

# ДИНАМИКА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОРЕГЕНЕРАТОРНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО N-АЦЕТИЛ-6-АМИНОГЕКСАНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ

**Е.В. Андрианова**

ассистент,  
кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики,  
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь)

**Е.Н. Егорова**

д.м.н., зав. кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики,  
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь)

**М.Б. Петрова**

д.б.н., зав. кафедрой биологии,  
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь)

**М.А. Петровская**

ассистент,  
кафедра биологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь)

**С.Я. Скачилова**

д.х.н., зав. отделом химии и технологии,  
АО «Свердловский научный центр по изучению безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна)

**Актуальность.** Основу клинического эффекта любого репаранта определяют биохимические механизмы, лежащие в основе его стимулирующего действия. Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе. В связи с этим изучение прорегенераторных свойств нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, проведенное параллельно с определением активности ММП и их тканевых ингибиторов, является актуальной задачей для патогенетического обоснования применения данного вещества для лечения термических ожогов кожи.

**Цель работы.** Изучение в эксперименте на крысах эффективности использования нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при заживлении ожоговых ран кожи, оценка динамики активности ММП и их тканевых ингибиторов в крови и регенерирующих тканях на этапах раневого процесса.

**Материал и методы.** Новое производное N-ацетил-6-аминогексановой кислоты использовали местно в виде 2%-ной мази на основе полиэтиленгликоля. Оценку его репаративных свойств выполняли на белых крысах, у которых моделировали термический ожог кожи. Референтным препаратом служил полиэтиленгликоль. Мониторинг регенерации ожога по сокращению площади термического дефекта осуществляли планиметрическим методом. В образцах сыворотки крови и гомогенатах регенерирующих тканей животных методом иммуноферментного анализа определяли уровни ММП 9-го типа и ТИМП 1-го типа.

**Результаты.** Планиметрический мониторинг показал быстрое сокращение площади дефектов у животных и полное его рубцевание на два дня раньше, чем при использовании полиэтиленгликоля. Динамика концентраций ММП 9-го типа и ТИМП 1-го типа выражалась в достоверном снижении их соотношения, то есть ослаблении протеолиза при продолжении процессов ремоделирования регенерирующих тканей.

**Выводы.** Прорегенераторные свойства исследуемого вещества проявились в достоверном ускорении заживления экспериментальных термических ожогов кожи и нормализации протеолитической активности и свободно-радикальных процессов в организме.

**Ключевые слова:** производное N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ожоговая рана.

**Для цитирования:** Андрианова Е.В., Егорова Е.Н., Петрова М.Б., Петровская М.А., Скачилова С.Я. Динамика металлопротеиназной активности как показатель прорегенераторных свойств нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при лечении ожогов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(10):46–52. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-10-07>

Термические ожоги кожи составляют существенную долю среди поражений кожи и представляют серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему [1]. В связи с этим в настоящее время не прекращается поиск лекарственных средств, обладающих прорегенераторной активностью для лечения ожогов. Перспективными ранозаживляющими веществами считаются препараты N-ацетил-6-аминогексановой кислоты (ацексамовой кислоты) и ее производные [2]. Так, экспериментально установлено предотвращение появления острых экспериментальных дефектов слизистой желудка различного генеза и дуоденальных язв у крыс ацексаматом цинка [3], ускорение образования костной мозоли при срастании переломов трубчатых костей [4]. Имеющиеся в настоящее время сведения о производных ацексамовой кислоты подтверждают их репаративный потенциал при отсутствии токсических свойств [5], что стимулирует химический синтез ее новых производных для повышения эффективности заживления ран.

