



Особенности процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом

©А.Г. Терехов¹, Е.С. Мишина^{1*}, Е.Г. Ключева¹, П.А. Буканова¹, Д.Я. Хожиев², А.Ю. Григорьян¹

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, Термез, Узбекистан

* Е.С. Мишина, Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, mishinaes@kursksmu.net

Поступила в редакцию 14 декабря 2023 г. Исправлена 17 января 2024 г. Принята к печати 20 января 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Изучение особенностей процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом.

Материалы и методы: Выполнен эксперимент на модели кожной раны в условиях ишемии у крыс-самцов породы Wistar. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 30 особей в каждой. В 1-й группе лечение не проводилось, во 2-й группе использовали официальную мазь «Левомеколь», в 3-й группе – бензалкония хлорид, иммобилизованный на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в 4-й группе – комбинацию бензалкония хлорида и декспантенола, иммобилизованную на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Применяли следующие методы исследования: планиметрический, биохимический (уровень щелочной фосфатазы (ЩФ)), выполняли рН-метрию поверхности ран, термометрию раневого ложа, определяли концентрацию гидроксипролина (ГП) в тканях раневого дефекта и выполняли статистическую обработку полученных данных.

Результаты: Наибольший процент уменьшения площади раневой поверхности, а также показатели кислотно-щелочного баланса (рН) наблюдались в 4-й группе. При термометрии на 10-е сут. наблюдалось снижение температуры в области раны во 2-й и 4-й группах, но при этом в 1-й и 3-й группах были максимальные значения данного показателя. К окончанию эксперимента максимальная концентрация ГП отмечалась в 4-й группе, что являлось достоверно больше по отношению к содержанию аминокислоты в 1-й, 2-й, 3-й группах в 1,2 1,1 и 1,1 раза соответственно. Максимальные значения ЩФ отмечались на 5-е сут. в 4-й группе, тогда как во 2- и 3-й группах – на 8-е сут., и в 1-й группе – на 10-е сут.

Заключение: Процесс заживления кожной раны в условиях ишемии проходил быстрее в группе, где для местного воздействия на рану применяли разработанную комбинацию бензалкония хлорида с декспантенолом, иммобилизованную на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова: местное лечение ран, раневой процесс, в условиях ишемии, декспантенол, бензалкония хлорид

Цитировать: Терехов А.Г., Мишина Е.С., Ключева Е.Г., Буканова П.А., Хожиев Д.Я., Григорьян А.Ю. Особенности процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):113–121. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-113-121>

Peculiarities of Skin Wound Healing Under Ischemic Conditions With Topical Treatment Using a Combination of Benzalkonium Chloride and Dexpanthenol

©Aleksei G. Terekhov¹, Ekaterina S. Mishina^{1*}, Elena G. Klyueva¹, Polina A. Bukanova¹, Dilmurod Ya. Khojiev², Arsen Yu. Grigoryan¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Termez Branch of the Tashkent Medical Academy, Termez, Uzbekistan

* Ekaterina S. Mishina, Kursk State Medical University, ulitsa Karla Marksa 3, Kursk, 305041, Russian Federation, mishinaes@kursksmu.net

Received: December 14, 2023. Received in revised form: January 17, 2024. Accepted: January 20, 2024.

Abstract

Objective: To study peculiarities of skin wound healing under ischemic conditions with topical treatment using a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol.

Materials and methods: We conducted an experiment on a rat model of skin wound healing under ischemic conditions. Male Wistar rats were divided into 4 groups, with 30 rats in each group. Group 1 received no treatment; group 2 was treated with the Levomecol ointment; group 3 and group 4 were treated with benzalkonium chloride immobilized based on the carboxymethylcellulose sodium



salt and a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol immobilized based on the carboxymethylcellulose sodium salt, respectively. We used planimetric and biochemical (alkaline phosphatase [ALP] level) methods, measured the pH of the wound surface and wound bed temperature, determined the hydroxyproline concentration in the wound defect tissues, and performed statistical processing of the data.

Results: Group 4 had the largest percentage of wound surface area reduction and pH values. Thermometry on day 10 showed a decrease in wound temperature in groups 2 and 4, whereas groups 1 and 3 demonstrated maximum values. By the end of the experiment, group 4 had the maximum hydroxyproline concentration that was significantly higher than the amino acid content in groups 1, 2, and 3: 1.2, 1.1 and 1.1 times higher, respectively. Maximum ALP levels were observed on day 5 in group 4, whereas in groups 2 and 3 they were observed on day 8 and only on day 10 in group 1.

Conclusions: Skin wound healing under ischemic conditions was faster in the group in which topical treatment involved a combination developed by us: benzalkonium chloride and dexpanthenol immobilized based on the carboxymethylcellulose sodium salt.

Keywords: topical wound treatment, wound healing, ischemic conditions, dexpanthenol, benzalkonium chloride

Cite this article as: Terekhov AG, Mishina ES, Klyueva EG, Bukanova PA, Khojiev DY, Grigoryan AY. Peculiarities of skin wound healing under ischemic conditions with topical treatment using a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):113–121. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-113-121>

Заболевания периферических артерий (ЗПА), приводящие к развитию критической ишемии нижних конечностей, являются распространенными клиническими состояниями, которые снижают качество жизни и увеличивают риск инвалидизации. Стоит отметить, что нередко у пациентов с ЗПА возникают острые раны в результате бытовых порезов, сельскохозяйственных работ; травмы, возникающие у работников промышленного производства, достаточно трудно поддаются терапии вследствие нарушения кровообращения, что впоследствии приводит к развитию трофических язв (ТЯ) [1, 2].

