

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАЗНЫХ АКТИВНО ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН

¹Жаворонок И. П., к. б. н., доцент, iri8308@yandex.ru,

¹Маньковская С. В., к. б. н., biblio@fizio.bas-net.by,

²Филонов В. П., д. м. н., профессор, filonov@belaseptika.by,

³Красильников А. А., krasilnikov@belaseptika.by,

³Давыдов Р. Р., к. м. н., davidov@belaseptika.by,

³Долгин А. С., dolgin@belaseptika.by

¹Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь,

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь,

³Закрытое акционерное общество «БелАсептика», д. Цнянка, Республика Беларусь

Антисептики для обработки ран стали применяться более 150 лет назад. Со временем их значение несколько уменьшилось из-за токсических побочных эффектов первых препаратов и особенно после внедрения в широкую практику антибиотиков. Однако у антибиотиков обнаружили серьезные проблемы – недостаточная концентрация в ране, системные побочные эффекты и, что самое опасное, – растущая антибиотикорезистентность бактерий, приобретающая характер пандемии. Также наблюдается высокая степень сенсibilизации при местном применении антибиотиков и их недостаточный эффект против биопленок в ране [1].

На этом фоне значительно возрос интерес к современным антисептикам, которые имеют ряд преимуществ при местном лечении – высокую локальную концентрацию лекарства в очаге инфекции, относительно небольшое количество применяемого препарата, минимальную системную токсичность.

Антисептики способны играть важную роль в контроле микробной нагрузки в ранах, одновременно ограничивая при этом воздействие антибиотиков и снижая риск дальнейшего развития антибиотикорезистентности [2]. В отношении антисептических агентов с глобальным микробиоцидным механизмом действия резистентности до сих пор не наблюдается. В то же время агенты с микробиостатическим действием, такие как хлоргексидин, триклозан, соединения четвертичного аммония и ионы серебра, способны провоцировать развитие резистентности бактерий, причем в ряде случаев она имеет перекрестный характер с антибиотиками. Поэтому эти активные ингредиенты следует использовать только в том случае, если нет альтернативы. Кроме того, хлоргексидин может вызывать анафилактические реакции и имеет более высокую цитотоксичность по сравнению с тем же полигексанидом. Учитывая это, рекомендована его замена на полигексанид [1].

Учитывая текущий уровень знаний, полигексанид является антисептиком выбора для критически колонизированных и инфицированных хронических ран, включая ожоговые раны.

Антисептический лекарственный препарат Мукосанин, выпускаемый ЗАО «БелАсептика», является инновационной отечественной разработкой, который эффективно применяется в Республике Беларусь. На данное средство получен патент Евразийской патентной организации. Препарат включен в Республиканский формуляр лекарственных средств.

В качестве активно действующих веществ Мукосанин содержит полигексанид, который обладает широким спектром антимикробного действия, и феноксиэтанол, усиливающий антимикробную активность полигексанида.

Мукосанин обладает высокой эффективностью при раневых инфекциях и ожогах, в том числе в комплексной терапии поверхностных и глубоких повреждений кожи: первично и вторично контаминированных хирургических и ожоговых ран, пролежней, трофических язв, обладает выраженным противовоспалительным и заживляющим эффектами, ускоряет процессы регенерации (Н. Ф. Сивец, 2015; В. П. Филонов, 2023).

Целью исследования была сравнительная оценка влияния антисептических лекарственных препаратов на основе разных активно действующих веществ на заживление экспериментальных ран кожи различного генеза.

Исследование проведено на 66 крысах-самках Wistar, одного возраста и массой 240–250 г, содержащихся в условиях конвенционального вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси». Все работы с экспериментальными животными выполнены с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения

исследований на животных [3]. Дизайн исследования одобрен Комитетом по биоэтике ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» (протокол № 7 от 11.06.2024).

Экспериментальные лоскутные кожные раны у животных моделировали под общим наркозом (тиопентал натрия, 20 мг/кг, внутривенно) в области шейно-воротниковой зоны. Рану площадью ~ 2 см² формировали путем удаления лоскута кожи с подкожной клетчаткой. После операции животных содержали в отдельных клетках на обычном рационе и свободном доступе к воде [4].

