

В.И. СИЛЬВИСТРОВИЧ, А.А. ЛЫЗИКОВ,
М.Л. КАПЛАН, Б.Б. ОСИПОВ



МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель,
Республика Беларусь

Цель. Оценить влияние разработанных раневых покрытий на патоморфологические характеристики ран лабораторных животных.

Материал и методы. Исследование выполнено на 240 лабораторных крысах-самцах после предварительного моделирования аллоксанового сахарного диабета, ишемии лапы путем лигирования бедренной артерии, формирования трофической язвы путем внутрикожного введения 0,6 мл 10% хлорида кальция. Разработанные покрытия применялись у всех животных, которых разделили на четыре группы. Проводили клиническую оценку раны, забор грануляционной ткани проводили на третьи, седьмые и 14-е сутки. Гистологический материал окрашивали гематоксилином-эозином и трихромом MSB по стандартной методике. Для оценки репаративных процессов использовалась полуколичественная гистологическая оценка.

Результаты. При применении раневого покрытия без антибактериального средства (первая группа) наблюдается обильная инфильтрация нейтрофилами, коагуляционный некроз в течение всего периода наблюдения. Наличие незрелой грануляционной ткани к 14-м суткам говорит об отсутствии регенерации в язвенном дефекте. Добавление гентамицина к раневым покрытиям снижает воспалительные реакции, грануляционная ткань созревает к седьмым суткам. Признаки эпителизации в краях ран с отсутствием воспаления отмечаются к 14-м суткам. С добавлением гентамицина и метилурацила к раневым покрытиям к седьмым суткам отмечали наличие грануляций, а к 14-м – полную эпителизацию ран.

Заключение. Добавление гентамицина и метилурацила в состав раневых покрытий статистически значимо ($p < 0,0001$) стимулирует регенерацию в язвах по сравнению с группой контроля и раневыми покрытиями без гентамицина и метилурацила, а также снижает воспалительные реакции в зоне дефекта, стимулирует разрастание грануляций и их трансформацию в коллаген ($p < 0,0001$), что является объективным критерием раннего заживления.

Ключевые слова: трофическая язва, сахарный диабет, раневое покрытие, гидрогель

Methods. The study was performed on 240 male laboratory rats after preliminary modeling of alloxan diabetes mellitus, paw ischemia by ligation of the femoral artery, formation of a trophic ulcer by intradermal injection of 0.6 ml of 10% calcium chloride. The developed wound dressings were used in all animals, which were divided into four groups. A clinical assessment of the wound was carried out, the sampling of granulation tissue was performed on the third, seventh and 14th days. Histological material was stained with hematoxylin-eosin and trichrome MSB according to the standard method. A semi-quantitative histological evaluation was used to assess reparative processes.

Results. When applying a wound dressing without an antibacterial agent (first group), there is abundant infiltration with neutrophils, coagulation necrosis during the entire observation period. The presence of immature granulation tissue by day 14 indicates the absence of regeneration in the ulcer. The addition of gentamicin to dressing reduces inflammatory responses. Granulation tissue matures by the 7th day. Signs of epithelialization in the edges of wounds with the absence of inflammation are noted by the 14th day. With the addition of gentamicin and methyluracil to dressing, the presence of granulations was noted by the 7th day, and complete epithelization of wounds by the 14th day.

Conclusion. The addition of gentamicin and methyluracil to the composition of wound dressings statistically significantly ($p < 0.0001$) stimulates regeneration in ulcers compared to the control group and wound dressings without gentamicin and methyluracil, and also reduces inflammatory reactions in the defect zone, stimulates the growth of granulations and their transformation into collagen ($p < 0.0001$), which is an objective criterion for early healing.

Keywords: trophic ulcer, diabetes mellitus, wound dressing, hydrogel



Научная новизна статьи

Впервые в экспериментальной работе разработаны и применены модифицированные гидрогелевые покрытия. Пролонгированное выделение гентамицина и метилурацила в раневых покрытиях стимулирует регенеративные процессы в ранах, подавляя некротические и ишемические процессы. Доказанное при патогистологическом исследовании репаративное разрастание грануляционной ткани и ее трансформация в коллаген с седьмых суток применения являются морфологическими проявлениями более раннего заживления.

What this paper adds

For the first time in experimental work, modified hydrogel coatings have been developed and applied. Prolonged release of gentamicin and methyluracil in wound dressings stimulates regenerative processes in wounds, suppressing necrotic and ischemic processes. The reparative proliferation of granulation tissue and its transformation into collagen from the seventh day of application, proved by pathohistological examination, is considered to be a morphological manifestation of earlier healing.

Введение

По данным Международной федерации диабета, в 2021 году количество больных сахарным диабетом (СД) в мире составляло 537 млн человек, а причиной смерти 6,7 млн человек являлся СД и его осложнения [1]. Примерно у 25% пациентов СД осложняется синдромом диабетической стопы (СДС) [2]. Трофические язвы на фоне сахарного диабета и их последствия являются одной из лидирующих причин нетрудоспособности и инвалидности в мире [3, 4]. Развитие гнойной патологии при СДС служит причиной более 1,2 млн ампутаций в год, в том числе «высоких», которые, по данным разных авторов, приводят к летальным исходам в послеоперационном периоде в 5-15% случаев [5, 6, 7].

Наличие трофических язв значительно снижает качество жизни пациентов, формируя необходимость длительных и нередко дорогостоящих перевязок. По данным научных исследований рецидив трофической язвы в течение года наблюдается у 40% пациентов с СД, в течение 5 лет – у 65% пациентов [8, 9, 10]. Снижение репаративных свойств тканей, нарушение местных воспалительных и иммунных реакций, характерных для пациентов с СД, нередко способствуют колонизации ран микроорганизмами. Формирование микробных биопленок на фоне гипергликемии ведет к неконтролируемому течению воспаления и прогрессированию инфекции [11]. Персистирующее воспаление ведет к избыточному накоплению активных форм кислорода (АФК) и оксидативному стрессу. Продукция АФК также усиливается конечными продуктами гликирования в крови в результате гипергликемии. АФК угнетают неангиогенез, препятствуют реэпителизации. Кроме того, длительное хроническое воспаление сопровождается нарушением гранулоцитоза, хемотаксиса и функции макрофагов, а также снижением секреции факторов роста и нарушением регуляции неоваскуляризации, что усугубляется наличием микро- и макроангиопатии, гипоксии тканей [12].

