

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОЖОГОВЫХ РАН ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕКТИНОВЫХ ПЛЕНОК С ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ АМИНОФТАЛГИДРАЗИДОМ

Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Евглевский А.А., Хуранов А.А.

*ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздравоуразвития России (Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4)*

В эксперименте на 30 беспородных крысах произведена оценка эффективности пектиновых пленок с фиксированным на них иммуномодулятором аминифталгидразидом для лечения ожоговых ран. Для моделирования ожоговой раны использовался латунный цилиндр площадью рабочей поверхности массой 300 г, нагретый до 100 °С в кипящей воде. Все животные разделены на три группы по 10 в каждой: 1 группа – 10 животных, у которых раны заживали самостоятельно, 2 группа (контроль) – 10 крыс, на ожоговые раны которых накладывали мазь «Левомеколь», и 3-я группа (опытная) – 10 крыс, которым на раневые дефекты наносили пектиновые пленки с иммуномодулятором аминифталгидразидом. У животных опытной группы достоверно отмечались более ранние сроки начала эпителизации и окончательного заживления раневого дефекта в сравнении с контрольной группой. У животных, получавших лечение пектиновыми пленками (3-я группа), на 5-е сутки лечения происходило достоверное уменьшение площади ожоговой раны обеих степеней в 2 раза в сравнении с контрольной группой, и эта тенденция сохранялась вплоть до полного заживления до 30 суток.

Ключевые слова: ожоговая рана, эксперимент, раневые покрытия.

## EVALUATING EFFICIENCY OF EXPERIMENTAL BURN WOUNDS TREATMENT WITH PECTIN FILMS CARRYING IMMUNOMODULATORY AMINOPHTHALHYDRAZIDE

Shablin D.V., Pavlenko S.G., Yevglevsky A.A., Kchuranov A.A.

*GBOU VPO «KubGMU», the Russian Ministry of Health and Social Development (Minzdravsotsrasvitiya Rossii). Sedina str., 4, Krasnodar, Russia*

An experiment was made on 30 mongrel rats, to evaluate the effectiveness of pectin films carrying immunomodulatory aminophthalhydrazide in treatment of burn wounds. Wounds were created by a brass cylinder (weight: 300 g, contact surface area: 706 mm<sup>2</sup>) heated up to 100 °C in boiling water. All animals were divided into three groups, ten rats in each: Group 1 (10 rats) were left to heal the wounds without any assistance, reference Group 2 (10 rats) where the wounds were treated with Levomecol ointment, and experimental Group 3 (10 rats) where burn wounds were covered with films carrying immunomodulatory aminophthalhydrazide. Rats of the experimental group demonstrated a definitely earlier epithelialization start and earlier healing completion, as compared to the reference group: those treated with pectin films, on the 5th day of treatment, demonstrated a definite reduction of the burn wound area, becoming twice as less than that seen with the rats of the reference group (this holds true for both burn degrees). This dynamics was maintained until the animals were completely healed (30 days).

Key words: burn wound, experiment, wound dressings.

**Введение.** Длительно существующие раны остаются одной из существенных проблем здравоохранения. Перед практическими врачами встают большие трудности в лечении данного вида ран. Так, ожоговые раны у пожилых пациентов (старше 65 лет) заживают в среднем через 26 дней после травмы против 17 дней у молодых людей [5]. За последние полвека число препаратов для местного лечения существенно увеличилось. Относительно недавно в практике лечения ран и трофических язв стали применять раневые покрытия различного типа. В настоящее время в клинической практике используется более 300 видов

раневых покрытий [1]. К сожалению, несмотря на то что хронические раны были известны ещё врачам древности, до настоящего времени имеется неудовлетворённость результатами лечения больных с данной патологией и требует дальнейшего поиска наиболее оптимальных лекарственных воздействий.

**Цель исследования.** Оценить эффективность лечения экспериментальных ожоговых ран пектиновыми пленками с аминофталгидразидом.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 30 беспородных крысах. Содержание животных и постановка экспериментов проводилась в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 года и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 года, а также в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации по гуманному обращению с животными [4]. Обезболивание лабораторных крыс осуществляли по схеме: 3 мг золетила, 0,8 мг ксиланита, 0,02 мл – 0,1%-ного раствора атропина на 100 г веса животных. Для моделирования ожоговой раны использовался латунный цилиндр площадью рабочей поверхности 706 мм<sup>2</sup>, массой 300 г, нагретый до 100 °С в кипящей воде, а равномерность давления на всей площади контакта обеспечивалась собственной силой тяжести. После нагрева цилиндр извлекался из сосуда, удалялись остатки воды, и он прикладывался своей рабочей поверхностью к депилированной коже лабораторного животного с силой давления 3 Ньютона на 15 секунд (ожог IIIA ст.) и на 30 секунд (модель ожога IIIB ст.).

