

В.Д. ЛУЦЕНКО¹, А.А. ШАПОШНИКОВ¹, У.А. КРУТЬ¹,
Г.Ф. МАГОЛИН¹, Е.М. ЛУХАНИНА², К.Н. ИВАНЧИКОВА¹, Т.С. ШЕВЧЕНКО¹

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОАКТИВНЫХ СОРБЦИОННО-ГЕЛИЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет»¹,

Муниципальная городская клиническая больница №1²,

Российская Федерация

Цель. Провести оценку динамики раневого процесса у белых линейных крыс линии Wistar при использовании биоактивной сорбционно-гелиевой композиции.

Материал и методы. В зависимости от проводимого лечения животные были разделены на пять групп. В первой группе перевязку ран осуществляли изотоническим раствором NaCl (0,9%). Во второй группе использовали водную настойку *Thymus serpulum* (*Тимьян ползучий*). В третьей группе применяли комплексную схему лечения, в которую были включены в первую фазу раневого процесса сухая форма очищенной монтмориллонит содержащей глины (МСГ), а во вторую фазу – гелиевая форма МСГ. В четвертой группе в комплексную схему перевязок включались: в первую фазу – сухая форма модифицированной экстрактом *Thymus serpulum* МСГ (фитоминералсорбент), во вторую фазу – гелиевая форма фитоминерал-сорбента (ФМС). В пятой группе перевязки ран осуществлялись гелиевой формой ФМС на протяжении всего периода процесса ранозаживления.

Результаты. Проведенные исследования раневого процесса выявили, что у крыс III, IV и V групп заживление ран шло наиболее интенсивно, сроки лечения сокращались на 7 суток. У животных III и IV групп струп от здоровых тканей отделялся легко, формировалась грануляция и эпителизация раневой поверхности. В группе крыс, где перевязки осуществлялись на протяжении всего периода гелиевой формой ФМС, образуется менее заметный рубец. Стоит отметить, что площадь раневой поверхности у крыс III и IV групп к 13 суткам достоверно уменьшилась на 73,2 и 81,7 % соответственно, что указывает на активный процесс регенерации тканей.

Заключение. Проведенное исследование показало эффективность применения в комплексном лечении гноино-воспалительных ран ФМС, в первой фазе – сухой формой, во второй фазе – гелиевой формой.

Ключевые слова: гнойная рана, раневой процесс, лечение ран, заживление ран, фитоминералсорбент, монтмориллонит содержащая глина, патогенез раневого дефекта

Objectives. To assess dynamics of the wound healing process in white Wistar rats using bioactive sorption-gel formulations.

Methods. The experimental animals were divided into five groups in according to the performed treatment. In the first group 0,9% NaCl was used for wound cleansing. In the second group the water extract of *Thymus serpulum* was used. In the third group the complex treatment scheme was applied: in the first stage of wound healing the rats were treated by the powder of purified clay containing montmorillonite (MCC); in the second stage – by gel of MCC. In the fourth group the complex scheme of dressing was the following: in the first phase – a dry form of MCC modified by the extract of *Thymus serpulum* (phytomineral sorbent), in the second phase – gel form of phytomineral sorbent (PMS). In the fifth group the wound dressings were carried with gel form of PMS, throughout the whole period of wound healing process.

Results. The performed studies established that in rats of the III, IV and V groups wound healing was more intensive and treatment terms were 7 days less. In animals of the III and IV groups scrap from healthy tissues got off easily, granulation and epithelialization of the wound surface developed. In the group of rats, where dressings were carried out with the gel PMS throughout the period, less noticeable scar formed. By the 13th days it should be noted that the surface of the wound area in rats of groups III and IV significantly decreased by 73,2 and 81,7%, respectively, indicating the active regeneration of tissues.

Conclusion. The performed research has proved the effectiveness of the application of pyoinflammatory in the complex treatment wounds with PMS: in the first phase – with a dry form, in second phase – with the gel form of MCC.

