

Особенности течения раневого процесса при региональном применении аквакомплекса глицеросольвата титана и окситоцина в эксперименте

О.С. МОХОВА, А.А. ГЛУХОВ

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

Актуальность Лечение ран до настоящего времени остается одной из наиболее важных проблем хирургии. Перспективным представляется использование в комплексе лечения ран инстилляций гелевых препаратов различного химического состава, обладающих пассивными адсорбционными и активными антисептическими свойствами.

Цель исследования Изучение эффективности применения аквакомплекса глицеросольвата титана (АГТ) и окситоцина при лечении асептических ран мягких тканей.

Материалы и методы Исследования проведены на 144 белых крысах. В зависимости от вида регионального лечения (применение аквакомплекса глицеросольвата титана, окситоцина или их комбинации) выделены контрольная и 3 опытные группы. Изучение особенностей течения раневого процесса проводили с помощью макроскопических, планиметрических, гистологических, гистохимических, статистических методов исследования.

Результаты и их обсуждение Полученные данные свидетельствуют о достоверном влиянии регионального применения аквакомплекса глицеросольвата титана и окситоцина на активацию репаративных процессов в асептической ране. При этом рейтинг уровня положительного воздействия выглядит следующим образом: инъекция окситоцина (11%) < инстиляция АГТ (14%) < комбинированное применение (32%)».

Выводы При комплексном анализе результатов текущего сегмента исследований можно статистически обоснованно заключить, что исследуемые методы воздействия на асептические раны имеют доказанные механизмы реализации своего действия, которые заключаются в достоверной активизации суммарных репаративных процессов и дифференцировки эпителиальных структур, закрывающих раневой дефект. В случае применения методик в режиме монотерапии, инъекция окситоцина оказывает умеренное положительное воздействие на течение раневого процесса, инстиляция АГТ - воздействие средней интенсивности. Максимальной выраженностью эффекта ранней активации репаративных процессов обладает комбинированное использование данных методик.

Ключевые слова Рана, раневой процесс, аквакомплекс глицеросольвата титана, окситоцин

Characteristics of the Wound Process in Regional Applications Aquacomplexes Glitserosolvata Titanium and Oxytocin in Experiment

O.S. MOKHOVA, A.A. GLUKHOV

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Relevance Wound treatment is one of the most acute problems in surgery. The most prospective way of wound treatment appears to be instillation of gel medication of with different chemical components having passive adsorptive and active anti-septic properties.

The purpose of the study Is to study titanium glycerosolvate aqua complex and oxytocin application in aseptic soft tissue wound treatment.

Materials and methods The research was done on 144 white rats. Depending on the type of regional treatment (titanium glycerosolvate aqua complex application, oxytocin application, or their combination) there were distinguished a control and 3 experimental groups. Study of wound treatment process peculiarities was carried with macroscopic, planimetric, histological, statistical research methods.

Results and their discussion The data obtained prove evident influence of titanium glycerosolvate aqua complex and oxytocin regional application on reparative processes in aseptic wound. At that level of positive impact rating is as follows: oxytocin injection (11%) < titanium glycerosolvate aqua complex instillation (14%) < combined application (32%).

Conclusion Analyzing results of the current research segment we may conclude on a statistically reasonable basis that investigated methods of treatment have evident mechanisms of action representing evident activation of total reparative process and epithelial structure differentiation that close wound defect.

In case of mono therapy oxytocin injection has moderate positive effect on wound process, titanium glycerosolvate aqua complex instillation – middle-level intensity effect. Combined application of abovementioned methods has maximal effect on reparative process of early activation.

Key words Wound, wound process, titanium glycerosolvate aqua complex, oxytocin

Раневые процессы представляют собой одну из глобальных проблем хирургии. Это обусловлено, во-первых, тем, что повреждения покровных тканей сопровождают существование человека на всем протяжении эволюционного развития; во-вторых, даже при значительных достижениях медицинской науки в индустрии лечебного воздействия на раны, проблема оптимизации их лечения не исчерпана до настоящего времени [2,11]. Это обуславливает необходимость продолжения разработок прогрессивных технологий лечения ран путем создания новых или оптимизации существующих способов [1,5,6,7,12,13,14].

Перспективным представляется использование в комплексе лечения ран инстилляций гелевых препаратов различного химического состава, обладающих пассивными адсорбционными и активными антисептическими свойствами [1,8,9,12]. В частности, по своим физико-химическим характеристикам патогенетический интерес представляет инновационный гелевый препарат на основе аквакомплекса глицеросольвата титана (АГТ) [9]. Относительно новым в лечении раневых процессов является инъекционное окситоцина, проявившего при местном воздействии свойства стимулятора репаративных процессов [3,4]. Однако, еще ряд вопросов, касающихся применения указанных препаратов при лечении ран, требуют дальнейшей проработки.