Таким образом, проблема местного лечения трофических язв у пациентов с СД является одной из наиболее актуальных в современной гнойной хирургии. На сегодняшний день существует множество раневых покрытий (РП), воздействующих на различные фазы раневого процесса [13, 14, 15]. Доказано, что идеальным условием для тканевой регенерации является сбалансированная влажная среда в ране [16, 17]. Присущее гидрогелям содержание воды дает им преимущества по сравнению с другими раневыми покрытиями. Являясь трехмерной матрицей, гидрогели могут легко включать в себя лекарственные вещества, предназначенные для ускорения заживления язв. Однако водная основа гидрогеля способствует быстрому растворению лекарственного средства [18]. Перспективным направлением является включение магнитных наполнителей в состав гидрогелевых композиций, что может способствовать пролонгированному выделению лекарственных средств [19].

Все перечисленное определяет актуальность разработки новых методов местного лечения ран пациентов с нарушенным углеводным обменом.

Цель: оценить влияние разработанных раневых покрытий на патоморфологические характеристики ран лабораторных животных.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на базе НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет» (г. Гомель) на 240 белых крысах-самцах линии Wistar, массой 250-370 г. Животных содержали в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. Эксперимент проведен с соблюдением принципов гуманности директивы Европейского сообщества и Хельсинкской декларации. Моделирование сахарного диабета выполняли с применением аллоксана гидрата в дозировке 320 мг/кг по разработанной нами схеме. Изме-

рение уровня глюкозы крови проводили портативным глюкометром «Сателлит». Ишемию конечности моделировали путем лигирования бедренной артерии. Эффективность модели оценивали путем определения цвета и температуры лапы животного.

Трофическую язву задней лапы крысы моделировали подкожным введением 0,6 мл 10% хлорида кальция по наружной поверхности голени. На месте введения формировался некротический струп, отторжение которого наблюдалось в среднем на пятые сутки с формированием обширного язвенного дефекта. После отторжения струпа раневая поверхность обрабатывалась антисептическим раствором. Далее лечение ран проводили с помощью разработанных покрытий пролонгированного действия на основе поливинилового спирта (ПВС). Изготовление образцов раневых покрытий выполнялось на базе Института механики металлополимерных систем им. В.А. Белого. Использовались следующие составы раневых покрытий: №1 – ПВС+ феррит бария+хитозан+пектин+L-аспаргиновая кислота; № 2 – ПВС+феррит бария+хитозан+пектин+L-аспаргиновая кислота+гентамицин, № 3 – ПВС+феррит бария+хитозан+пектин+L-аспаргиновая кислота+гентамицин+метилурацил. Для оценки эффективности применяемых покрытий животных путем рандомизации разделили на 4 группы (по 60 животных в каждой группе). Первую группу составили животные, у которых использовались покрытия с составом № 1, вторую – с составом № 2, третью – с составом № 3, в четвертой группе контролировали заживление раны без использования раневых покрытий.

После наложения покрытий, соответствующих ране по форме и размеру, рана закрывалась стерильной марлевой салфеткой и фиксировалась одиночными узловыми швами к коже. С целью профилактики снятия повязки животным надевались ограничительные воротники. Смена повязок во всех группах проводилась на третьи сутки и далее – через день. При смене повязки проводили клиническую оценку раны с контролем размера раны, характера и количества раневого отделяемого, формирования грануляционной ткани, признаков эпителизации.

Забор грануляционной ткани для последующего морфологического исследования осуществляли на третьи, седьмые и 14-е сутки у 20 животных каждой группы с последующим выведением животных из эксперимента. Полученные участки тканей фиксировались в течение 24 часов в 10% растворе формалина, забуференного по Лилли (рН – 7,34). Соотношение объемов фиксатора и ткани составляло

20:1. В дальнейшем производилась патогистологическая вырезка: из каждого кусочка фиксированного материала острым одноразовым бритвенным лезвием вырезались репрезентативные фрагменты тканей. Полученный материал укладывали в гистологические кассеты, промывали в проточной воде в течение 1 часа и производили патогистологическую проводку по стандартной методике.

Материал извлекали из кассет и заливали парафином в гистологические блоки, с которых на микротоме Leica RM 2255 получали срезы толщиной 3-5 мкм. Гистологические срезы наносили на предметные стекла, обработанные L-полилизинном фирмы Thermo Scientific, и высушивали при 60°C на нагревательном столике Leica – HI1220. В дальнейшем производили окраску гематоксилином и эозином, трихромом MSB по стандартной методике.

Полученные образцы исследовали в пяти неперекрывающихся полях зрения на увеличении Ч400 с использованием микроскопа HumaScope AdvancedLED (HumaScope, Германия). Для оценки репаративных процессов в ране использовалась полуколичественная система гистологической оценки, предложенная Y. Abramov et al. [20] (таблица 1).

Статистическую обработку проводили с использованием программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010. Результаты исследования представлены в виде медиан (Me) и межквартильных размахов (25%; 75%). Парное сравнение групп осуществлялось при помощи post-hoc теста (Dunn's test). По количественному признаку группы сравнивались между собой с применением критерия Краскела-Уоллеса (H). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При морфологической оценке мягких тканей нижней конечности в первой группе на третьи сутки эксперимента определяли обширную зону коагуляционного некроза с остатками клеток-теней, периваскулярными очагами выраженной нейтрофильной инфильтрации. В зоне коагуляционного некроза определялись фрагменты аутолизированных соединительнотканых волокон (таблица 2).