Однако, помимо констатации факта о наличии клинического эффекта любого репаранта, представляют интерес биохимические механизмы, лежащие в основе его стимулирующего действия. Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе [6]. В связи с этим изучение прорегенераторных свойств нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, проведенное параллельно с определением активности ММП и их тканевых ингибиторов, является актуальной задачей для патогенетического обоснования применения данного вещества для лечения термических ожогов кожи.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** — изучить в эксперименте на крысах эффективность использования нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при заживлении ожоговых ран кожи, оценить динамику активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в крови и регенерирующих тканях на этапах раневого процесса.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Модельными объектами были 45 белых неинбредных самок крыс массой 180–200 г. Перед постановкой эксперимента животные выдерживали карантин в течение 14 дней. Поверхность кожи де-

пилировали, а затем в условиях общей ингаляционной анестезии парами эфира [7] в межлопаточной области контактно с помощью стального трафарета (температура накаливания 240 °С, экспозиция 8 с) наносили термический ожог площадью 225 мм<sup>2</sup>. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Directive 2010/63/EU) после одобрения этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 29.04.2019 г).

Изучали ранозаживляющие свойства нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты (N-ацетил-6-АК), синтезированного в АО «ВНЦ БАВ» (г. Старая Купавна), используя его местно в виде 2%-ной мази на основе полиэтиленгликоля.

Животных разделили на группы, отличающиеся по воздействию на область дефекта: крысам группы № 1 ( $n=15$ ) наносили мазевую основу (полиэтиленгликоль), группы № 2 ( $n=15$ ) – N-ацетил-6-АК в виде 2%-ной мази. Крысам контрольной группы ( $n=15$ ) препараты не наносились, происходило спонтанное течение раневого процесса. Местные аппликации веществ проводили ежедневно однократно после измерения площади ран, начиная со вторых суток эксперимента, до времени отторжения струпа.

Мониторинг регенерации ожога по сокращению площади термического дефекта осуществляли планиметрическим методом. Начиная со вторых суток исследования, ежедневно переносили контуры каждого дефекта на прозрачную плёнку и рассчитывали его площадь с помощью миллиметровой бумаги.

Для определения биохимических показателей у животных на 7-, 14- и 21-е сутки исследования получали кровь из бедренной вены в объеме 3 мл и биоптаты тканей из области раневого дефекта. Масса биоптатов после удаления струпа и подкожной жировой клетчатки с помощью хирургических ножниц в среднем составила  $199,3 \pm 8,7$  мг. Биоптаты тканей помещали в изотонический раствор натрия хлорида в соотношении 1:10 (масса:объем). Из биоптатов готовили гомогенаты с помощью гомогенизатора «Minilys» («Bertin Instruments», Франция). В образцах сыворотки крови и гомогенатах тканей животных методом иммуноферментного анализа определяли уровни ММП 9-го типа (ММП-9) и ТИМП 1-го типа (ТИМП-1), используя тест системы «Rat Total MMP-9» («R&D

Systems, Inc.), США), и «Rat TIMP-1» («Cloud-Clone Corp.», США). Концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в гомогенатах регенерирующих тканей приведены в расчете на 1 мг белка в биоптате.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM® SPSS® Statistics 23.0 («IBM Corporation», США). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Для оценки статистической значимости разности средних в двух группах применяли критерии Стьюдента и Манна-Уитни, в трех группах – Крускала-Уоллиса. Различия между показателями в группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , констатировали наличие тенденции различий при  $p < 0,1$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате термического воздействия у экспериментальных животных сформировался ожог III Б степени с повреждением всех слоев кожи, составляющий 4–5% от общей площади поверхности тела.

Динамика сокращения площади раневых дефектов кожи при регенерации термического ожога представлена на рис. 1. Планиметрический мониторинг показал быстрое сокращение площади дефекта у животных группы № 2: на 7-е сутки в среднем на 20%, к 14-м суткам – на 78%. На 17-е сутки эксперимента в группе № 2 наблюдалось отторжение фрагментов струпа, под которым визуализировался соединительнотканый рубец, а к 21-м суткам произошло полное рубцевание, тогда как в контрольной группе площадь раны составляла 19%, а в группе № 1 – 17% от исходного дефекта. В контрольной группе и группе крыс № 1 полное заживление отмечали лишь на 23-е сутки. Площади ран у животных группы № 2 на всех контрольных точках исследова-

ния были статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ), чем у крыс групп контроля и № 1. Полученные результаты свидетельствуют о прорегенераторных свойствах нового производного N-ацетил-6-АК, примененного местно в виде 2%-ной мази.