Цель исследования – изучение эффективности применения аквакомплекса глицеросольвата титана и окситоцина при лечении асептических экспериментальных ран мягких тканей.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко на 144 белых крысах (табл. 1). Животные были стандартизированы по возрасту и массе тела (300±25 г).

Исследование посвящено изучению влияния АГТ и окситоцина на асептические раневые процессы. Вы-

делены 4 контрастные группы (контрольная и 3 опытные) по 36 животных в каждой.

Моделирование ран осуществляли по модифицированной методике Сыченникова А.И. (1974). По наружной поверхности верхней 1/3 бедра производился линейный разрез кожи, подкожной жировой клетчатки, фасции и мышцы длиной 1,0 см. После выведения животных из эксперимента они долечивались и возвращались в виварий.

Изучение особенностей течения раневого процесса осуществляли путем динамического изучения состояния раны (отек, гиперемия, болезненность при пальпации, сроки появления грануляций, эпителизация), длительности периода ранозаживления и относительного уменьшения раневой поверхности (по методу Поповой Л.Н., 1942); применения гистологических (окраска гематоксилином-эозином, по Ван Гизону) и гистохимических методов. Гистохимическая оценка с цитофотометрией была предназначена для оценки влияния изучаемых методик на интенсификацию базисных молекулярных механизмов, лежащих в основе репаративной регенерации. Она основана на двухкомпонентной микрофотометрической оценке росткового слоя. Данными компонентами являются показатели концентрации РНК по методике с азуром В по S.Shea и SH-групп по методике Шевремона и Фредерика (1943). Количественная цитофотометрическая оценка содержания РНК и SH-групп в клетках росткового слоя эпидермиса в области раневого дефекта производилась с помощью анализатора изображений Leica Qwin Standart V2.6 (Leica, Германия), состоящего из микроскопа Leica DRM, цифровой фотокамеры «Leica DC 300 F», персонального компьютера с программным обеспечением Leica Q 550 W. Для выделения отдельных объектов на изображении использовали режим дискриминации по уровню сигнала с корректировкой бинарных изображений с помощью редактора и фильтров. Интерпретация результатов динамической цитофотометрии показателей РНК и SH-групп: началом активации репаративных процессов считался этап наблюдения (сутки), на момент которого было выявлено

Таблица 1

Структура экспериментальных исследований

Группа	n	Характеристика групп исследования
Контрольная (K _{asept})	36	без лечения
1 опытная (O _{asept.1})	36	инстиляция гелевого сорбента
2 опытная (O _{asept.2})	36	инъекционное окситоцина
3 опытная (O _{asept.3})	36	инстиляция гелевого сорбента, инъекционное окситоцина

Table 1

Experiments structure

Group	n	Research groups characteristics
Control (K _{asept})	36	Treatment free
1 experimental (O _{asept.1})	36	Gel sorbent instillation
2 experimental (O _{asept.2})	36	Oxytocin injection
3 experimental (O _{asept.3})	36	Gel sorbent instillation, oxytocin injection

повышение оптической плотности достоверно выше исходных или среднефизиологических значений.

Все исследования проводились в строгом соответствии с предписаниями, изложенными в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей» (Страсбург, Франция, 1986), «Правилах лабораторной практики Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.) и приказе МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием лабораторных животных».

Статистический анализ полученных результатов производился на основе оценки характера распределения значений исследуемых показателей в опытных группах с последующей оценкой уровня статистической значимости межгрупповых различий. Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Уровень статистической значимости межгрупповых различий при соответствии распределения значений показателя закону нормального распределения оценивался с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок, при несоответствии – с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для решения проблемы множественных сравнений (одновременного сравнения трех и более групп) применялся параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (при наличии нормального распределения исследуемого признака во всех сравниваемых группах) или непараметрический однофакторный анализ Краскела-Уолисса (при отсутствии нормального распределения исследуемого признака хотя-бы в одной из сравниваемых групп). Для апостериорного сравнения групп (т.е. выявления из всей совокупности групп таких пар, которые различаются статистически значимо) применялся критерий Шеффе. Межгрупповые различия показателей считались достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95% и более (т.е. минимальный уровень статистической значимости различий $p \leq 0,05$). В техническом отношении вся статистическая обработка полученных