Моделирование трофической язвы проводили путем двустороннего лигирования бедренной артерии (далее – *a. femoralis*) с последующим иссечением участка данного сосуда между лигатурами и интраоперационным введением 100 мкл 9%-й уксусной кислоты [5]. Индукцию экспериментального диабета осуществляли на 3-и сутки после перерезки *a. femoralis* путем однократного внутривенного (в хвостовую вену) введения раствора стрептозоцина (S0130 Streptozocin, Sigma; 40 мг/кг), разведенного в цитратном буфере. На 7-е сутки эксперимента у крыс определяли концентрацию глюкозы в крови натошак с помощью тест-полосок и глюкометра «Сателлит-экспресс» («Элта», РФ). У всех животных значения данного показателя были зарегистрированы в диапазоне ($23,62 \pm 2,29$) ммоль/л, что является значительным превышением нормы для крыс и указывает на развитие деструктивных изменений в поджелудочной железе и, как следствие, сахарного диабета.

В ходе экспериментов ранозаживляющее действие оценивали после ежедневных аппликаций на кожные раны следующих антисептических лекарственных препаратов:

Хлоргексидин Фармлэнд (Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд», РБ; активно действующее вещество: хлоргексидина биглюконат);

Йодискин (УП «ИНКРАСЛАВ», РБ; активно действующее вещество: повидон-йод);

Мукосанин (ЗАО «БелАсептика», РБ; активно действующие вещества: полигексаметиленбигуанидин гидрохлорид (полигексанид) и феноксиэтанол);

Октенисепт (SCHULKE & MAYR, GmbH, Шюльке и Майр ГмбХ, Германия; активно действующее вещество: октенидин гидрохлорид и феноксиэтанол).

На следующие сутки после моделирования соответствующего типа ран и до полного восстановления на поврежденные участки кожи ежедневно наносили исследуемые антисептические лекарственные препараты в объеме 1 мл на раневую поверхность.

Оценку ранозаживляющего действия проводили путем анализа времени образования и полного отторжения первичной корки, ее состояния и цвета, фиксации к подлежащим тканям, наличия нагноений, наличия или отсутствия вторичного инфицирования, динамики и времени полного срастания краев раны. Мониторинг и оценку репаративных процессов проводили ежедневно до полного заживления ран. Согласно запланированным задачам животные были разделены на следующие группы: интактную (здоровые животные; $n = 6$) и для каждой экспериментальной модели ран: контрольную (животные со смоделированными раневыми процессами без лечения; $n = 6$) и опытные по 6 животных в каждой группе.

После полного заживления ран проводили эвтаназию животных с последующим гистопатологическим исследованием препаратов кожи в области лоскутных ран и трофических язв. Морфологические микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Статистическая обработка данных проведена с применением программных пакетов Statistica 10 (Tibco, США) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Применяли параметрические методы статистики: данные были представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Статистическую значимость различий в группах до и после воздействия рассчитывали на основании t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, для сравнения независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc анализом по критерию Тьюки. Отличия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В результате динамического контроля за течением раневого процесса и оценки восстановления поврежденной ткани посредством гистологического анализа при ежедневном применении аппликаций антисептических лекарственных препаратов у животных с асептическими лоскутными ранами было установлено, что исследуемые лекарственные препараты для наружного применения оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы при восстановлении асептических лоскутных раневых дефектов кожи.