Во второй группе на третьи сутки эксперимента наблюдали умеренную некротизацию поверхностно расположенных тканей, умеренную лимфоцитарную инфильтрацию с очаговыми выраженными инфильтратами нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов. При окраске трихромом MSB наблюдались разрастания грануляционной ткани с единичными

Параметры	Система гистологической оценки заживления ран			
	Баллы			
	0	1	2	3
Клетки острого воспаления	Нет	Скучно	Умеренно	Обильно
Клетки хронического воспаления	Нет	Скучно	Умеренно	Обильно
Объем грануляционной ткани	Нет	Скучно	Умеренно	Обильно
Созревание фибробластов грануляционной ткани	Незрелые	Слабое созревание	Умеренное созревание	Полностью зрелые
Образование коллагена	Нет	Скучно	Умеренно	Обильно
Резепитализация	Нет	Частичная	Полная, однако незрелый и тонкий эпителий	Полная, представлена зрелым эпителием
Неоваскуляризация	Нет	<5 сосудов в 1 поле зрения	6-10 сосудов в 1 поле зрения	>10 сосудов в 1 поле зрения

Примечание: * – под суммой баллов, равной 0, понимали отсутствие репаративных процессов в ране; под суммой баллов, равной 12, – полное заживление раны.

коллагеновыми волокнами и пролиферирующими новообразованными сосудами, располагавшимися непосредственно под наложениями фибрина и некротически измененными тканями (таблица 2).

На третьи сутки эксперимента в третьей группе выявляли незначительную глубину некротизации тканей, умеренную лейко-лимфоцитарную инфильтрацию с небольшим количеством плазмочитов и макрофагов. При окраске трихромом MSB определялась грануляционная ткань с единичными коллагеновыми волокнами и пролиферирующими новообразованными сосудами, располагавшимися непосредственно под наложениями фибрина и некротически измененными тканями (таблица 2).

При морфологической оценке мягких тканей нижней конечности в четвертой группе (контроль) на третьи сутки эксперимента определяли обширную зону язвенного дефекта с выраженным коагуляционным некрозом с хорошо сформированной демаркационной зоной, обильно инфильтрированной нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами и макрофагами. В зоне демаркации некроза определялись скудные незрелые аваскулярные участки грануляционной ткани при окраске трихромом MSB (таблица 2).

Результаты морфометрической оценки отдельных регенеративных тканевых реакций на третьи сутки представлены в таблице 3.

Медиана суммы баллов в первой группе составила 4,6 (4,2; 5,6); во второй группе – 7,55 (6,55; 9,13); в третьей группе – 9,15 (8,60; 10,68), в контрольной – 7,6 (7,1; 8,65) (рисунок 1). При сравнении групп отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия между

первой группой и контрольной ($p = 0,0095$); третьей группой и контрольной ($p = 0,0258$); первой и третьей группами – ($p < 0,0001$); первой и второй группами ($p = 0,0103$); второй и третьей группами ($p = 0,0239$).

При морфологической оценке мягких тканей нижней конечности в первой группе на седьмые сутки эксперимента определяли обширную зону некротического детрита, инфильтрированного большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, определялись участки слабой лимфоидной инфильтрации. Ниже некротически измененных тканей располагалась пропитанная фибрином и белками незрелая грануляционная ткань с единичными пролиферирующими сосудами (таблица 4).

При патогистологическом исследовании на седьмые сутки эксперимента во второй группе наблюдали образование струпа на поверхности язвенного дефекта, пропитывание белками тканей и слабую лимфо-плазмочитарную инфильтрацию, очаговые слабые нейтрофильные инфильтраты. Созревающая грануляционная ткань имела большое количество сосудов различной степени зрелости, единичные толстые незрелые коллагеновые волокна (таблица 4).

На седьмые сутки эксперимента при патогистологической оценке тканей язвенного дефекта нижней конечности в третьей группе выявляли грануляционную ткань со слабой лейко-лимфоцитарной инфильтрацией с примесью единичных плазмочитов и макрофагов. При окраске трихромом MSB в грануляционной ткани определялось большое количество новообразованных сосудов различной степени зрелости, единичные созревающие тонкие коллагеновые волокна (таблица 4).

Таблица 2

Результаты морфологического исследования в опытных группах на третьи сутки эксперимента

