УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р.З. ОГОНОВСЬКИЙ
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Саногенна дія гелю композиційної суміші похідних γ-кротонолактону та Zn-карнозину при експериментальному інфікованому рановому процесі

Рановий процес – це складний комплекс місцевих і загальних реакцій організму, які розвиваються у відповідь на пошкодження тканин і ураження інфекцією. Він характеризується стадійним перебігом, стереотип якого притаманний як хірургічним, так і випадковим ранам, незалежно від того, асептичні вони чи інфіковані, загоюються за типом первинного натягу чи через нагноєння [7, 10, 13].

Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг ранового процесу. Поряд із механічним пошкодженням тканин продукти бактеріальної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести особливості в патогенез первинних фаз загоєння [1, 9]. Високий рівень бактеріальної забрудненості порушує метаболічні процеси та призводить до підвищення осмотичного тиску та ацидозу в тканинах, змінює мікроциркуляцію, спричинює розвиток вторинних некрозів [2, 7, 10].

Закономірно, що для мікробно інфікованих ран характерний більш інтенсивний і тривалий запальний процес, наявність значної кількості некротичних тканин. Це сповільнює перехід до наступної катаболічної фази та утруднює розвиток регенераційної грануляційної тканини. Некротичні тканини є своєрідним поживним середовищем для бактерій, їх наявність сприяє розмноженню патогенів, погіршує доступ до них протимікробних середників [1, 9].

Величезний клінічний досвід, здобутий при теоретичному та практичному вивченні цієї ланки хірургії, свідчить про те, що навіть найефективніші лікарські засоби під час тривалого їх застосування втрачають свою ефективність. А формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та зумовлена цим втрата їх фармакологічної ефективності спричинює пошук нових речовин і препаратів, здатних активно впливати на їх ріст і розвиток [3, 6, 14]. Дослідження та визначення нових аспектів цієї проблеми стимулює пошук засобів спрямованого впливу на рановий процес [6, 12].

Сьогодні в комплексному лікуванні ранового процесу у місцевій терапії використовують препарати з багатогранним механізмом дії. Саме зовнішній спосіб застосування ліків сприяє максимальній концентрації лікарських речовин у вогнищі запалення і дає змогу легко змінити дозу за необхідності [4, 8, 9, 11, 15].

© Огоновський Р.З., 2013

Сучасні вимоги до місцевих ранозагоювальних лікарських засобів передбачають: можливість використання препарату в різні фази ранового процесу, відсутність токсичної, алергізуючої та місцевоподразнювальної дії, широкий спектр антибактеріальної дії, високу антимікробну і протизапальну активність [2, 8, 10, 14].

Беручи до уваги сказане, цікавим для експериментального та клінічного дослідження буде композиційна суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини, яка володіла б вираженими антиоксидантними і антигіпоксидними властивостями. Група авторів запропонувала нову композиційну суміш похідних γ-кротонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину і суміш карбонових кислот (надалі – композиційна суміш), що є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження. Вони мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому володіють широким спектром фармакологічної активності. У своїх дослідженнях автори застосовували 2%-у гелеву форму цієї композиційної суміші, де за основу з гідрофільними властивостями було обрано метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яти перцевої, воду очищену [5].

Мета роботи – вивчити у порівняльному аспекті особливості регенерації та інтенсивності бактеріального обсіменіння поверхні експериментальних інфікованих дерматомних ран за умов локальної дії 2%-го гелю композиційної суміші похідних γ-кротонолактону та Zn-карнозину.

Матеріали та методи дослідження. Як об'єкт дослідження було обрано змодельовані в лабораторних умовах інфіковані рани білих щурів-самців масою 180...220 г. Тварин зі сформованими ранами було поділено на три групи по 10 осіб обох статей у кожній: I група (контрольна) – тварини, яким не проводили лікування; II група (дослідна) – тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили 2%-й гель на основі композиційної суміші похідних γ-кротонолактону та Zn-карнозину; III група (дослідна) – тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили мазь "Офлакаїн-Дарниця", що містить протимікробний препарат офлоксацин.