Keywords: purulent wound, wound process, wound healing, treatment of wounds, phytomineral sorbent, montmorillonite containing clay, pathogenesis of the wound defect

Novosti Khirurgii. 2016 May-Jun; Vol 24 (3): 222-226

Substantiation of Using Bioactive Sorption Gel Formulations for Treatment of Pyogenic Wounds

V.D. Lucenko, A.A. Shaposhnikov, U.A. Krut, G.F. Magolin, E.M. Luhanna, K.N. Ivanchikova, T.S. Shevchenko

Введение

Исследования в области ранозаживляющих средств ведутся в течение многих десятилетий, в том числе изучается влияние сорбентов на раневой процесс [1, 2, 3, 4]. Сорбенты способны выводить из раны токсические вещества, гнойный экссудат, продукты клеточного распада, форменные элементы крови, а также патогенную микрофлору, усугубляющую тяжесть заболевания [5].

Ранее было доказано, что сорбенты на основе монтмориллонит содержащих глин (МСГ) обладают высокой сорбционной способностью [6], успешно справляются с патогенной микрофлорой [7], оптимизируют процесс заживления ран [8].

Однако использование сухих форм сорбента затрудняет эпителилизацию раны, тем самым замедляя процесс регенерации ткани. Несмотря на высокую степень детоксикации и дезинфекции на ранних стадиях процесса ранозаживления, уменьшить время заживления представляется затруднительным, так как возникают трудности удаления из тканей набухших гранул сорбента, что может привести к рецидиву гнойного процесса.

Гидрогелиевые и гидроколлоидные сорбенты на основе природных полисахаридов обладают хорошо адгезирующими свойствами и образуют непосредственно на ране эластичное паропроницаемое покрытие, не требующее дополнительной фиксации [9]. Однако такие сорбенты являются неэффективными в ранах с интенсивным выделением экссудата.

Среди основных требований, предъявляемых к современным раневым покрытиям, кроме функции защиты раны от инфицирования следует отметить необходимость обеспечения парогазопроницаемости и сорбционной способности, достаточных для поддержания влажного состояния раны, а также способность поддерживать адгезию и рост клеток [10].

Нами был разработан сорбент, включающий обогащенную МСГ и МСГ в сочетании с растительным полисахаридом. Для формирования последнего МСГ была очищена от примесей, модифицирована экстрактом лекарственного растения *Thymus serpulum* и диспергирована в гидроколлоидном растворе гидроксигидроксипропиленглиоля.

Цель. Провести оценку динамики раневого процесса у белых линейных крыс линии Wistar при использовании биоактивной сорбционно-гелиевой композиции.

Материал и методы

Экспериментальные животные. 50 белых ли-

нейных крыс линии Wistar за 7 суток до начала эксперимента отобрали для адаптации к условиям эксперимента. Каждую крысу поместили в отдельную клетку, предварительно определив ее исходное физиологическое состояние по таким показателям, как масса и температура тела, частота дыхания и сердцебиения. В зависимости от проводимого лечения экспериментальные животные были разделены на пять групп по десять особей в каждой. В первой группе перевязка ран осуществлялась изотоническим раствором NaCl (0,9%). Во второй группе раны у крыс перевязывали с использованием водного раствора экстракта *Thymus serpulum*. В третьей группе использовали комплексную схему лечения, в которую были включены в первую фазу ранозаживления (7 суток) сухая форма очищенной монтмориллонит содержащей глины (далее МСГ), а во вторую фазу – гелиевая форма МСГ (7-17 сутки). В четвертой группе экспериментальных животных в комплексную схему перевязок входила в первую фазу сухая форма модифицированной экстрактом *Thymus serpulum* МСГ, во вторую фазу – гелиевая форма МСГ, модифицированная экстрактом *Thymus serpulum*. В пятой группе перевязки ран осуществлялись гелиевой формой МСГ, модифицированной экстрактом *Thymus serpulum*, на протяжении всего периода процесса ранозаживления.