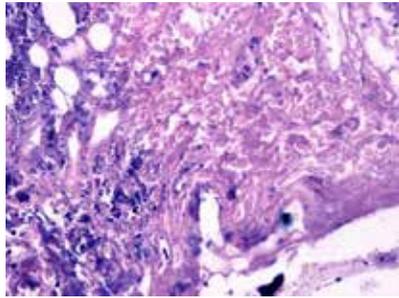
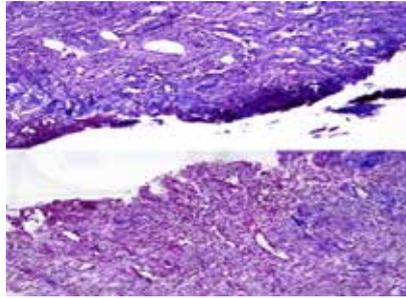
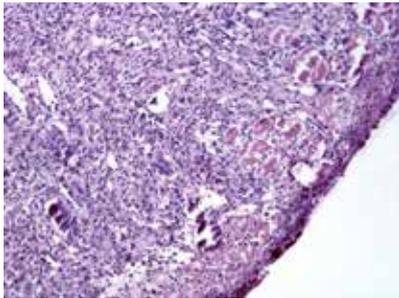
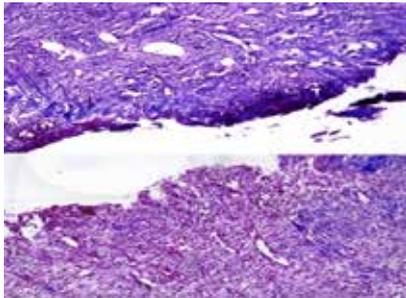
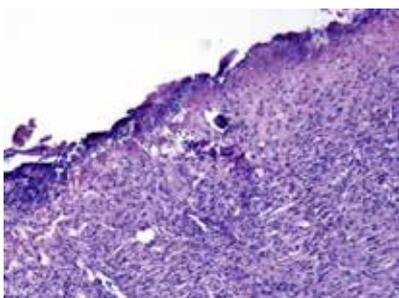
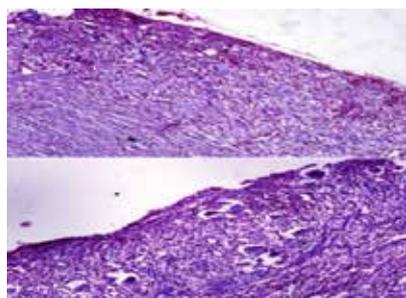
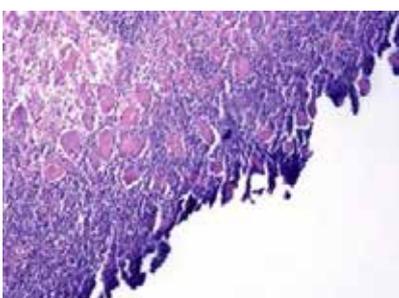
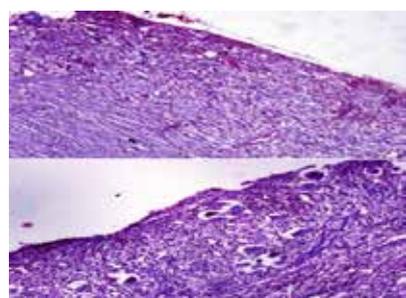
	Гематоксилин-эозин	Трихром MSB
Первая группа		
Вторая группа		
Третья группа		
Контрольная группа		

Таблица 3

Результаты гистологической оценки тканевой реакции на третьи сутки эксперимента

Параметры	Группы				p
	Первая	Вторая	Третья	Контрольная	
Клетки острого воспаления	2,75 (2,6; 2,9)	2,45 (1,8; 2,67)	1,4 (1,23; 1,78)	2,85 (2,7; 3,0)	<0,0001
Клетки хронического воспаления	1,3 (0,52; 1,67)	2,25 (2,0; 2,85)	2,00 (1,85; 2,0)	2,9 (2,55; 3,0)	<0,0001
Объем грануляционной ткани	0,3 (0,0; 0,57)	1,25 (1,0; 2,0)	2,35 (2,12; 2,65)	1,4 (1,2; 1,67)	<0,0001
Созревание фибробластов грануляционной ткани	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,6)	1,1 (1,0; 1,75)	0,0 (0,0; 1,0)	<0,0001
Образование коллагена	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,75)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	<0,0001
Резпителизация	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	н/з
Неоангиогенез	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,75)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	<0,0001

Примечание: н/з – статистически незначимо.

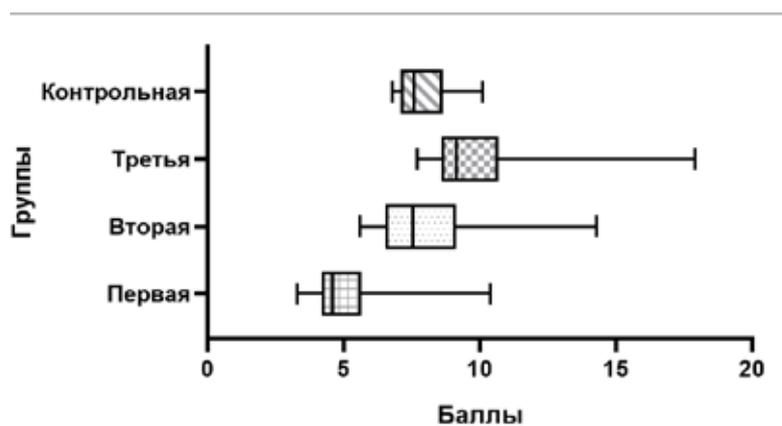


Рис. 1. Результаты итоговой полуколичественной оценки заживления ран в группах на третьи сутки.

Таблица 4

Результаты морфологического исследования в опытных группах на седьмые сутки эксперимента

	Гематоксилин-эозин	Трихром MSB
Первая группа		
Вторая группа		
Третья группа		
Контрольная группа		

При морфологической оценке мягких тканей нижней конечности в контрольной группе на седьмые сутки эксперимента определяли наложения фибрина с участками коагуляционного некроза, нижележащая грануляционная ткань была обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазмочитами и макрофагами, а также очагово определялась умеренная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами. Наблюдалась грануляционная ткань с единичными пролиферирующими сосудами при окраске трихромом MSB (таблица 4).

Результаты морфометрической оценки отдельных регенеративных тканевых реакций на седьмые сутки представлены в таблице 5.

Медиана суммы баллов в первой группе составила 8,4 (7,3; 9,9); во второй группе – 10,9 (9,6; 18,8); в третьей группе – 7,4 (6,6; 12,13); в контрольной группе – 8,9 (6,8; 12,8) (рисунок 2). При сравнении групп отмечались статистически значимые различия ($p=0,0004$). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия между третьей и контрольной группами ($p=0,0115$); первой и третьей группами ($p=0,0034$); второй и третьей группами ($p=0,0009$).

При морфологической оценке мягких тканей нижней конечности в первой группе

на 14-е сутки эксперимента определяли узкую полоску коагуляционного некроза на поверхности язвенного дефекта, в непосредственной близости от которого определялись плотные инфильтраты с нейтрофильными лейкоцитами. В нижележащих участках определялась незрелая грануляционная ткань, инфильтрированная большим количеством нейтрофильных лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. Ниже некротически измененных тканей располагались толстые разнонаправленные созревающие коллагеновые волокна и хорошо васкуляризованная незрелая грануляционная ткань (таблица 6).

