

Новый перевязочный материал на основе полимерных микроволокон с оксигидроксидом алюминия: свойства и механизм ранозаживляющего действия

А. С. Ложкомоев¹, Н. В. Кирилова^{1,2}, О. В. Бакина¹
¹ФГБУН Институт физики прочности и материаловедения СО РАН (ИФПМ СО РАН),
Россия, 634055, Томск, пр. Академический, д. 2/4
²ООО «Аквелит», Россия, 634055, Томск, пр. Академический, д. 8/8
Контактное лицо: Александр Сергеевич Ложкомоев, asl@ispms.tsc.ru

Цель исследования: исследование структуры нового перевязочного материала VitaVallis и определение механизма его ранозаживляющего действия.

Материалы и методы исследования. Для исследования структуры перевязочного материала VitaVallis были использованы методы просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии. Течение раневого процесса изучали на 60 мышах-самцах линии Balb/c. Заживление раневого дефекта под влиянием перевязочного материала изучали на модели «кожного лоскута». Морфометрическую оценку гистологических препаратов проводили методом компьютерного графического анализа образцов. При статистической обработке полученных результатов применили параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Вилкоксона) методы. Для анализа использовалась программа Statistica 6.0.

Результаты исследования. Структура перевязочного материала VitaVallis представляет собой хаотично расположенные между собой полимерные волокна диаметром 1,0–5,0 мкм, на поверхности которых иммобилизованы нанолитовые структуры оксигидроксида алюминия (АЮОН). В экспериментах *in vivo* показано, что применение перевязочного материала VitaVallis при лечении модельных ран у мышей способствует их быстрому заживлению, приводит к более совершенной органотипической дифференцировке образующейся эпидермиса и ускоряет созревание грануляционной ткани. Такой эффект обусловлен совокупностью следующих факторов: снижение воспалительных процессов за счет удаления и удержания раневого экссудата, в том числе патогенной микрофлоры; стимуляция краевой эпителизации; защита формирующейся грануляционной ткани от высыхания и ускорение ее созревания.

Заключение. Анализ структуры и механизма ранозаживляющего действия перевязочного материала VitaVallis позволяет предположить эффективность его применения в местном лечении ран.

Ключевые слова: перевязочный материал VitaVallis, лечение ран, полимерные микроволокна, наноструктурный оксигидроксид алюминия, эпителизация.

Для цитирования: Кирилова Н. В., Бакина О. В., Ложкомоев А. С. Новый перевязочный материал на основе полимерных микроволокон с оксигидроксидом алюминия: свойства и механизм ранозаживляющего действия. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2020; 7(1): 46–57.

DOI: 10.25199/2408-9613-2020-7-1-46-57.

Modern dressing based on polymer microfibers with aluminum oxyhydroxide: properties and mechanism of wound healing

A. S. Lozhkomoev¹, N. V. Kirilova^{1,2}, O. V. Bakina¹
¹Scientific research institution - Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences (ISPMS SB RAS)
2/4 Akademicheskii Ave., Tomsk, 634055, Russia
²Aqvelite Company
8/8 Akademicheskii Ave., Tomsk, 634055, Russia

Objective: to investigate the structure of the new VitaVallis dressing and determine the mechanism of its wound healing effect.

Materials and methods. To study the structure of the VitaVallis dressing, transmission and scanning electron microscopy methods were used. The course of the wound process was studied in 60 male mice of the Balb / c line. The healing of a wound defect under the influence of dressings was studied on the model of a "skin flap". Morphometric evaluation of histological preparations was carried out by computer-aided graphical analysis of samples. Statistical processing of the results was carried out using the parametric (Student's test) and non-parametric (Wilcoxon's test) methods. For analysis, the program Statistica 6.0 was used.

Results. The structure of the VitaVallis dressing is randomly spaced polymer fibers with a diameter of 1.0–5.0 microns, on the surface of which nanosheet structures of aluminum oxyhydroxide (AlOOH) are immobilized. In vivo experiments have shown that the use of VitaVallis dressing in the treatment of model wounds in mice promotes accelerated healing and leads to better epidermis organotypic differentiation and accelerates the maturation of granulation tissue. This effect is due to a combination of factors such as: reduction of inflammatory processes due to the removal and retention of wound exudate, including pathogenic microflora, stimulation of marginal epithelization, protection of the formed granulation tissue from drying out and acceleration of its maturation.

Conclusion. Analysis of the structure and mechanism of the wound-healing action of the dressing VitaVallis suggests the effectiveness of its use in the local treatment of wounds.

Key words: VitaVallis dressing, wound treatment, polymer microfibers, nanostructured aluminum oxyhydroxide, epithelization.

For citation: Kirilova N. V., Bakina O. V., Lozhkomov A. S. Modern dressing based on polymer microfibers with aluminum oxyhydroxide: properties and mechanism of wound healing. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2020; 7 (1): 46-57.

Введение

Лечение ран различной этиологии является одной из постоянных и важных задач клинической медицины. Больные, имеющие раны различного генеза, составляют значительную часть пациентов хирургических стационаров.

Актуальность данной проблемы подтверждается следующими фактами:

- ▶ 14,0–16,0 % от всех внутрибольничных инфекций составляют послеоперационные раневые инфекции [1];
- ▶ 30,0 % случаев заражения синегнойной палочкой не поддается лечению имеющимися на рынке препаратами [2];
- ▶ в общехирургических и ожоговых стационарах до 80,0–100,0 % штаммов энтеробактерий и грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, проявляют клиническую устойчивость к риванолу, фурацилину, хлорамину и декамтоксину [3];
- ▶ 77,0–88,0 % штаммов золотистого и коагулазоотрицательных стафилококков устойчивы к фурацилину и хлорамину [4];
- ▶ вероятность инфицирования операционной раны для чистых операций – 1,0–5,0 %, для условно-чистых – 3,0–11,0 %, загрязненных – 10,0–17,0 % и грязных – более 27,0 % [5];
- ▶ почти 75,0 % больничных палат заражены метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка [6];
- ▶ 98,0 % хронических ран обсеменены аэробными организмами [7].