Оценка состояния системы ММП и их тканевых ингибиторов при моделировании термического ожога выявила изменение их баланса в гомогенатах регенерирующих тканей (табл. 1) в зависимости от стадии раневого процесса.

Обращает на себя внимание общая тенденция реагирования системы ММП и их тканевых ингибиторов в гомогенатах тканей из области термического дефекта во всех группах животных. Так, выявлено повышение уровня ММП-9 к 7-м ( $p < 0,05$ ) и 14-м суткам ( $p > 0,05$ ) и снижение к 21-м суткам ( $p < 0,05$ ), то есть на стадиях воспаления, пролиферации и эпителизации регенерации ожога соответственно. При этом наблюдалось снижение ТИМП-1 на 7-е ( $p < 0,05$ ) и 14-е сутки эксперимента ( $p > 0,05$ ) и повышение к 21-м суткам ( $p < 0,05$ ). Причем выявленная динамика как ММП-9, так и ТИМП-1 в отношении животных группы № 2 была достоверной ( $p < 0,05$ ).

Для адекватного протекания процессов ремоделирования тканей в процессе регенерации имеет значение не абсолютное содержание ММП и/или ТИМП, а их соотношение, то есть баланс. Поэтому в ходе дальнейшего анализа авторы сравнивали значения отношения ММП-9/ТИМП-1. Проведенные вычисления показали, что соотношение ММП-9/ТИМП-1 у животных группы № 2 во все сроки наблюдения снижалось достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями крыс групп контроля и № 1, причем между последними группами различия не были выявлены. Так, у крыс группы

№ 2, по сравнению с крысами контрольной группы и группы № 1, значение коэффициента ММП-9/ТИМП-1 на 7-е сутки эксперимента составляло соответственно 68,5 и 74,2%, на 14-е сутки – 45,2 и 49,2%, на 21-е сутки – 45,9 и 48,1%. Снижение коэффициента ММП-9/ТИМП-1 у животных контрольной группы и группы № 1 стало статистически значимым только на 21-е сутки исследования, то есть к стадии эпителизации и рубцевания раневого дефекта. В то время как в группе крыс № 2 данное изменение наблюдалось уже с 14-х суток наблюдения.

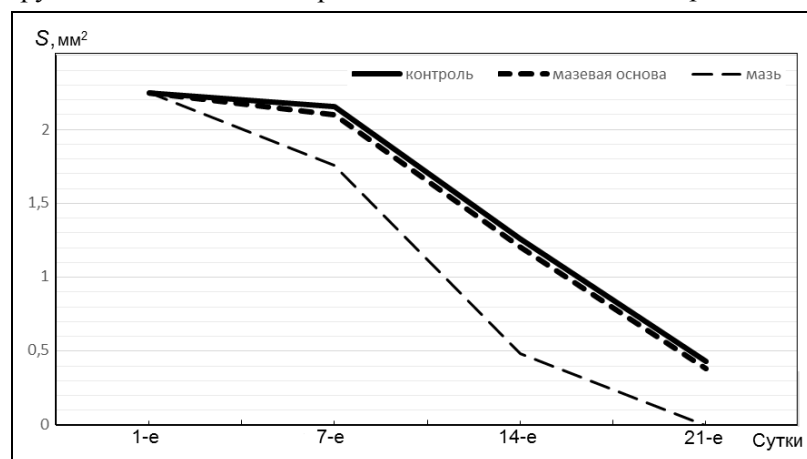


Рис. 1. Динамика площади дефектов кожи крыс при регенерации термического ожога

**Таблица 1. Уровни ММП-9 и ТИМП-1 в гомогенатах регенерирующих тканей на 1 мг белка при экспериментальном термическом ожоге ( $M \pm m$ )**

