

© ГРИГОРЬЯН А. Ю., БЕЖИН А. И., ПАНКРУШЕВА Т. А., ЖИЛЯЕВА Л. В., МИШИНА Е. С., ЧЕКМАРЕВА М. С.

УДК 616-001.4-08-092.9

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-93-99

Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия

А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева, Л. В. Жилиева, Е. С. Мишина, М. С. Чекмарева

Курский государственный медицинский университет, Курск 305041, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить в сравнительном аспекте течение раневого процесса на модели гнойной раны при применении разработанного многокомпонентного раневого покрытия.

Материал и методы. Материалом для исследования послужило разработанное авторами и запатентованное (патент на изобретение 2603490) раневое покрытие в виде пленки, которое применяли для лечения на модели гнойной раны в опытной группе. В контрольной группе животных лечение проводили официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом. Предварительно официальный препарат и разработанное раневое покрытие были изучены на предмет спектра противомикробной и фунгицидной активности, а также была изучена местноанестезирующая активность разработанного покрытия в сравнении с лидокаиновой мазью. В последующем был выполнен эксперимент на 72 лабораторных крысах, разделенных на две равные группы, которым моделировали гнойную рану. Течение раневого процесса оценивали по внешнему состоянию раны, рассчитывали процент уменьшения площади ран, скорость заживления, уровень обсемененности ран, а также проводили подсчет клеточных элементов на микропрепаратах срезов ран (процентное содержание фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов), рассчитывали клеточный индекс и определяли уровень pH раневой поверхности.

Результаты. В опытной группе сокращение площади ран наступало быстрее по сравнению с контрольной группой, и к 15 суткам сократилась более чем на 98%, а в контрольной на 88,3%, максимальная скорость заживления приходилась на первые 5 суток эксперимента. В опытной группе достоверно быстрее происходило снижение обсемененности раны, и восстанавливались показатели pH раневой поверхности. Морфометрические показатели указывали на быстрый прирост фибробластов и снижение уровня гранулоцитов в опытной группе по сравнению с контрольной, различия были статистически достоверны. Преобладание пролиферативных процессов над воспалительными наступало достоверно раньше в опытной группе (клеточный индекс был более 1 уже на 3 сутки лечения).

Заключение. Комплексное изучение особенностей течения раневого процесса показало, что применение разработанного раневого покрытия благоприятно влияло на процесс заживления гнойной раны.

Ключевые слова: гнойная рана, раневой процесс, местное лечение ран, раневое покрытие, модель гнойной раны.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Григорьян АЮ, Бежин АИ, Панкрушева ТА, Жилиева ЛВ, Мишина ЕС, Чекмарева МС. Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):93-99. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-93-99

Experimental evaluation of the features in the course of the wound process using an original wound dressing

A. Yu. Grigoryan, A. I. Bezhin, T. A. Pankrusheva, L. V. Zhilyaeva, E. S. Mishina, M. S. Chekmareva

Kursk State Medical University, Kursk 305041, Russian Federation

The aim of the research. To carry out a comparative study of the wound process on a purulent wound model using a developed multicomponent wound dressing.

Material and methods. The material for the study was a wound dressing in the form of a film developed by the authors and patented (patent for invention 2603490), which was used for treatment of a purulent wound model in the experimental group. In the control group of animals, the treatment was carried out with the official dioxomethyltetrahydropyrimidine ointment with chloramphenicol. Preliminarily, the official drug and the developed wound dressing were studied for the spectrum of antimicrobial and fungicidal activity, and the local anaesthetic activity of the developed dressing was studied in comparison with lidocaine ointment. Subsequently, an experiment was performed on 72 laboratory rats, divided into two equal groups, to which a purulent wound was modelled. The course of the wound process was assessed by the external state of the wound, the percentage of decrease in the of wound area, the rate of healing, the level of contamination of wounds were calculated, and cellular elements were counted on histological preparations of wound sections (percentage of fibroblasts, macrophages, lymphocytes and granulocytes), the cellular index was calculated and the level of pH of the wound surface was determined.

Results. In the experimental group, the reduction in the of wound area occurred faster compared to the control group, and by the fifteenth day it decreased by more than 98%, and by 88.3% in the control group, with the maximum healing rate on the first five days of the experiment. In the experimental group, the decrease in the contamination of the wound was significantly faster, and the pH values of the wound surface were restored. Morphometric parameters indicated a rapid increase in fibroblasts and a decrease in the level of granulocytes in the experimental group compared to the control group, the differences were statistically significant. The predominance of proliferative processes over inflammatory ones occurred significantly earlier in the experimental group (the cellular index was more than 1 as early as on the third day of treatment).