В связи с этим представляется актуальным в качестве местного лечения ран, возникших в условиях ишемии, использовать антисептические и стимулирующие регенеративные процессы препараты, а в качестве основы – производные целлюлозы [3, 4].

Цель исследования

Изучение особенностей течения раневого процесса при заживлении кожной раны в условиях ишемии при местном лечении оригинальной комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом в условиях эксперимента.

Материалы и методы

Научная работа проводилась на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

При моделировании раны выполнялся доступ к сосудисто-нервному пучку на медиальной поверхности бедра. Кетгутом 4/0 была выполнена перевязка бедренной артерии с резекцией ее ствола на протяжении 1/3 в дистальном направлении от паховой связки. Далее на той же конечности через 7 сут. после выполненной резекции ствола бедренной артерии в средней трети переднелатеральной поверхности бедра иссекали кожный лоскут до поверхностной фасции в виде круга диаметром 14 мм по трафарету. На 5-й день после

иссечения кожного лоскута начинали лечение, с этого момента шел отчет эксперимента (решение о выдаче патента на изобретение «Способ моделирования кожной раны в условиях ишемии» по заявке 2023124868/14). Моделирование кожной раны в условиях ишемии было выполнено у 120 крыс породы Wistar (рис. 1). Площадь раневого дефекта составила около 196 мм².

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы:

- 1-я группа (30 крыс) – лечение не проводили;
- 2-я группа (30 крыс) – лечение проводили официальной мазью Левомеколь;
- 3-я группа (30 крыс) – применяли разработанную комбинацию лекарственных средств: бензалкония хлорид (БХ) – 0,02 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМц) – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г;
- 4-я группа (30 крыс) – использовали следующую лекарственную комбинацию: БХ – 0,02 г; декспантенол – 5,0 г, NaКМц – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г.

На раневую поверхность наносили 0,5 мл геля соответствующей комбинации, затем укрывали повязкой Cosmopor® E steril (Hartmann group, Германия), при этом впитывающую подушечку перед применением удаляли. Во всех группах эксперимента выполняли ежедневные перевязки раны 1 раз в сут. в течение 10 дней.



Рисунок 1. Внешний вид смоделированной раны
Figure 1. Appearance of a modeled wound

Проведение данного эксперимента было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ (протокол № 7 от 30 ноября 2020 г.).

Для оценки течения раневого процесса были применены следующие методы исследования.

Планиметрический метод. Площадь ран определяли с помощью мобильного приложения «Lesion Meter» (правообладатель: Ассоциация флебологов России, Российская Федерация). Для этого делали фотографию конечности с раневым дефектом, рядом располагали пластиковую карточку, используемую в качестве масштабирующего эталона. В полученном изображении с помощью стилуса обводили контур раны по периметру, после чего программа автоматически рассчитывала площадь в см² (планиметрические показатели фиксировались во время перевязки раневого дефекта). Далее рассчитывали процент уменьшения площади (ПУП) и скорость заживления (СЗ) по формулам (1, 2):

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%, \quad (1)$$

где ПУП – процент уменьшения площади, %;

S_0 – исходная средняя площадь ран на начало лечения, мм²;

S – средняя площадь ран на момент измерения, мм².

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T}, \quad (2)$$

где СЗ – скорость заживления,

ПУП_1 – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения,

ПУП_0 – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении,

T – количество дней между измерениями [4].

Локальная термометрия: использовался инфракрасный термометр В. Well WF-5000.

РН-метрия поверхности ран: использовался рН-метр РН98110 Kelilong, Китай.

Биохимический метод, с помощью которого определяли уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, проводился на биохимическом анализаторе ACCENT-200 (PZ CORMAY S.A., Польша). Забор крови из сердца выполняли под ингаляционным наркозом изофлюраном («Миралек»), далее экспериментальное животное подвергалось эвтаназии.

Определяли концентрацию гидроксипролина в новообразованном рубце раневого дефекта на основе методики Newman, Logan в модификации Cissel и соавт. При данном исследовании проводилась калориметрическая оценка содержания соединения, образуемого в ходе взаимодействия свободного ГП,

предварительно выделенного из фрагментов мягких тканей в пределах раны (забор материала осуществлялся из центра раневого дефекта с помощью скальпеля), с реагентом Эрлиха и Хлорамином Т [5, 6].

Результаты отмечали на 1-, 3-, 5-, 8- и 10-й дни исследования. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2014 и Statistica v. 13.0, количественные признаки выражали как медиану, 25-й и 75-й перцентили ($Me(25;75)$). При множественном сравнении применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим сравнением средних рангов по группам. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

При анализе динамики изменения процента уменьшения площади ран на 3-й сут. достоверно наименьший процент заживления раны отмечался в 1-й группе, тогда как во 2-, 3-, 4-й группах статистически значимых различий не наблюдалось (рис. 2).

