Сравнительная эффективность наружных препаратов с антибактериальным действием для лечения ран

Ступин В.А.¹, Васин В.И.¹, Мантурова Н.Е.¹, Артюшкова Е.Б.²,
Гладченко М.П.², Иванов А.В.², Салтыков А.Б.³, Силина Е.В.³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Силина Екатерина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: silinaekaterina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0246-5149>

Цель исследования – определить скорость заживления ран и сравнить эффективность зарегистрированных наружных антибактериальных ранозаживляющих средств.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах линии Wistar зрелого возраста (масса тела $M_{\text{ср}}=425$ г), которым в нестерильных условиях наносили раны заданных размеров ($121,9 \pm 2,1$ мм²). Изучали 4 группы ран: 2 группы без лечения (К0 – интактные; Кфр – в день моделирования вводили инъекционно физиологический раствор 0,9% NaCl) и 2 группы с применением наружных антибактериальных препаратов [сульфатазол серебра (СС); хлорамфеникол с диоксометилтетрагидропиримидином (ХД)]. На 0, 1, 3, 5, 7, 14-е сутки оценивали динамику площади ран, их долевого изменения относительно исходных размеров, динамику термометрии ран. Гистологическое исследование ран выполняли на 3, 7, 14-е сутки.

Результаты. В интактных ранах за 2 нед площадь ран сокращалась в 6 раз, воспалительный период длился до 3-х суток, позитивные изменения определены с 5-х суток. В группе Кфр расширение ран продолжалось до 7-х суток, значимое заживление было на 14-е сутки, когда площадь ран регрессировала в 4,5 раза относительно исходных значений. В группах СС и ХД установлено значимое увеличение ран на 1-е и 3-и сутки с возвращением к исходному уровню на 5-е сутки, сокращение ран зарегистрировано с 7-х суток в группе СС, ХД – на 14-е сутки. К 14-м суткам площадь ран группы СС сократилась в среднем на 88%, ХД – на 85%, что сопоставимо с группой К0 (83%). Морфологический анализ показал тенденцию к нарушению заживления ран вплоть до 7-х суток при применении ХД и СС.

Заключение. Целесообразность раннего широкого применения изученных противомикробных мазей для лечения ран, не имеющих в 1-е сутки признаков воспаления и бактериальной обсемененности, сомнительна.

Финансирование. Исследование является частью работы, выполненной при поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям, договор № 232GRN-TIS5/35963 от 08.08.2017).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концептуализация, подготовка текста статьи, проверка – Ступин В.А.; визуализация, статистическая обработка – Васин В.И.; рецензирование и редактирование статьи – Мантурова Н.Е.; формальный анализ – Артюшкова Е.Б.; курирование данных – Гладченко М.П.; методология – Иванов А.В.; редактирование – Салтыков А.Б.; концептуализация, статистическая обработка, подготовка текста статьи – Силина Е.В.

Для цитирования: Ступин В.А., Васин В.И., Мантурова Н.Е., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П., Иванов А.В., Салтыков А.Б., Силина Е.В. Сравнительная эффективность наружных препаратов с антибактериальным действием для лечения РАН // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 4. С. 135–142. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-135-142>

Статья поступила в редакцию 18.03.2020. **Принята в печать** 08.10.2020.

Ключевые слова:

кожные раны, заживление ран, площадь ран, скорость регенерации, сульфатазол серебра, хлорамфеникол с диоксометилтетрагидропиримидином

Comparative efficiency of external drugs with antibacterial action for experimental wound treatment

CORRESPONDENCE

Ekaterina V. Silina – MD, Professor,
Professor of the Department
of Human Pathology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical
University (Sechenov University)
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: silinaekaterina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0246-5149>

Keywords:

skin wounds, wound healing,
wound area, regeneration
rate, silver sulfathiazole,
chloramphenicol
with dioxomethyltetrahydro-
pyrimidine

Stupin V.A.¹, Vasin V.I.¹, Manturova N.E.¹, Artyushkova E.B.², Gladchenko M.P.², Ivanov A.V.²,
Saltykov A.B.³, Silina E.V.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation

² Kursk State Medical University, 305041, Kursk, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to determine the rate of wound healing and compare the effectiveness of registered external antibacterial wound healing agents.