Conclusion. A comprehensive study of the features of the wound process has shown that the use of the developed wound dressing influenced the healing process of a purulent wound favourably.

Key words: purulent wound, wound process, local wound treatment, wound dressing, purulent wound model.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Grigoryan AY, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Zhilyaeva LV, Mishina ES, Chekmareva MS. Experimental evaluation of the features in the course of the wound process using an original wound dressing. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):93-99. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-93-99

Введение

Известно, что частота поражения кожи и подлежащих тканей различной этиологии составляет в среднем 8,24%, а распространенность длительно незаживающих гнойных ран мягких тканей составляет 2,21 на 1000 населения. В то же время гнойно-некротическое воспаление встречается более чем в 45% случаях от общего числа кожных ран хирургического профиля, при этом инвалидизация и летальность составляет от 25% до 50% [1, 2, 3].

По мнению многих авторов, при наличии в распоряжении у врача различных инновационных методов для оказания местного физического и механического влияния на гнойно-воспалительный процесс, терапия ран с применением перевязочных средств является важной задачей, особенно на этапе амбулаторного лечения [3, 4, 5].

Многолетний опыт изучения и применения антибиотиков не смог предотвратить рост удельного веса локального воспаления кожи и мягких тканей, не уменьшил сроки терапии при гнойных ранах. Напротив, повсеместное, а порой, и бесконтрольное применение антибиотиков привело к возникновению патогенной микрофлоры со множественной антибиотикорезистентностью [6, 7].

Распространение резистентных штаммов микроорганизмов в стационарах приводит к внутригоспитальному инфицированию с развитием тяжелых осложнений. В настоящее время такие микроорганизмы как *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* отличаются полирезистентностью к антибактериальным препаратам, в том числе и из группы резерва [8, 9].

В связи с этим целью исследования явилось изучение в сравнительном аспекте течения раневого процесса на модели гнойной раны при применении разработанного многокомпонентного раневого покрытия.

Материал и методы

В качестве материала для настоящего исследования послужило раневое покрытие (пленка), которая была разработана авторами (патент на изобретение РФ номер 2603490) и включала в свой состав следующие компоненты: бензалкония хлорид - 0,02 г; метронидазол - 1,0 г; лидокаина гидрохлорид - 2,0 г; глицерин - 1,0 г; диметилсульфоксид - 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы - 1,75 г; вода очищенная - 93,23 г. Данным раневым покрытием проводили лечение в опытной группе. В контрольной группе лечение проводили официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом (коммерческое название «Левомеколь», АО «Нижфарм»).

Эксперимент был выполнен на 72 крысах породы «Вистар», массой 180-200г, разделенных на 2 равнозначные группы, которым моделировали гнойную рану, а также для определения местноанестезирующей активности эксперимент был проведен на половозрелых кроликах породы «Шиншилла» (по 20 измерений). Исследование было одобрено и выполнялось под наблюдением регионального этического комитета

при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол №2 от 05.11.2013г.). Лабораторные животные содержались в виварии экспериментально-биологической клиники, а эксперимент был выполнен в условиях лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии при НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г. Курск).

Воспалительный процесс (гнойную рану) вызывали в соответствии с методикой П.И. Толстых, которая заключалась в иссечении участка кожи с подлежащей клетчаткой размером 16x16 мм в области спины экспериментального животного. Рану контаминировали взвесью суточной культуры *Staphylococcus aureus* 5921, содержащей 1 млрд. на 1 мл микробных тел, после чего рану ушивали. Через 48 часов после проведенной процедуры у экспериментальных животных раскрывали рану, удаляли гной и начинали лечение, с этого момента вели отсчет суткам эксперимента.

Измерение диапазона антибактериальной и фунгицидной активности исследуемых в данном эксперименте раневых покрытий проводили по стандартной диско-диффузной методике на плотных питательных средах в отношении тест-штаммов *S. aureus* ATCC 6538-R, *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653.

С целью выявления возможности разработанного раневого покрытия проявлять локальный обезболивающий эффект применяли метод Ренье, при котором раневое покрытие вносили в конъюнктивальный мешок глаза кролика и смачивали 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для перехода покрытия в гелеобразное состояние. В данном исследовании в качестве контрольного средства использовали 2% лидокаиновую мазь, в связи с тем, что мазь «Левомеколь» не содержит в своем составе анестетик. Первое измерение проводили в течение 1 минуты и повторяли каждые 5 минут, вплоть до 105 минуты опыта. Отсутствие смыкания век в течение одной минуты при ста прикосновениях расценивали, как признак полной анестезии. Таким образом, максимальный показатель индекса Ренье мог составить 1900, а минимальный – 19. В соответствии с результатами, полученными в ходе данного метода исследования, фиксировали начало, продолжительность полной анестезии, общую длительность обезболивания.

