

The development of endothelial dysfunction was assessed by cytological and biochemical indices, allergic reaction - by general blood analysis, specific agglomeration of leukocytes and ratios of individual leukocyte populations. Studies have shown that the administration of the combination DBP+CdCl₂ caused an increase in the immunological inflammation compared with the isolated administration, with the greatest effect on the endothelial system state indices - an increase in the number of desquamated endothelial cells, as well as an increase in endothelin-1 and ceruloplasmin in the blood in more than 1, 17-1, 19 times. The study of pathophysiological mechanisms of the development of endothelial dysfunction under the influence of various components of polymeric materials can give a new insight into the mechanisms of combined action of components of polymeric materials as low-intensity factors.

Key words: polymeric materials, toxicity, pathogenetic mechanisms, hypersensitivity delayed type, endothelial dysfunction.

Рецензент - д.мед.н., проф. Сергєта І.В.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017 р.

Третьякова Елена Владимировна - к.б.н., с.н.с., зав. отделом гигиены и токсикологии ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(066)1171760; helen.tre67@gmail.com

Шафран Леонид Моисеевич - д.мед.н., проф., 1-й зам директора ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(067)4862931; lmsfrafr182@gmail.com

Почтарь Виктория Николаевна - д.мед.н., с.н.с., Заслуженный врач Украины, в.н.с. ГУ "Институт стоматологии НАМН Украины"; +38(050)5010400; v.pochtar@ukr.net

Потапов Евгений Анатольевич - н.с. отдела гигиены и токсикологии ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(096)5898963; eugenika0510@ukr.net.

© Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.

УДК: 616- 002.3-089:615.28:544.77.022:612.08

Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.

Кафедра загальної хірургії, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КОМПОЗИЦІЇ З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ОСНОВІ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. В експерименті на кроликах вивчили ефективність застосування композиції на основі нанодисперсного кремнезему з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін для лікування гнійно-запальних процесів викликаних як аеробними, так і анаеробними мікроорганізмами. Отримані дані свідчать, що композиція на основі нанодисперсного кремнезему з антимікробними властивостями ефективна при лікуванні експериментальної ранової інфекції викликаной як аеробними, так і анаеробними бактеріями. Використання композиції забезпечувало швидке очищення експериментальних гнійних ран від некротичних тканин, мікроорганізмів, знижувало ендогенну інтоксикацію за рахунок запобігання резорбції токсичних речовин з ранової поверхні, стимулювало процеси репаративної регенерації і, тим самим, сприяло більш швидкому загоєнню ран ніж у тварин групи порівняння.

Ключові слова: гнійні рани, місцеве лікування, композиція на основі нанодисперсного кремнезему.

Вступ

Проблема лікування гнійно-запальних післяопераційних ускладнень та гнійно-запальних процесів залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії [6, 8]. Важливе місце в комплексному лікуванні післяопераційних ускладнень та гнійно-запальних захворювань займають лікарські засоби для місцевого лікування таких процесів [1]. Існує велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування гнійно-запальних процесів, але вони не зовсім задовольняють лікарів у зв'язку з тим, що вони, як правило, діють однонаправлено. Тому розробка нових видів засобів для місцевого лікування гнійних ран, які мають багатонаправлену дію, залишається актуальною проблемою хірургії [4]. Нами розроблена композиція на основі гідрофільного і гідрофобного сорбентів у поєднанні з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін та проведена порівняльна оцінка її використання в експерименті на моделях гнійних ран у кроликів.

Мета дослідження - провести порівняльну оцінку ефективності використання композиції на основі нанодисперсного кремнезему з антисептиком мірамістін при лікуванні експериментальних гнійних ран.

Матеріали та методи

Обґрунтування доцільності використання розробленої композиції на основі гідрофільного і гідрофобного сорбентів в суміші з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін [4] було проведено на моделях гнійних ран у кролів згідно рекомендацій щодо клінічного вивчення препаратів для місцевого лікування гнійно-запальних процесів. При цьому моделювали гнійні рани, викликані як аеробними, так і анаеробними бактеріями. Під час проведення експериментального дослідження дотримувались основних біоетичних норм Гельсінської декларації про права людини та біомедицину (1977), вимог Гельсінської декларації прав людини

(1975) та Ванкуверської конвенції (1979, 1994.) щодо біомедичних експериментів, відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законів України.