Material and methods. The study was performed on old Wistar rats (body weight $Me=425$ g), which under non-sterile conditions inflicted wounds of a given size (121.9 ± 2.1 mm²). We studied 4 groups of wounds: 2 without treatment (Control_0 – intact; Control_ps – injected physiological solution on the day of modeling), as well as 2 using external antibacterial drugs (silver sulfathiazole (SS), chloramphenicol with dioxomethyltetrahydropyrimidine (CD)). At 0, 1, 3, 5, 7, 14 days, the dynamic area of the wounds, their lobe change relative to the initial sizes, the dynamic thermometry of the wounds. Histological examination of the wounds was performed on days 3, 7, 14.

Results. Within 2 weeks, the area of intact wounds was reduced by 6 times, the inflammatory period lasted up to 3 days, positive changes were recorded from 5 days. In the Control_ps group, the period of wound expansion lasted up to 7 days, significant healing was recorded on day 14, when the wound area regressed 4.5 times relative to the initial values. In the SS and CD groups, a significant increase in wounds was established on days 1 and 3 with a return to the initial level on the 5th day, wound reduction was recorded from 7 days in the SS group, and DX on the 14th day. By the 14th day, the area of wounds of the SS group decreased on average by 88%, CD – 85%, which is comparable with the Control_0 group (83%). Morphological analysis showed a tendency to impaired wound healing up to 7 days with the use of CD and SS groups.

Conclusion. The expediency of wide early use of tested antimicrobial ointments for the treatment of wounds that do not have signs of inflammation and bacterial contamination on the first day has not been proven.

Funding. The study is part of the work carried out with the support of the Fund for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (Fund for Assistance to Innovation, contract No. 232GRNTIS5 / 35963 of 08.08.2017).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Contribution. Conceptualization, preparation of the text of the article, verification – Stupin V.A.; visualization, statistical processing – Vasin V.I.; reviewing and editing of the article – Manturova N.E.; formal analysis – Artyushkova E.B.; data curation – Gladchenko M.P.; methodology – Ivanov A.V.; editing – Saltykov A.B.; conceptualization, statistical processing, preparation of the text of the article – Silina E.V.

For citation: Stupin V.A., Vasin V.I., Manturova N.E., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P., Ivanov A.V., Saltykov A.B., Silina E.V. Comparative efficiency of external drugs with antibacterial action for experimental wound treatment. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2020; 8 (4): 135–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-135-142> (in Russian)

Received 18.03.2020. **Accepted** 08.10.2020.

Вопросы заживления ран различной этиологии и эффективное медицинское сопровождение этого процесса, несмотря на постоянно появляющиеся новые фармакологические средства, продолжают оставаться в числе высокоактуальных [1–5]. Объясняется это, с одной стороны, увеличивающимся количеством бытовых и военных ранений по всему миру, когда травма или глубокий ожог

происходит у соматически здорового человека, с другой стороны – увеличением продолжительности жизни, а значит, и коморбидности, при которой хронические трофические язвы различной этиологии становятся острой клинической проблемой [6–13]. По данным ГБУ НИИОЗММ, количество операций в Москве увеличилось с 611 940 в 2010 г. до 837 114 в 2018-м, причем операции на коже

и мягких тканях возросли с 64 481 до 119 380. Учитывая ограниченные бюджеты здравоохранения, даже в таком богатом городе, нам показалось интересным сравнить практическую эффективность часто использующихся в клинической практике наружных ранозаживляющих средств с антибактериальным действием. Провести оценку сравнительной эффективности препаратов, зарегистрированных на рынке, на примере какой-то конкретной патологии затруднительно, не столько с точки зрения общего набора материала, сколько из-за определения критериев оценки тяжести пациента для включения их в анализируемые группы. Именно поэтому авторы сделали попытку сравнить эффективность нескольких препаратов, наносимых непосредственно на рану в эксперименте.

Цель настоящего исследования – определить скорость и механизм заживления ран у пожилых экспериментальных животных и сравнить эффективность некоторых зарегистрированных на медицинском рынке антибактериальных ранозаживляющих средств, наносимых непосредственно на рану.

Материал и методы

В качестве подопытных животных были взяты пожилые крысы самцы линии Wistar массой тела $429,5 \pm 57,4$ г ($Me=425$ г, межквартильный интервал – 380/470 г), которым в нестерильных условиях наносили раны в области спины.