Експериментальну рану моделювали за стандартною методикою М.Д. Абдулаєва [4] за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм^2 (діаметром 12,5 мм), проводячи розтин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції; тканини висікали, забираючи цю фасцію, дно рани формував м'язовий шар; утворену поверхню двічі зрошували попередньо підготовленою суспензією *S. aureus*, яка містила 10^{12} кл/мл фізіологічного розчину.

Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, її обробляли мазевими формами досліджуваних речовин один раз на добу. Тварини контрольної групи залишалися без лікування рани. З метою оцінки ефективності лікування здійснювали візуальне дослідження ранової поверхні на 3, 5, 7, 10, 14 та 21-й день після формування гнійної рани.

Для визначення ефективності антимікробної активності досліджуваної суміші матеріал з поверхні рани забирали стерильним одноразовим тампоном фірми "BioMérieux". Тампон поміщали в 1 мл 0,1%-го розчину тритону Х-100 у фосфатному буфері, молярна концентрація якого 0,075 моль/л, старанно струшували 10...15 хв. Готували десятикратні розведення матеріалу, засівали його на елективне поживне середовище для стафілококів (жовтково-сольовий агар (ЖСА) та середовище АГВ (з метою визначення загального мікробного числа (ЗМЧ), інкубували при температурі 37°С. Через 24 год інкубації підраховували кількість колоній, що виросли, і результат виражали числом колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 см^2 площі рани. При цьому порівнювали кількість КУО, що виросли на обох середовищах. При співпадінні кількості КУО вважали, що всі виділені мікроби належать до стафілококів.

Математично-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою персонального комп'ютера з інстальованим відповідним програмним пакетом "*Statistica 7*".

Результати досліджень та їх обговорення. Критеріями оцінки ранового процесу були терміни ліквідації перифокального запалення, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, кількість і характер ексудату очищення рани від гнійно-некротичних тканин, поява грануляцій, виповнення грануляціями, початок крайової епітелізації. Узагальнені та статистично оброблені дані візуального спостереження зведені у табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка ефективності застосування 2%-го гелю композиційної суміші похідних γ-кротонолактону та Zn-карнозину (*M*±*m*, *n*=10)

Критерії оцінки ранового процесу	Групи тварин (терміни – доба)		
	контрольна	I дослідна	II дослідна
Ліквідація перифокального запалення	9,5±0,84	5,1±0,73*1,*2	7,4±0,69*1
Очищення рани	11,7±0,67	6,6±0,51*1,*2	8,7±0,48*1
Поява грануляцій	13,7±0,67	9,3±0,48*1,*2	11,1±0,56*1
Виповнення грануляціями	14,3±0,48	11,4±0,51*1,*2	12,7±0,48
Початок крайової епітелізації	16,7±0,48	13,3±0,48*1,*2	14,8±0,42

Примітки: *1 – статистично достовірний показник щодо контрольної групи; *2 – статистично достовірний показник щодо дослідної групи та групи з застосуванням мазі "Офлакаїн-Дарниця"

Як бачимо, досліджувана композиційна суміш має значний позитивний лікувальний ефект при застосуванні її у випадку інфікованої рани. Вже у першій фазі ранового процесу спостерігається значно швидша ліквідація гострих запальних явищ, коли припиняються масивні ексудативні виділення (від 9,5±0,84 у контрольній групі до 5,1±0,73 доби).

Припинення запального процесу сприяє прискореному переходу процесу загоєння до фази некролізу та очищення від некротичних мас. Якщо у контрольній групі перелічені явища спостерігалися лише на 11,7±0,67 доби, то у дослідній групі – уже на 6,6±0,51 доби.

Наступна фаза – початок розвитку грануляційної репаративної тканини – випереджає у дослідній групі показники контрольної і відбувається відповідно з 9,3±0,48 по 13,7±0,67 доби. Проте слід звернути увагу на певну сповільненість репаративних процесів у дослідних групах. Різниця між початком попередньої та цієї фаз у контрольній групі становила в середньому 2 доби, тоді як у дослідній вона збільшилася до 3 діб.

Схожа динаміка спостерігалася і в наступних фазах, де зберігається стала різниця між початком кожної наступної фази у контрольній та дослідній групах.