Дослідження були проведені на 33 кролях породи Шиншила, масою тіла 2,5-3 кг у 6 серіях дослідів по 6 тварин у кожній серії, котрих утримували у віварії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова відповідно до загальноприйнятих норм на звичайному харчовому режимі [5, 9]. До експерименту тварини знаходились на карантині протягом 2 тижнів.

У 1, 3 і 5 серіях дослідів моделювали гнійно-запальний процес викликаний стафілококом, а в 2, 4 і 6 серіях дослідів створювали модель гнійної рани з інфікуванням клостридіями. В 1 та 2 серіях дослідів гнійно-запальний процес лікували 10% розчином хлориду натрію, в 3 та 4 - маззю на гідрофільній основі Левоміколь, а 5 та 6 серіях дослідів - розробленою композицією на основі нанодисперсного кремнезему.

Для визначення терапевтичної дії розробленого препарату і проведення порівняльної його оцінки були використані моделі гнійних ран у кролів, інфікованих *S. aureus* ATCC 25923 і *Cl. perfringens* 27. Гнійні рани моделювали наступним чином. Для моделювання стафілокової інфекції на боковій поверхні шкіри кроликів вистригали шерсть на ділянці 15-20 см. Для розвитку некрозу в центр цієї ділянки вводили 5 мл 10% розчину хлориду кальцію з 3 мл 0,5% розчину новокаїну. Через 2-4 доби після формування некротичної ділянки в її центр підшкірно вводили суспензію добової агарової культури бактерій в об'ємі 1,0 мл, в котрому містився 1 млрд. мікробних тіл стафілококу. Після утворення гнійно-запального інфільтрату проводили розтин, якщо гнояк сам не розкривався, його вміст видаляли, а некротизовані тканини висікали. При створенні експериментальної ранової інфекції, обумовленої клостридіями, використовували 16-18-годинну культуру штаму *Cl. perfringens* 27 (титр лецитинази (0-1; 2). Агарові культури суспензували у фізіологічному розчині з розрахунку 20 мільярдів мікробних тіл, після чого 0,1 мл такої суспензії змішували з 0,9 мл напіврідкого тіогліколевого поживного середовища. Потім 1 мл цієї суспензії вводили підшкірно в центр вистриженої ділянки шкіри. У всіх серіях дослідів після стадії гіперемії та розвитку гнійно-запального інфільтрату проводили розтин гнійного вогнища, гнійний вміст видаляли, некротизовані тканини висікали. У випадку виникнення кровотечі - її зупиняли 3% розчином перекису водню і щоденно накладали пов'язки з тим, чи іншим лікарським засобом порівняння ефективності котрого проводили.

Крім того, проводили клінічні спостереження, які включали оцінку загального стану тварин, рухливу активність, апетит. Визначали терміни ліквідації перифокального набряку, гіперемії, інфільтрації тканин, кількість і характер ексудату, терміни завершення некролізу, тер-

міни появи грануляції та ступеню адгезії пов'язки. Збір крові та матеріалу для мікробіологічних досліджень проводили через 3, 5, 7, 10, 12 діб після початку експерименту.

Оцінку рівня ендогенної інтоксикації та її змін у процесі лікування проводили за рівнем молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, рівень яких визначали за методом [2]. Для визначення мікробної забрудненості тканин рани в динаміці гнійно-запального процесу місце забору матеріалу попередньо обробляли фізіологічним розчином, потім 70% етиловим спиртом з метою видалення вегетуючої на поверхні тканин мікрофлори і препаратів, котрі використовували місцево. При заборі матеріалу з ран для знеболення на поверхню рани наносили 5% розчин ЛІД на 1-2 хвилини у вигляді аплікації. Після цього висікали ділянку тканини в рані на всю глибину стерильним лезом бритви. Взятий із дотриманням стерильності шматочок тканини вміщували до стерильного флакончика з 1 мл фізіологічного розчину і направляли до бактеріологічної лабораторії. Там біоптат зважували в умовах боксу на торзійних вагах у стерильній кюветі. Вагу біоптату реєстрували, вираховували коефіцієнт перерахунку на 1 г тканини - К. Зважений біоптат розтирали в стерильній ступці і суспензували у фізіологічному розчині із розрахунку 1 : 10 з урахуванням 1 мл транспортного фізіологічного розчину. Після десятикратного розчинення суспензії у фізіологічному розчині до 10³, із кожного розведення проводили висів 0,1 мл суспензії на поверхню щільного поживного середовища і культивували в аеробних та анаеробних умовах. Підрахунок колоній проводили на тій чашці, де колонії росли ізольовано та їх кількість не перевищувала 300. Кількість мікроорганізмів в 1 грамі тканини перераховували за формулою:

$$N = n \times 10 \times r \times K,$$

де: N - кількість бактерій на грам тканини; n - кількість бактерій, які виростили на чашці з посівами; 10 - перерахунок на 1 грам суспензії; r - розведення матеріалу за сіяного на чашку з якої ведеться підрахунок колоній; K - коефіцієнт перерахунку наважки на 1 грам біоптату. Для статистичної обробки результатів мікробіологічного дослідження при підрахунку колоній брали середню величину з трьох посівів максимального розведення, де спостерігався ріст бактерій. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики з визначенням середніх величин і порівнювали на різні терміни спостереження. Для визначення достовірності їх відмінностей використовували t-критерій Стьюдента [7]. Для проведення статистичної обробки отриманих даних було використано інтегральну систему STATISTICA® 5.5 (STAT+SOFT® Snc, USA), ліцензія за номером A XX 910A374605FA.

Результати. Обговорення

Проведені дослідження показали, що використання композиції на основі нанодисперсного кремнезему

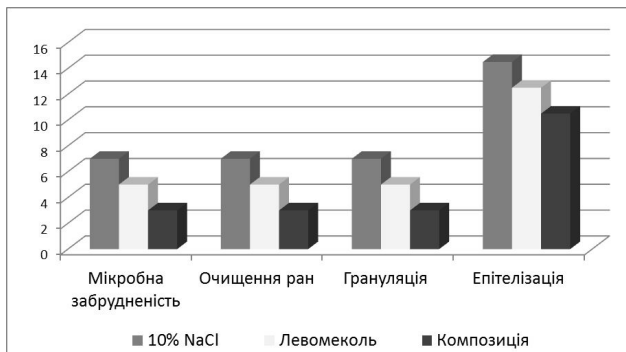


Рис. 1. Динаміка змін основних показників перебігу ранового процесу при лікуванні експериментальних гнійних ран, викликаних *St. aureus* 25923.

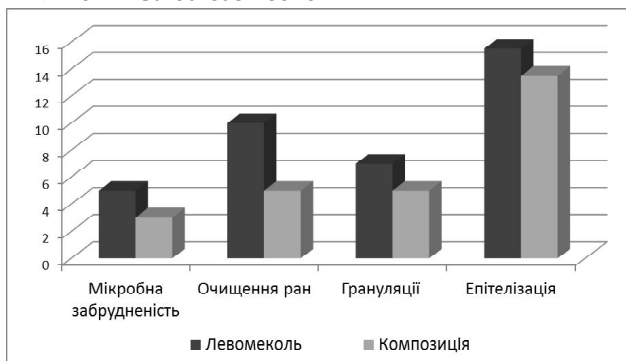


Рис. 2. Динаміка змін основних показників перебігу ранового процесу при лікуванні експериментальних гнійних ран, викликаних *Cl. Perfringens* 27.

забезпечувало більш сприятливий перебіг ранового процесу.

При використанні 10% хлориду натрію для лікування гнійних ран інфікованих стафілококом гнійний процес носив затяжний характер і проходив на фоні вираженої інтоксикації. Мікробна забрудненість ран знижувалась нижче критичного рівня тільки на 7 добу спостереження і становила 10^1 - 10^2 КУО\г, тканини на цей термін спостереження рани очищались від некротичних тканин і починали з'являтися в'ялі грануляції. Крім того, рівень МСМ залишався достовірно вище нормальних показників ($p < 0,05$) і складав $0,273 \pm 0,49$ ум.-од.