Эксперимент был выполнен в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными и соблюдением положений European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS 123. Животных содержали в стандартных условиях вивария, в индивидуальных клетках, световой режим – 12/12, свободный доступ к пище и воде. Перед проведением эксперимента животные выдерживали на 2-недельном карантине.

Моделирование раневой поверхности выполняли под общей внутрибрюшинной анестезией (хлоралгидрат 300 мг/кг). На выбритой и обработанной спиртовым раствором коже спины формировали раны заданных размеров при помощи запатентованного устройства для моделирования раневых поверхностей заданных размеров [14], глубина раны – до фасции. Согласно дизайну исследования, были определены 6 триггерных точек: моделирование ран – 0-е сутки; динамика размеров и состояния ран – 1, 3, 5, 7 и 14-е сутки. 2-недельная длительность эксперимента связана с сокращающимися сегодня сроками госпитального лечения, что обусловлено задачей ускорения заживления ран.

Изучали 4 группы ран: 2 группы без лечения (контрольные): К0 – интактные; Кфр – в день моделирования вводили инъекционно физиологический раствор 0,9% NaCl) и 2 группы с применением наружных антибактериальных ранозаживляющих препаратов. Взяты препараты, устойчиво присутствующие на отечественном рынке: сульфатиазол серебра (аргосульфат, группа СС) и хлорамфеникол с диоксометилтетрагидропиримидином (левомеколь, группа ХД). Показаниями к применению аргосульфана, по сведениям разработчиков, являются бытовые травмы (ссадины, порезы), ожоги разной степени и этиологии (термические, химические, электрические, лучевые), обморожения, трофические язвы голени (в том числе при хронической венозной недостаточности, облитерирующем эндартериите, нарушениях кровоснабжения при сахарном диабете, роже), пролежни и гнойные раны. Левомеколь производители рекомендуют применять при инфицированных ранах (в том числе смешанной микрофлорой) в первой (гнойно-некротической) фазе раневого процесса. Раны группы К0 ничем не обрабатывали, они оставались интактными на протяжении всего эксперимента и заживали под струпом. В раны группы Кфр в день моделирования вводили инъекционно физиологический 0,9% раствор натрия хлорида, имитируя таким образом раневое обезболивание (инфильтрационную анестезию) при хирургической обработке раны.

Для гистологического исследования фрагменты тканей кожной раны забирали у крыс на 3, 7 и 14-е сутки после эвтаназии (полное обескровливание пункцией правого желудочка у наркотизированной крысы). На каждой триггерной точке было исследовано по 7 ран каждой группы.

На данном этапе работы представлены результаты динамики площади ран (на 0, 1, 3, 5, 7, 14-е дни эксперимента), оцененной по макрофотографиям, в том числе при помощи инструментов программы JMicroVision 1.2.7, а также результаты термометрии центра ран (инфракрасный термометр Fluke VT02, США). Исходная площадь исследуемых ран в день моделирования в среднем составила 119 мм^2 (межквартильный интервал: $Q_1=108 \text{ мм}^2/Q_3=137 \text{ мм}^2$; $M \pm \sigma = 121,9 \pm 2,1 \text{ мм}^2$) и за счет стандартизации размеров наносимых ран они были статистически одинаковыми во всех исследуемых группах (Кфр – $119,1 \pm 3,4 \text{ мм}^2$, $Me = 116,1 \text{ мм}^2$; К0 – $121,3 \pm 5,6 \text{ мм}^2$, $Me = 131 \text{ мм}^2$; СС – $118,1 \pm 3,4 \text{ мм}^2$, $Me = 120,2 \text{ мм}^2$; ХД – $119,1 \pm 3,3 \text{ мм}^2$, $Me = 118,7 \text{ мм}^2$; $p > 0,05$).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы SPSS 23.0 с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости различий. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при отсутствии лечения (группа К0) площадь ран увеличивалась на 1-е сутки в среднем в 1,21 раза – до 158,3 мм² ($p<0,05$) и вернулась первоначальным значениям на 3-и сутки, составив 132,1 мм². Начиная с 5-х суток площадь интактных ран достоверно сокращалась, различие от первоначальной площади на 5-е сутки в среднем составило 1,10 раза ($p<0,05$), 1,32 раза на 7-е сутки ($p<0,01$), 5,94 раза на 14-е сутки ($p<0,01$). Таким образом, в интактных ранах старых животных за 2 нед площадь глубокой и широкой кожной раны сокращалась в 6 раз, при этом воспалительный период длился до 3-х суток исследования, а позитивные изменения были заметны начиная с 5-х суток.