| Группа животных | ММП-9, нг/мл | ТИМП-1, нг/мл | ММП-9/ТИМП-1, ед. |
|-----------------|--------------|---------------|-------------------|
| 7-е сутки       |              |               |                   |
| Контроль        | 29,1±1,65    | 0,42±0,02     | 70,3±4,83         |
| № 1             | 32,0±1,86    | 0,51±0,02     | 65,0±5,28         |
| № 2             | 18,8±0,63    | 0,39±0,01     | 48,2±1,84*        |
| 14-е сутки      |              |               |                   |
| Контроль        | 39,3±1,05    | 0,51±0,02     | 78,9±3,24         |
| № 1             | 38,9±1,06    | 0,54±0,01     | 72,5±2,20         |
| № 2             | 18,7±0,27    | 0,53±0,01     | 35,7±1,05*#       |
| 21-е сутки      |              |               |                   |
| Контроль        | 25,0±0,41    | 0,51±0,01     | 49,0±0,84#        |
| № 1             | 21,2±0,51    | 0,46±0,01     | 46,8±1,96#        |
| № 2             | 13,4±0,43    | 0,60±0,01     | 22,5±0,70*#       |

Примечание: \* – различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) между показателями у животных группы № 2 и группами контроля и № 1, # – различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) между показателями у групп животных по сравнению с предыдущим сроком эксперимента.

**Таблица 2. Уровни ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови крыс при экспериментальном термическом ожоге ( $M \pm m$ )**

| Группа животных | ММП-9, нг/мл | ТИМП-1, нг/мл | ММП-9/ТИМП-1, ед. |
|-----------------|--------------|---------------|-------------------|
| 7-е сутки       |              |               |                   |
| Контроль        | 12,1±0,98    | 3,23±0,39     | 4,32±0,49         |
| № 1             | 11,97±2,01   | 3,95±0,62     | 3,36±0,30         |
| № 2             | 6,75±0,58    | 3,43±0,37     | 2,25±0,28*        |
| 14-е сутки      |              |               |                   |
| Контроль        | 15,7±1,18    | 4,06±0,44     | 4,16±0,30         |
| № 1             | 14,7±1,02    | 4,25±0,44     | 4,41±0,81         |
| № 2             | 8,86±0,82    | 4,91±0,44     | 1,85±0,19*#       |
| 21-е сутки      |              |               |                   |
| Контроль        | 9,32±0,90    | 4,55±0,49     | 2,15±0,12#        |
| № 1             | 8,40±0,88    | 4,68±0,44     | 1,89±0,18#        |
| № 2             | 5,34±0,39    | 6,49±0,50     | 0,88±0,08*#       |

Примечание: \* – различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) между показателями у животных группы № 2 и группами контроля и № 1, # – различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) между показателями у групп животных по сравнению с предыдущим сроком эксперимента.

Дальнейшие исследования показали, что в сыворотке крови всех групп крыс отчетливо наблюдалось увеличение уровня ММП-9 на 7-е и 14-е сутки эксперимента и снижение к 21-м суткам. Причем концентрация ТИМП-1 нарастала во все временные точки эксперимента, что в целом привело к снижению значения коэффициента ММП-9/ТИМП-1 (табл. 2).

Показатели ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови для всех групп животных по мере заживления дефекта снижались, однако в каждый срок наблюдения различия были достоверны только для животных группы № 2 по сравнению с крысами групп контрольной и № 1. Установлено, что в сыворотке крови крыс группы № 2 по сравнению с крысами контрольной группы и группы № 1 значение коэффициента ММП-9/ТИМП-1 на 7-е сутки эксперимента составляло соответственно 51,2 и 66,9%, на 14-е сутки – 44,0 и 41,9%, на 21-е сутки – 40,9 и 46,6%. Аналогично результатам исследования гомогенатов регенерирующих тканей в сыворотке крови снижение коэффициента ММП-9/ТИМП-1 у животных контрольной и группы № 1 было статистически значимым только на 21-е сутки исследования, тогда как в группе крыс № 2 данное изменение проявилось уже к 14-м суткам наблюдения. Было рассчитано отношение ММП-9/ТИМП-1 в крови 10 интактных крыс, которое в среднем составило 0,7. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что аппликации на ожоговые раны нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты (в группе № 2) приводили к достоверному снижению протеолитической активности в сравнении с другими группами крыс на всех стадиях раневого процесса, а к 21-м суткам эксперимента – практически приближению к значениям интактных животных, что более чем в два раза ниже, чем в группах сравнения.