Також необхідно зазначити, що досліджуваний гель композиційної суміші виявився ефективним і у контрольній групі, і у групі, де проводилося аналогічне лікування традиційним сучасним засобом – маззю "Офлакаїн-Дарниця".

Проведені дослідження на початку експерименту свідчать, що бактеріальне обсіменіння чистою культурою стафілококу ран у всіх групах тварин в середньому становило 1291±8,7 КУО/см^2. Надалі ці показники помітно відрізнялися залежно від способу впливу на інфіковану рану (табл. 2). Стороння мікрофлора в інфікованій рані не спостерігалась, про це свідчив той факт, що кількість стафілококів, які висівали з рани, була аналогічна загальному мікробному обсіменінню рани.

Таблиця 2

Динаміка мікробного обсіменіння (КУО/см²) при застосуванні 2%-го гелю композиційної суміші, *M*±*m* (*n*=10)

Терміни досліджень, доби	Групи тварин		
	контрольна	I дослідна	II дослідна
Початкові дані	1291±8,7	1291±8,7	1291±8,7
3	1085±24,1	674±5,1*1,*2	851±8,7*1
5	915±38,9	356±26,3*1,*2	742±28,2*1
7	520±16,3	30±2,1*1,*2	263±30,9*1
10	122,6±4,7	0*1,*2	13,6±3,2*1
14	0	0	0

Примітки: *1 – статистично достовірний показник щодо контрольної групи; *2 – статистично достовірний показник щодо дослідної групи та групи з застосуванням мазі "Офлакаїн-Дарниця"

Чітка відмінність результатів спостерігалася вже на першому терміні дослідження (3-я доба), коли в контрольній групі показник бактеріального обсіменіння чистою культурою стафілококу практично не відрізнявся від вихідних даних і перебував у межах 1085±24,1 КУО/см², а в дослідній I групі та в дослідній II групі виявлено статистично достовірну відмінність зі зниженням до 674±5,1 та 851±8,7 КУО/см² відповідно.

Ця тенденція зберігалася і в подальших термінах спостереження. Треба також зауважити, що найбільша динаміка зменшення кількості стафілококів на одиницю площі рани була характерна для тварин, яких лікували запропонованим гелем композиційної суміші. Завдяки виразним антибактеріальним властивостям, на 5-у добу спостереження показник у I дослідній групі становив 356±26,3 КУО/см²; у II дослідній групі – 742±28,2 КУО/см²; у контролі 915±38,9 КУО/см².

А вже на 10-у добу у тварин I дослідної групи не було виявлено бактеріального росту чистої культури стафілококів із мазків з поверхні рани, тоді як у контрольній групі показник росту становив 122,6±4,7 КУО/см² та у групі, в якій лікування проводили за допомогою мазі "Офлакаїн-Дарниця" – 13,6±3,2 КУО/см² (для всіх результатів характерним є статистично достовірна відмінність).

Як бачимо, середні строки призупинення виділення чистої культури стафілококів у I дослідній групі були найменшими та становили 7,9±0,73 доби. При застосуванні мазі "Офлакаїн-Дарниця" цей показник продовжувався до 9,8±0,63 доби. А у тварин контрольної групи, де рани загоювалися без будь-якого зовнішнього втручання, мікрофлора з поверхні рани зникала аж на 12,7±0,48 доби.

Висновки. Застосування запропонованої композиційної суміші при лікуванні інфікованої дерматомної рани проявляється в інтенсивній ліквідації гострих запальних явищ та посиленні некролітичних процесів. Перелічені властивості сприяють пришвидшеному переходу катаболічних процесів у рані в анаболічні, що позначається на повному загоєнні рани у більш ранні строки.