Починаючи з 10 доби процеси регенерації активізувались і тільки на 14-15 добу наступала повна епітелізація ран, а рівень МСМ наближався до нормальних показників і складав $0,267 \pm 0,09$ ум.од.

При використанні левомеколю мікробна забрудненість ран була нижче критичного рівня вже на 5 добу спостереження, рани майже повністю очищались від некротичних тканин, в ранах починали з'являтися поодинокі грануляції, рівень МСМ складав $0,301 \pm 0,30$ ум.од. На 7 добу спостереження рани повністю очищались від некротичних тканин, виповнювались грануляціями. При бактеріологічному дослідженні висівали поодинокі колонії мікроорганізмів, рівень МСМ складав $0,290 \pm 0,19$ ум. од. Повна епітелізація ран на-

ступала на 12-13 добу.

При використанні композиції з антимікробними властивостями, вже на 3 добу спостереження, бактерії висівали в 10^3 - 10^4 КУО\г тканини. Перифокальний набряк і інфільтрація країв рани значно зменшувались, ранова поверхня майже повністю очищавалась від некротичних тканин, з'являлись грануляції, а рівень МСМ у периферійній крові достовірно відрізнявся ($p < 0,05$) від аналогічних показників у всіх попередніх серіях дослідів і становив $0,280 \pm 0,08$ ум. од. Через 7 дів рани повністю очищались від некротичних тканин, виповнювались грануляціями, відмічалась епітелізація ран у вигляді поодиноких острівців, рівень МСМ становив $0,259 \pm 0,11$ ум.од. Повна епітелізація ран наступала на 10-11 добу, на цей термін спостереження рівень МСМ складав $0,246 \pm 0,19$ ум. од. і достовірно не відрізнявся ($p < 0,05$) від нормальних показників.

При лікуванні гнійних процесів викликаних *Cl. Perfringens* 27 лікування 10% розчином хлориду натрію виявилось неефективним, так як всі кролі загинули на 3-5 добу після оперативного лікування на фоні клостридіального сепсису і вираженої інтоксикації (рівень МСМ становив $0,379 \pm 0,70$ ум. од.).

Використання мазі левомеколь для лікування клостридіального враження тканин показало, що через 3 доби кількість бактерій в тканинах зменшувалась до 10^4 - 10^5 КУО\г тканини, але рівень МСМ залишався високим і становив $0,350 \pm 0,09$ ум.од. У ранах відмічено велику кількість некротичних тканин. На 5 добу загальний стан тварин покращувався, рани частково очищались від некротичних тканин, при бактеріологічному дослідженні бактерії висівали у кількості 10^2 - 10^3 КУО\г тканини і достовірно зменшувалась ($p < 0,05$) рівень МСМ - до $0,328 \pm 0,18$ ум. од. На 7 добу перифокальний набряк зникав, відмічалась незначна інфільтрація країв рани. Рани очищались від некротичних тканин, починали виповнюватись грануляціями, висівалися одиничні бактерії, рівень МСМ складав $0,288 \pm 0,01$ ум. од. Через 10 дів рани були чистими, вони виповнювались грануляціями, починалась епітелізація, кількість МСМ знижувалась до $0,258 \pm 0,09$ ум. од. Повна епітелізація ран наступала на 13-14 добу.

При використанні сорбційної композиції для лікування гнійних ран інфікованих клостридіями на 3 добу, на відміну від левомеколю, набряк тканин навколо ран зменшувалась, кількість некротичних тканин в ранах була значно меншою, бактерії висівали в 10^2 - 10^3 КУО\г тканини, рівень МСМ був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у попередній термін спостереження і становив $0,309 \pm 0,11$ ум. од. На 5 добу спостереження рани очищались від некротичних тканин, з'являлись в'ялі грануляції. При мікробіологічному дослідженні висівалися одиничні колонії мікроорганізмів, рівень МСМ складав $0,289 \pm 0,01$ ум. од., що було достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж у всіх серіях дослідів на цей термін спостереження. Через 7 дів рани повністю очищались

від некротичних тканин, виповнювались грануляціями, з'являлись острівці епітелізації. Рівень МСМ становив $0,260 \pm 0,07$ ум. од. Повна епітелізація ран завершувалась на 11-12 доби при нормальних показниках рівня МСМ.