При патогистологическом исследовании на 14-е сутки эксперимента во второй группе наблюдали наличие струпа на поверхности язвенного дефекта, также отмечали начало эпителизации в краях. Наблюдались участки акантоза и базальноклеточной пролиферации многослойного плоского эпителия. Определялись очаги умеренно выраженных лимфоидных инфильтратов. В строме наблюдались толстые разнонаправленные созревающие коллагеновые волокна, окруженные васкуляризированной созревающей грануляционной тканью (таблица 6).

Таблица 5

Результаты гистологической оценки тканевой реакции на седьмые сутки эксперимента

Параметры	Группы				P
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Контрольная группа	
Клетки острого воспаления	2,3 (2,0; 3,0)	0,8 (0,6; 0,9)	0,5 (0,4; 0,67)	1,5 (0,9; 2,1)	<0,0001
Клетки хронического воспаления	2,0 (1,5; 2,37)	1,5 (1,12; 1,8)	1,3 (1,0; 1,57)	1,5 (1,25; 2,0)	0,0024
Объем грануляционной ткани	2,5 (2,1; 2,6)	1,2 (1,1; 1,4)	0,9 (0,5; 1,2)	1,5 (1,22; 2,1)	<0,0001
Созревание фибробластов грануляционной ткани	0,35 (0,0; 0,9)	1,5 (1,25; 1,7)	2,0 (1,5; 2,3)	1,25 (0,27; 1,6)	<0,0001
Образование коллагена	0,35 (0,12; 0,6)	0,8 (0,6; 1,37)	1,6 (1,5; 1,8)	0,5 (0,2; 0,7)	<0,0001
Резпитализация	0,0 (0,0; 1,0)	0,85 (0,4; 1,0)	2,1 (1,0; 2,4)	0,4 (0,2; 0,7)	<0,0001
Неоангиогенез	0,1 (0,0; 0,37)	0,95 (0,7; 1,3)	1,4 (1,3; 1,5)	0,25 (0,1; 0,6)	<0,0001

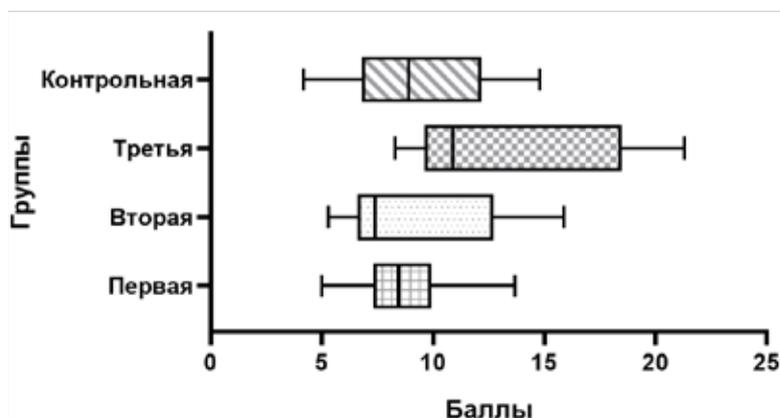


Рис. 2. Результаты итоговой полуколичественной оценки заживления ран в группах на седьмые сутки.

На 14-е сутки эксперимента при патогистологической оценке тканей в третьей группе выявляли эпителизацию поверхности язвенного дефекта пролиферирующим метапластическим (очагово ороговевающим) эпителием. Отмечалась сохранявшаяся в ряде случаев слабая лимфоидная инфильтрация стромы, представленная скоплениями лимфоцитов по 3-12 штук. При окраске трихромом MSB наблюдалось большое количество сосудов, окруженных тонкими зрелыми разнонаправленными коллагеновыми волокнами, сохранялись небольшие участки созревающей грануляционной ткани (таблица 6).

При морфологической оценке мягких тканей нижней конечности в четвертой группе

на 14-е сутки эксперимента на поверхности язвенного дефекта определяли струп с нижележащими участками грануляционной ткани, умеренно инфильтрированной лимфоцитами, плазмócитами и макрофагами и единичными нейтрофильными лейкоцитами. Наблюдались участки толстых созревающих коллагеновых волокон с большим количеством пролиферирующих мелких сосудов (таблица 6).

Результаты морфометрической оценки отдельных регенеративных тканевых реакций на 14-е сутки представлены в таблице 7.

Медиана суммы баллов в первой группе составила 12,10 (10,83; 18,75); во второй группе – 9,3 (7,1; 16,63), в третьей группе – 7,3 (6,35;

Таблица 6

Результаты морфологического исследования в опытных группах на седьмые сутки эксперимента