Динамике раневого процесса давали оценку по клиническим изменениям в ране, планиметрическим и микробиологическим показателям, проводили морфометрию клеточных элементов в ране с последующим расчетом клеточного индекса, а так же измеряли уровень pH на поверхности раны. Измерения проводили на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки от начала лечения.

При ежедневном обзоре раны протоколировали сроки ее полного очищения, исчезновение отека тканей вокруг раневого дефекта, а также появления грануляций и краевой эпителизации.

С целью математической объективизации изменения размеров раны, в связи с протекающими процессами эпителизации раны, измеряли ее площадь и

оценивали динамику планиметрических показателей, используя метод Л.Н. Поповой. В каждой экспериментальной группе рассчитывали: процент уменьшения площади ран (ПУП) и скорость заживления (СЗ) по формулам: $ПУП = ((\text{исходная площадь раны} - \text{площадь раны на момент измерения}) / \text{исходная площадь раны}) \times 100$; $СЗ = (ПУП_{\text{от исходной на момент измерения}} - ПУП_{\text{при предыдущем измерении}}) / \text{количество дней между измерениями}$.

Динамику обсемененности раневой поверхности в расчете на 1 грамм ткани производили следующим образом: иссеченный фрагмент раны взвешивали и высчитывали коэффициент пересчета на 1 грамм ткани, после чего изготавливали суспензированный раствор на основе 0,9% натрия хлорида из расчета 1:10. Затем производили десятикратные разведения полученной суспензии до 10^{-3} или более в случае необходимости. В последующем по 0,1 мл суспензии из каждого разведения засеивали на плотной питательной среде (агар). Посевы, после выдержки в течение 20 часов в термостате (37 ± 1) °С, сутки хранили при температуре 22-24°С, затем проводили подсчет выросших изолированных колоний на образцах, где их число было не более 300. Численность микроорганизмов на 1 грамм ткани рассчитывали по формуле: $N = n \times 10 \times 10$ (или 100, или 1000) $\times K$; где N – количество микроорганизмов в 1 г биоптата, n – количество микроорганизмов, выросших на плотной питательной среде, 10 – пересчет на 1 грамм суспензии, 10, 100 или 1000 – разведение материала, засеянного на питательную среду, с которой ведут подсчет колоний, K – коэффициент пересчета навески на 1 грамм ткани раны.

На основании микроскопии гистологических препаратов ран было проведено морфометрическое исследование, подсчет клеточного компонента (гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов) проводился на 100 клеток в 10 непересякающихся полях зрения на увеличении $\times 400$, полученные данные были выражены в условных единицах (усл. ед.). С целью математической объективизации морфометрического исследования был проведен расчет клеточного индекса (КИ), который выражали формулой: $КИ = (\text{макрофаги} + \text{фибробласты}) / (\text{гранулоциты} + \text{лимфоциты})$.

Клетки, находящиеся в числителе, отражали репаративные процессы, а в знаменателе – проявление воспалительной реакции. При значении $КИ < 1$ давали

заключение о превалировании воспалительных изменений, которые характерны для течения первой фазы раневого процесса, при значении $КИ > 1$ давали заключение о превосходстве пролиферативных процессов над воспалительными изменениями, что характерно для течения второй фазы раневого процесса.

Также проводили рН-метрию раневой поверхности, с целью оценки уровня кислотности, исследование проводили с применением рН метра РН 98110 «Kelilong» (Китай).

Статистический анализ был выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 13.0. Так как в данном исследовании проводился анализ результатов малых выборок (от 6 до 36 наблюдений) проверка гипотезы о нормальном распределении изучаемых признаков не проводилась, распределение считали отличным от нормального, в связи с этим применяли методы непараметрической статистики, полученные данные выражали в виде медианы, 25 и 75 перцентилей ($Me(25;75)$), U критерий Манна-Уитни применяли для определения статистически значимых различий между сопоставляемыми группами. Критический уровень значимости статистических различий принимали при $p < 0,05$. Кроме того, был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента r-Спирмена, корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования спектра противомикробного и фунгицидного действия в отношении тест-штаммов *S. aureus* ATCC 6538-P, *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653 отражена в таблице 1.