При дополнительной травматизации контрольных ран инъекционным введением физиологического раствора (группа Кфр) была зарегистрирована наихудшая динамика, выражающаяся в более продолжительном периоде расширения площади ран вплоть до 7-х суток. Это могло быть вызвано дополнительным разрушением межклеточного матрикса. Так, площадь ран на 1-е сутки раны в группе Кфр значимо, в 1,31 раза, увеличились в среднем до 151,8 мм² ($p<0,05$), сохраняя максимальный размер на статистически значимо более высоком относительно 0-го дня уровне к 3-м суткам ($Me=145,3$ мм²; $p<0,05$) и к 5-м суткам эксперимента ($Me=135,4$ мм²; $p<0,05$). Начиная с 7-х суток площадь ран группы Кфр уменьшалась до 115,9 мм² и достигла исходных значений (это на 4 дня больше, чем в группе К0, в которой площадь ран вернулась к первоначальному уровню на 3-и сутки). Значимое заживление ран группы Кфр было зарегистрировано только на 14-е сутки исследования, когда площадь ран регрессировала в среднем в 4,5 раза относительно исходных значений ($Me=25,9$ мм²; $p<0,05$). В группе К0 к 14-м суткам регресс ран был на 33% больше. Вероятно, тугая инфильтрация приводила к дополнительному повреждению прямых межклеточных связей и микроциркуляторного русла. Но для оценки такой теории необходимо сравнить лечебное действие препаратов, которые вводятся непосредственно в края раны, но это является задачей наших будущих работ.

Несмотря на выявленные тенденции к более выраженному повреждению инъекциями 0,9% NaCl ран группы Кфр, площадь которых на 3, 5, 7 и 14-е сутки была в среднем больше в 1,10; 1,14; 1,17 и 1,17 раза соответственно по сравнению с группой К0, статистически значимых различий этого показателя в динамике в обеих контрольных ранах не выявлено ($p>0,05$). Различие касалось более пролонгированного расширения ран относительно исходных размеров (в группе К0 увеличение площади ран было зафиксировано только на 1-е сутки, в Кфр – на 1-е, 3-и, 5-е сутки), а также сроков заживле-

ния (в группе К0 статистически значимый регресс площади ран был установлен на 5, 7 и 14-е сутки, в группе Кфр – только на 14-е сутки).

Анализ динамики площади ран, для лечения которых использовали мази СС и ХД, установил статистически значимое увеличение площади ран на 1-е и 3-и сутки с возвращением к исходному уровню на 5-е сутки исследования, а также сокращение площади ран с 7-х суток в группе СС и только на 14-е сутки в группе ХД (см. таблицу).

На следующий после моделирования день площадь ран увеличилась одинаково в размерах в обеих группах сопоставимо с контролем – в среднем до 154,5 мм² в группе СС и до 155,4 мм² в группе ХД. Аналогичные результаты были получены при анализе ран на 3-и сутки, когда площадь ран составила 143,4 и 139,4 мм² соответственно, не отличаясь ни от контрольных ран, ни между собой ($p>0,05$). Но отметим тенденцию к увеличению ран групп СС и ХД относительно группы К0 в среднем в 1,09 и в 1,06 раза соответственно ($p>0,05$).

На 5-е сутки площадь ран не отличалась от исходной и в среднем составила 131,4 мм² в группе СС и 139,0 мм² в группе ХД. В группе ХД площадь ран на 5-е сутки была в 1,17 раза больше, чем в группе К0 ($p>0,05$). В группе СС эта разница была меньше, хотя площадь леченных СС ран была выше, чем в К0 в среднем в 1,10 раза ($p>0,05$).

Таким образом, до 5-х суток исследования значимых межгрупповых различий не установлено, что не позволяет говорить об эффективных преимуществах выбранных средств.