На 5-е сут. процесс заживления в 1-й и 3-й группах происходил достаточно медленно по сравнению со всеми остальными. В данных комбинациях отмечались

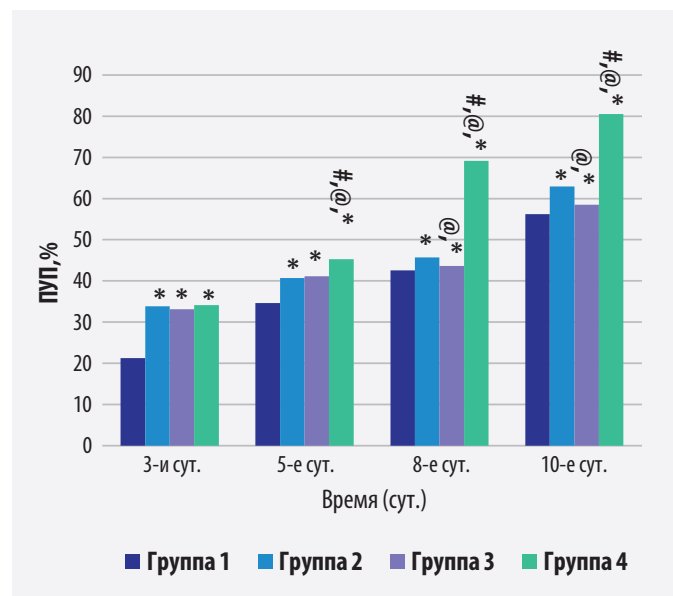


Рисунок 2. Динамика процента уменьшения площади раневой поверхности, $Me[25; 75]$

Figure 2. Dynamics of the percentage of wound surface area reduction, $Me[25; 75]$

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

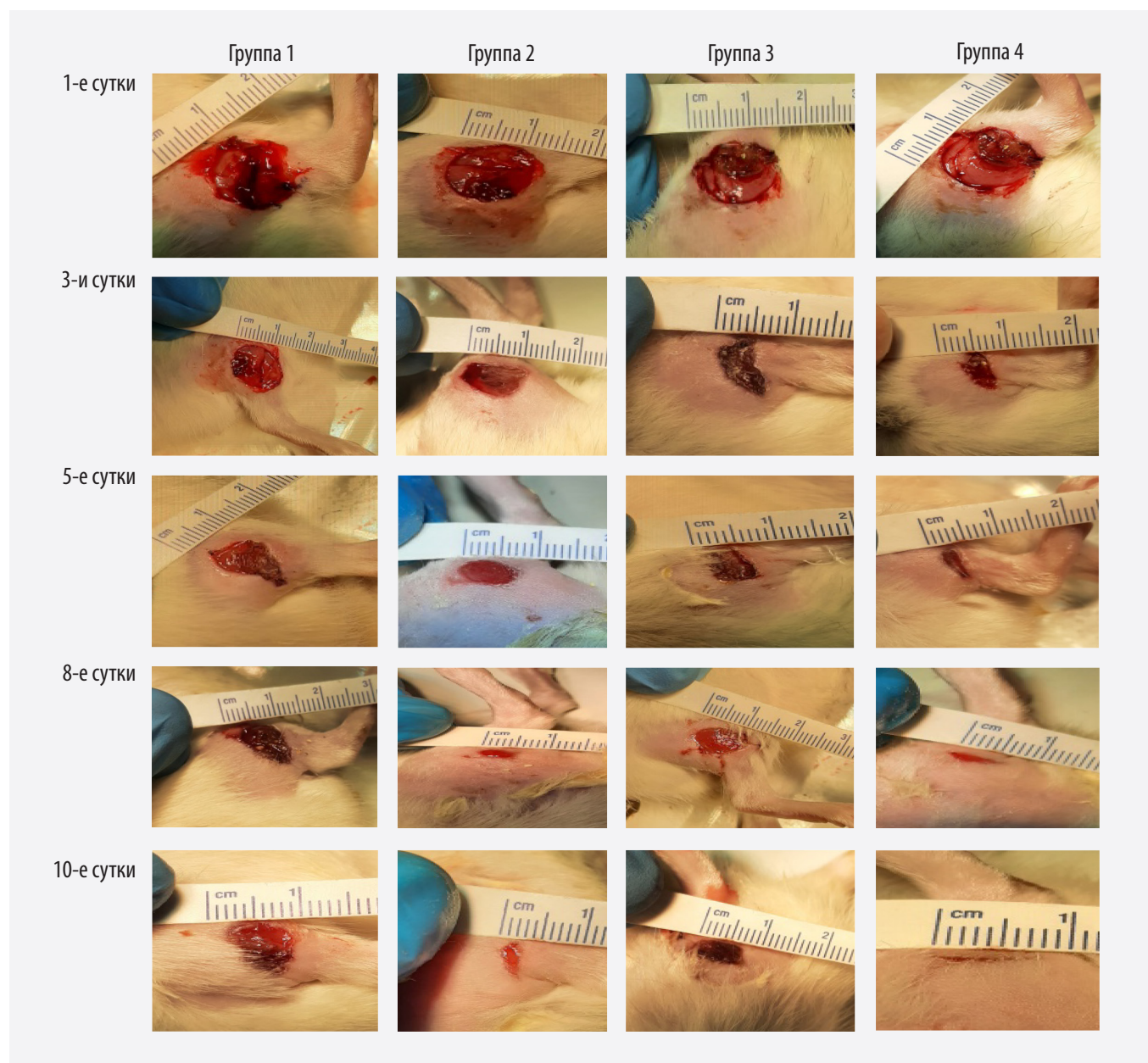


Рисунок 3. Сводные данные по макроскопической оценке изменения площади раны
Figure 3. Cumulative findings of macroscopic assessment of changes in wound area

наименьшие показатели динамики уменьшения раневой поверхности и наибольшие значения площади ран. Так, в 1-й группе на 5-е сут. ПУП составлял 34,69 (28,13; 39,87)%, во 2-й группе – 41,13 (37,85; 46,77)%. На данные сутки наибольший ПУП раневой поверхности был в 4-й группе – 41,13 (37,85; 46,77)%, что являлось статистически значимо больше в 1,1 ($p = 0,00327$) раз по сравнению со 2- и 3-й группами.