Большую социально-экономическую проблему также представляют хронические раны – венозные, ишемические, диабетические и пролежневые.

На протяжении нескольких десятилетий основным методом лечения была радикальная хирургическая обработка, предусматривавшая широкое иссечение краев раны с удалением нежизнеспособных и инфицированных тканей. В последнее время концепция лечения инфицированных ран несколько изменилась. Акцент при выполнении saniрующих хирургических вмешательств

при хронических процессах сместился от неременной радикальной операции в сторону более щадящей частичной хирургической обработки с удалением лишь девитализированных тканей. Подобное вмешательство менее агрессивно и позволяет сохранить значительную часть тканей для последующего пластического закрытия дефекта. Тактика щадящих хирургических вмешательств с обоснованным отказом от радикальной saniрующей операции стала приемлемой благодаря возможности использования полифункциональных перевязочных средств нового поколения [8-10].

Местное управление раневым процессом у пострадавших и больных позволяет приблизить длительность течения его стадий к физиологическому даже при наличии хронических ран; улучшить качество их подготовки к пластическому закрытию и комфорт для пациентов. В последние годы происходит пересмотр многих представлений о способах лечения и ухода за ранами, а также ранее использовавшихся классификаций средств местного применения.

Материалы и методы исследования

В ИФПМ СО РАН была разработана технология получения пористых наноструктурных частиц оксигидроксида алюминия с использованием электровзрывных наночастиц алюмонитридной композиции (AlN/Al). Такие наноструктуры обладают высокой величиной удельной поверхности (около 300,0 м²/г) и имеют развитую систему щелевидных мезопор. Положительный заряд поверхности частиц (дзета-потенциал составляет около +35 мВ) обеспечивает эффективную адсорбцию различных объектов анионного типа или имеющих отрицательный дзета-потенциал, например, таких как бактерии.

Одним из перспективных направлений использования синтезированных наноструктур могло стать их применение для очистки раневой поверхности от бактерий и гнойного экссудата, однако использование наноструктурных частиц в виде порошка имеет ряд недостатков, связанных с пылением, низкой впитывающей способностью и неудобным удалением пропитанного

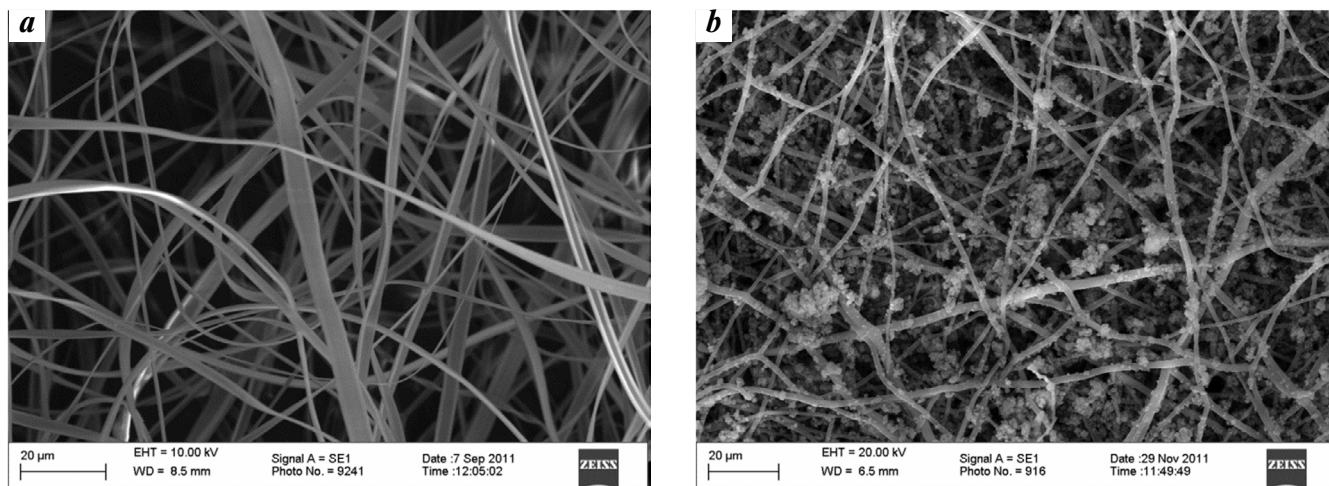


Рис. 1. Изображения полимерного волокнистого материала до (а) и после (б) иммобилизации пористыми наночастицами оксигидроксида алюминия, полученные методом сканирующей электронной микроскопии

Fig. 1. View of a polymeric fibrous material before (a) and after (b) immobilization by porous nanoparticles of aluminum oxyhydroxide obtained by scanning electron microscopy

экссудатом порошка из раны. В связи с этим был разработан способ иммобилизации наноструктурных частиц оксигидроксида алюминия на поверхности гидрофильных полимерных микроволокон. Полученный материал представляет собой нетканое полотно, состоящее из ацетилцеллюлозных микроволокон со средним диаметром 1,5 мкм, покрытых наноструктурными частицами оксигидроксида алюминия (рис. 1).

Полученный материал обладает характеристиками, соответствующими наноструктурному оксигидроксида алюминия, при этом впитывающая способность материала по воде за счет микроволокон увеличилась до 20,0 г/г. Массовое содержание наноструктурного

оксигидроксида алюминия в материале составляет около 30,0 %.

За счет наноструктурного оксигидроксида алюминия, иммобилизованного на поверхности полимерных микроволокон, обеспечивается высокая адгезия бактерий, которые прочно прикрепляются к поверхности материала (рис. 2).