Сопоставляя динамику сокращения площади раневого дефекта и изменения биохимических показателей в гомогенатах тканей из области ран и в крови, можно отметить определенные закономерности. К 7-м суткам средняя площадь ожогов в группе № 2 была в 1,2 раза меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле, в то время как в группах № 1 и контрольной эти показатели достоверно не различались. При этом соотношение ММП-9 и ТИМП-1 у крыс группы № 2 было значительно ниже, чем в контрольной группе соответственно в тканях – в 1,4 и 1,3 раза (оба  $p < 0,05$ ) и в сыворотке крови – в 1,9 и 1,5 раза

(оба  $p < 0,05$ ). Показатели ММП-9/ТИМП-1 в группах № 1 и контрольной, как в биоптатах тканей из области ран, так и в крови, достоверно не различались. Учитывая, что ММП-9 выделяется из макрофагов и фибробластов, в том числе разрушенных, а синтез ММП-9 клетками стимулирует эластаза нейтрофилов, инфильтрирующих поврежденные ткани, можно утверждать, что местное применение 2%-ной мази N-ацетил-6-АК способствует уменьшению протеолиза и воспаления в области ожога [8]. Кроме этого, проведенные ранее исследования [9] подтверждают, что использование данной мази приводит снижению выраженности оксидативного стресса в области раневого дефекта, в то время как регенерирующие ткани крыс групп контрольной и № 1 все еще находятся под действием свободных радикалов.

Со второй недели репарации и до завершения эксперимента поверхность ожоговых дефектов у крыс группы № 2 продолжала интенсивно сокращаться. Так, к 14-м суткам наблюдения площадь струпа была в 2,6 раза меньше показателей контрольной группы, а на 21-е сутки в опытной группе, в отличие от групп сравнения, зарегистрировано полное рубцевание. В эти же сроки обнаружено постепенное снижение уровней ММП-9 и нарастание концентрации ТИМП-1 как в гомогенатах тканей из области ран, так и в сыворотке крови. Причем в группе животных № 2 эти изменения были статистически значимыми по сравнению с группами контрольной и № 1. Снижение уровня ММП-9 очевидно связано с уменьшением воспалительной инфильтрации тканей области ожога, причем достоверно более выраженной в группе крыс № 2. При этом повышение содержания ТИМП-1 наблюдалось в связи с активной пролиферацией фибробластов в зоне репарации, что привело к блокированию разрушения экстрацеллюлярного матрикса, более выраженному в опытной группе животных. Обнаруженная динамика ММП-9 и ТИМП-1 у животных группы № 2, по сравнению с контрольными группами, выражается в достоверном снижении их соотношения, то есть ослаблении процессов протеолиза при продолжении процессов ремоделирования регенерирующих тканей [10].

## ВЫВОДЫ

1. У нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты в виде 2%-ной мази выявлен репаративный потенциал, который реализуется местно при раневом процессе уже на ста-



диях воспаления и пролиферации. Прорегенераторные свойства исследуемого вещества проявились в достоверном ускорении заживления экспериментальных термических ожогов кожи.