На 8–10-е сут. достоверно наибольший ПУП отмечался в 4-й группе – 69,21 (65,89; 73,14)% и 80,54 (75,35; 81,78)% соответственно.

Макроскопически изменения площади раневой поверхности представлены на рисунке 3.

На 1–3-и сут. наибольшая скорость заживления отмечалась в 4-й группе – 13,55 (8,56; 14,67)%/сут,

что статистически значимо больше, чем в 1-й (9,05 (7,75; 12,66)%/сут.), во 2-й (12,55 (11,2; 14,25)%/сут.) и в 3-й (10,93 (8,99; 11,76)%/сут.) группах в 1,5 ($p = 0,00246$); 1,1 ($p = 0,00173$) и 1,2 ($p = 0,0127$) раза соответственно (рис. 4).

На 3–5-е сут. отмечалось снижение скорости заживления ран во всех сериях. Наименьшие показатели были в 1-й (5,17 (3,66; 7,93)%/сут.) и в 3-й (6,12 (4,22; 9,35)%/сут.) группах, а наибольшие – во 2-й (8,94 (6,65; 11,34)%/сут.) и в 4-й (10,85 (6,32; 13,11)%/сут.) группах. На 5–8-е сут. высокий процент заживления наблюдался в 4-й группе, что являлось статистически значимо больше по отношению к 1-, 2- и 3-й группам в 2,4 ($p = 0,00166$); 1,1 ($p = 0,00434$) и 1,3 ($p = 0,0112$) раза соответственно. На 8- и 10-е сут. наибольшая

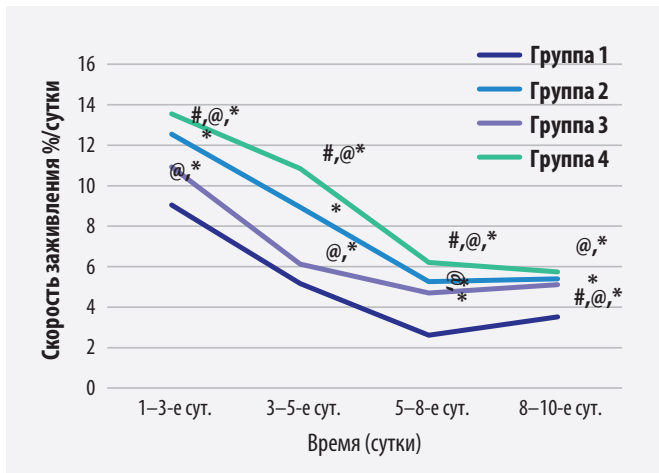


Рисунок 4. Динамика заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме [25;75]

Figure 4. Wound healing dynamics in the experimental animals during treatment, Me [25;75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4.

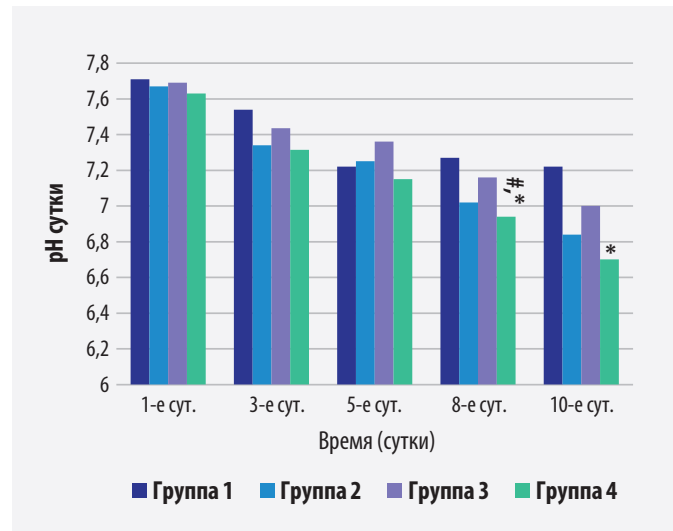


Рисунок 5. Изменение показателя pH ран, Ме [25; 75]

Figure 5. Changes in the wound pH, Me [25; 75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

скорость заживления раны наблюдалась в 4-й группе – 5,74 (3,82; 9,02)%/сут., что было статистически значимо больше, чем во всех остальных группах.

При планиметрическом методе исследования в течение всего периода наблюдения наибольшая СЗ и ПУП отмечались в 4-й группе.