данных производилась посредством персонального компьютера Asus на основе процессора Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550 @ 2,83 ГГц, 2,00 ГБ ОЗУ с операционной системой Microsoft Windows® XP Professional Service Pack 3 версия 5.1. с прикладным программным обеспечением Statsoft Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

При течении асептического раневого процесса без лечебных воздействий окончание процесса эпителизации происходило на $7,6 \pm 0,84$ сут., в условиях инстилляции АГТ - на $5,16 \pm 0,73$ сут., инъектирования окситоцина - на $6,37 \pm 0,64$ сут., комбинированного применения АГТ и окситоцина - на $5,11 \pm 0,56$ сут. Полученные данные свидетельствуют о достоверно большей эффективности комбинированного применения АГТ и окситоцина на течение процесса заживления асептических ран.

При интактном течении асептического раневого процесса без лечебных воздействий относительное уменьшение раневой поверхности за первые 4 сут. составило $64,85 \pm 17,15\%$, в 1 опытной группе - $77,9 \pm 19,3\%$ (межгрупповая разность по сравнению с контрольной группой составила 14% ($p=0,030421$), во 2 опытной - $71,9 \pm 18,4\%$ (межгрупповая разность по сравнению с контрольной группой - 11%, $p=0,030281$), в 3 опытной - $85,49 \pm 19,1\%$ (межгрупповая разность по сравнению с контрольной группой - 32%, ($p=0,034372$).

Длительность периода ранозаживления при асептическом раневом процессе без лечебных воздействий (контрольная группа) составила $7,6 \pm 0,84$ сут., в 1 опытной группе - $6,16 \pm 0,73$ сут. (межгрупповая разность по сравнению с контрольной группой - 12% ($p=0,030311$), во 2 опытной группе - $6,37 \pm 0,64$ сут. (межгрупповая разность по сравнению с контрольной группой - 9% ($p=0,040221$), в 3 опытной группе - $5,11 \pm 0,56$ сут. (межгрупповая разность по сравнению с контрольной группой - 27%, ($p=0,023731$).

Полученные данные свидетельствуют о достоверном влиянии АГТ и окситоцина на активацию репаративных процессов в асептической ране в фазе ги-

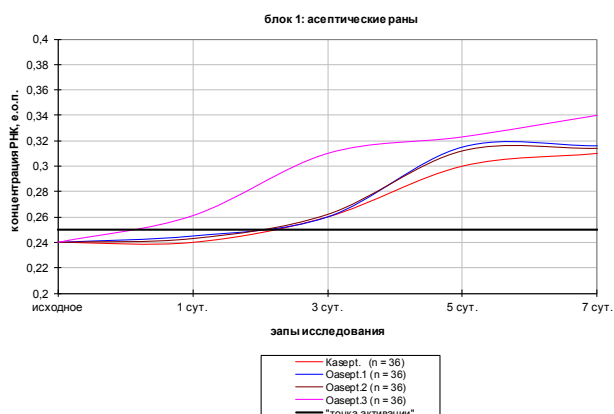


Рис. 1. Динамика концентрации РНК в пределах росткового слоя в исследуемых группах. / Fig. 1. RNA concentration dynamics in limits of malpighian layer in research groups

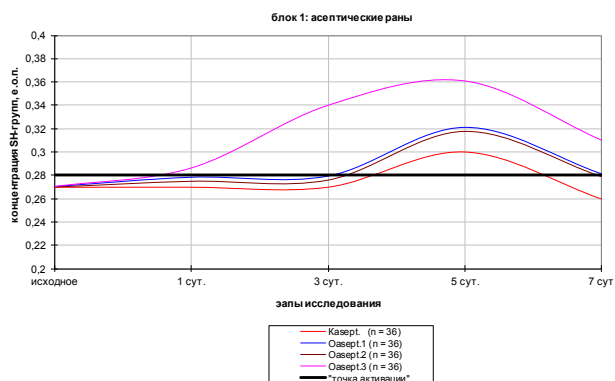


Рис. 2. Динамика концентрации SH-групп в пределах росткового слоя в исследуемых группах. / Fig. 2. SH-groups concentration in limits of malpighian layer in research groups

дратации. При этом рейтинг уровня положительного воздействия выглядит следующим образом: инъекция окситоцина (11%) < инстиляция АГТ (14%) < комбинированное применение (32%)».