Все животные разделены на три группы по 10 в каждой: 1 группа – 10 животных, у которых раны заживали самостоятельно, 2 группа (контроль) – 10 крыс, на ожоговые раны которых накладывали мазь «Левомеколь», и 3-я группа (опытная) – 10 крыс, которым на раневые дефекты наносили пектиновые пленки с иммуномодулятором аминофталгидразидом. Пленки получены из промышленного и высокоочищенного пектина, выделенного из свекловичного жома по разработанной технологии (патент РФ № 2124848) на базе Майкопского государственного технологического университета [2; 3]. После отторжения ожогового струпа (14–18 день) на раны 1-й группы животных накладывали стерильную салфетку с 0,9%-ным физиологическим раствором, 2-я группа получала лечение мазью «Левомеколь», 3-я группа – пектиновые пленки с аминофталгидразидом. Смену препаратов делали через день, отмечали динамику эпителизации. На 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 35-е сутки производили планиметрические исследования. Динамику уменьшения площади раны в ходе заживления оценивали в процентах по формуле:  $Y=100 \times \frac{S_0 - S_t}{S_0}$  (метод О.А. Навакатиняна, К.М. Фенчина, 1979), где  $S_0$  – начальная площадь раны,  $S_t$  – площадь на день  $t$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** В ходе проведенных исследований было выявлено, что в первые часы после воздействия горячего цилиндра на кожу в месте контакта

формировался струп белесоватого цвета. Корочка была тонкой, достаточно мягкой, чтобы собрать ее в складку. На следующий день отмечалось утолщение и уплотнение ожогового струпа. На 5-е сутки у животных 1-й группы (без лечения) появлялись единичные очаги кровоизлияний на поверхности струпа. У животных 2-й и 3-й группы цвет струпа менялся от белесовато-желтого до красно-коричневого. В первые трое суток после ожога животные 1-й группы (без лечения) были малоподвижны, сидели в углу клетки, не принимали пищу, что, вероятно, связано с последствием воздействия ожоговой травмы или проявлением ожоговой болезни. Лишь спустя 3 суток отмечалась двигательная активность и восстанавливался аппетит. У животных двух других групп данные изменения в поведении проходили в течение суток.

С первых суток после нанесения ожогов животным 2-й группы (контрольной) ежедневно на ожоговый струп наносили мазь «Левомеколь», 3-й группе (опытной) – пектиновые пленки, 1-я группа животных оставалась без лечения. У всех групп животных начало отторжения струпа происходило примерно в один и тот же срок – на  $13,8 \pm 0,39$  день. Установили, что благодаря мази «Левомеколь» у животных 2-й группы струп находился в более влажном состоянии. У опытной группы фиксированная к поверхности струпа пектиновая пленка существенного влияния на его свойства не оказывала.

Несмотря на использование различных лекарственных средств (мази и раневого покрытия), окончательное отторжение струпа у всех групп животных также проходило примерно в одни и те же сроки – на 16-е сутки. После отторжения струпа открывалась раневая мокнущая поверхность.

У животных 1-й группы рана сохранялась в таком виде в течение 3–6 суток, а с 6 суток отмечалось уменьшение размеров дефекта за счет краевой эпителизации (в случае ожога IIIa ст.) или раневой контракции (ожог IIIб ст.). У животных, которым на рану накладывали мазь «Левомеколь», воспалительных изменений со стороны раны не наблюдалось. Рана после снятия повязки была покрыта серозной корочкой, при удалении которой обнажалась мокнущая раневая поверхность. Таким образом, рана оставалась во влажном состоянии, эпителизация начиналась с  $5,80 \pm 0,20$  суток и завершалась на 40-е сутки.