В настоящее время разработанный материал прошел клинические испытания и используется в качестве ранозаживляющих повязок под торговой маркой VitaVallis. В процессе клинического использования повязок VitaVallis была продемонстрирована его активность для очищения поверхности раны, появления

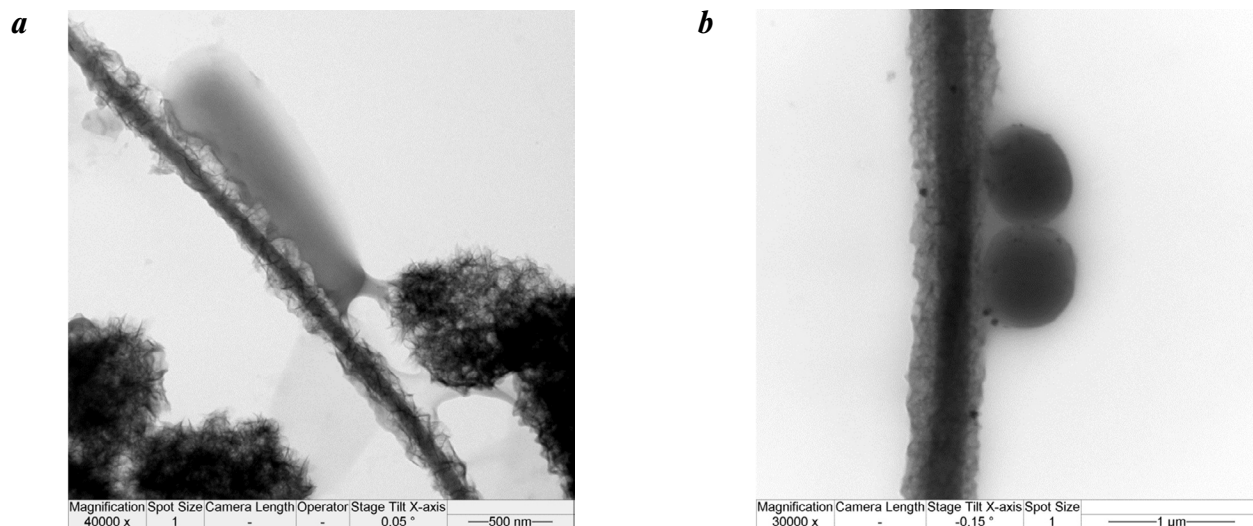


Рис. 2. Изображения *E. coli* (а) и *St. aureus* (б), адсорбированных на поверхности материала, полученные с помощью просвечивающей электронной микроскопии

Fig. 2. Images of *E. coli* (a) and *St. aureus* (b) adsorbed on the surface of the material obtained by transmission electron microscopy

грануляционной ткани и безрубцовой эпителизации дефектов. Однако причины описанных процессов в литературе рассмотрены не были.

С целью выявления механизма действия были проведены серии экспериментов, задачи которых – изучить влияние перевязочного материала на динамику заживления кожной раны; показатели периферической крови в условиях заживления кожной раны; морфологические особенности процесса заживления кожной раны (эпителизация, созревание грануляционной ткани).

Эксперименты проводили на 60 мышах-самцах линии Valb/c массой 18–20 г, в возрасте 1,5 мес. Животные, конвенциональные линейные мыши 1-й категории, получены из питомника ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (сертификат ГУ Научного центра биомедицинских технологий РАМН № 188-05). Содержание мышей осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Мыши находились по 10–15 особей в пластиковых клетках фирмы VELAZ на подстилке из мелкой древесной стружки. Температура воздуха в виварии 20–22 °С, влажность – не более 50,0 %, объем воздухообмена (вытяжка/приток) – 8:10, световой режим (день/ночь) – 1:1. Кормление животных – дважды в день. Корм – специальные гранулы с минеральными и витаминными добавками и каша из круп. Содержание животных соответствует правилам лабораторной практики (GLP) и нормативной документации [11].

Заживление раневого дефекта под влиянием перевязочного материала изучали на модели «кожного лоскута» [12].

Группы и исследуемые средства:

1) группа с экспериментальной раной без лечения (струп с раны снимали через каждые сутки в течение 21 суток) – контроль 1 (20 шт.);

2) группа с экспериментальной раной с марлевой повязкой (струп с раны снимали через каждые сутки в течение 21 суток) – контроль 2 (20 шт.);

3) группа с экспериментальной раной с перевязочным материалом (струп с раны снимали через каждые сутки в течение 21 суток) – опыт (20 шт.).

Дизайн исследования

На депилированном участке спины у мышей под эфирным наркозом вырезали лоскут кожи размером 10×10 мм. Для моделирования более длительного заживления струп с экспериментальной раны регулярно (через каждые сутки) удаляли. Критериями развития патологического процесса служили следующие показатели: общее состояние животных, визуальная оценка состояния самого дефекта и окружающей ткани, средний диаметр раны, число животных (%) с зажившими ранами, ускорение сроков заживления (УСЗ = время

полного заживления ран в контроле – время полного заживления ран в опыте / время полного заживления ран в контроле × 100 %), число животных (%) с вокализацией при снятии струпа с раны, анализ морфологической структуры раневого дефекта.

Перевязочный материал накладывали в виде диска, соответствующего размеру раны, начиная с первых суток после нанесения раны и в течение всего периода заживления (струп удаляли через каждые сутки). Оценку эффекта от применения материала осуществляли, сравнивая соответствующие показатели животных опытной и контрольных групп. У мышей контроля 1 также струп с раны через каждые сутки удаляли, но рана оставалась открытой, без лечения. Мышам контроля 2 на рану после снятия струпа наносили стерильную марлевую повязку (несколько слоев) в виде диска, соответствующего размеру раны, в том же режиме, что и в опытной группе (через каждые сутки). И перевязочный материал, и марлевая повязка крепились на ране с помощью гипоаллергенного лейкопластыря на тканевой основе Silkofix® (Hartmann, Германия).

На 3-и и 7-е сутки опыта стандартными гематологическими методами исследовали показатели периферической крови (общее количество лейкоцитов, подсчет лейкоцитарных формул) [13]. Мазки крови фиксировали в метаноле в течение 3–5 мин и после высушивания окрашивали по Нохту – Максимову.