2. Результаты изучения динамики металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, полученные в настоящем исследовании, а также общей оксидантной и антиоксидантной активности, обнаруженные авторами ранее, свидетельствуют о том, что репарация термических ожогов при местном лечении мазью, содержащей 2% нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, протекает на фоне нормализации протеолитической активности и свободно-радикальных процессов в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Спиридонова Т.Г. Патогенетические аспекты лечения ожоговых ран. РМЖ. Хирургия. 2002; 10(8–9): 88–92.
2. Сернов Л.Н., Скачилова С.Я. Твердая дозированная фармацевтическая композиция, обладающая способностью уменьшать экссудацию, ускорять очищение раны от некротических масс, а также ускорять эпителизацию и регенерацию. Патент РФ № 2488383. Патентообладатель ООО «Фармконсалтинг». 2013. Бюл. № 21.
3. Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А., Марасанов С.Б. Оценка биодоступности этилтиадиазолиламида ацетиламиногексановой кислоты при внутривенном введении кроликам. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018; 1: 56–63. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10007
4. Петрова М.Б., Харитонова Е.А., Шестакова В.Г., Павлова Н.В., Курбатова Л.А. Влияние ацесамовой кислоты на процесс репаративной регенерации трубчатой кости в эксперименте. Журнал теоретической и практической медицины. 2011; 9: 218–220.
5. Попов Н.С. Фармакологические эффекты нового аминокислотного производного тиадиазола: Автореферат дисс. ... канд. фарм. наук. Тверь, 2019. 23 с.
6. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; LXI (1): 113–125.
7. Препараты для анестезии у мелких домашних животных [Электронный ресурс]. URL: <http://www.veterinarka.ru/forvet/preparaty-dlya-anestezii-u-melkih-domashnih-zhivotnyh.html> (дата обращения 20.03.2020).
8. Tian Y.-Q., Ning X.-H., Yin De-Y., Zhang Y.-N., Zhao Z.-H., Wang Y., Li Y.-L., Li X. Expression of MMP-9 and TIMP-1 in rat models of pressure ulcer and their significance // Int. J. Clin. Exp. Med. 2019; 12(6): 7209–7216.
9. Андрианова Е.В., Петровская М.А., Петрова М.Б., Егорова Е.Н., Скачилова С.Я., Павлова Н.В., Харитонова Е.А. Динамика показателей оксидативного стресса и планиметрическая оценка ожоговых ран при лечении новым производным N-ацетил-6-аминогексановой кислоты. Современные проблемы науки и образования. 2020; 3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29741> (дата обращения 30.04.2020). DOI: 10.17513/spno.29741.
10. Легонькова О.А., Коротаева А.И., Ухин С.А., Чекмарева И.А., Федорова Т.В., Ландесман Е.О., Теплоногова М.А., Баранчиков А.Е., Иванов В.К. Изучение влияния соединений церия на созревание рубцовой ткани после ожоговой травмы в эксперименте *in vivo*. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(10): 18–23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-03>.

Поступила 20 июня 2020 г.

## DYNAMICS OF METALLOPROTEINASE ACTIVITY AS AN INDICATOR OF REGENERATIVE PROPERTIES OF A NEW DERIVATIVE OF N-ACETYL-6-AMINOHEXANIC ACID IN TREATMENT OF BURNS

© Authors, 2020

**E.V. Andrianova**

Assistant,

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver)

**E.N. Egorova**

Dr.Sc. (Med.), Associate Professor,

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver)

**M.B. Petrova**

Dr.Sc. (Biol.), Professor,

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver)

**M.A. Petrovskaya**

Assistant,

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver)

**S.Ya. Skachilova**

Dr.Sc. (Biol.), Professor,

Russian Scientific Center for the Study of the Safety of Biologically Active Substances (Staraya Kupavna)

**Background.** The basis of the clinical effect of any reparant is determined by the biochemical mechanisms underlying its stimulating effect. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases play a central role in the metabolism of connective tissue proteins, in the processes of normal development and remodeling of the cellular matrix, embryogenesis, tissue repair, and neoangiogenesis. Thus the study of the pro-regenerative properties of the new derivative of N-acetyl-6-aminohexanoic acid, carried out in parallel with the determination of the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, is an actual task for the pathogenetic substantiation of the use of this substance for the treatment of thermal skin burns.

**Aim.** To study in an experiment on rats the effectiveness of application the new derivative of N-acetyl-6-aminohexanoic acid in the healing of skin burn wounds, to evaluate the dynamics of the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the blood and regenerating tissues at the stages of the wound process.

**Material and methods.** Evaluation of the reparative properties of the new derivative of N-acetyl-6-aminohexanoic acid, applying topically in the form of 2% polyethylene glycol-based ointment, was carried out on white rats in which a thermal skin burn was simulated. Polyethylene glycol was used as a reference drug. The burn regeneration was monitored by a planimetric method according to reduction the area of the wound defect. The levels of type 9 metalloproteinase and type 1 tissue inhibitor of metalloproteinases were determined in blood serum samples and homogenates of regenerating animal tissues by enzyme immunoassay.