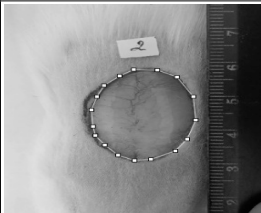
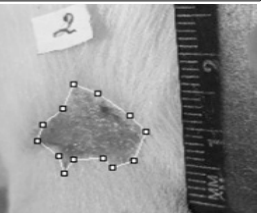
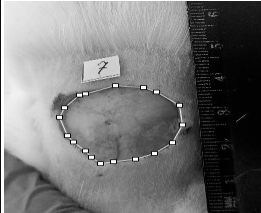
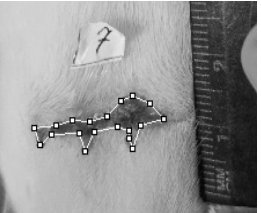
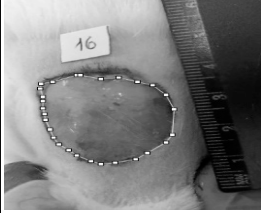
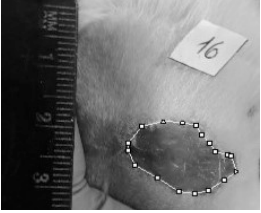
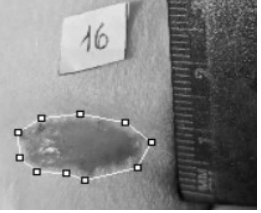
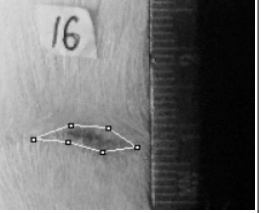
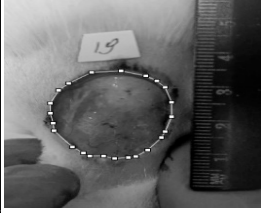
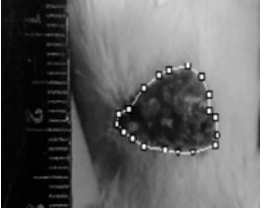
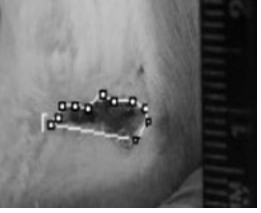
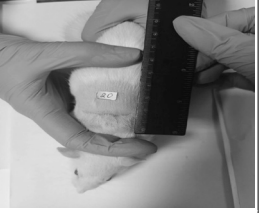
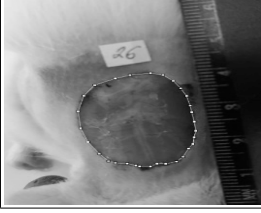
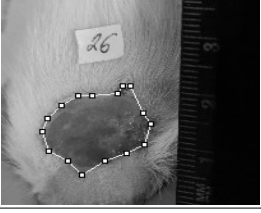
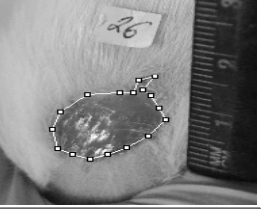
Использование Мукосанина по сравнению с другими, применяемыми в ходе исследования антисептическими лекарственными препаратами, оказалось более эффективным для заживления экспериментальных лоскутных ран. Восстановление нормального строения кожи и подлежащих тканей отмечалось на более ранних сроках.

При оценке процессов регенерации кожного покрова в области трофических язв, ассоциированных с сахарным диабетом, у животных экспериментальных групп были установлены следующие особенности динамики регенерации хронических долго не заживающих ран. В группе контроля на крайних сроках мониторинга не было зарегистрировано восстановления поврежденных тканей, под

эпидермисом определяли обильную воспалительную инфильтрацию и полости с некротическим детритом. Ежедневные аппликации как Хлоргексидина, так и Октенисепта не оказались эффективными для лечения данного раневого процесса. При апплицировании Йодискина на поверхность трофических язв по окончании сроков мониторинга отмечали заполнение язвы грануляционной тканью с начальными признаками ремоделирования. Аппликации Мукосанина на область трофических язв показали свою регенерационную и репаративную эффективность, которая выразилась в восстановлении целостности кожных покровов с формированием рубца, в котором гистологически хорошо был различим эпидермис и расположенная под ним собственно рубцовая зона, с постепенной ликвидацией раневого дефекта и восстановлением дериватов кожи.

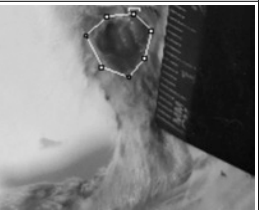
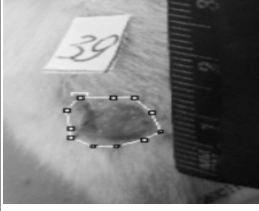
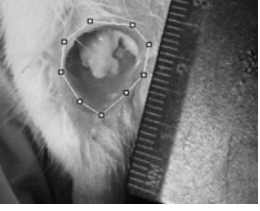
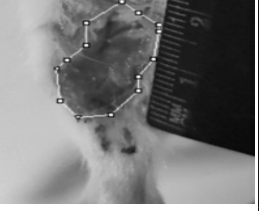
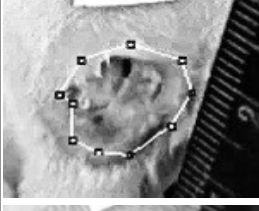
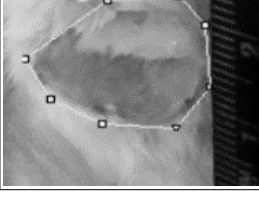
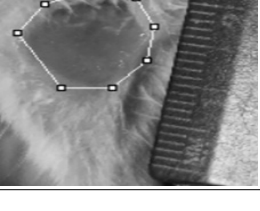
Динамика заживления экспериментальных лоскутных ран была нелинейной и показана в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика заживления экспериментальных асептических лоскутных ран кожи