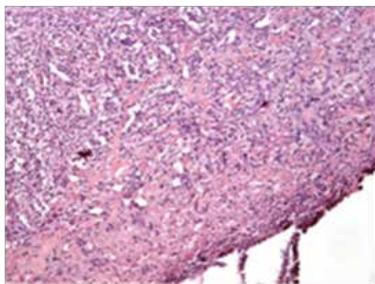
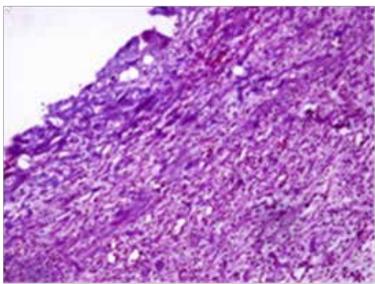
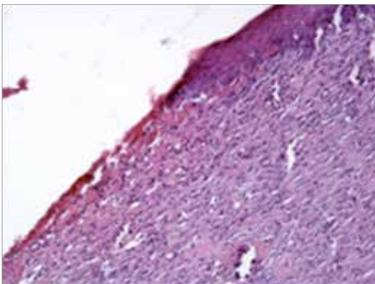
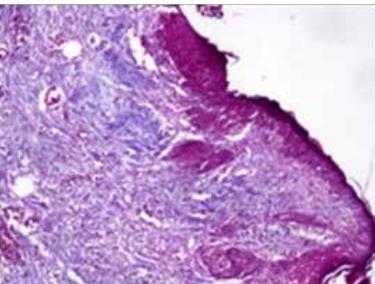
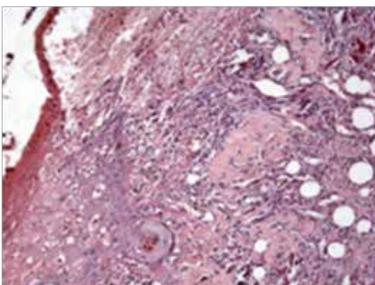
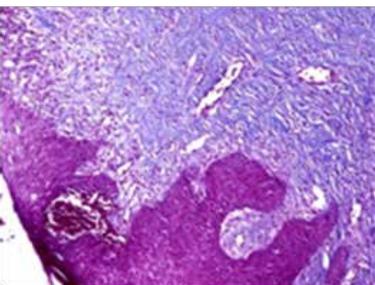
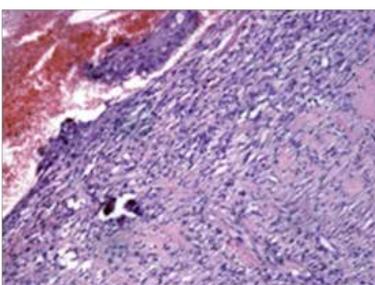
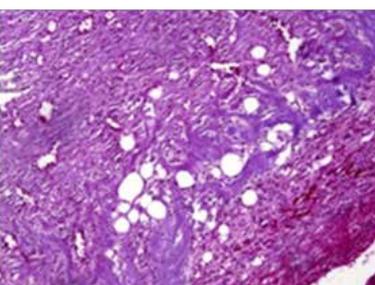
	Гематоксилин-эозин	Трихром MSB
Первая группа		
Вторая группа		
Третья группа		
Контрольная группа		

Таблица 7

Результаты гистологической оценки тканевой реакции на седьмые сутки эксперимента

Параметры	Группы				p
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Контрольная группа	
Клетки острого воспаления	2,1 (2,0; 2,35)	0,8 (0,6; 0,9)	0,0 (0,0; 0,0)	1,4 (0,95; 1,6)	<0,0001
Клетки хронического воспаления	2,0 (1,7; 2,2)	0,8 (0,62; 1,1)	0,0 (0,0; 0,0)	1,8 (1,4; 2,0)	0,0024
Объём грануляционной ткани	2,5 (2,1; 2,7)	1,0 (0,8; 1,1)	0,1 (0,1; 0,2)	2,1 (2,0; 2,67)	<0,0001
Созревание фибробластов грануляционной ткани	1,35 (0,9; 2,0)	1,5 (1,25; 1,7)	2,0 (2,0; 2,0)	1,6 (1,52; 1,8)	<0,0001
Образование коллагена	0,95 (0,9; 1,0)	0,8 (0,6; 1,25)	1,6 (1,35; 1,67)	1,35 (0,52; 1,57)	0,0001
Резепитализация	0,1 (0,0; 0,37)	1,55 (1,3; 1,75)	3,0 (2,85; 3,0)	1,55 (1,42; 1,67)	<0,0001
Неоангиогенез	2,45 (2,22; 2,6)	0,85 (0,4; 1,0)	1,1 (1,1; 1,7)	2,7 (2,5; 2,7)	<0,0001

7,97) и в контрольной группе – 12,65 (11,85; 20,8) (рисунок 3). При сравнении групп отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия между: первой и третьей группами ($< 0,0001$); второй и третьей группами ($p = 0,0111$), третьей группой и контрольной ($< 0,0001$).

Обсуждение

Общеизвестно, что лечение трофических язв на фоне СД является непростой задачей и зачастую требует индивидуального подхода. Местное лечение ран с применением существующих на сегодняшний день раневых покрытий нередко дает отрицательные результаты, требуя назначения новых, часто дорогостоящих средств. Проведенное нами экспериментальное исследование показало, что разработанные раневые покрытия во второй и третьей группах оказывают положительное влияние на регенерацию тканей в раневых дефектах лабораторных животных.

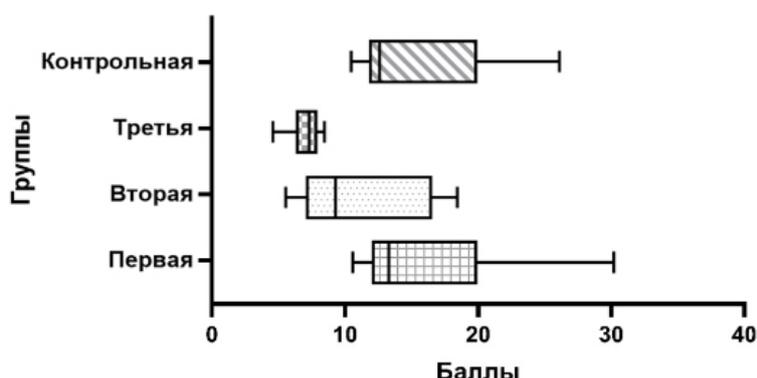
При применении раневого покрытия без добавления антибактериального средства (первая группа) наблюдаются обильная инфильтра-

ция нейтрофильными лейкоцитами, коагуляционный некроз тканей, которые сохраняются в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании воспаления. Наличие незрелой грануляционной ткани к 14-м суткам говорит об отсутствии регенерации в язвенном дефекте.

При применении РП с добавлением гентамицина отмечается снижение воспалительных реакций в виде уменьшения лейкоцитарной инфильтрации в течение периода наблюдения. Созревание грануляционной ткани, как и появление коллагеновых волокон, отмечается к седьмым суткам. Признаки эпителизации в краях ран с отсутствием признаков воспаления отмечаются к 14-м суткам, что говорит о хороших регенераторных свойствах раневого покрытия № 2.