При анализе изменений показателей pH раны в первые сутки не было статистически значимых различий среди исследуемых групп (рис. 5)

На 3-и сут. наименьшие показатели pH были во 2-й – 7,34 (6,97; 7,515) и в 4-й – 7,315 (7,11; 7,49) группах (pH неповрежденной кожи у крыс составляла 5,2–5,9). На 5-е сут. отмечалось наибольшее значение pH в 3-й группе – 7,43 (7,21; 7,56), что было больше, чем в 4-й группе – 7,32 (7,11; 7,49). На 8-е сут. в 4-й группе значение pH составляло 6,94 (6,7; 7,09), что статистически значимо больше, чем в 1-й – 7,27 (7,18; 7,36) и в 3-й группах – 7,16 (7,125; 7,465). Во 2- и 4-й группах на 8–10-е сут. происходит переход из слабощелочной в слабокислую среду. На 10-е сут. показатели pH раневой поверхности в 1-й и 3-й группах находились в пределах слабощелочной среды – 7,22 (7,11; 7,32) и 7,00 (6,98; 7,84) соответственно. В эти же сутки наибольший показатель pH наблюдается в 1-й группе – 7,22 (7,11; 7,32), наименьший – в 4-й группе – 6,7 (6,46; 6,98). Таким образом, переход от щелочной среды в кислую свидетельствовал об интенсивном заживлении раневой поверхности,

так как кислая среда подавляет бактериальный рост, способствует активной пролиферации эпителиальных клеток и ангиогенезу в поврежденной ткани [7].

Из анализа динамики изменения локальной температуры следует, что на первые сутки не было статистически значимых различий среди исследуемых групп, средняя температура составляла 33,8 °C (в норме 37,0–39,9 °C) (рис. 6).

На 3-и сут. наибольшие показатели температуры были во 2-й – 35,85 (35,65; 36,25)° и в 3-й – 35,75 (35,45; 36,05) °C группах, что было больше, чем в 1-й группе – 35,25 (35,1; 36,05) °C в 1,1 раза. На 5–8-е сут. температурные показатели всех 4-х групп увеличились по сравнению с предыдущими сутками. На 10-е сут. наблюдалось локальное снижение температуры во 2-й – 37,8 (37,7; 38,4)°C и 4-й – 37,3 (36,8; 37,5) °C группах. Наибольшие показатели отмечались в 1-й – 38,92 (38,3; 39,3) °C и в 3-й – 38,7 (38,4; 39,3) °C группах, что характеризует наличие в раневом ложе воспалительного процесса [8, 9].

Анализируя динамику изменения концентрации гидроксипролина (ГП), стоит отметить, что на 1-е и 3-и сут. статистически значимых различий концентрации ГП в рубцовой ткани кожного дефекта не отмечалось. В течение всего периода эксперимента происходило постепенное повышение ГП в исследуемых группах (рис. 7).

В 1-й группе наблюдалось повышение ГП с 1-х (7,98 (7,94; 8,03) мкг/мг) по 10-е сут. (8,97 (8,96; 8,98) мкг/мг) в 1,1 раз. На 5-е сут. достоверно наибольшие значения отмечались во 2-й – 8,84 (8,82; 8,86) мкг/мг и в 4-й группах – 8,89 (8,87; 8,90) мкг/мг. На 8-е сут. наблюдалось повышение показателя ГП в 4-й группе – 10,27 (10,25; 10,30) мкг/мг. Содержание аминокислоты в 3-й группе на 8-е сут. (9,13 (9,125; 9,15) мкг/мг) занимало промежуточное положение между 2-й (9,63 (9,62; 9,65) мкг/мг) и 1-й (8,74 (8,72; 8,76) мкг/мг) группами.

На 10-е сут. наибольшая концентрация ГП отмечалась в 4-й группе (10,97 (10,96; 10,98) мкг/мг), что статистически значимо больше, чем содержание аминокислоты в 1-, 2-, 3-й группах в 1,2 ($p = 0,0147$); 1,1 ($p = 0,00431$) и 1,1 ($p = 0,0485$) раза соответственно, что указывало на активное образование коллагеновых волокон.

При анализе динамики изменения концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) в первые сутки статистически значимых различий среди исследуемых групп не наблюдалось (рис. 8).

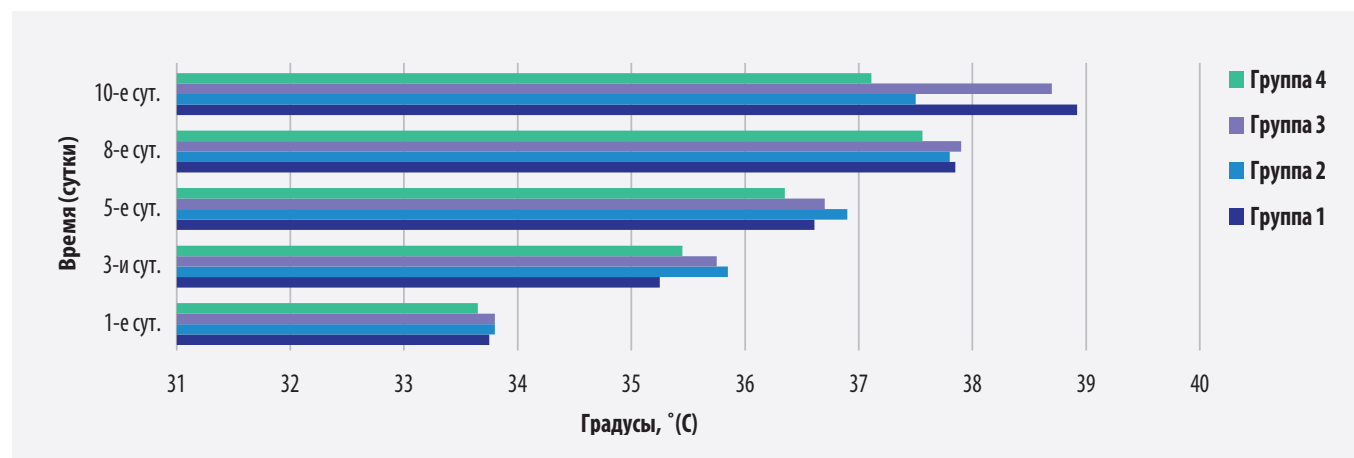


Рисунок 6. Динамика локальной температуры ран (°C), Ме [25; 75]