Для гистологического исследования забирали участок кожи с нанесенной раной, фиксировали в 10,0 % формалине, заливали в парафин и изготавливали вертикальные срезы толщиной 7,0 мкм через все слои раны. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином, нанося их на соединительную ткань. Морфометрическую оценку результатов проводили методом компьютерного графического анализа с использованием микровидеокамеры Digital micro с программой передачи изображения на компьютер фирмы «Элекард» (Томск, Россия). На стандартной площади гистологического среза кожи в зоне грануляционной ткани измеряли площадь кровеносных сосудов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, и площадь коллагеновых волокон на препаратах, окрашенных по Ван Гизону. Толщину новообразованного эпидермиса измеряли с помощью окуляр-микрометра.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрического (критерий Стьюдента) и непараметрического (критерий Вилкоксона) методов. Для сравнения результатов экспериментов, где показатели выражались в долях, достоверность определяли с помощью метода углового преобразования Фишера. Значимость различий считали достоверной при $P_t, P_u, P_j \leq 0,05$ [14]. Использовалась программа Statistica 6.0.

Результаты исследования

Клинические параметры

Динамический контроль процесса заживления ран в эксперименте позволял оценить этапы репаративной регенерации и влияние исследуемых материалов на них [15]. Естественный процесс заживления включал три этапа: I этап – воспаление; II этап – пролиферация, которая характеризуется повышением митотического индекса и активацией репарации; III этап – эпителизация [12, 16]. В ходе эксперимента наблюдалась закономерная динамика заживления раны. Согласно полученным данным, процент уменьшения размера ран к концу первой недели у животных опытной группы оставался на уровне показателей контрольных групп (табл. 1). Применение перевязочного материала способствовало достоверному уменьшению (на 79,0 %) среднего диаметра ран на 14-е сутки наблюдения в сравнении с контролем 2, где животным наносили марлевую повязку. Ускорение сроков заживления (УСЗ) под влиянием перевязочного материала составило 11,0 % как в сравнении с контролем 1 (без лечения), так и в сравнении с контролем 2 (с марлевой повязкой).

Из полученных данных также следует, что к 14-м суткам у 73,3 % животных опытной группы наблюдали полную эпителизацию ран, в то время как в контрольной группе 1 (без лечения) таких животных было меньше в 1,6 раза (табл. 2). В виде отчетливой тенденции зафиксировано различие этого показателя с контролем 2 (с марлевой повязкой) – только у 53,8 % животных этой

группы зафиксирована полная эпителизация к этому сроку. К 16-м суткам наблюдения в опытной группе, где животным наносили перевязочный материал, у всех мышей было полное заживление ран (100,0 %), что в 1,4 раза больше, чем в контроле 2. Полная эпителизация ран у мышей контрольных групп зафиксирована только к 18-м суткам.

Интересные данные были получены при регистрации вокализации на фоне удаления струпов с ран. Достоверные различия на 5-е сутки наблюдения зафиксированы с контролем 1 (без лечения) – в 1,9 раза было меньше животных в опытной группе, которые издавали писк при удалении струпа (табл. 3). На 7-е и 9-е сутки эти различия зафиксированы в сравнении с контролем 2 (марлевая повязка) – в 1,9 и 5,7 раза соответственно было меньше животных с вокализацией. Этот факт свидетельствует о том, что мыши, которым на рану наносили перевязочный материал, испытывали боль меньшей интенсивности при удалении струпа, чем мыши с марлевой повязкой.

Показатели периферической крови в значительной степени отражают выраженность воспалительного процесса. Появление раны приводило к увеличению количества лимфоцитов (3-и сутки) в периферической крови мышей контрольной группы 1 (без лечения) (табл. 4). В контрольной группе 2 (с марлевой повязкой) и в опытной группе с перевязочным материалом

Таблица 1. Влияние перевязочного материала на средний диаметр раны у мышей-самцов линии Balb/c ($X \pm m$)

Table 1. The effect of dressing on the average wound diameter in male mice of the Balb/c line ($X \pm m$)

Группа животных Group of animals	Число животных Number of animals	Средний диаметр раны, мм Average wound diameter, mm								
		Сутки наблюдения Observation day								
		1	3	5	7	9	11	14	16	18
Контроль 1 (без лечения) Contol 1 (without treatment)	19	12,5 ± 0,2	10,4 ± 0,3	9,3 ± 0,3	8,4 ± 0,4	6,6 ± 0,4	5,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,2 ± 0,1	0
Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	20	12,4 ± 0,2	10,6 ± 0,3	9,3 ± 0,4	8,6 ± 0,5	7,1 ± 0,4	5,1 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,5 ± 0,2	0
Перевязочный материал Dressing	21	12,5 ± 0,1	10,2 ± 0,3	9,3 ± 0,2	9,0 ± 0,3	7,3 ± 0,3	4,4 ± 0,4	0,3 ± 0,1*	0	-

* – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 1 при $P_j < 0,05$;

** – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 2 при $P_j < 0,05$.

* – the differences are statistically significant in comparison with control 1 at $P_j < 0.05$;

** – the differences are statistically significant in comparison with control 2 at $P_j < 0.05$.

Таблица 2. Влияние перевязочного материала на количество мышей-самцов линии Balb/c с зажившими ранами
Table 2. Effect of dressing on the number of Balb/c male mice with healed wounds

Группа животных Group of animals	Число животных Number of animals	Количество животных с зажившими ранами, % Number of animals with healed wounds, %		
		Сутки наблюдения Observation day		
		14	16	18
Контроль 1 (без лечения) Contol 1 (without treatment)	14	45,5	81,8	100
Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	13	53,8	69,2	100
Перевязочный материал Dressing	15	73,3*	100**	

Таблица 3. Влияние перевязочного материала на вокализацию мышей-самцов линии Balb/c при удалении струпа с раны
Table 3. The effect of dressing on the vocalization of male mice Balb/c line when removing a scab from a wound

Группа животных Group of animals	Число животных Number of animals	Количество животных с вокализацией, % Number of animals with vocalization, %				
		Сутки наблюдения Observation day				
		5	7	9	11	14
Контроль 1 (без лечения) Contol 1 (without treatment)	14	79	43	29	29	0
Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	15	65	60	40	13	0
Перевязочный материал Dressing	16	40*	31**	7**	7	0

* – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 1 при $P_j < 0,05$;
 ** – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 2 при $P_j < 0,05$.
 * – the differences are statistically significant in comparison with control 1 at $P_j < 0.05$;
 ** – the differences are statistically significant in comparison with control 2 at $P_j < 0.05$.