При прицельном гистохимическом исследовании были получены данные, соответствовавшие обзорной гистологической картине. При спонтанном течении асептического раневого процесса без лечебных воздействий концентрация РНК в ростковом слое на этапах исследования (исходное, 1, 3, 5 и 7-е сут.) составила $0,24 \pm 0,01$, $0,26 \pm 0,01$, $0,30 \pm 0,01$ и $0,31 \pm 0,02$ е.о.п., соответственно (рис. 1). На первые сутки данный показатель был статистически неотличим от исходных (контрольных) значений. Это свидетельствует об отсутствии активации совокупных процессов репаративной регенерации. В 1 опытной группе активация репаративных процессов проявляется с $2,1 \pm 0,3$ сут., во 2 опытной - с $2,4 \pm 0,13$ сут., в 3 опытной - с $1,4 \pm 0,11$ сут.

Значения показателя концентрации SH-групп в пределах росткового слоя на этапах исследования представлены на рис. 2. При гистохимическом изучении данного показателя установлено, что при интактном течении асептического раневого процесса без лечебных воздействий (контрольная группа) концентрации SH-групп на этапах исследования (исходное, 1, 3, 5 и 7-е сут.) составляет $0,26 \pm 0,01$, $0,26 \pm 0,01$, $0,28 \pm 0,02$ и $0,27 \pm 0,01$ е.о.п., соответственно. На первые сутки показатель статистически неотличим от исход-

ных (контрольных) значений. Это свидетельствует об отсутствии активации дифференцировки эпителиальных структур в составе репаративных процессов на данный период времени от момента инициации раневого процесса. Созревание эпителиальных структур и их вовлеченность в процесс дифференцировки проявляется в срок $3,2 \pm 0,7$ сут. В 1 опытной группе) активация репаративных процессов проявляется в срок $2,8 \pm 0,3$ сут., во 2 опытной - $3,0 \pm 0,4$ сут., в 3 опытной - $1,7 \pm 0,3$ сут.

Выводы

1. При комплексном анализе результатов текущего сегмента исследований можно статистически обоснованно заключить, что исследуемые методы воздействия на асептические раны имеют доказанные механизмы реализации своего действия, которые заключаются в достоверной активизации суммарных репаративных процессов и дифференцировки эпителиальных структур, закрывающих раневую дефект.

2. В случае применения методик в режиме монотерапии инъекционное окситоцина оказывает умеренное положительное воздействие на течение раневого процесса, инстиляция АГТ - воздействие средней интенсивности. Максимальной выраженностью эффекта ранней активации репаративных процессов обладает комбинированное использование данных методик.

Список литературы

1. Шументо А. и др. Включенная в гидрогель CuZn-супероксиддисмутаза из карбоксиметилцеллюлозы, обладает высокой стабильностью и способствует заживлению ран. *Биохимия*, 2006; 71: 12: 1627-1632.
2. Гостищев В.К. Инфекция в хирургии: руководство для врачей. Москва: Гэотар-Медиа, 2007; 768.
3. Гавриленко В.Г. Клиническое обоснование применения окситоцина в комплексном лечении диабетических гнойно-некротических поражений стоп: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбур. мед. акад. Оренбург, 2000; 24.
4. Горбанева Г.А. Экспериментально-клиническое обоснование целесообразности применения пробиотика и окситоцина в лечении острого гнойного верхнечелюстного синусита: дис. ... канд. мед. наук. ГОУВПО Оренбургская государственная медицинская академия. Оренбург, 2006; 96.
5. Григорьев А.М., Поцелуева М.М. Экспериментальное изучение влияния липосомального фосфолипидно-антиоксидантного комплекса «Фламина D» на регенерацию кожных ран различного генеза. Москва: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского, 2008; 3: 2: 48-51.
6. Гульмурадова Н.Т. Применение лазерных технологий в лечении острого деструктивного панкреатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2011; 24.
7. Набокин И.И. Лечение гнойных ран иммобилизованным антисептиком натрия гипохлоритом в геле поли-

References

1. Shumento A. et al. Included in the hydrogel of CuZn-superoxide dismutase carboxymethylcellulose, possesses high stability and promotes healing. *Biokhimiia*, 2006; 71: 12: 1627-1632. - (In Russ.).
2. Gostishchev V.K. Infektsiia v khirurgii: rukovodstvo dlia vrachei [Infection in surgery: guide for physicians]. Moskva: Geotar-Media, 2007; 768. - (In Russ.).
3. Gavrilenko V.G. *Klinicheskoe obosnovanie primeneniia oksitotsina v kompleksnom lechenii diabeticheskikh gnoino-nekroticheskikh porazhenii stop* [Clinical substantiation of application oxytocin in the complex treatment of diabetic necrotic lesions of the foot. Cand. Diss. Med. Sci.]. Orenburg medical academy. Orenburg, 2000; 24. - (In Russ.).
4. Gorbaneva G.A. *Ekspperimental'no-klinicheskoe obosnovanie tselesoobraznosti primeneniia probiotika i oksitotsinav lechenii ostrogo gnoinogo verkhnecheliustnogo sinusita* [Experimental and clinical substantiation of expediency application probiotics and oxytocin in the treatment of acute purulent maxillary sinusitis. Cand. Diss. Med. Sci.]. Orenburg medical academy. Orenburg, 2006; 96. - (In Russ.).
5. Grigor'ev A.M., Potselueva M.M. Experimental study of liposomalnogo fosfolipidno-antioxidant complex "Flamini D" on the regeneration of skin wounds in different genesis. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*, 2008; 3: 2: 48-51. - (In Russ.).
6. Gul'muradova N.T. *Primenenie lazernykh tekhnologii v lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita* [The use