У животных опытной группы (лечение которым проводилось пектиновыми пленками с аминофталгидразидом) отмечалось достоверным более ранние сроки начала эпителизации –  $4,90 \pm 0,35$  суток и окончательного заживления раневого дефекта в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

**Таблица 1 – Отторжение струпа, эпителизация и заживление ожоговых ран по группам в динамике**

Изменения по суткам наблюдения	Группы					
	I – без лечения (M±m, p, CV) (n=10)		II – левомеколь (контроль) (M±m, p, CV) (n=10)		III – пленки (M±m, p, CV) (n=10)	
Начало отторжения струпа	13,6±0,16; 3,8%		13,8±0,39; 8,9%		13,8±0,33; 7,5%	
Окончательное отторжение струпа	16,6±0,31; 5,8%		16,1±0,46; 9%		16,2±0,36; 7%	
Начало эпителизации	6,40±0,31 <sup>#</sup> ; 15,1%		5,80±0,20; 10,9%		4,90±0,35 <sup>*#</sup> p<0,05; 2,3%	
Степень ожога	IIIa	IIIб	IIIa	IIIб	IIIa	IIIб
Заживление раны	40,80±0,79 <sup>#</sup> ; 6,1%	41,50±0,79; 6,1%	40,20±0,74; 5,8%	40,70±0,86; 6,7%	26,45±1,93 <sup>*#</sup> p<0,001; 25,6%	30,73±1,29 <sup>*</sup> <sup>#</sup> p<0,001; 14%

\* достоверность отличий от контроля (p<0,05; p<0,001),

# достоверность межгрупповых отличий (p<0,05).

При визуальном осмотре пленка плотно фиксирована к ране, сухая на ощупь, при приподнимании ее за край пинцетом обнажалась влажная, без признаков воспаления розовая раневая поверхность. При оставлении пленки на ране происходит постепенное ее истончение и биodeградация по мере эпителизации раневого дефекта. Пленка в виде тонкой темно-коричневого цвета корочки выстилает весь периметр раны, сохраняя под собой влажную среду ожогового дефекта.

К 20–25-м суткам наблюдения рана в 10 раз уменьшалась в размерах от исходной и принимала продолговатую форму, окончательное заживление ран у животных 3-й группы происходило на 30-е сутки. Раны принимали продолговатую форму с последующей эпителизацией и образованием еле заметного рубца.

В ходе проведенного эксперимента были определены сроки заживления ожоговых ран, представленные в таблицах 2 и 3. Как видно из таблиц, у животных, получавших лечение пектиновыми пленками (3-я группа), на 5-е сутки лечения происходило достоверное уменьшение площади ожоговой раны обеих степеней в 2 раза в сравнении с контрольной группой, и эта тенденция сохранялась вплоть до полного заживления до 30 суток.

**Таблица 2 – Сводная таблица по динамике изменения площади ожога IIIa ст. (M±m, p)**

Группы	Площадь ран в различные сроки лечения (мм <sup>2</sup> )							
	Исходная	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	20-е сутки	25-е сутки	30-е сутки	35-е сутки
1 гр. – без лечения (n=10)	544± 21,28	435± 15,1 <sup>#</sup>	298± 16,1 <sup>#</sup>	217± 11,3 <sup>#</sup>	130± 9,8 <sup>#</sup>	96± 8,1 <sup>#</sup>	56± 7,04 <sup>#</sup>	21,7± 4,74
2 гр. – контроль «Левомеколь» (n=10)	544± 11,5	451± 27,2	379± 25,9	299± 25,5	220± 27,3	148± 17,9	86± 13,4	46± 6,5
3-гр. – пленки (n=10)	552± 15,1	280± 23,4 <sup>*#</sup>	195± 16,3 <sup>*#</sup>	104± 16,7 <sup>*#</sup>	53,2± 15,1 <sup>*#</sup>	22,4± 10,4 <sup>*#</sup>	4,6± 2,9 <sup>*#</sup>	