Разработанное раневое покрытие показало широкий спектр противомикробной и фунгицидной активности в отношении всех изучаемых в рамках данного исследования тест-штаммов, причем в отношении *S. aureus*, *B. cereus* и *C. albicans* зоны задержки роста статистически значимо превосходили показатели мази Левомеколь, а в отношении *P. aeruginosa* наблюдалась обратная картина, в отношении *E. coli* и *P. vulgaris* статистически значимых различий не выявлено.

С целью изучения возможностей разработанного раневого покрытия проявлять локальный анестезирующий эффект применяли метод Ренье, результаты представлены в таблице 2. В связи с тем, что исполь-

Таблица 1

Зоны задержки роста исследуемых тест-штаммов (мм, $Me(25;75)$, $n=6$)

Table 1

Zones of growth inhibition of the test strains under study (mm, $Me(25;75)$, $n=6$)

Исследуемые тест-штаммы	Группа		U критерий Манна-Уитни
	Контрольная	Опытная	
<i>S. aureus</i>	30 (29,3; 30,8)	33 (32; 34)	$p=0,009$
<i>B. cereus</i>	22 (20,5; 22,8)	30 (27; 32)	$p=0,002$
<i>E. coli</i>	26,5 (26; 27,8)	26,5 (23; 28)	$p=0,818$
<i>P. vulgaris</i>	26 (25,3; 26,8)	32,5 (25; 33)	$p=0,240$
<i>P. aeruginosa</i>	27 (24,8; 27,8)	19 (19; 20)	$p=0,002$
<i>C. albicans</i>	11,5 (11; 12,8)	33,5 (33; 34)	$p=0,002$

зованный нами официальный препарат для сравнения не обладает местноанестезирующим действием, в качестве контрольного средства в данном исследовании была применена 2% лидокаиновая мазь.

При анализе показателей местноанестезирующей активности выявлено, что по времени наступления анестезии статистически значимых различий не было, а по остальным трем параметрам показатели опытной группы статистически значимо превосходили контрольную группу.

В эксперименте *in vivo* при осмотре раневого дефекта было выявлено, что статистически значимых отличий между группами не выявлено, так исчезновение перифокального отека в опытной группе происходило на 7 (6; 8) сутки, а в контрольной – на 8 (7; 8), очищение раны в опытной группе наступало на 8 (8; 9) сутки, а в контрольной – на 9 (8; 9), появление грануляций в опытной группе наблюдалось на 8 (7; 8) сутки, а в контрольной – на 8 (7,5; 9), начало краевой эпителизации в опытной группе наблюдалось на 9 (9; 10) сутки, а в контрольной – на 10 (9; 10).

Динамика планиметрических показателей представлена в таблице 3, из данных которой следует, что площадь ран в экспериментальных группах на 1 сутки находилась в пределах 250 мм². В ходе проводимой терапии наблюдали планомерное сокращение величины раневого дефекта и, соответственно этому, возрастание показателя ПУП ран. В сравниваемых группах между показателями площади ран и ПУП наблюдались статистически значимые различия на протяжении всего срока эксперимента в пользу опытной группы, что в разные периоды наблюдения составляло от 1,3 раза (на 3 сутки) до 6,4 раза (на 15 сутки).

Показатели скорости заживления (%/сутки) в исследуемых группах были следующие: на 1-3 сутки в опытной группе 19,3 (17,9; 20,9), в контрольной - 10,4 (9,2; 11,4), на 3-5 сутки 12,7 (8,8; 14,1) и 12,6 (10,5; 14), на 5-8 сутки 5,5 (4,9; 6,8) и 4,9 (3,3; 5,3), на 8-10 сутки 5 (3,7; 6,1) и 10,1 (8,7; 11,2), а на 10-15 сутки 1,6 (1,4; 1,7) и 2 (2; 2,2), соответственно. Отмечено, что максимальная СЗ в опытной группе была на отрезке 1-3 сутки (отличие от контрольной статистически значимо, $p=0,000001$), так же отмечены статистически значимые различия между группами на 8-10 сутки.

Обсемененность ран на первые сутки в опытной группе составляла 14,1 (13,9; 14,2) $\times 10^7$ КОЕ/г, а в контрольной - 14,4 (13,9; 15,3) $\times 10^7$ КОЕ/г, статистически значимых различий на первые сутки между группами не выявлено. В ходе терапии наблюдали снижение уровня обсемененности раневой поверхности во всех экспериментальных группах, так на 8 сутки было зафиксировано наличие статистически значимого отличия между группами (опытная 0,9 (0,9; 1,1) $\times 10^5$ КОЕ/г, контрольная 1,4 (1,2; 1,7) $\times 10^5$ КОЕ/г, $p=0,004$). На 10 сутки наблюдения уровень микробной контаминации ран в опытной группе уменьшился в 2251 раз, а в контрольной группе - в 1991 раз, что говорило о позитивном ранозаживляющем действии разработанного раневого покрытия при влиянии на гнойно-воспалительный процесс мягких тканей.