Таким чином, композиційна суміш похідних γ-кротонолактону та Zn-карнозину володіє виразними антисептичними та ранозагоювальними властивостями при застосуванні її за умов *in vivo* і має перспективу для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин. Встановлений та підтверджений експериментальними дослідженнями саногенний ефект цієї композиційної суміші дає змогу рекомендувати її та нові препарати на її основі для лікування інфекційно-механічних пошкоджень м'яких тканин і інших схожих за патогенезом захворювань.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Антиоксидантна* дія лікарських засобів у модельних системах різної складності / О.І. Хижан, О.П. Книга, Ю.С. Єфремова // Вісн. Донецького нац. ун-ту. Сер. А: Природничі науки. – 2010. – № 1. – С. 208–212. 2. *Березняков А.В.* Експериментальне дослідження репаративної активності мазі "Глітацид" на асептичні та інфіковані рани шкіри / А.В. Березняков, С.Б. Попов, О.А. Рубан // Укр. біофарм. журн. – 2010. – № 6 (11). – С. 42–44. 3. *Галимзянов Ф.В.* Лечение инфицированных ран и раневой инфекции: учеб. пособ. / Ф.В. Галимзянов // Екатеринбург: УГМА. – 2012. – 88 с. 4. *Коньков Д.Г.* Фармакотерапевтична ефективність мазей, що містять відборон, при експериментальних ранах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Д.Г.Коньков. – Одеса, 2009. – 20 с. 5. *Огоновський Р.З.* Пофазна швидкість загоєння експериментальної інфікованої рани на тлі адреналінового пошкодження міокарда та її корекція / Р.З. Огоновський, М.С. Регеда, Ю.Б. Пастернак // Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 3. – С. 16–19. 6. *Цыганенко А.Я.* Этиология гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей / А.Я. Цыганенко, Е.В. Гирич, О.А. Головина // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 1. – С. 66–68. 7. *Шалімов О.О.* Сучасне медикаментозне лікування ран: відомча інструкція / О.О. Шалімов. – К., 2002. – 35 с. 8. *Development* of a Bayesian model to estimate health care outcomes in the severely wounded / A. Stojadinovic, J. Eberhardt, T. Brown et al. // J. Multidiscip. Healthc. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 125–135. 9. *Hindhede A. A* clinical case-series evaluation of a superabsorbent dressing on exuding wounds / A. Hindhede, F. Meuleneire // Journ. of Wound Care. – 2012. – № 11. – P. 576–580. 10. *Kieser D.* Leading wound care technology : The ARANZ medical silhouette / D. Kieser, C. Hammond // Adv. Skin Wound Care. – 2011. – № 2. – P. 68–70. 11. *Lees P.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutics of pradofloxacin in the dog and cat / P. Lees // Journ. of Veterinary Pharmacological Therapy. – 2012. – № 12. – P. 111–116. 12. *Nanoengineering* a biocompatible inorganic scaffold for skin wound healing / G. Poinern, D. Fawcett, R. Brundavanam et al. // J. Biomed. Nanotechnol. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 497–510. 13. *Pastar I.* Micro-RNAs: New Regulators of Wound Healing / I. Pastar, H. Ramirez, O. Stojadinovic and oth. // Surgical Technology International. – 2011. – №12. – P. 51–60. 14. *Thomson Ch.* Yakult: a role in combating multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa? / Ch. Thomson, I. Hassan, K. Dunn // Journ. of Wound Care. – 2012. – № 11. – P. 568–569. 15. *White R.* Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials/ R. White, R. Cooper, A. Kingsley // British Journ. Nursery. – 2011. – Vol. 10, № 9. – P. 563–578.

Стаття надійшла до редколегії 4.03.13

САНОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕЛЯ КОМПОЗИЦИОННОЙ СМЕСИ ПРОИЗВОДНЫХ γ-КРОТОНОЛАКТОНА И Zn-КАРНОЗИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАННОМ РАНЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Р.З. ОГОНОВСКИЙ

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Рассмотрены антимикробные и ранозаживляющие свойства геля нового препарата, изготовленного на основе композиционной смеси γ-кротонолактона и Zn-карнозина на модели инфицированной дерматомной раны.

Полученные данные свидетельствуют, что предложенный препарат владеет бактерицидным действием относительно патогенной микробной флоры при 2%-й концентрации композиционной смеси. Как следствие, средние сроки прекращения выделения чистой культуры стафилококков в опытной группе составляют 7,9±0,73 дня, в то время как в группе без лечения 12,7±0,48 дня, а при лечении мазью "Офлакаин-Дарница" – 9,8±0,63 дня.