Figure 6. Dynamics of the wound temperature (°C), Ме [25; 75]

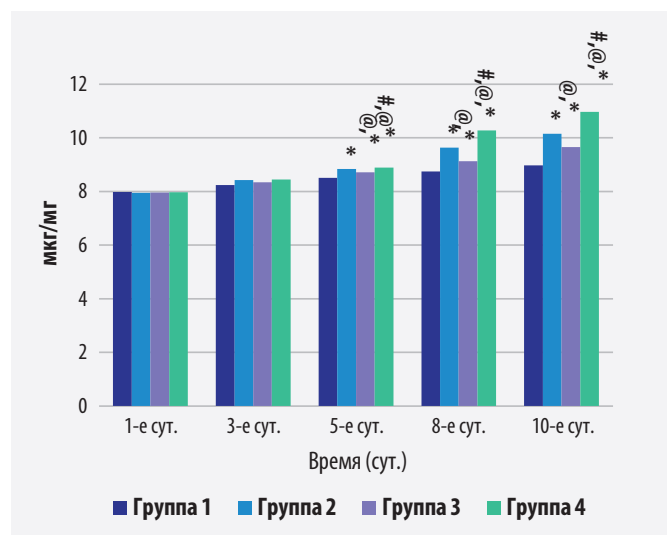


Рисунок 7. Динамика изменения концентрации гидроксипролина в ишемизированных ранах (мкг/мг), Ме [25; 75]

Figure 7. Changes in the hydroxyproline concentration in ischemic wounds (mcg/mg), Ме [25; 75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

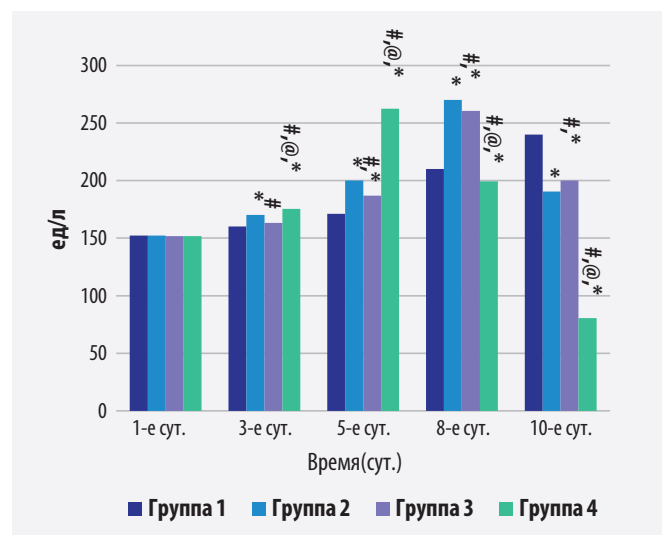


Рисунок 8. Изменения показателя щелочной фосфатазы (ед/л), Ме [25; 75]

Figure 8. Changes in the alkaline phosphatase level (U/L), Ме [25; 75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

В 1-й группе в течение всего периода наблюдения происходило постепенное повышение ЩФ. Во 2- и 3-й группах показатель ЩФ достиг своего пика к 8 сут. – 270,05 (269,35; 271,7) ед/л и 260,4 (259,5; 261,4) ед/л соответственно. Стоит отметить, что в 4-й группе уже на 5-е сут. отмечались наибольшие значения ЩФ – 262,3 (262,1; 263,4) ед/л, что статистически значимо больше, чем во всех остальных группах.

Обсуждение результатов

Лечение кожных ран при заболеваниях периферических артерий и их осложнений должно быть направлено на решение нескольких патогенетических факторов: восстановление перфузии ишемизированных тканей, противомикробную активность и ускорение регенераторных свойств [1]. Именно поэтому изучение используемых препаратов также должно включать в себя различные подходы и методы оценки, в том числе биохимические и гистологические, доказывающие эффективность. Появление и распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью к антибактериальным средствам, а также разработка антисептиков нового поколения с меньшим количеством побочных эффектов диктуют необходимость использования антисептических препаратов в качестве основного средства для профилактики и лечения раневой инфекции [10–13]. Наиболее эффективными антисептическими агентами при лечении хронических ран, в том числе возникших на фоне ишемии, являются галогенированные соединения, средства на спиртовой основе, бигуаниды и четвертичные аммониевые соединения, например, бензалкония хлорид [14].

При лечении трофических язв рекомендовано использование средств, стимулирующих регенеративные процессы в ране [15]. Таким веществом является декспантенол (ДЕК), при местном использовании которого процесс заживления ран ускоряется и происходит восстановление барьерной функции верхних слоев эпидермиса после повреждения кожи [16].