При проведении корреляционного анализа между площадью ран и уровнем обсемененности ран была зафиксирована положительная (прямая) корреляционная связь, которая составила в опытной группе $r=0,967$ ($p<0,001$)

Таблица 2

Результаты местноанестезирующей активности по методу Ренье, Me(25;75), n=20

Table 2

The results of local anesthetic activity according to the Rainier method, Me(25;75), n=20

Исследуемый состав	Группа		U критерий Манна-Уитни
	Контрольная	Опытная	
время наступления анестезии, секунд	60,5 (60; 61)	60 (59; 61)	$p=0,302$
индекс Ренье, условные Единицы	1044 (954; 1169)	1278 (1049; 1378,5)	$p=0,007$
длительность полной анестезии, минут	45 (40; 50)	60 (55; 67,5)	$p<0,001$
длительность общей анестезии, минут	72,5 (65; 80)	100 (85; 105)	$p<0,001$

Таблица 3

Результат изменения площади (S) ран (мм²) и ПУП ран (%), Me (25;75)

Table 3

The result of the change in the area (S) of wounds (mm²) and the percentage of reduction in the area of wounds (%), Me (25; 75)

Группа	Показатель	1 сутки (n=36)	3 сутки (n=30)	5 сутки (n=24)	8 сутки (n=18)	10 сутки (n=12)	15 сутки (n=6)
Опытная	S раны	250 (249; 250)	153,5 (145; 160)	91 (86,5; 95)	48,5 (44; 56)	22,5 (20; 25,5)	4,5 (4; 5)
	ПУП	-	38,7 (36; 41,8)	63,5 (62; 65,4)	80,6 (77,7; 82,4)	91 (89,8; 92)	98,2 (98; 98,4)
Контрольная	S раны	250 (250; 253)	200 (196; 205)	138,5 (131,5; 142,8)	103 (100; 108)	57 (49,5; 60)	29 (28; 31)
	U критерий Манна-Уитни	$p=0,668$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,000003$	$p=0,004$
	ПУП	-	20,9 (18; 22)	44,8 (42,9; 47,8)	59,2 (56,8; 60,2)	77,1 (76; 80,1)	88,3 (87,6; 88,8)
	U критерий Манна-Уитни	-	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,000003$	$p=0,004$

Результаты рН-метрии ран, Me (25;75)

Table 4

The results of wound pH evaluation, Me (25; 75)

Группа	1 сутки (n=36)	3 сутки (n=30)	5 сутки (n=24)	8 сутки (n=18)	10 сутки (n=12)	15 сутки (n=6)
Опытная	8 (7,79; 8,03)	7,03 (6,87; 7,11)	6,56 (6,41; 6,73)	6,22 (6,15; 6,31)	6 (5,88; 6,08)	5,77 (5,74; 5,8)
Контрольная	7,9 (7,85; 8,1)	7,3 (7,14; 7,39)	7,01 (6,69; 7,12)	6,6 (6,45; 6,8)	6,22 (6,15; 6,34)	6,01 (6; 6,16)
U критерий Манна-Уитни	p=0,933	p=0,00002	p=0,00006	p=0,000007	p=0,000003	p=0,030

Развитие раневого процесса контролировали с применением метода рН-метрии ран (табл. 4). В ходе эксперимента было обнаружено, что показатель рН не-вредимой кожи крыс составлял 5,4 (5,2; 5,9). Показатели рН-метрии ран свидетельствовали о том, что на 1 сутки среда ран была слабощелочной, подобная среда благоприятна для размножения микроорганизмов, в дальнейшем в процессе лечения происходило снижение рН в кислую сторону, что благоприятно влияло на процесс заживления. При сравнении рН ран в группах было выявлено, что статистически значимые различия между группами наблюдались на протяжении всего срока эксперимента и к 15 суткам в опытной группе рН достигало значений неповрежденной кожи.

Кроме того в обеих группах была выявлена положительная (прямая) корреляционная взаимосвязи между значением рН и площадью ран, скоростью заживления и уровнем микробной обсемененности ран (в опытной группе $r=0,946$ при $p<0,001$, $r=0,859$ при $p<0,001$, $r=0,944$ при $p<0,001$, соответственно; в контрольной группе $r=0,847$ при $p<0,001$, $r=0,337$ при

$p=0,003$, $r=0,899$ при $p<0,001$, соответственно).