При применении РП с добавлением гентамицина и метилурацила к седьмым суткам отмечали наличие хорошо васкуляризированной грануляционной ткани, а к 14-м – эпителизацию раневого дефекта. Отсутствие воспалительных элементов, быстрое созревание грануляционной ткани, наличие зрелых коллагеновых волокон и эпителизации к 14-м суткам свидетельствуют о хорошей регенерации тканей при использовании РП № 3.

Рис. 3. Результаты итоговой полуколичественной оценки заживления ран в группах на 14-е сутки.



Выводы

Добавление гентамицина и метилурацила в состав раневых покрытий статистически значимо ($p < 0,0001$) стимулирует регенерацию в язвенных дефектах по сравнению с группой контроля и раневыми покрытиями без гентамицина и метилурацила, что подтверждается наличием признаков эпителизации раневых дефектов к 14-м суткам.

Наличие метилурацила и гентамицина одновременно в составе раневого покрытия снижает воспалительные реакции в зоне дефекта, стимулирует разрастание грануляционной ткани и ее трансформацию в коллаген ($p < 0,0001$), что является объективным критерием раннего заживления.

Наличие антибактериального компонента в составе раневого покрытия снижает выраженность некротических и ишемических процессов в ранах на ранних сроках ($p < 0,0001$), что способствует уменьшению выраженности воспалительных реакций и заживлению ран.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Научное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» и в рамках финансируемой из средств Инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР «Разработать метод местного лечения трофических язв сосудистой этиологии с использованием биодegradуемых материалов», № госрегистрации 20192872 от 30.10.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10-th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic

Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2367-75. doi: 10.1056/NEJMr1615439

3. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med.* 2018 May 23. doi: 10.1111/dme.13680. Online ahead of print.

4. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):964-74. doi: 10.2337/dc19-1614

5. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra AP, Falhammar H. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia. *BMC Endocr Disord.* 2019 Jan 3;19(1):1. doi: 10.1186/s12902-018-0327-2

6. Грекова НМ, Лебедева ЮВ, Шишменцев НБ, Динерман ГВ. Пути снижения частоты высоких ампутаций при сахарном диабете и прогноз для оперированной диабетической стопы. *Соврем Проблемы Науки и Образования* [Электронный ресурс]. 2017 [дата обращения: 11 Сент 2022];(5). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26714>

7. Галстян ГР, Викулова ОК, Исаков МА, Железнякова АВ, Серков АА, Егорова ДН, Артемова ЕВ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный Диабет.* 2018;21(3):170-77. <https://doi.org/10.14341/DM9688>

8. Аледжанов НЮ. Клинические особенности и комплексный подход к лечению трофических язв. Научное обозрение. *Мед Науки.* 2021;(2):35-39. doi: 10.17513/srms.1176

9. Богданец ЛИ. Как можно предупредить образование и рецидив трофических язв у больных с варикозной болезнью. *Стационаррозамещающие Технологии: Амбулаторная Хирургия.* 2015;(1-2):20-25. <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/5>

10. Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu A. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2019 Dec;16(6):1373-82. doi: 10.1111/iwj.13200

11. Комелягина ЕЮ, Анциферов МБ. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* 2018;7(4):42-47. doi: 10.24411/2304-9529-2018-14005

12. Супильников АА, Девяткин АА, Павлова ОН, Гуленко ОН. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса. *Вестн Мед Института «РЕАВИЗ».* 2016;(3):144-51. <https://readera.org/14344217>

13. Морозов АМ, Сергеев АН, Сергеев НА, Дубатов ГА, Жуков СВ, Городничев КИ, Муравьянцева ММ, Сухарева ДД. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии. *Соврем Проблемы Науки и Образования.* 2020;(2). doi: 10.17513/spno.29705

14. Рисман БВ, Иванов ГГ, Мустакимов ДН. Результаты лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы с применением современных раневых покрытий на основе альгинатов, гидроколлоидов и гидрогелей

(Раневые покрытия и синдром диабетической стопы). *Раны и Раневые Инфекции. Журн им проф. БМ Костюченко*. 2017;4(2):18-23. doi: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-18-23

15. Каштанов АД, Васильев ЮЛ, Байрашевская АВ. Обзор современных материалов, применяемых для покрытия раневых поверхностей. *Оперативная Хирургия и Клин Анатомия*. 2020;4(2):49-56. doi: 10.17116/operhirurg2020402149

16. Junker JP, Kamel RA, Caterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Sep;2(7):348-56. doi: 10.1089/wound.2012.0412

17. Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*. 1963 Oct 26;200:377-78. doi: 10.1038/200377a0

18. Якимцова ЛБ, Попко ЕС. Высвобождение лекарственных веществ из гидрогелевых пленок на основе сополимеров акриламида с 2-акриламид-2-метилпропансульфонокислотой и ее натриевой солью. *Свиридовские чтения: сб. ст.* 2012;(8):243-52.

19. Цветкова ЕА, Гольдаде ВА, Ухарцева ИЮ, Зотов СВ, Кадолич ЖВ, Сильвистрович ВИ, Кикинева ЕГ. Полимерные композиционные материалы с магнитными наполнителями (обзор). *Вестн Технолог Ун-та*. 2020;23(12):27-37. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44406748>

20. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJ, Alshahrour A, Goldberg RP, Sand PK. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen*. 2007 Jan-Feb;15(1):80-86. doi: 10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. <http://www.diabetesatlas.org>

2. Armstrong D, Boulton A, Bus S. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.

3. Lazzarini P, Pacella R, Armstrong D, Netten J. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med*. 2018;35(9):1297-99 <https://doi.org/10.1111/dme.13680>.

4. Zhang Y, Lazzarini P, McPhail S, Netten J, Armstrong D, Pacella R. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-974. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>.

5. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra A, Falhammar H. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):1-7. doi: 10.1186/s12902-018-0327-2.

6. Grekova NM, Lebedeva YuV, Shishmencev NB, Dinerman GV. Puti snizheniya chastoty vysokih amputacij pri saharnom diabete i prognoz dlya operirovannoj diabetichejskoj stopy. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017(5); <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26714> (data obrashcheniya: 11.09.2022 (In Russ.))

7. Galstyan G, Vikulova OK, Isakov MA, ZHeleznya-

kova AV, Serkov AA, Egorova DN, Artemova EV, Shestakova MV, Dedov I.I. Epidemiologiya sindroma diabetichejskoj stopy i amputacij nizhnih konechnostej v Rossijskoj Federacii po dannym Federal'nogo registra bol'nyh saharnym diabedom (2013–2016 gg.). *Saharnyj Diabet*. 2018;21(3):170-77. <https://doi.org/10.14341/DM9688> (In Russ.)

8. Aledzhanov NYu. Klinicheskie osobennosti i kompleksnyj podhod k lecheniyu troficheskih yazv. Nauchnoe Obozrenie. *Medicinskie nauki*. 2021;(2):35-39. DOI 10.17513/srms.1176. (In Russ.)

9. Bogdanec L.I. Kak možno predupredit' obrazovanie i recidiv troficheskih yazv u bol'nyh s varikočnoj bolezn'yu. *Stacionarozameshchayushchie Tekhnologii: Ambulatornaya Hirurgiya*. 2015;(1-2):20-25. (In Russ.)

10. Huang Z-H, Li S-Q, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu A. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2019;16(6):1373-1382. <https://doi.org/10.1111/iwj.13200>.

11. Komelyagina EYu, Anciferov MB. Osobennosti zazhivleniya ran u bol'nyh s sindromom diabetichejskoj stopy. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2018;7(4):42-47. (In Russ.)

12. Supil'nikov AA, Devyatkin AA, Pavlova ON, Gulenko ON. Morfologicheskie i fiziologicheskie aspekty techeniya ranevogo processa. *Vestnik Medicinskogo Instituta «REAVIZ»*. 2016;(3):144-151 (In Russ.)

13. Morozov AM, Sergeev AN, Sergeev NA, Dubatolov GA, Zhukov SV, Gorodnichev KI, Muravlyanceva MM, Suhareva DD. Ispol'zovanie sovremennyh ranevyh pokrytij v mestnom lechenii ran razlichnoj etiologii. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2020;(2). doi:10.17513/spno.29705 (In Russ.)

14. Risman BV, Ivanov GG, Mustakimov DN. Rezul'taty lecheniya pacientov s gnojno-nekroticheskimi oslozhneniyami sindroma diabetichejskoj stopy s primeneniem sovremennyh ranevyh pokrytij na osnove al'ginatov, gidrokolloidov i gidrogelej (Ranevyje pokrytiya i sindrom diabetichejskoj stopy). *Rany i Ranevyje Infekcii. Zhurnal im Prof BM Kostyuchyonka*. 2017;4(2):18–23. DOI: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-18-23 (In Russ.)

15. Kashtanov AD, Vasil'ev YuL, Bajrashevskaya AV. Obzor sovremennyh materialov, primenyaemyh dlya pokrytiya ranevyh poverhnostej. *Operativnaya Khirurgiya i Klinicheskaya Anatomiya*. 2020;4(2):49-56. (In Russ.)

16. Junker JP, Kamel RA, Caterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):348-56. doi:10.1089/wound.2012.0412

17. Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*. 1963 Oct 26;200:377-8. doi: 10.1038/20377a0

18. Yakimcova LB, Popko E S. Vysvobozhdenie lekarstvennyh veshchestv iz gidrogelevykh plenok na osnove sopolimerov akrilamida s 2-akrilamid-2-metilpropansul'fokislotoj i ee natrievoj sol'yu. *Sviridovskie Chteniya: sb. St.*2012;(8):243-52.

19. Cvetkova EA, Gol'dade VA, Uharceva IYu, Zotov SV, Kadolich ZhV, Sil'vistrovich VI, Kikineva EG. Polimernye kompozicionnye materialy s magnetnymi napolnitelyami (obzor). *Vestn Tekhnolog Un*. 2020;23(12):27-37.

20. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJ, Alshahrour A, Goldberg RP, Sand PK. His-

tologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair*

Regen. 2007 Jan-Feb;15(1):80-86. doi: 10.1111/j.1524-475X.2006.00188.x.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»,
кафедра хирургических болезней № 1,
с курсом сердечно-сосудистой хирургии,
тел. моб.: +375 29 6837629,
e-mail: trosko.viktoriya.89@inbox.ru,
Сильвистрович Виктория Иосифовна

Address for correspondence

246000, Republic of Belarus,
Gomel, st. Lange, 5,
Gomel State Medical University,
Department of Surgical Diseases No. 1
with a Course of Cardiovascular Surgery,
tel. mob.: +375 29 6837629,
e-mail: trosko.viktoriya.89@inbox.ru,
Silvistrovich Victoria I.

Сведения об авторах

Сильвистрович Виктория Иосифовна, ассистент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-9968-5614>

Лызилов Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

Каплан Марк Львович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Осипов Борис Борисович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-9283-3680>

Информация о статье

*Поступила 8 октября 2022 г.
Принята в печать 10 ноября 2022 г.
Доступна на сайте 30 декабря 2022 г.*

Information about the authors

Silvistrovich Victoria I., assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1 with a course of cardiovascular surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-9968-5614>
Lyzikov Aleksey An., MD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1 with a Course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>
Kaplan Mark L., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 with a Course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>
Osipov Boris B., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 with a Course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-9283-3680>

Article history

*Arrived: 8 October 2022
Accepted for publication: 10 November 2022
Available online: 30 December 2022*