К 7-м суткам площадь экспериментальных ран регрессировала в среднем до 92,6 мм² в группе СС и 107,7 мм² в группе ХД, демонстрируя преимущество СС перед группами Кфр в 1,25 раза ($p<0,05$) и ХД в среднем в 1,16 раза ($p<0,05$). Статистически значимого различия по показателю площадь ран между группами ХД и Кфр на 7-е сутки не установлено ($p>0,05$). Относительно группы К0 при лечении СС раны сократились незначительно – в среднем в 1,07 раза ($p>0,05$), а при использовании ХД раны на 7-е сутки исследования были в 1,08 раза больше, чем в группе К0 ($p>0,05$). Иначе говоря, интактные раны были как минимум не хуже леченых на 7-е сутки эксперимента.

К 14-м суткам площадь леченных СС ран сократилась относительно первоначальных размеров в среднем в 8,90 раза – до 13,5 мм² ($p<0,01$), а в группе ХД – в 6,71 раза, до 17,7 мм² ($p<0,01$). В среднем на 14-е сутки раны группы ХД были в 1,30 раза больше, чем в группе СС ($p>0,05$). Площадь всех контрольных ран в среднем была больше, чем леченных, однако наиболее выраженный эффект был зарегистрирован при применении СС, такие раны значимо отличались от интактных в среднем в 1,64 раза и от ран группы

Динамика площади ран, для лечения которых применяли противомикробные мази, в сравнении с контрольными ранами (мм²)

Сутки	Группа				p (КО–СС/ КфрСС)	p (КО–ХД/ КфрХД)	p (СС/ ХД)
	КО	Кфр	СС	ХД			
1 сут	158,3 137,9/175,9 112,4–209,1 ^{##}	151,8 137,4/159,8 125,2–179,3 ^{##}	154,5 138,4/180,1 120,7–215,1 ^{##}	155,4 138,2/174,9 127,3–226,9 ^{##}	0,987/ 0,334	0,706/ 0,363	0,987
3 сут	132,1 115,3/142,6 93,3–199,0	145,3 128,4/157,7 97,6–170,2 ^{##}	143,4 121,9/158,0 107,9–174,7 ^{##}	139,4 130,3/154,4 101,9–194,1 ^{##}	0,154/ 0,935	0,105/ 0,629	0,743
5 сут	119,0 109,0/134,3 78,5–148,6 [*]	135,4 107,9/145,0 83,4–179,4 [*]	131,4 105,0/144,7 74,6–167,3	139,0 108,4/149,1 86,1–153,1	0,428/ 0,281	0,064/ 0,910	0,413
7 сут	99,4 80,0/111,4 48,4–161,1 ^{##}	115,4 96,8/125,3 67,7–165,4	92,6 75,1/117,0 17,8–146,6 ^{##}	107,7 97,7/139,9 71,7–163,4	0,554/ 0,049*	0,122/ 0,564	0,028*
14 сут	22,1 15,5/30,6 5,2–63,9 ^{##}	25,9 18,4/29,0 12,1–34,6 ^{##}	13,5 8,4/17,6 7,0–25,7 ^{##}	17,7 11,1/24,7 5,1–29,6 ^{##}	0,019*/ 0,001*	0,129/ 0,005*	0,270

Примечание. Данные представлены в виде: медианы (1-я строка), нижнего (25%)/верхнего (75%) квартилей (2-я строка); 95% доверительного интервала или min–max при $n < 20$ на 14-е сутки (3-я строка). * – различие между вышеперечисленными группами при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни); # – различие динамики связанного показателя в пределах отдельной группы относительно дня 0 при $p < 0,05$; ## – при $p < 0,01$ (критерий Вилсона). Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Кфр в 1,92 раза ($p < 0,05$). Площадь ран группы ХД на 14-е сутки значимо отличалась от группы Кфр (в 1,46 раза; $p < 0,05$). Несмотря на то что площадь ран группы КО была в среднем в 1,25 раза больше, чем в группе ХД, статистически значимого различия не было.

Оценка долевого изменения площади ран показала негативные явления при применении антибактериальных мазей СС и ХД с первых часов моделированных ран (рис. 1).

В группе СС к концу 1-х суток раны расширились в среднем на 38,5%, это в среднем в 2,17 раза

больше, чем в группе КО ($p < 0,05$), в которой увеличение ран было в среднем на 17,7%. К 3-м суткам раны были больше исходных размеров в среднем на 18,1% (на 20% больше, чем в контроле; $p < 0,05$). В период 5–14-е сутки исследования различий по данному показателю с группой КО не определено, притом что на 5-е сутки в группе СС площадь ран была больше исходной на 7,5% (в группе КО было уменьшение ран в среднем на 9,4%), а на 7-е сутки площадь ран была меньше в среднем всего на 11,5% (в группе КО – на 23,9%; различие в 2,08 раза).