Разнонаправленное действие ДЕК подтверждают проведенные исследования: R. Heise и соавт. (2019) в своей работе выявили положительное влияние декспантенолсодержащей мази при уходе за послеоперационными ранами после лазерного лечения [17]; A. Gülmez и соавт. (2022) подтвердили антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое и нейропротекторное действие ДЕК при лечении данным препаратом экспериментальной модели ишемии спинного мозга у кроликов [18].

Эффективность комбинации лекарственных средств, используемых для местного лечения кожных ран, имеет зависимость от выбора основы, на которую иммобилизуются действующие вещества. Особый интерес исследователей представляют раневые покрытия

на основе производных целлюлозы [19]. Данные полусинтетические биополимеры обладают высокой биосовместимостью и биоразлагаемостью, оптимальными физико-химическими свойствами при взаимодействии с действующими веществами, низкой токсичностью и стоимостью, активным поглощением избытка раневого отделяемого, термогелеобразующей способностью и антибактериальным эффектом [20, 21]. В работах Е.И. Моргун и соавт. (2018) описаны морфологические признаки длительно незаживающей раны в условиях ишемии [22]. В качестве критерия заживления раны следует охарактеризовать степень эпителизации и организации соединительно тканного рубца. В работах питерских морфологов А.Х. Ланичевой и соавт. (2010) проведена оценка уровня щелочной фосфотазы [23]. При миграции нейтрофилов в раневое ложе происходит увеличение этого показателя. После проведенного лечения происходит достоверное снижение количества щелочной фосфотазы, что может говорить о уменьшении лейкоцитарной инфильтрации.

Гидроксипролин является одной из основных аминокислот входящих в состав коллагеновых волокон [24]. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что уровень ГП увеличивается прямо пропорционально сроку эксперимента.

Выводы

Течение раневого процесса проходило наиболее эффективно при применении разработанной нами комбинации «бензалкония хлорид + декспантенол + NaKMц». При использовании данной комбинации отмечали наибольший процент уменьшения площади и скорость заживления ран, активный переход pH поверхности раневого ложа в кислую среду, снижение воспалительного процесса; косвенно по характерным изменениям уровня щелочной фосфатазы судили о том, что происходило активное образование коллагена I-го типа, которое способствовало формированию плотного соединительно-тканного рубца. Таким образом, проведенное исследование может дать основания для дальнейших доклинических испытаний предлагаемого способа лечения кожных раны в условиях ишемии.

Вклад авторов

Разработка концепции: А.Г. Терехов

Разработка методологии: А.Ю. Григорьян

Проведение исследования: А.Г. Терехов, Е.С. Мишина

Статистический анализ, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных: П.А. Буканова

Подготовка и редактирование текста: Е.Г. Ключева,

Д.Я. Хожиев

Утверждение окончательного варианта статьи:

А.Г. Терехов, А.Ю. Григорьян

Author contributions

Conceptualization: Terekhov

Methodology: Grigoryan

Investigation: Terekhov, Mishina
Statistical analysis; visualization; acquisition, analysis, or interpretation of data: Bukanova
Manuscript drafting and revising: Klyueva, Khojiev
Final approval of the version to be published: Terekhov, Grigoryan