Морфометрические показатели клеточных элементов микропрепаратов ран в обеих группах имели тенденцию к сокращению количества гранулоцитов и увеличению количества фибробластов (рис.), данные различия были статистически значимы между сравниваемыми группами на протяжении всего срока наблюдения, количество фибробластов статистически значимо быстрее нарастало, а количество гранулоцитов быстрее снижалось в опытной группе. Статистически значимые различия по уровню лимфоцитов и макрофагов между сравниваемыми группами наблюдалось лишь на 10 сутки. В опытной группе на 8 сутки происходило уменьшение количества макрофагов относительно лимфоцитов, а в контрольной группе выравнивание их количества происходило на 10 сутки наблюдения.

Так же была выявлена отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь между уровнем фибробластов и показателями рН ран (в опытной группе $r=-0,937$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,860$ при $p<0,001$), уровнем обсемененности ран (в опытной груп-

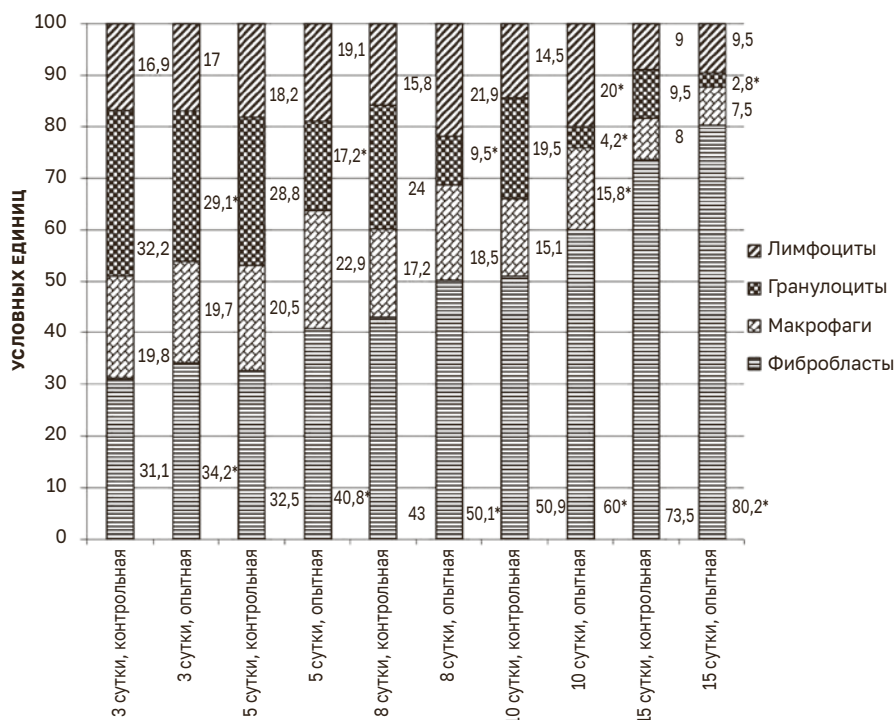


Рисунок. Динамика клеточного состава ран в группах.

Примечание: * $p<0,05$ при сопоставлении опытной и контрольной групп.

Figure. The dynamics of the cellular composition of wounds in groups.

Note: * $p<0.05$ when comparing the experimental and control groups.

пе $r=-0,929$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,902$ при $p<0,001$), скорости заживления (в опытной группе $r=-0,887$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,520$ при $p=0,0002$), площади ран (в опытной группе $r=-0,959$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,895$ при $p<0,001$).

Показатели клеточного индекса в группах статистически значимо отличались на всех сроках наблюдения в пользу опытной группы, где уже на 3 сутки КИ составлял 1,15 (1,13; 1,22), различия с контрольной группой статистически значимы ($p=0,009$), а в контрольной группе переход КИ через 1 происходил на 5 сутки наблюдения и составлял 1,12 (1,09; 1,15). На 10 сутки наблюдения КИ в опытной группе составлял 3,17 (2,7; 3,55), а в контрольной группе 1,83 (1,77; 1,94), различия статистически значимы ($p<0,05$).