- меров (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2004; 134.
8. Смагина Т.А., Бекетов Б.Н. Перспективы использования в медицине аквакомплексаглицеросольвата титана и препаратов на его основе. Бюллетень сибирской медицины, 2006; 131-133.
 9. Сергеев В.А., Глухов А.А., Швырева О.В. Метод программной внутривнутриплевральной санации в комплексном лечении острой эмпиемы плевры. Вестник экспериментальной и клинической хирургии, 2013; 6: 4: 478-482.
 10. Antioxidant activity of inhibitors of free radical reactions in the dressing materials for wound healing. G.I.Biomed. Khim., 2006; 52: 1: 69-82.
 11. Ammons C.B. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov., 2010; 5: 1: 10-17.
 12. Reshetov I.V. et al. Coating Material Containing Chlorhexidine and Lysozyme for Wound Treatment. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2010; 38: 7: 388-390.
 13. Chen S.Z. et al. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. Asian J. Surg., 2005; 28: 3: 211-217.
 14. Har-Shai Y. et al. Intralesional cryosurgery for the treatment of hypertrophic scars and keloids following aesthetic surgery: the results of a prospective observational study. Int. J. Low Extrem. Wounds, 2008; 7(3): 169-175.
- Поступила 15.06.2014

Информация об авторах

1. Мохова О.С. – ассистент кафедры общей хирургии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, e-mail: lesyamohova@mail.ru
2. Глухов А.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии, директор НИИ хирургической инфекции Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко.

7. Nabokin I.I. Lechenie gnoinykh ran immobilizirovannym antiseptikom natriia gipokhloritom v gele polimerov (eksperimental'noe issledovanie) [Treatment of purulent wounds immobilized antiseptic sodium hypochlorite gel polymers (experimental research). Cand. Diss. Med. Sci.]. Kursk, 2004; 134. - (In Russ.).
 8. Smagina T.A., Beketov B.N. Prospects of using in medicine aquacomplex glitserosolvata titanium and preparations based on it. *Biulleten' sibirskoi meditsiny*, 2006; 131-133. - (In Russ.).
 9. Sergeev V.A., Glukhov A.A., Shvyreva O.V. Method of Programmed Intrapleural Sanation in the Combined Treatment of Pleural Empyema [Metod programmnoi vnutriplevral'noi sanatsii v kompleksnom lechenii ostroi empiemy plevry. Vestnik of experimental and clinical surgery 2013; 6: 4: 478-482. - (In Russ.).
 10. Antioxidant activity of inhibitors of free radical reactions in the dressing materials for wound healing. G.I.Biomed. Khim., 2006; 52: 1: 69-82.
 11. Ammons C.B. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov., 2010; 5: 1: 10-17.
 12. Reshetov I.V. et al. Coating Material Containing Chlorhexidine and Lysozyme for Wound Treatment. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2010; 38: 7: 388-390.
 13. Chen S.Z. et al. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. Asian J. Surg., 2005; 28: 3: 211-217.
 14. Har-Shai Y. et al. Intralesional cryosurgery for the treatment of hypertrophic scars and keloids following aesthetic surgery: the results of a prospective observational study. Int. J. Low Extrem. Wounds, 2008; 7(3): 169-175.
- Recieved 15.06.2014

Information about the Authors

1. Mokhova O. - Assistant of the Department of General Surgery of the Voronezh State Medical Academy. Burdenko, e-mail: lesyamohova@mail.ru
2. Glukhov A. - MD, Prof., Corresponding member of RAE, Head. Department of General Surgery, Director of the Institute of surgical infection Voronezh State Medical Academy. Burdenko, honored inventor of the Russian Federation, Chairman of the Voronezh branch of the Russian Society of Surgeons.