на 3-и сутки после нанесения раневого повреждения повышения лимфоцитов не наблюдалось. К 7-м суткам эксперимента исследованные показатели системы крови во всех экспериментальных группах были на уровне интактного контроля. Перевязочный материал и стерильная марлевая повязка препятствовали развитию лимфоцитоза в периферической крови в начальные сроки опыта, что может говорить о снижении воспалительного процесса.

На 7-е сутки после нанесения раны у животных группы контроль 1 по данным гистологического исследования обнаружился дефект эпителия, покрытый гнойно-некротическим слоем (струпом). Под ним находилась грануляционная ткань с большим количеством тонкостенных кровеносных сосудов, имеющих вертикальный ход (рис. 3а). Коллагеновые волокна грануляционной ткани были неодинаковой толщины, извитые, образовывали сеть вокруг сосудов. В

грануляционной ткани много клеточных элементов: в основном это нейтрофилы, макрофаги, фибробласты различной степени зрелости. Нейтрофилы образовывали очаговые скопления — микроабсцессы. Воспалительный процесс распространялся на нижележащий слой поперечнополосатых мышц (рис. 3b). Межмышечные прослойки были отечны и инфильтрированы лейкоцитами, отдельные мышечные волокна — набухшими. По краям раны отмечались отек и гиперемия дермы, разрастание эпидермиса. Последний состоял из 10–12 слоев шиповатых клеток (в неповрежденной

коже — 1–2 слоя) и из 2–3 слоев зернистых клеток и толстого рогового слоя (рис. 3с).

У животных группы контроль 2 (марлевая повязка) в этот срок обнаружен более толстый гнойно-некротический слой с явлениями кровоизлияний под струпом (рис. 4). В зоне грануляционной ткани достоверно было больше кровеносных сосудов по сравнению с контролем 1 (табл. 5). В остальном морфологическая картина повреждения соответствовала вышеописанной (рис. 5).

Перевязочный материал на срезе толщиной 7,0 мм имеет волокнисто-ячеистую структуру. Он плотно

Таблица 4. Влияние раны на содержание лейкоцитов и их отдельных форм ($\times 10^9$ клеток/л) в периферической крови мышей линии Balb/c ($X \pm m$) ($n = 5$)

Table 4. The effect of wounds on the content of leukocytes and their individual forms ($\times 10^9$ cells/l) in the peripheral blood of Balb / c mice ($X \pm m$) ($n = 5$)

Группа Group	Общее количество лейкоцитов General quantity of WBC	Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты Stab neutrophilic granulocytes	Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты Segmented neutrophilic granulocytes	Эозинофилы Eosinophils	Моноциты Monocytes	Лимфоциты Lymphocytes	
Интактный контроль Intact control	15,5 \pm 1,39	1,09 \pm 0,19	6,36 \pm 1,21	0,54 \pm 0,23	0,25 \pm 0,08	7,29 \pm 0,67	
3-е сутки 3 rd day							
Контроль 1 (без лечения) Control 1 (without treatment)	16,33 \pm 1,44	1,05 \pm 0,15	4,08 \pm 0,5	0,46 \pm 0,09	0,28 \pm 0,12	10,47 \pm 1,38 P < 0,05	A
Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	15,29 \pm 1,64	0,98 \pm 0,11	5,59 \pm 1,17	0,14 \pm 0,06 P < 0,01	0,22 \pm 0,09	8,36 \pm 0,66	A B
Перевязочный материал Dressing	14,38 \pm 1,1	0,94 \pm 0,23	5,44 \pm 0,74	0,28 \pm 0,08	0,3 \pm 0,11	7,41 \pm 0,6	A B
7-е сутки 7 th day							
Контроль 1 (без лечения) Control 1 (without treatment)	13,85 \pm 1,38	1,44 \pm 0,32	5,68 \pm 0,66	0,19 \pm 0,07	0,31 \pm 0,04	6,22 \pm 0,89	A
Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	15,55 \pm 1,52	1,15 \pm 0,09	5,75 \pm 0,97	0,25 \pm 0,08	0,48 \pm 0,09	7,92 \pm 0,87	A B
Перевязочный материал Dressing	14,15 \pm 1,43	1,2 \pm 0,21	5,51 \pm 0,68	0,23 \pm 0,09	0,29 \pm 0,08	6,91 \pm 0,73	A B

A — отмечена достоверность различия показателя от значения у животных интактного контроля;

B — отмечена достоверность различия показателя в модели без лечения.

A — the significance of the difference between the indicator and the value in animals of intact control was marked;

B — marked significance of the difference in the indicator in the model without treatment.