Животных содержали при температуре 20-25°C, с искусственным освещением в период между 8.00 и 19.00. Их корм состоял из цельного зерна и сухих пелетов. Доступ к воде был неограничен.

Моделирование гнойной кожно-мышечной раны

Все исследования выполняли с соблюдением требований «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

За 4 часа до операции отменялся прием корма и воды. Наркоз осуществлялся хлоралгидратом (300 мг/кг) и золетилом (150 мг/кг) внутрибрюшинно. Раны наносились в межлопаточной области, с помощью кисетного шва вшивался порт, в который вносились определенное средство, соответствующее экспериментальным группам. Далее на область раны наносили клинический изолят штамма *Escherichia coli* в фиксированной заражающей дозе 2108 микробных тел.

На 2-е сутки после нанесения модельной раны осуществлялись перевязки соответственно экспериментальным группам.

Курация экспериментальных животных. Для каждого животного была заведена медицинская карта, в которую заносили параметры изменения физиологического состояния. Эффективность перевязочных материалов оценивали на основании субъективных (визуальная оценка состояния раны) и объективных (планиметрия) критериев.

Общий осмотр и обследование клинического состояния животных проводили ежедневно. При планиметрических исследованиях оценивали изменение площади поверхности раневого дефекта на 8-е, 10-е, 13-е, 15-е и 17-е сутки после нанесения модельной раны

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов дисперсионного анализа. Вычисляли средние величины количественных показателей (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность различий определяли по критерию t -Стьюарта. Уровень значимости $p \leq 0,05$ принимали за достоверный.

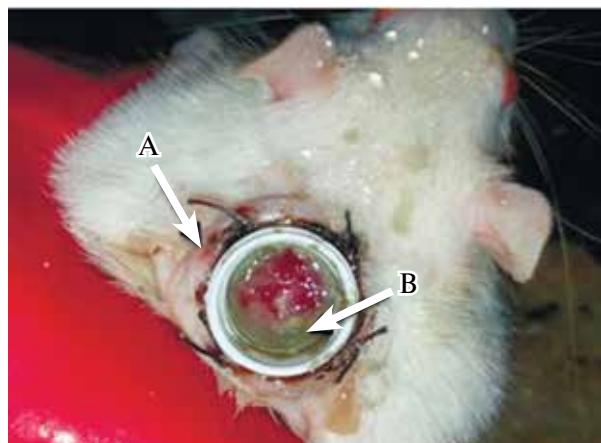
Результаты

Клиническая картина раневого дефекта у белых крыс выглядела следующим образом. У всех лабораторных животных спустя сутки после нанесения ран наблюдалась отечность краев, наличие гнойного экссудата бело-зеленого цвета, вязкой консистенции, с неприятным запахом (рис. 1).

На третий сутки после нанесения раны во всех экспериментальных группах наблюдалась отек, гнойные выделения, некротические участки занимали значительную область раны. В I, II и V группах наблюдалась обильная экссудация. В III и IV группах экссудация была умеренная, однако присутствовали кровоизлияния.

На пятые сутки в III, IV и V группах у жи-

Рис. 1. Модельная гнойная рана у белых крыс. А – ярко выраженная отечность краев раны; Б – гнойный экссудат.



вотных экссудации не было, на незначительных участках раны присутствовал некроз, отмечали образование розовых корочек, которые имели ровную поверхность. У некоторых особей происходило образование первичного струпа, при его отделении наблюдалось образование сетки из капиллярных сосудов. У крыс I и II групп экссудация была умеренная, некроз обширный, присутствовали гнойные выделения.

На седьмые сутки всем задействованным в эксперименте животным были сняты порты. В III и IV группах струп легко отторгался от здоровых тканей и формировалась грануляция и эпителизация, гнойные выделения имели место только в области стыка порта и кожи. В V группе у животных рана была влажная, однако экссудата не наблюдалось, при удалении струпа начиналось кровотечение. У крыс I и II групп отмечали частичное образование струпа, на обширных участках раны присутствовал некроз и кровоизлияния. Струп практически не отделялся.