\* достоверность отличий от контроля (p<0,001),

# достоверность межгрупповых отличий (p<0,001).

**Таблица 3 – Сводная таблица по динамике изменения площади ожога IIIб ст. (M±m, p)**

Группы	Площадь ран в различные сроки лечения (мм <sup>2</sup> )							
	Исходная	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	20-е сутки	25-е сутки	30-е сутки	35-е сутки
1 гр. – без лечения (n=10)	519± 21,51	435± 20,6 <sup>#</sup>	298± 22,9 <sup>#</sup>	217± 14,7	172± 13,7	97± 10,5	54± 6,8	20± 4,1
2 гр. – контроль «Левомеколь» (n=10)	541± 12,6	451± 22,4	379± 32,2	299± 37,0	220± 33,9	148± 26,2	86± 24,0	72± 11,3
3-гр. – пленки (n=10)	540± 14,2	317± 23,6 <sup>*</sup>	198± 20,8 <sup>*</sup>	138± 12,4 <sup>*</sup>	69± 14,9 <sup>*</sup>	33± 11,9 <sup>*</sup>	8,5± 4,4 <sup>*</sup>	

\* достоверность отличий от контроля (p<0,001),

# достоверность межгрупповых отличий (p<0,001).

При анализе скорости заживления ожоговых ран у животных различных групп обращает на себя внимание достоверное увеличение скорости на 5, 15 и 30-е сутки с достижением максимума к 30-м суткам наблюдения у животных опытной группы (табл. 4).

**Таблица 4 – Скорость заживления ожоговых ран (%)**

Группы	% заживления (M±m, p)						
	5-е	10-е	15-е	20-е	25-е	30-е	35-е

	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки
Степень ожога	Ша/Шб	Ша/Шб	Ша/Шб	Ша/Шб	Ша/Шб	Ша/Шб	Ша/Шб
1 гр. – без лечения (n=10)	19%±2,6 <sup>#</sup> , p<0,001 23%±3,02	34%±2,9 <sup>#</sup> , p<0,001 26%±4,1	26%±3,7 27%±3,4	39%±4,1 20%±4,7	27%±3,6 20%±4,5	42%±4,2 39%±6,9	63%±4,2 63%±4,4
2 гр. – контроль «Левомеколь» (n=10)	19%±4,5 17%±3,8	14%±3,5 16%±3,9	26%±4,6 22%±5,0	27%±4,8 24%±4,7	31%±3,6 22%±4,5	41%±6,9 38%±7,6	47%±3,4 34%±6,1
3 гр. – пленки (n=10)	49%±2,9*, p<0,001 41%±4,7*, p<0,001	25%±5,6 36%±5,8*, p<0,05	46%±6,9*, p<0,05 49%±6,4	49%±10,2 49%±6,4*, p<0,01	50%±9,7 61%±8,3*, p<0,001	91%±4,9*, p<0,001 87%±5,5*, p<0,001	- -

\* достоверность отличий от контроля (p<0,001; p<0,05),  
# достоверность межгрупповых отличий (p<0,001; p<0,01).

**Выводы.** Таким образом, по результатам планиметрических исследований у животных при применении пектиновых пленок с иммуномодулятором аминофталгидразидом можно сделать вывод, что последние стимулируют регенерацию эпителия. Исходя из вышесказанного, можно с уверенностью сказать, что раневые покрытия на основе пектина с добавлением иммуномодулятора аминофталгидразида являются весьма перспективной лекарственной формой. Активация процессов эпителизации и пролиферации побуждает продолжить дальнейшие исследования по применению данного раневого покрытия в клинической практике лечения ожогов и ран.

### Список литературы

1. Андреев Д.Ю. Современные раневые покрытия. Ч. I / Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168. – № 3. – С. 98-102.
2. Способ получения пектина. Патент РФ № 2124848 / Хатко З.Н., Донченко Л.В., Нелина В.В., Родионова Л.Я., Свинцицкая А.И.; патентообладатель: Кубанский государственный аграрный университет – заявка 97104313/13; заявл. 21.03.97, опубл. 20.01.99. Бюл. № 2.
3. Способ лечения раневых поверхностей. Патент РФ № 2360678 / Павленко С.Г., Хатко З.Н., Шаблин Д.В., Кадол О.В.; патентообладатель: ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздравсоцразвития России – заявка 2008103660; заявл. 30.01.2008, опубл. 10.07.2009. Бюл. № 19.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Фисенко В.П. [и др.]. – М. : ЗАО «ИАИ «Ремедиум», 2000. – 398 с.
5. Gibran N.S., Heimbach D.M. Current status of burn wound pathophysiology. – Clin. Plast. Surg., 2000. – 27:11-22.

#### **Рецензенты**

Гуменюк С.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар.

Кульчиев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФПДО, г. Владикавказ.