Рис. 1. Долевое (в %) изменение площади исследуемых и контрольных ран в динамике относительно 0-х суток (* – отличие от группы КО при $p < 0,05$; критерий Манна-Уитни)

Fig. 1. The percentage change in the wound areas compared to their size on day 0 in the different groups (* – difference from the Control_0 group at $p < 0.05$)

Рис. 2. Динамика температуры дна ран в разных группах
Fig. 2. Dynamics of wound bottom temperature in different groups

В группе ХД к концу 1-х суток раны расширились в среднем на 25,1%, что в 1,42 раза больше, чем в контроле ($p>0,05$). Статистически значимые различия по данному показателю с группой К0 было установлено к 3–5-м суткам исследования: к 3-м суткам раны группы ХД были больше исходных размеров в среднем на 10,8% (на 11,3% больше, чем в контроле; $p<0,05$), а к 5-м суткам – на 10% (на 19,4% больше, чем в контроле; $p<0,05$). На 7-е сутки площадь ран группы ХД была меньше в среднем на 15,8% (различие с контролем в 1,51 раза в пользу группы К0; $p>0,05$).

К 14-м суткам площадь ран группы СС в среднем сократилась на 88%, ХД – на 85%, что сопоставимо с группой К0 (83%; $p>0,05$). Различий между группами СС и ХД в динамике не выявлено ($p>0,05$).

Анализ термометрии ран показал, что при использовании противомикробных мазей температура дна раны была выше, чем в обеих контрольных группах (рис. 2). Уже на 1-е сутки по сравнению с группой К0 температура центра ран в среднем была на 1,9 °C выше в группе СС и на 1,7 °C выше в группе ХД ($p<0,05$), на 5-е сутки – на 1,2 °C и на 1,0 °C соответственно ($p<0,05$).

Гистологическое исследование на 3-и сутки выявило типичную картину экссудативной фазы воспаления. Во всех ранах отмечали выраженный дефицит ткани, частичное заполнение грануляциями. Эпидермис переходил на стенки раневого кратера, постепенно истончаясь и превращаясь в 2-слойный, при этом наилучшая организация эпидермиса была зарегистрирована в контрольных ранах, а отсутствие эпидермиса установлено только в группах лечения – в группе ХД в 42,9% случаев, в группе СС – в 14,3%. Под струпом в наибольшей степени в контрольных ранах определяли слой фрагменти-

рованных коллагеновых волокон. Все раны были отечны, в наибольшей степени отек был выражен в группе СС, в наименьшей – К0. Во всех ранах определяли полнокровные вены и венулы фасциального сосудистого сплетения, капилляры в поверхностном слое грануляций и в слоях сосудистых петель, что максимально выражено было в группе СС, где отек был максимален. Толщина грануляционного слоя в ранах, обработанных ХД, была заторможена.

На 7-е сутки эксперимента эпидермис обнаруживали во всех ранах, но в ранах групп СС и ХД отмечали расслоение эпидермиса и инкорпорация мази в расщепленный эпидермис, что замедляло эпителизацию грануляций. Более организованным эпидермис был в контрольных ранах. В ранах групп СС и ХД сохранялся феномен дефекта ткани: раны имели вид кратера, края которого покрыты новообразованным эпителием. В ранах группы К0 дефект ткани был лучше заполнен грануляциями. По краям ран во всех случаях отмечался отек с расширением лимфатических капилляров, образованием кистозных полостей разных размеров. Волокнистый каркас грануляций во всех случаях на 7-е сутки был представлен тонкими параллельно ориентированными коллагеновыми волокнами с базофильным межклеточным веществом и находящимися между ними фибробластами, имеющие аналогичную ориентацию. Поэтому слой горизонтальных фибробластов, равно как и поверхностный слой дифференцировались легко. Слой сосудистых петель был выражен хуже, четче всего это видно в очагах длительного нахождения струпа или мази.

