые дали положительные результаты при местном лечении.

Выводы. При модификации геля на основе рекомбинантного ангиогенина с добавлением химиотерапевтического препарата диоксидин используется для лечения стафилококка, перистальтики, сена и *E.coli*, проявляется выраженный антимикробный эффект.

Ключевые слова: ангиогенин, диоксидин, антимикробная активность, противовоспалительный эффект, ранозаживляющий эффект.

AN IMPROVED GEL BASED ON RECOMBINANT HUMAN ANGIOGENIN AS A METHOD FOR ENHANCEMENT OF ANTI-MICROBIAL, ANTI-INFLAMMATORY AND WOUND HEALING EFFECTS

Bokebayev Zh.^{1*}, Taigulov Y.², Nurtazinova G.³, Omarbekov A.⁴

^{1*} Associate Professor of the Department of Surgical Diseases with courses of Angiosurgery and plastic Surgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail:bokebayev.zh@gmail.com

² Director of the Clinical and Academic Department of Surgery, University Medical Center, Astana, Kazakhstan. E-mail:taigulov@mail.ru

⁴ Associate Professor of the Department of Surgical Hospitals with courses of cardiothoracic surgery and MFS, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: diomand2903@mail.ru

⁵ Head of the Department of Surgical Diseases with courses of Angiosurgery and plastic Surgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: omarbekov.a@mail.ru

Abstract

Modification of a recombinant gel based on angiogenin by adding dioxidin to its composition leads to a pronounced antimicrobial effect against the main pathogens of purulent-septic infections - *Staphylococcus aureus*, colostrum, late blight and *E. coli*.

The purpose of this study: to study the antimicrobial, anti-inflammatory and wound healing effects of angiogenin gel in comparison with a modified version of this drug - dioxidin-angiogenin gel.

Methods. The objects of research are natural recombinant human angiogenin gel and modified recombinant human angiogenin gel with dioxidine.

Native angiogenin gel is intended for external use, contains recombinant human angiogenin at a concentration of 25 micrograms / ml, excipients-polyethylene oxide (filler) and sodium benzoate (preservative). Recombinant human angiogenin gel with modified dioxidin contains recombinant human angiogenin at a concentration of 25 micrograms/ml and 5% dioxidin, excipients – polyethylene oxide (filler) and sodium benzoate (preservative).

The antimicrobial activity of the objects of study was studied by diffusion into agar. Reference strains from the Republican Collection of Microorganisms were used as test strains: gram-positive cocci-*Staphylococcus aureus* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; gram-positive bacteria - *Bacillus subtilis* 8232 and gram-negative rods.

The results of the study of the anti-inflammatory activity of angiogenin gel and modified dioxidin angiogenin gel, which gave positive results with local treatment.

Conclusions. When modifying a gel based on recombinant angiogenin with the addition of a chemotherapeutic drug, dioxidin is used to treat staphylococcus, peristalsis, hay and *E.coli*, a pronounced antimicrobial effect is manifested.

Key words: angiogenin, dioxidine, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity, wound healing effect.