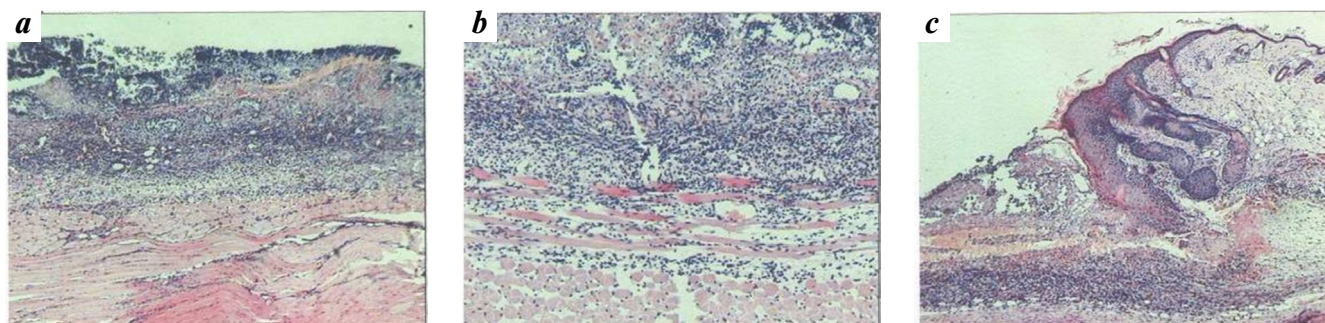


Рис. 3. Состояние раны у животных группы контроль 1 на 7-е сутки: а – дно кожной раны. Гнойно-некротический слой, фибрин, грануляционная ткань, подкожный мышечный слой; б – дно кожной раны. Распространение воспаления в мышечный слой. Микроабсцессы в зоне грануляционной ткани; с – край кожной раны. Гнойно-некротический слой, кровоизлияния, грануляционная ткань, акантоз, гиперкератоз эпителия
Fig. 3. The wound condition in animals of group control 1 on the 7th day: a – the bottom of the skin wound. Purulent-necrotic layer, fibrin, granulation tissue, subcutaneous muscle layer; b – the bottom of the skin wound. The spread of inflammation in the muscle layer. Microabscesses in the area of granulation tissue; c – the edge of the skin wound. Purulent necrotic layer, hemorrhage, granulation tissue, acanthosis, hyperkeratosis of the epithelium

прикреплен к поверхности раны и адсорбирует в себя клеточный детрит (рис. 5а). Гнойно-некротический слой под ним тонкий. В грануляционной ткани большое количество кровеносных сосудов (как и в контроле 2, табл. 5) и клеточных элементов, но без образования микроабсцессов. Не зафиксировано распространение воспаления на глубже лежащие ткани. В крае раны отек и гиперемия дермы, явления акантоза и гиперкератоза выражены в меньшей степени, чем у мышей в контрольных группах. Отмечен рост эпителия с краев раны под повязку (рис. 5б).

На 14-е сутки в группах контроль 1 и контроль 2 произошла частичная эпителизация кожной раны (рис. 6). Новообразованный эпителий был представлен пластом клеток неодинаковой толщины, не было четкой органотипической дифференцировки: не выражен базальный слой, в шиповатом слое эпителиоциты вакуолизированы, имели вытянутые ядра, в зернистом слое 2–3 ряда клеток с крупными гранулами кератогиалина. Сохранились явления акантоза и гиперкератоза с образованием роговых кист. Под

эпителием нередко обнаруживались кровоизлияния. Вероятно, не происходило прочного прикрепления эпителия к базальной мембране, и он легко травмировался. Под новообразованным эпителием происходило созревание грануляционной ткани. В ней значительно уменьшалось число клеточных элементов и увеличивалась относительная площадь коллагеновых волокон. Коллагеновые волокна становились более зрелыми, о чем свидетельствовали их более яркая окраска фуксином и приобретение ими горизонтального хода.

У мышей экспериментальной группы на 14-е сутки опыта произошла практически полная эпителизация кожной раны. Пласт новообразованного эпителия такой же толстый и неровный, как при использовании марлевой повязки, но явления акантоза и гиперкератоза выражены в значительно меньшей степени (рис. 7). В грануляционной ткани, как и в контрольных группах, снижалось количество сосудов и увеличивалась относительная площадь коллагеновых волокон (табл. 6, 7).

Таблица 5. Относительная площадь сосудов грануляционной ткани, %

Table 5. The relative area of the vessels in granulation tissue, %

Сроки исследования Observation day	Контроль 1 (без лечения) Control 1 (without treatment)	Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	Перевязочный материал Dressing
7	2,68 ± 0,53	8,06 ± 1,97*	8,75 ± 0,94*
14	3,29 ± 0,17	4,22 ± 0,28	3,59 ± 0,25
21	3,06 ± 0,67	2,88 ± 0,20	1,13 ± 0,14**

* – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 1, Pu < 0,05;

** – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 2, Pu < 0,05.

* – differences are statistically significant in comparison with control 1, Pu < 0.05;

** – differences are statistically significant in comparison with control 2, Pu < 0.05.

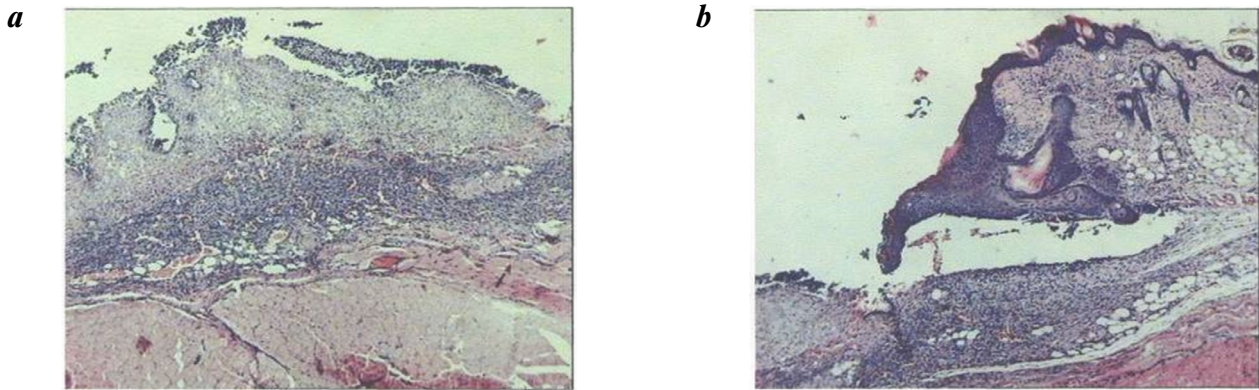


Рис. 4. Гистологические препараты группы контроль 2 на 7-е сутки: а – дно кожной раны. Широкий гнойно-некротический слой, грануляционная ткань. Новообразованные сосуды в грануляционной ткани; б – край кожной раны. Гнойно-некротический слой, грануляционная ткань. Новообразованный эпителий с явлениями гиперкератоза и акантоза. Отслоение эпителия от подлежащей грануляционной ткани
Fig. 4. Histological preparations of control group 2 on the 7th day: a – the bottom of the skin wound. Wide purulent-necrotic layer, granulation tissue. Newly formed vessels in granulation tissue; b – the edge of the skin wound. Purulent necrotic layer, granulation tissue. Newly formed epithelium with the phenomena of hyperkeratosis and acanthosis. Separation of the epithelium from the underlying granulation tissue