Кроме того при проведении корреляционного анализа было выявлено, что КИ находился в отрицательной (обратной) корреляционной взаимосвязи с показателями рН ран (в опытной группе $r=-0,922$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,879$ при $p<0,001$), уровнем обсемененности ран (в опытной группе $r=-0,933$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,910$ при $p<0,001$), скорости заживления (в опытной группе $r=-0,873$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,476$ при $p=0,001$), площади ран (в опытной группе $r=-0,952$ при $p<0,001$, в контрольной группе $r=-0,909$ при $p<0,001$).

Механизм действия бензалкония хлорида заключается в том, что представляя собой, четвертичное аммониевое соединение он уменьшает поверхностное натяжение на границе раздела двух сред. Впоследствии отрицательно заряженные частицы притягиваются к нему, к таковым относятся и микроорганизмы, что ведет к нарушению целостности мембран клеток, денатурации внутриклеточных белков, а также к расстройству процессов обмена веществ в клетках, приводя к выходу жизненно важных элементов в межклеточное пространство, что и ведет к элиминации микроорганизмов [10]. Известно, что раствор с бензалкония хлоридом, значительно уменьшает критическую концентрацию мицеллообразования, что способствует проявлению значительной поверхностной активности при низких концентрациях и обеспечивает тесный контакт препарата с биологическими объектами за счет более производительного смачивания и растекания. Чаще всего бензалкония хлорид применяется в качестве консерванта глазных капель, однако его широкое использование в практической офтальмологии показало и негативные стороны, так было отмечено неблагоприятное воздействие бензалкония хлорида на роговицу и конъюнктиву глаз [10]. В исследованиях Я.Л. Бутрина с соавт. [11] был апробирован биодеградируемый гидрогель «Аргакол», в состав которого входит бензалкония хлорид в комплексе с диоксидином и повидарголом, в клиническом исследовании при использовании гидрогеля «Аргакол» у пострадавших с глубокими ожогами лица авторы отмечали сокращение сроков формирования грануляций перед аутодермопластикой в отличие от контрольной группы (крем сульфадиазина серебра

1%), так же отмечали статистически значимое снижение обсемененности ран в сравнении с контролем.

Обнаружено, что бензалкония хлорид, иммобилизованный на основе, которая состоит преимущественно из комплекса макрогенов, демонстрирует отчетливо выраженную противомикробную активность, не только к патогенным бактериям, но и грибам рода *Candida*, что так же было отражено в наших исследованиях, так в исследованиях Н.И. Безусовой [12] продемонстрирована выраженная противомикробная активность схожих лекарственных препаратов касательно различных штаммов микроорганизмов, что интерпретируется весьма высоким высвобождением бензалкония хлорида из основы, на которой последний был иммобилизован, а также его сильным бактерицидным эффектом, что соответствует полученным в ходе настоящего эксперимента данным при сочетании бензалкония хлорида с метронидазолом.

Заключение

В настоящем исследовании было показано, что разработанное и запатентованное нами раневое покрытие показало высокую степень противомикробной, фунгицидной и местноанестезирующей активности. Было выявлено, что данное раневое покрытие имеет выраженную антибактериальную активность в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов, но в меньшей степени в отношении *P. aeruginosa*. Разработанное нами раневое покрытие в ходе эксперимента *in vivo* на модели гнойной раны оказало положительное влияние на течение раневого процесса и способствовало скорейшему угасанию клинических признаков воспаления, уменьшению площади раневой поверхности более чем на 90% уже к 10 суткам лечения, снижению обсемененности ран более чем в 2200 раз, быстрому приросту фибробластов по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанное раневое покрытие для дальнейшего доклинического исследования в аспекте местного лечения при гнойно-воспалительных процессах кожи и мягких тканей.

Литература / References

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Car J, Järbrink K, Upton Z, Schmidtchen A. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;(29):8-15. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005
2. Курлаев ПП, Гриценко ВА, Белозерцева ЮП. Предикторы неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими осложнениями нейропатической и нейроишемической форм синдрома диабетической стопы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(4):4-10. [Kurlaev PP, Gritsenko VA, Belozertseva YuP. Predictors of unfavorable course of wound process in postoperative period in patients with purulent-necrotic complications of neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and His Health*. 2020;(4):4-10. (In Russian)] DOI: 10.21626/vestnik/2020-4/01

3. Каторкин СЕ, Быстров СА, Лисин ОЕ, Розанова АА, Безбородов АИ. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Амбулаторная хирургия*. 2019;(1-2):146-152. [Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treatment of purulent wounds. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;(1-2):146-152. (In Russian)] DOI:10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152