На 11-е сутки у крыс I и II групп отмечали отторжение струпа и формирование грануляционной ткани и эпителизацию. В III, IV и V группах грануляции полностью сформировались и со стороны кожных краев развивался процесс эпителизации.

В период с 15-х по 19-е сутки в III и IV группах сформировался рубец (рис. 2). В V группе со стороны кожных краев завершался процесс эпителизации. В I и II группах лабораторных животных образовывалась плотная морщинистая корочка. После ее отделения наблюдали незначительное кровотечение и выделение гнойного экссудата.

Исходная площадь раневой поверхности (до аппликаций сорбентов) составила $2,84 \pm 0,745 \text{ см}^2$. Начиная с восьмых суток была исследована динамика заживления ран. У животных всех экспериментальных групп наблюдалась тенденция к уменьшению площади раневого дефекта (таблица).

Обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что заживление ран шло наиболее интенсивно при использовании сухой и гелиевой форм ФМС, при этом сроки лечения гнойных ран сокращаются на 7 суток. Осуществление перевязок гелиевой формой ФМС на протяжении всего периода лечения обеспечивало образование менее заметного рубца.

Стоит отметить, что площадь поверхности ран животных в III и IV экспериментальных группах к 13 суткам достоверно уменьшилась на

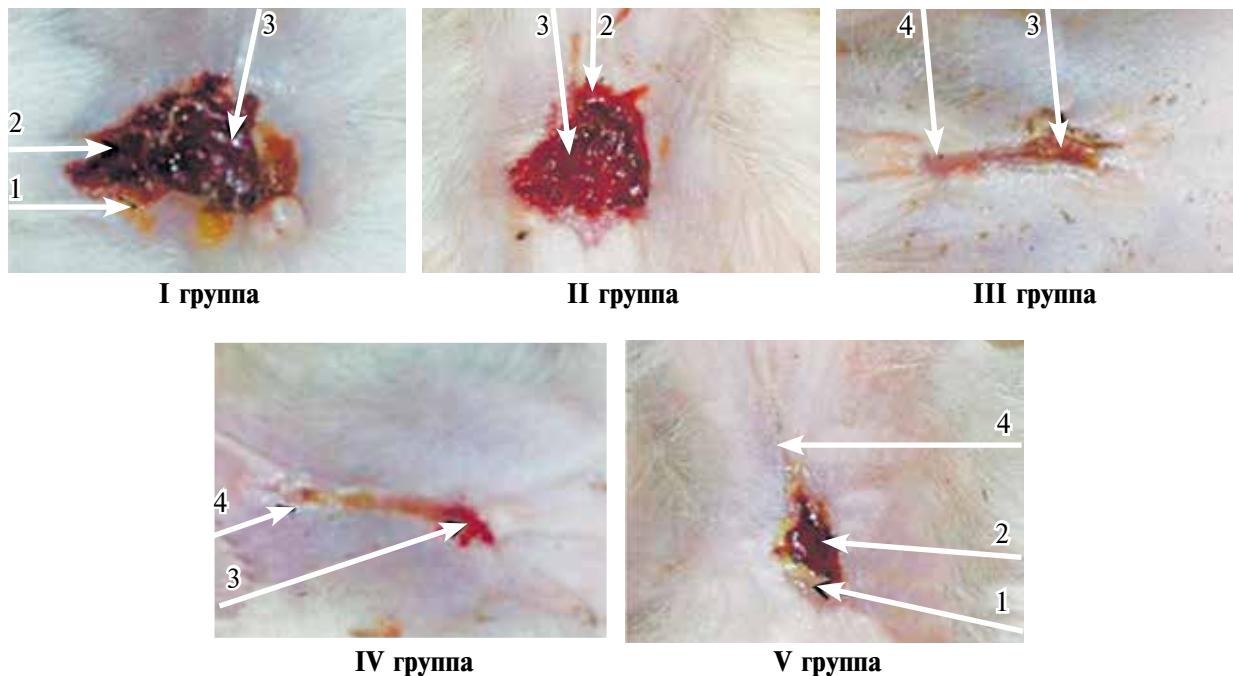


Рис. 2. Внешний вид гнойной раны на девятнадцатые сутки эксперимента.
1 – гной; 2 – кровоизлияния; 3 – грануляционная ткань; 4 – эпителизация.