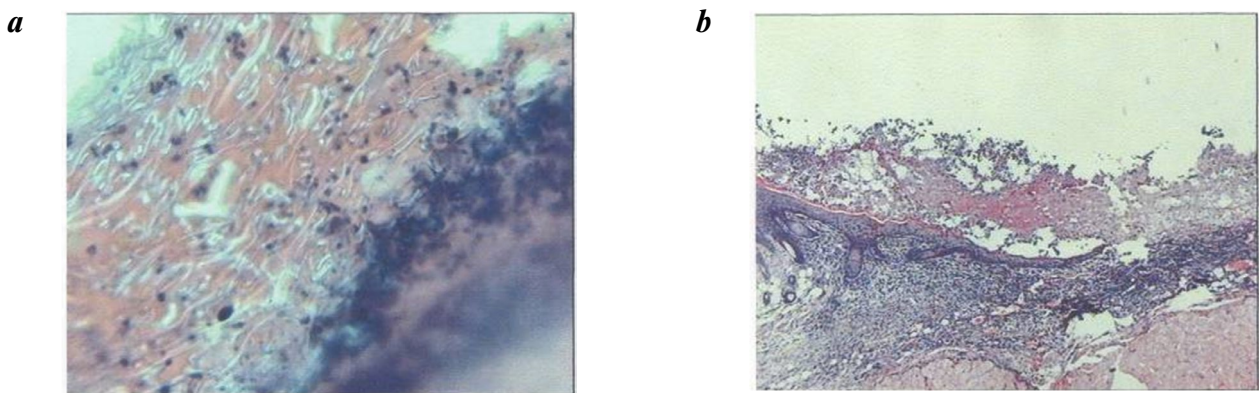


Рис. 5. Гистологические препараты группы животных с экспериментальной раной на 7-е сутки: а – адсорбция тканевого детрита; б – край кожной раны. Наблюдается эпителизация раны с умеренными явлениями гиперкератоза и акантоза. Отмечается отсутствие гнойно-некротического слоя
Fig. 5. Histological preparations of a group of animals with an experimental wound on the 7th day: a – adsorption of tissue dentrite; b – the edge of the skin wound. Epithelialization of the wound with moderate symptoms of hyperkeratosis and acanthosis is observed. There is a lack of purulent-necrotic layer

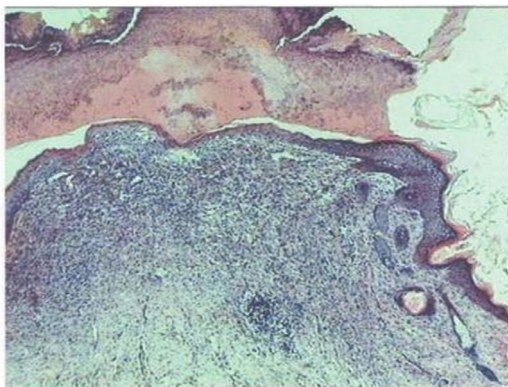


Рис. 6. Кожная рана в группе контроль 2 (марлевая повязка) на 14-е сутки. Струп на поверхности раны. Неполная эпителизация кожной раны. Микроабсцессы в зоне грануляционной ткани. Акантоз и гиперкератоз новообразованного эпителия
Fig. 6. Skin wound in control group 2 (gauze dressing) on the 14th day. Scab on the surface of the wound. Incomplete epithelialization of the skin wound. Microabscesses in the area of granulation tissue. Acanthosis and hyperkeratosis of the newly formed epithelium

На 21-е сутки полная эпителизация кожной раны произошла у мышей всех групп. Однако степень органотипической дифференцировки эпидермиса в контрольных группах и при использовании исследуемого перевязочного материала была различной. Новообразованный эпителий при использовании марлевой повязки оставался неодинаковым по толщине на всем протяжении. Сохранялись явления гиперкератоза. У мышей с повязкой из перевязочного материала в этот срок пласт эпителиальных клеток был более тонким и ровным (рис. 8). Толщина рогового слоя достоверно меньше, чем при использовании марлевой повязки (табл. 7). В этой же группе шло более активное созревание грануляционной ткани. В ней достоверно уменьшалась относительная площадь кровеносных сосудов (они дифференцировались в артерии и вены) и увеличивалась относительная площадь коллагеновых волокон (см. табл. 5, 6).

Таблица 6. Относительная площадь коллагеновых волокон грануляционной ткани, %
Table 6. The relative area of collagen fibers of granulation tissue, %

Сроки исследования Observation day	Контроль 1 (без лечения) Control 1 (without treatment)	Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	Перевязочный материал Dressing
7	8,04 ± 1,65	12,02 ± 2,34	11,82 ± 1,62
14	17,60 ± 2,63	16,08 ± 2,04	21,88 ± 3,86
21	39,30 ± 3,06	36,60 ± 4,58	47,08 ± 1,23**

Таблица 7. Толщина новообразованного эпидермиса (без рогового слоя), мкм
Table 7. The thickness of the newly formed epidermis (without the stratum corneum), microns

Сроки исследования Observation day	Контроль 1 (без лечения) Control 1 (without treatment)	Контроль 2 (марлевая повязка) Control 2 (gauze dressing)	Перевязочный материал Dressing
14	79,52 ± 7,42	60,92 ± 6,96*	62,14 ± 6,78*
21	50,76 ± 9,44	35,36 ± 2,64	30,28 ± 2,31
21 Роговой слой Stratum corneum	50,76 ± 9,44	37,68 ± 2,86	26,30 ± 3,26**

* – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 1, $P_u < 0,05$;
 ** – различия статистически достоверны в сравнении с контролем 2, $P_u < 0,05$.
 * – differences are statistically significant in comparison with control 1, $P_u < 0.05$;
 ** – differences are statistically significant in comparison with control 2, $P_u < 0.05$.