Кроме того, для данной композиционной смеси характерной является стимуляция регенерации дерматомной раны, особенно в начальных периодах ее заживления. Выявлено, что ее приложение способствует интенсивной ликвидации острых воспалительных явлений и усилению некролитических процессов, в результате чего наблюдается более быстрый переход катаболических процессов в ране в анаболические, что отражается в полном заживлении раны в более ранние сроки.

Таким образом, композиционная смесь производных γ-кротонолактона и Zn-карнозина владеет ранозаживляющими свойствами при применении ее в условиях *in vivo* и имеет перспективу для успешного лечения инфицированных ран мягких тканей.

Ключевые слова: экспериментальная инфицированная дерматомная рана, γ-кротонолактон, Zn-карнозин.

COMPOSITION MIXTURE γ-CROTONOLAKTONE AND Zn-CARNOZINE DERIVATIVES GEL SANITIZATION ACTION AT THE EXPERIMENTAL INFECTED WOUND PROCESS

R. OGONOVSKY
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The aim of the performed work was to present research results of antimicrobial and wound healing properties of a new medication gel, made on the basis of composition mixture γ-crotonolaktone and Zn-carnozine derivatives at the model of an infected dermatomic wound.

An experimental wound was designed according to standard methods of M. Abdulaiv with the help of the rounded stencil by general area of 120 mm^2 (diameter – 12,5 mm). All animals (white rats with weight of 180–220 g) were divided into three groups: control animals, for which treatment was not conducted; 1-st experimental group where on the wound surface 2% composition of mixture gel was applied; 2-nd experimental group where on the wound surface ointment "Oflacin-Darnytsa" was applied. Research was conducted on 3, 5, 7, 10, 14 and 21 day after forming of the wound. For determination of antimicrobial activity efficiency of the investigated mixture gel, material from the wound surface was taken by a sterile non-permanent tampon. In 24 hours to incubation counted up the amount of colonies which grew, and the result was expressed by the number of colony-forming unit on 1 cm^2 of area of the wound.

Findings testify that the offered medication owns bactericidal property on the wide spectrum of pathogenic gem flora for 2% concentrations of composition mixture. As a result, middle terms of stopping of selection of clean culture of staphylococcuss in the experimental group present 7,9±0,73 days, while in the group without treatment 12,7±0,48 days, and at treatment with "Oflocain-Darnitsa" ointment – 9,8±0,63 days.

Besides that, this composition mixture has another characteristic – stimulation of regeneration of dermatomic wound, especially in the initial periods of its cicatrization. It has been educed that its application promotes intensive liquidation of the sharp inflammatory phenomena and strengthening of necrolysis processes, as a result there is more rapid change of catastatic processes in the wound in anabolic, and that is reflected in complete wound healing in earlier terms.

Already in the first phase of wound process there was considerably more rapid liquidation of the sharp inflammatory phenomena, when massive exudate excretions cease (9,5±0,84 days in a control group a to 5,1±0,73 in experienced group).

Stopping of inflammatory process assists the speed-up passing of cicatrization process to the phase of necrolysis and cleaning from the necrotizing masses. If in the control group the indicated phenomena were observed only on a 11,7±0,67 days, then in the experimental group they are already present on 6,6±0,51 days.

Next phase is beginning of development of granulation reparative tissues naturally, as a result of more rapid previous, passes ahead in the experimental group control indexes and present according to 9,3±0,48 days to 13,7±0,67. However, it is necessary to pay attention to certain slowness of reparative processes in the experimental groups. If difference between beginning of previous and it phases in the control group, then it was presented on 2 days, while in the experimental it increased to 3 days. Similar dynamics was observed in next phases, where there remained difference between the beginning of every next phase in the control and the experimental groups.

It is also necessary to mark, that the composition mixture gel under study appeared effective at comparison both with the control group and with the group, where analogical treatment was conducted by traditional modern means – ointment "Oflocain-Darnitsa".

In conclusion it is necessary to state that composition mixture of γ-crotonolaktone and Zn-carnozine derivatives owns expressive wound healing properties at its application *in vivo* and has a prospect for successful treatment of the infected wounds of soft tissues.

Key words: experimental infectious dermatome wound, γ-crotonolakton, Zn-carnozine.