**Results.** Planimetric monitoring showed a rapid reduction of the defects areas in animals and their complete scarring 2 days earlier than at usage polyethylene glycol. The dynamics of the concentrations of type 9 metalloproteinase and type 1 tissue inhibitor of metalloproteinases was expressed in a significant decrease in their ratio, hence weakening of proteolysis processes while continuing the processes of remodeling of regenerating tissues.

**Conclusions.** The pro-regenerative properties of the investigated substance were manifested in a significant acceleration of the healing of experimental thermal burns of the skin and the normalization of proteolytic activity and free radical processes in the body.

**Key words:** derivative of N-acetyl-6-aminohexanoic acid, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, burn wound.

**For citation:** Andrianova E.V., Egorova E.N., Petrova M.B., Petrovskaya M.A., Skachilova S.Ya. Dynamics of metalloproteinase activity as an indicator of regenerative properties of a new derivative of N-acetyl-6-aminohexanoic acid in treatment of burns. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(10):46-52. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-10-07>

## REFERENCES

1. Spiridonova T.G. Patogeneticheskie aspekty lechenija ozhogovyh ran. RMZh. Hirurgija. 2002; 10(8-9): 88-92.
2. Sernov L.N., Skachilova S.Ja. Tverdaja dozirovannaja farmacevticheskaja kompozicija, obladajushhaja sposobnost'ju umen'shat' jekksudaciju, uskorjat' ochishhenie rany ot nekroticheskikh mass, a takzhe uskorjat' jepitelizaciju i regeneraciju. Patent RF № 2488383. Patentoobladatel' OOO «Farmkonsalting». 2013. Bjul. № 21.
3. Malygin A.S., Popov N.S., Demidova M.A., Marasanov S.B. Ocenka biodostupnosti jetiltiadiazolilamida acetilaminogeksanovoj kisloty pri vnurizheludochnom vvedenii krolikam. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2018; 1: 56-63. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10007.
4. Petrova M.B., Haritonova E.A., Shestakova V.G., Pavlova N.V., Kurbatova L.A. Vlijanie aceksamovoj kisloty na process reparativnoj regeneracii trubchatoy kosti v jeksperimente. Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy mediciny. 2011; 9: 218-220.
5. Popov N.S. Farmakologicheskie jeffekty novogo aminokislотного производного tiadiazola: Avtoreferat diss. ... kand. farm. nauk. Tver', 2019. 23 s.
6. Jarmolinskaja M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matriksnye metalloproteinazy i ingibitory: klassifikacija, mehanizm dejstvija. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2012; LXI (1): 113-125.
7. Preparaty dlja anestezii u melkih domashnih zhivotnyh [Jelektronnyj resurs]. URL: <http://www.veterinarka.ru/for-vet/preparaty-dlya-anestezii-u-melkih-domashnih-zhivotnyh.html> (data obrashhenija 20.03.2020).
8. Tian Y.-Q., Ning X.-H., Yin De-Y., Zhang Y.-N., Zhao Z.-H., Wang Y., Li Y.-L., Li X. Expression of MMP-9 and TIMP-1 in rat models of pressure ulcer and their significance. Int. J. Clin. Exp. Med. 2019; 12(6): 7209-7216.
9. Andrianova E.V., Petrovskaja M.A., Petrova M.B., Egorova E.N., Skachilova S.Ja., Pavlova N.V., Haritonova E.A. Dinamika pokazatelej oksidativnogo stressa i planimetriceskaja ocenka ozhogovyh ran pri lechenii novym proizvodnym N-acetil-6-aminogeksanovoj kisloty. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2020; 3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29741> (data obrashhenija 30.04.2020). DOI: 10.17513/spno.29741.
10. Legon'kova O.A., Korotaeva A.I., Uhin S.A., Chekmareva I.A., Fedorova T.V., Landesman E.O., Teplonogova M.A., Baranchikov A.E., Ivanov V.K. Izuchenie vlijanija soedinenij cerija na sozrevanie rubcovoy tkani posle ozhogovoj travmy v jeksperimente in vivo. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2018; 21(10): 18-23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-03>.