На 14-е сутки во всех ранах поверх грануляций был сформирован полнослойный эпидермис. Однако в ранах, где остались мази, эпителия нет. В ранах группы ХД визуализированы все слои,

а у края ран определено интенсивное формирование сосочкового слоя (почки роста производных эпидермиса). В ранах группы СС в поверхностном слое грануляций определяли венозное полнокровие, образованное за счет посткапиллярных и собирательных венул (застой крови в капиллярах). В половине случаев отмечали мелкие кровоизлияния различной давности, но без гемолиза. Волокнистая строма была представлена одиночными или собранными в единичные пучки тонкими коллагеновыми волокнами, ориентированными параллельно поверхности раны. Во всех группах отмечали разделение грануляций на слои, четче всего дифференцировали слой горизонтальных фибробластов и у ряда животных зона сосудистых петель.

Заключение

Экспериментальное исследование показало важность начальных фаз раневого процесса, способствующих значимому увеличению ран, сохраняющемуся до 3-х суток в интактных ранах и вплоть

до 7-х суток при дополнительной инъекционной травматизации ран. Эти процессы, протекающие во всех слоях кожи, определяют скорость, результат и характер заживления.

Применение противомикробных мазей СС и ХД сопровождалось увеличением объема ран вплоть до 3-х суток (при этом в группе К0 такое расширение раны было лишь до 1-х суток, а к 3-м суткам площадь интактных ран соответствовала первоначальному размеру). В группах СС и ХД площадь ран вернулась к начальному уровню на 2 дня позже, в то время как в группе К0 площадь ран на 5-е сутки значимо сократилась.

Комплексный клинико-морфологический анализ показал, что применение ХД и СС сопровождалось тенденцией к нарушению заживления ран вплоть до 7-х суток исследования.

Таким образом, полученные в ходе эксперимента данные ставят под сомнение целесообразность раннего применения изученных противомикробных мазей для лечения ран, не имеющих в 1-е сутки признаков воспаления и бактериальной обсемененности.

Литература

1. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights // *Dermatology*. 2020. Vol. 17. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000505291>
2. Ribeiro D.M.L., Carvalho Júnior A.R., Vale de Macedo G.H.R., Chagas V.L., Silva L.D.S., Cutrim B.D.S. et al. Polysaccharide-based formulations for healing of skin-related wound infections: lessons from animal models and clinical trials // *Biomolecules*. 2019. Vol. 10, N 1. pii: E63. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010063>
3. Shukla S.K., Sharma A.K., Gupta V., Yashavardhan M.H. Pharmacological control of inflammation in wound healing // *J. Tissue Viability*. 2019. Vol. 28, N 4. P. 218–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.002>
4. Силина Е.В., Khokhlov N.V., Stupin V.A., Manturova N.E., Vasin V.I., Velikanov E.V. et al. Multicomponent polysaccharide essential formula of wound healing medicines enriched with fibroblast growth factor // *Int. J. Biomed*. 2019. Vol. 9, N 3. P. 247–250. DOI: [https://doi.org/10.21103/Article9\(3\)_OA12](https://doi.org/10.21103/Article9(3)_OA12)
5. Ступин В.А., Силина Е.В., Горский В.А., Горюнов С.В., Жидких С.Ю., Комаров А.Н. и др. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2018. № 6. С. 91–100. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018691-100>
6. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А.О. Сочетанная кра-нио-абдоминальная травма. Клиническая эпидемиология // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.А. Поленова*. 2018. Т. 10, № 5. С. 25–26.
7. Пьянкова А.И., Фаттахов Т.А. Потерянные годы здоровой жизни в результате дорожно-транспортных происшествий в России // *Профилактическая медицина*. 2017. Т. 20, № 5. С. 30–36. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201720530-36>
8. Wang Y., Beekman J., Hew J., Jackson S., Issler-Fisher A.C., Parungao R. et al. Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. Vol. 123. P. 3–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018>
9. Rosberg H.E., Dahlin L.B. An increasing number of hand injuries in an elderly population – a retrospective study over a 30-year period // *BMC Geriatr*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0758-7>
10. Дибиров М.Д., Магдиев А.Х. Лечение венозных трофических язв в старческом возрасте // *Флебология*. 2016. Т. 10, № 4. С. 224–228. DOI: <https://doi.org/10.17116/flebo2016104224-228>
11. Antonopoulos C.N., Lazaris A., Venermo M., Geroulakos G. Predictors of wound healing following revascularization for chronic limb-threatening ischemia // *Vasc. Endovascular Surg.* 2019. Vol. 53, N 8. P. 649–657. DOI: <https://doi.org/10.1177/1538574419868863>
12. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments // *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34, N 3. P. 599–610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>