Литература/References

- Serra R, Bracale UM, Barbeta A, et al. PredyCLU: A prediction system for chronic leg ulcers based on fuzzy logic; part II-exploring the arterial side. *Int Wound J*. 2020;17(4):987–991. PMID: 32285613. PMCID: PMC7948557. <https://doi.org/10.1111/iwj.13360>
- Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral artery disease: a comprehensive updated review. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(11):101082. PMID: 34906615. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101082>
- Baranovskiy YuG, Ilchenko FN, Shapovalova EY, Kaliberdenko VB, Shanmugaraj K, Keerthanaa B. Influence of autologous platelet concentrates on the dynamics of regenerative processes in treatment of trophic ulcers of lower extremities. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019;10(11):1850–1855. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.03822.1>
- Siahpoosh A, Malayeri A, Salimi A, Khorsandi L, Abdevand ZZ. Determination of the effectiveness of Dorema ammoniacum gum on wound healing: an experimental study. *J Wound Care*. 2022;31(Sup10):S16–S27. PMID: 36240871. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.Sup10.S16>
- Langrock T, Hoffmann R. Analysis of hydroxyproline in collagen hydrolysates. *Methods Mol Biol*. 2019;2030:47–56. PMID: 31347109. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9639-1_5
- Бежин А.И., Липатов В.А., Фрончек Э.В., Григорьян А.Ю., Наимзада М.Д.З. Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином в лечении гнойно-некротических ран. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;26(3):23–28. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/01>
- Bezgin AI, Lipatov VA, Fronchek EV, Grigoryan AYU, Naimzada MDZ. Application chitosan-collagen complex nano-particles of silver and chymotrypsin in the treatment of purulent necrotic wounds. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;26(3):23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/01>
- Li S, Mohamedi AH, Senkowsky J, Nair A, Tang L. Imaging in chronic wound diagnostics. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(5):245–263. PMID: 32226649. PMCID: PMC7099416. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0967>
- Ilo A, Romsa P, Mäkelä J. Infrared thermography as a diagnostic tool for peripheral artery disease. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(9):482–488. PMID: 32810061. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000694156.62834.8b>
- Cooke JP, Meng S. Vascular regeneration in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1627–1634. PMID: 32434408. PMCID: PMC7357605. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312862>
- Bolton L. Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes. *Int Wound J*. 2019;16(6):1521–1532. PMID: 31597226. PMCID: PMC7948906. <https://doi.org/10.1111/iwj.13232>
- Kramer A, Dissemond J, Kim S, et al. Consensus on wound antisepsis: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28–58. PMID: 29262416. <https://doi.org/10.1159/000481545>
- Аль-Канани Э.С., Шевченко Е.Г., Гостищев В.К. и др. Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(3):302–314. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314>
- Al-Kanani ES, Shevchenko EG, Gostishev VK, et al. Evaluation of the effectiveness of silver-modified montmorillonite in treatment of patients with skin and soft tissue infection. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(3):302–314. (In Russ.). <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314>
- Сепреев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М., Сепреев Н.А., Армасов А.Р., Исаев Ю.А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):243–248. <https://doi.org/10.17816/kmj2020-243>
- Sergeev AN, Morozov AM, Askerov EM, Sergeev NA, Armasov AR, Isaev YuA. Methods of local antimicrobial prophylaxis of surgical site infection. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(2):243–248. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/kmj2020-243>
- Barrigah-Benissan K, Ory J, Sotto A, Salipante F, Lavigne JP, Loubet P. Antiseptic agents for chronic wounds: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):350. PMID: 35326813. PMCID: PMC8944418. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030350>
- Морозов А.М., Сепреев А.Н., Сепреев Н.А. и др. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):54–60. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>
- Morozov AM, Sergeyev AN, Sergeev NA, et al. Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):54–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>
- Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (postprocedure wound healing). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(7):138. PMID: 32610604. PMCID: PMC7407203. <https://doi.org/10.3390/ph13070138>
- Heise R, Schmitt L, Huth L, et al. Accelerated wound healing with a dexpanthenol-containing ointment after fractional ablative CO₂ laser resurfacing of photo-damaged skin in a randomized prospective clinical trial. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019;38(3):274–278. PMID: 30897983. <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1597879>
- Gülmez A, Kuru Bektaşoğlu P, Töngel Ç, et al. Neuroprotective effects of dexpanthenol on rabbit spinal cord ischemia/reperfusion injury model. *World Neurosurg*. 2022;167:e172–e183. PMID: 35948219. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.07.109>
- Липатов В.А., Кудрявцева Т.Н., Северинов Д.А. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):269–283. <https://doi.org/10.23888/hmj202082269-283>
- Lipatov VA, Kudryavtseva TN, Severinov DA. Application of cellulose derivatives in experimental surgery of parenchymal organs. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):269–283. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/hmj202082269-283>
- Tudoroiu EE, Dinu-Pîrvu CE, Albu Kaya MG, et al. An overview of cellulose derivatives-based dressings for wound-healing management. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(12):1215. PMID: 34959615. PMCID: PMC8706040. <https://doi.org/10.3390/ph14121215>
- Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Григорьян А.Ю. Оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте in vivo. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):137–143.
- Lipatov VA, Gavrilyuk VP, Severinov DA, Grigoryan AYU. Effectiveness evaluation of hemostatic materials in acute exposure in vivo. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021;26(2):137–143. (In Russ.).

22. Моргун Е.И., Роговая О.С., Воротеляк Е.А. Модель ишемизированной длительно незаживающей кожной раны: клеточная гибель и механизмы ранозаживления. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(4):69–77. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.08>

Morgun EI, Rogovaya OS, Vorotelyak EA. Ischemic non-healing skin wound model: cell death and wound healing mechanisms. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(4):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.08>

23. Ланичева А.Х., Мурзабаев Х.Х., Сулайманова Р.Т. Анализ активности ферментов лейкоцитов периферической крови при заживлении кожной огнестрельной раны. В: *Вопросы морфологии XXI века*. Выпуск 2. ДЕАН; 2010: 138–142.

Lanicheva AKh, Murzabaev KhKh, Sulaymanova RT. Analysis of the activity of peripheral blood leukocyte enzymes during the gunshot wound healing. In: *Issues in Twentieth-Century Morphology*. Vol 2. DEAN; 2010:138–142. (In Russ.).

24. Омеляненко Н.П. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия)*. Известия; 2009.

Omelyanenko NP. *Connective Tissue (Histophysiology and Biochemistry)*. Izvestiya; 2009. (In Russ.).

Сведения об авторах

Терехов Алексей Геннадьевич, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2073-7387>

Мишина Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Клюева Елена Геннадиевна, ассистент кафедры клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3805-937X>

Буканова Полина Александровна, студентка 4-го курса, лечебный факультет, Курский государственный медицинский

университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9568-5174>

Хожиев Дилмурод Яхшиевич, к. м. н., доцент, заместитель директора по учебным делам, заведующий кафедрой анатомии и клинической анатомии Термезского филиала, Ташкентская медицинская академия (Термез, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0004-7833-6986>

Григорьян Арсен Юрьевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Aleksei G. Terekhov, Assistant Professor at Surgical Diseases Department No. 1, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2073-7387>

Ekaterina S. Mishina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Elena G. Klyueva, Assistant Professor at the Clinical Pharmacology Department, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3805-937X>

Polina A. Bukanova, 4th Year Student, Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9568-5174>

Dilmurod Ya. Khojiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Educational Affairs, Head of the Department of Anatomy and Clinical Anatomy, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy (Termez, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0004-7833-6986>

Arsen Yu. Grigoryan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Conflict of interest: none declared.