Отримані дані свідчать, що розроблена композиція ефективна при місцевому лікуванні експериментальної ранової інфекції викликаній клостридіями та стафілококом. Її використання при лікуванні експериментальних гнійних ран забезпечувало швидке очищення ран від мікроорганізмів, некротичних тканин та знижувало інтоксикацію, що, тим самим, сприяло швидкій регенерації пошкоджених тканин, тому що за даними багатьох дослідників процеси репаративної регенерації залежать від рівня інтоксикації організму.

Список посилань

- Блатун, А.А. (2011). Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия*, 4, 51-59.
- Габриэлян, Н.И. & Липатова, В.И. (1984). Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело*, 3, 138-140.
- Герашенко, І.І., Вільцанюк, О.А., & Шевченко, Л.М. (2007). Патент України, 79478. Київ: Державне патентне відомство України.
- Даценко, Б.М., Тамм, Т.И., Белов, С.Г., Або Мохаммад, & Кравцов Е.А. (2007). Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции. *Клінічна хірургія*, 11-12, 19-20.
- Западнюк, И.П., Западнюк, В.И., Захарина, Е.А., & Западнюк, Б.В. (1983). Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа.
- Кондратенко, П.Г. (2007). Хирургическая инфекция. Практическое руководство. Донецк.
- Реброва, О.Ю. (2003). Статистический анализ данных. Применение пакета прикладных программ СТАТИКА. М.: Медиа Сфера.
- Тимофеев, А.А. (2012). Руководство по челюстно-лицевой хирургической стоматологии. Київ: Червона Рута - Турс.
- Шалимов, А.А., Радзиховский, А.П., Кейсевич, Л.В. (1989). Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина.

Вільцанюк А.А., Беляев П.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА ОСНОВНИИ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В эксперименте на кроликах изучили эффективность использования композиции на основе нанодисперсного кремнезема с катионным поверхностно-активным антисептиком мирамистин для лечения гнойно-воспалительных процессов, вызванных как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами. Полученные данные свидетельствуют, что композиция на основе нанодисперсного кремнезема с антимикробными свойствами эффективна при лечении экспериментальной раневой инфекции, вызванной как аэробными, так и анаэробными бактериями. Использование композиции обеспечивало быстрое очищение экспериментальных гнойных ран от некротических тканей, микроорганизмов, снижало уровень эндогенной интоксикации за счет профилактики резорбции токсических веществ с раневой поверхности, стимулировало процессы репаративной регенерации и, тем самым, способствовало более быстрому заживлению ран, чем у животных группы сравнения.

Ключевые слова: гнойные раны, местное лечение, композиция на основе нанодисперсного кремнезема.

Viltsaniuk O.A., Belyaev P.V.

EFFICIENCY OF THE USE OF COMPOSITION WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES BASED ON NANODISPERSE SILICA IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE EXPERIMENT

Resume. The study of the composition effectiveness based on nanodisperse silica with cationic surface-active antiseptic miramistin for the treatment of purulent-inflammatory processes caused by both aerobic and anaerobic microorganisms was conducted in an experiment on rabbits. The obtained data testify that the composition based on nanodispersed silica with antimicrobial properties is effective in the treatment of experimental early infection caused by both aerobic and anaerobic bacteria. The use of the composition provided for the rapid purification of experimental purulent wounds from necrotic tissues, microorganisms, reduced endogenous intoxication by preventing the resorption of toxic substances from the wound surface, stimulated the processes of reparative regeneration, which led to faster wound healing than in the animals of the comparison group.

Key words: purulent wounds, local treatment, composition based on nanodisperse silica.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 3.07.2017р.

Вільцанюк Олександр Афанасійович - к.мед.н., доцент кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38(067)7093442; viltsanuyk@gmail.com

Беляев Павло Володимирович - асистент кафедри хірургії з курсом стоматології ФПО ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38(067)3813257