4. Остроушко АП, Глухов АА, Андреев АА, Маркин ДА, Лаптиёва АЮ. Физико-химические основы инновационных методов и технологий в лечении ран мягких тканей. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2021;(4(41)):64-72. [Ostroushko AP, Glukhov AA, Andreev AA, Markin DA, Laptiyova AYU. Physical and chemical bases of innovative methods and technologies in the treatment of soft tissue wounds. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2021;(4(41)):64-72. (In Russian)]

5. Архипов ДВ, Андреев АА, Атыкшин ДА, Глухов АА, Остроушко АП. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(1):41-45. [Arkhipov DV, Andreev AA, Atyakshin DA, Glukhov AA, Ostroushko AP. Inkjet Oxygen-Sorption Treatment in Local Treatment Purulent Soft Tissue Wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13(1):41-45. (In Russian)] DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45

6. Морозов АМ, Сергеев АН, Кадыков ВА, Аскеров ЭМ, Жуков СВ, Минакова ЮЕ, Морозова АД, Беляк МА. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):43-50. [Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, Zhukov SV, Minakova JuE, Morozova AD, Belyak MA. Development of antibiotic resistance in the aspect of outpatient services. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(5):43-50. (In Russian)] DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50.

7. Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):341-354. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):341-354. (In Russian)] DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782

8. Морозов АМ, Сергеев АН, Жуков СВ, Морозова АД, Муравлянцева ММ, Соболев ЕА. Золотистый стафилококк и его роль в развитии инфекции области хирургического вмешательства. *Врач*. 2022;33(10):33-36. [Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, Morozova AD, Muravlyantseva MM, Sobol EA. Staphylococcus aureus and its role in the development of surgical site infection. *Vrach (The Doctor)*. 2022;33(10):33-36. (In Russian)] DOI: 10.29296/25877305-2022-10-05

9. Hatlen TJ, Miller LG. Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(1):81-105. DOI: 10.1016/j.idc.2020.10.003

10. Суббот АМ, Нестерова ТВ, Габашвили АН, Егорова ГБ, Аверич ВВ. Цитотоксичность бензалкония хлорида в составе антиглаукомного препарата в эксперименте на культуре клеток лимба роговицы и возможности ее снижения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(7):33-37. [Subbot AM, Nesterova TV, Gabashvili AN, Egorova GB, Averich VV. Experimental study of the cytotoxicity of benzalkonium chloride as a component of the

antiglaucoma preparation on the culture of corneal limbal cells and the possibility of cytotoxicity reduction. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019;82(7):33-37. (In Russian)] DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-33-37

11. Бутрин ЯЛ, Чмырёв ИВ. Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017;(3(59)):56-62. [Butrin YaL, Chmyrev IV. The comparative characteristics of different methods of treatment of deep burns of the face. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(3(59)):56-62. (In Russian)]

12. Безусова НИ, Цунтимагомедова ПН, Климкина ЕА. Изучение современной номенклатуры мазей для лечения ран и ожогов. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(S1-1):43-44. [Bezusova NI, Tsuntimagomedova PN, Klimkina EA. The study of the modern nomenclature of ointments for treatment of wounds and burns. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(S1-1):43-44. (In Russian)]

Сведения об авторах

Григорьян Арсен Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(920)2675197; e-mail: grigorjanau@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-5039-5384

Бежин Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(910)3100604; e-mail: bezhinai@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3776-9449

Панкрушева Татьяна Александровна, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(910)7408174; e-mail: pankrushevata@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-1693-1892

Жилыева Людмила Владимировна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(915)5128276; e-mail: zhilyaeva@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-0390-4155

Мишина Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(906)6896589; e-mail: mishinaes@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3835-0594

Чекмарева Марина Семеновна, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; тел.: +7(910)2725327; e-mail: chekmarevams@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0001-5519-3709

Author information

Arсен Yu. Grigoryan, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(920)2675197; e-mail: grigorjanau@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-5039-5384

Alexander I. Bezhin, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)3100604; e-mail: bezhinai@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3776-9449

Tatyana A. Pankrusheva, Dr.Pharm.Sci., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)7408174; e-mail: pankrushevata@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0002-1693-1892

Ljudmila V. Zhilyaeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(915)5128276; e-mail: zhilyaeva@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-0390-4155

Ekaterina S. Mishina, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(906)6896589; e-mail: mishinaes@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0003-3835-0594

Marina S. Chekmareva, Cand.Pharm.Sci., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University; Address: 3, K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041; Phone: +7(910)2725327; e-mail: chekmarevams@kursksmu.net, http://orcid.org/0000-0001-5519-3709

Дата поступления 26.12.2022

Дата рецензирования 13.05.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 26 December 2022

Revision Received 13 May 2023

Accepted 25 May 2023