13. Stupin V.A., Gabitov R.B., Sinelnikova T.G., Silina E.V. Biological mechanisms of the chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen // *Serbian J. Exp. Clin. Res.* 2018. Vol. 19, N 4. P. 373–382. DOI: <https://doi.org/10.2478/SJECR-2018-0077>

14. Патент РФ на полезную модель № 79701/10.01.2009. Бюл. № 1. Хруслов М.В., Калущий П.В., Иванов А.В., Зюзя Е.В. Устройство для моделирования раневой поверхности заданных размеров у лабораторных животных. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU79701U1_20090110 (дата обращения: 05.03.2020)

References

1. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights. *Dermatology*. 2020; 17: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000505291>

2. Ribeiro D.M.L., Carvalho Júnior A.R., Vale de Macedo G.H.R., Chagas V.L., Silva L.D.S., Cutrim B.D.S., et al. Polysaccharide-based formulations for healing of skin-related wound infections: lessons from animal models and clinical trials. *Biomolecules*. 2019; 10 (1): E63. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010063>

3. Shukla S.K., Sharma A.K., Gupta V., Yashavardhan M.H. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability*. 2019; 28 (4): 218–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.002>

4. Silina E.V., Khokhlov N.V., Stupin V.A., Manturova N.E., Vasin V.I., Velikanov E.V., et al. Multicomponent polysaccharide essential formula of wound healing medicines enriched with fibroblast growth factor. *Int J Biomed*. 2019; 9 (3): 247–50. DOI: [https://doi.org/10.21103/Article9\(3\)_OA12](https://doi.org/10.21103/Article9(3)_OA12)

5. Stupin V.A., Silina E.V., Gorsky V.A., Goryunov S.V., Zhidkikh S.Yu., Komarov A.N., et al. Efficacy and safety of collagen biomaterial local application in complex treatment of the diabetic foot syndrome (final results of the multicenter randomised study). *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Surgery. The Journal Named after N.I. Pirogov]*. 2018; (6): 91–100. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018691-100> (in Russian)

6. Gareev I.F., Beylerli O.A.O. Combined cranio-abdominal injury. *Clinical epidemiology. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A.L. Polenova [Russian Neurosurgical Journal Named after Professor A.L. Polenov]*. 2018; 10 (S): 25–6. (in Russian)

7. Pyankova A.I., Fattakhov T.A. Lost years of healthy life as a result of traffic accidents in Russia. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]*.

2017; 20 (5): 30–6. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201720530-36> (in Russian)

8. Wang Y., Beekman J., Hew J., Jackson S., Issler-Fisher A.C., Parungao R., et al. Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 123: 3–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018>

9. Rosberg H.E., Dahlin L.B. An increasing number of hand injuries in an elderly population – a retrospective study over a 30-year period. *BMC Geriatr*. 2018; 18 (1): 68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0758-7>

10. Dibirov M.D., Magdiev A.Kh. Treatment of venous trophic ulcers in old age. *Flebologiya [Flebology]*. 2016; 10 (4): 224–8. DOI: <https://doi.org/10.17116/flebo2016104224-228> (in Russian)

11. Antonopoulos C.N., Lazaris A., Venermo M., Geroulakos G. Predictors of wound healing following revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2019; 53 (8): 649–57. DOI: <https://doi.org/10.1177/1538574419868863>

12. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther*. 2017; 34 (3): 599–610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>

13. Stupin V.A., Gabitov R.B., Sinelnikova T.G., Silina E.V. Biological mechanisms of the chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen. *Serbian J Exp Clin Res*. 2018; 19 (4): 373–82. DOI: <https://doi.org/10.2478/SJECR-2018-0077>

14. Patent RF na poleznuju model' №79701/10.01.2009. Bjul. No. 1. Khruslov M.V., Kalutsky P.V., Ivanov A.V., Zyuzya E.V. Ustrojstvo dlja modelirovanija ranevoj poverhnosti zadannyh razmerov u laboratornyh zhivotnyh. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU79701U1_20090110 (date of access March 05, 2020) (in Russian)