Таблица

Динамика изменения площади поверхности раневого дефекта ($M \pm \sigma$; см^2), $n=5$

Группы крыс	I	II	III	IV	V
Сроки наблюдения (сут)					
8	$1,75 \pm 0,323$	$2,12 \pm 0,018$	$2,21 \pm 0,479$	$1,25 \pm 0,097$	$2,04 \pm 0,390$
10	$1,98 \pm 0,728$	$1,13 \pm 0,018$	$1,08 \pm 1,562$	$0,97 \pm 0,600$	$1,20 \pm 0,418$
13	$1,57 \pm 0,776$	$1,12 \pm 0,022$	$0,76 \pm 0,150^*$	$0,52 \pm 0,310^*$	$1,31 \pm 0,102$
15	$1,06 \pm 0,025$	$0,82 \pm 0,025^*$	$0,63 \pm 0,011^{\circ}$	$0,41 \pm 0,486^*$	$0,97 \pm 0,834$
17	$0,62 \pm 0,025^*$	$0,78 \pm 0,058^*$	$0,18 \pm 0,058^{\circ}$	$0,33 \pm 0,358^*$	$0,53 \pm 0,063^*$

Примечание: * – достоверные значения по сравнению с исходным показателем площади, $p \leq 0,05$;
° – достоверные значения по сравнению с I группой животных, $p \leq 0,05$.

73,2 и 81,7% ($p \leq 0,05$) соответственно, что указывает на активный процесс эпителизации раны.

Полученные положительные результаты объясняются высокой сорбционной активностью МСГ за счет модификации кристаллической решетки нативного сорбента. Аналогичное действие монтмориллонитовых глин на процессы ранозаживления также доказаны в исследованиях других авторов [11, 12, 13]. На наш взгляд, эффективность действия композиции повышается за счет сочетанного применения минерального сорбента и биологически активных соединений растительного происхождения. Такой подход к созданию новых сорбционно-активных препаратов известен [14] и оправдал себя положительным влиянием на живые системы.

В доступной нам литературе не удалось найти информации о применении биологически активных сорбционно-гелиевых композиций в гнойной хирургии, что подчеркивает новизну

данного исследования. Новым, по нашему мнению, надо считать такой способ лечения, как использование сухой формы ФМС в острый фазы раневого процесса и гелиевые формы ФМС на стадиях регенерации тканей и образования рубца.

Представляется важным логическое завершение работы путем проведения клинических испытаний новых сорбентов и способа их применения в гнойной хирургии. Также в связи с серьезным дефицитом отечественных раневых покрытий актуальным представляется создание и испытание их новых форм.

Заключение

Использование биоактивных сорбентов в качестве ранозаживляющего средства улучшило раневой процесс в течение острой фазы, что способствовало усилению процессов регенерации и образованию рубца. Полученные экс-