Время, сут Препарат	0 сут	7 сут	15 сут	Период полного заживления
Контроль				
Хлоргексидин				
Йодискин				
Мукосанин				
Октенисепт				

Динамика заживления экспериментальных трофических язв, ассоциированных с сахарным диабетом, приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика заживления экспериментальных трофических язв, ассоциированных с сахарным диабетом

Время, сут Препарат	0 сут	7 сут	15 сут	Период полного заживления
Контроль				
Хлоргексидин				
Йодискин				
Мукосанин				
Октенисепт				

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что у экспериментальных животных кожные аппликации Мукосанина приводили к достоверному сокращению времени заживления асептических лоскутных ран и трофических язв, ассоциированных с сахарным диабетом.

Так, применение Мукосанина у животных с лоскутными ранами сокращало сроки регенерации раневых дефектов кожи в среднем: на 11,7 сут (34,4 %; $p = 0,0043$) по сравнению с нелечеными животными контрольной группы; на 0,7 сут (3,0 %; $p = 0,71$) по сравнению с животными, раны которых обрабатывали Хлоргексидином; на 6,3 сут (22,0 %; $p = 0,032$) по сравнению с животными, раны которых обрабатывали Йодискином; на 5,6 сут (20,9 %; $p = 0,013$) по сравнению с животными, раны которых обрабатывали Октенисептом.

Использование Мукосанина в качестве антисептического лекарственного препарата у животных с экспериментальными трофическими язвами, ассоциированными с сахарным диабетом, приводило к сокращению сроков восстановления раневых дефектов кожи в среднем: на 14,0 сут (34,1 %; $p = 0,0043$) по сравнению с животными, раны которых обрабатывали Хлоргексидином; на 8,0 сут (22,9 %; $p = 0,003$) по сравнению с животными, раны которых обрабатывали Йодискином; на 16,0 сут (37,2 %; $p = 0,0002$) по сравнению с животными, раны которых обрабатывали Октенисептом. Использование указанного антисептического лекарственного препарата способствовало формированию структурно-функционального регенерата в зоне раневого дефекта и стимулировало восстановление производных кожи, а также не вызывало воспалительных и иных альтерирующих процессов в кожных покровах, граничащих с зоной формирования раневых

дефектов. Что, в свою очередь, указывает на наличие выраженных репаративных эффектов у Мукосанина в отношении заживления острых и хронических ран по сравнению с другими антисептическими лекарственными препаратами, применяемыми в исследовании. Восстановление нормального строения кожи и подлежащих тканей отмечалось на более ранних сроках.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что антисептики на основе полигексанида являются наиболее эффективными для профилактики и лечения раневой инфекции.

Использование современных антисептических лекарственных препаратов на основе полигексанида, таких как Мукосанин, для лечения раневой инфекции, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, позволяет сократить сроки антимикробной терапии, избежать развития осложнений, значительно уменьшить расходы на дорогостоящие антибактериальные препараты, не допустить формирования резистентной микрофлоры.

Литература

1. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018 / A. Kramer [et al.] // Skin Pharmacol. Physiol. – 2018. – Vol. 31, iss. 1. – P. 28–58.
2. Wound Infection In Clinical Practice: Principles of best practice / T. Swanson [et al.] ; ed.: T. Swanson [et al.]. – 3rd ed. – London : Wounds International, 2022. – 57 p.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Минск : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
4. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment / D. S. Masson-Meyers [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 2020. – Vol. 101, iss. 1–2. – P. 21–37.
5. Thanigaimani, S. Animal models of ischemic limb ulcers: a systematic review and meta-analysis / S. Thanigaimani, J. Phie, J. Gollidge // BMJ Open Diabetes Res. Care – 2020. – Vol. 8, iss. 1. – Art. № e001676.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ, ТОКСИКОЛОГИИ,
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ» (НИИ ГТ ЭВМ РЦГЭиОЗ)
ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ГИГИЕНИСТОВ»

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА»**

5–6 декабря 2024 года, г. Минск

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024