периментальные данные позволяют говорить о снижении и прекращении гнойной экссудации, существенном снижении отечности, что свидетельствует о лучшем терапевтическом эффекте при лечении ран биоактивными сорбентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cesca TG, Faqueti LG, Rocha LW, Meira NA, Meyre-Silva C, de Souza MM, et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. *Euforbiaceae* standardized leaf extract: semisolid herbal. *J Ethnopharmacol.* 2012 Aug 30;143(1):355-62. doi: 10.1016/j.jep.2012.06.051.
2. Zuo HY, Chen Y. *Retinervus luffae fructus* (RLF): a novel material for use in negative pressure wound therapy. *J Wound Care.* 2014 Feb;23(2):81, 84, 86-7.
3. Edwards JV, Castro NJ, Condon B, Costable C, Goheen SC. Chromatographic and traditional albumin isotherms on cellulose: a model for wound protein adsorption on modified cotton. *J Biomater Appl.* 2012 May;26(8):939-61. doi: 10.1177/0885328210390542.
4. Томских НН, Богомолов НИ, Крюкова ВВ, Паничев АМ. Природные сорбенты в лечении гнойных ран. *Бiol ВСНС СО РАМН.* 2007;(4):180.
5. Lieder R, Petersen PH, Sigurjónsson ÓE. Endotoxins-the invisible companion in biomaterials research. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013 Oct;19(5):391-402. doi: 10.1089/ten.TEB.2012.0636.
6. Везенцев АИ, Королькова СВ, Буханов ВД. Текстурные характеристики и сорбционные свойства природной и магний-замещенной монтмориллонит содержащей глины. *Науч Ведомости БелГУ. Сер Естеств Науки.* 2010;9 (11):119-23.
7. Буханов ВД, Везенцев АИ, Пономарева НФ, Козубова ЛА, Королькова СВ, Воловичева НА, и др. Антибактериальные свойства монтмориллонит содержащих сорбентов. *Науч Ведомости БелГУ. Сер Естеств науки.* 2011;17(21):57-63.
8. Буханов ВД, Шапошников АА, Везенцев АИ.
9. Гаврилюк БК, Гаврилюк ВБ. Способ получения средства для устранения дефектов кожи и лечения ран в виде геля на основе водорастворимых полисахаридов растительного происхождения: патент РФ 2454242. 27.06.2012.
10. Шаповалов СГ. Современные раневые покрытия. Москва, РФ: Фармидекс-Практик; 2005. 46 с.
11. Dário GM, da Silva GG, Gonçalves DL, Silveira P, Junior AT, Angioletto E, et al. Evaluation of the healing activity of therapeutic clay in rat skin wounds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014 Oct;43:109-16. doi: 10.1016/j.msec.2014.06.024.
12. Gaskell EE, Hamilton AR. Antimicrobial clay-based materials for wound care. *Future Med Chem.* 2014 Apr;6(6):641-55. doi: 10.4155/fmc.14.17.
13. Shameli K, Ahmad MB, Yunus WM ZW, Rustaiyan A, Ibrahim NA, Zargar M, et al. Green synthesis of silver/montmorillonite/chitosan bionanocomposites using the UV irradiation method and evaluation of antibacterial activity. *J Nanomedicine.* 2010;5:877-87. doi <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S13632>.
14. Касанов КН, Попов ВА, Успенская МВ, Соловьев ВС, Макин ДН, Везенцев АИ, и др. Разработка монтмориллонитсодержащей матрицы биоактивного сорбирующего раневого покрытия. *Науч Ведомости БелГУ. Сер Естеств Науки.* 2011;14(3):168-73.

Адрес для корреспонденции

308015, Российская Федерация,
г. Белгород, ул. Победы, д. 85,
ФГАО ВО «Белгородский национальный
исследовательский университет»,
кафедра биохимии,
тел.: + 7 (4722) 30-21-35,
e-mail: krut@bsu.edu.ru,
Крут Ульяна Александровна

Сведения об авторах

Луценко В.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет».

Шапошников А.А., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет».

Крут У.А., аспирант, ассистент кафедры биохимии ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет».

Маголин Г.Ф., техник кафедры общей хирургии с

курсом оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет».

Луханина Е.М., врач, заведующая клиническо-диагностической лабораторией в Муниципальной городской клинической больнице №1.

Иванчикова К.Н., студент факультета лечебного дела и педиатрии ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет».

Шевченко Т.С., к.б.н., ст. преподаватель кафедры биохимии ФГАО ВО «Белгородский национальный исследовательский университет».

Поступила 4.02.2016 г.