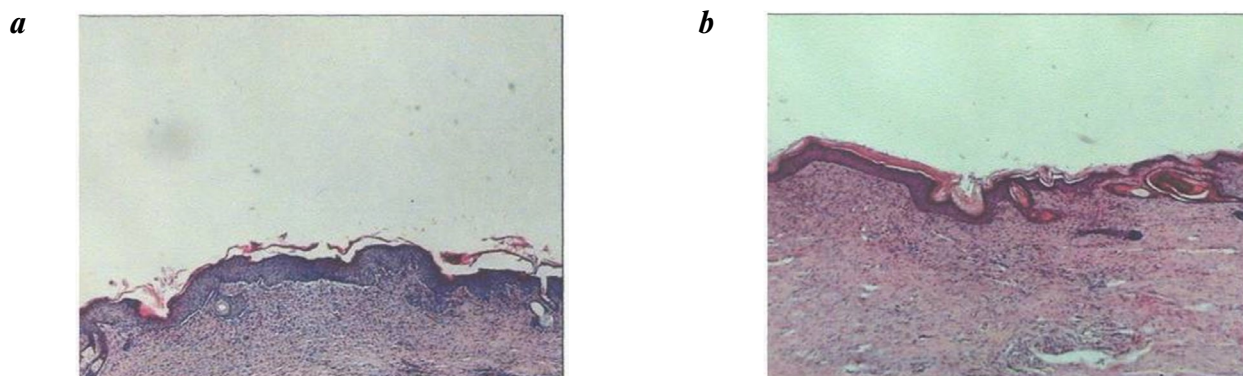


Рис. 7. Гистологические препараты животных: а – экспериментальная группа на 14-е сутки. Полная эпителизация раны. Умеренный гиперкератоз и практически полное отсутствие акантоза. Пласт эпителия более ровный; б – группа контроль 2 (марлевая повязка) на 21-е сутки. Полная эпителизация раны. Незавершенная дифференцировка эпидермиса. Неровный пласт и увеличение толщины эпителия, гиперкератоз
Fig. 7. Histological preparations of animals: a – experimental group on the 14th day. Complete epithelialization of the wound. Moderate hyperkeratosis and almost complete absence of acanthosis. The layer of the epithelium is more even; b – control group 2 (gauze dressing) on the 21st day. Complete epithelialization of the wound. Incomplete differentiation of the epidermis. Rough layer and increase in thickness of the epithelium, hyperkeratosis

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили установить, что перевязочный материал VitaVallis оказывает положительное влияние на заживление кожной раны, сокращая сроки заживления раневого

повреждения, увеличивая количество животных с полной эпителизацией раневого дефекта, снижая количество животных с вокализацией. Перевязочный материал приводит к более совершенной органотипической дифференцировке образующегося эпидермиса и

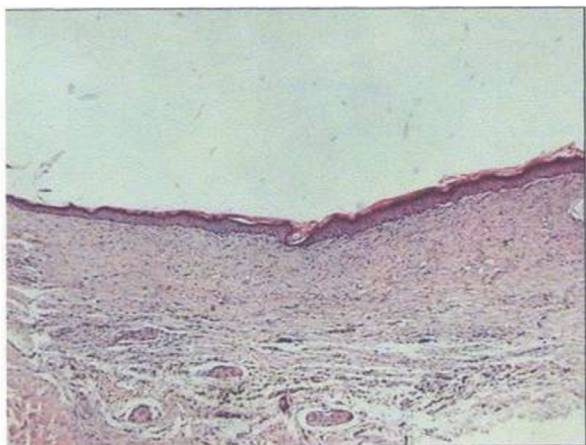


Рис. 8. Кожная рана в экспериментальной группе на 21-е сутки. Более совершенная органотипическая дифференцировка новообразованного эпителия. Созревание грануляционной ткани

Fig. 8. Skin wound in the experimental group on the 21st day. More perfect organotypic differentiation of the newly formed epithelium. Granulation tissue maturation

ускоряет созревание грануляционной ткани. Такой эффект может быть обусловлен совокупностью нескольких факторов: снижение воспалительных процессов за счет удаления и удержания раневого экссудата, в том числе и патогенной микрофлоры, стимуляция краевой эпителизации, защита формирующейся грануляционной ткани от высыхания и ускорение ее созревания.

Соответствие принципам этики. Исследования проводились в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»).

Конфликт интересов. Кирилова Наталья Витальевна – директор ООО «Аквелит» (Томск, Россия); остальные соавторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование характеристик перевязочного материала проведено в рамках государственного задания ИФПМ СО РАН, проект III.23.2.5 и плана НИР Российско-Вьетнамского Тropicского научно-исследовательского и технологического центра на 2020 г., тема Эколан М-1.9.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weiser T. G., Regenbogen S. E., Thompson K. D., et al. An estimation of the global volume of surgery. *Lancet*. 2008; 372 (9633): 139–144.
- Кризис антибиотикотерапии, или Где искать решение проблемы. *Фармацевтический вестник*. 2009; 31. [*Crisis of antibiotic therapy, or Where to look for a solution to the problem = Krizis antibiotikoterapii, ili Gde iskat' resheniye problemy. Farmatsevticheskiy vestnik*. 2009; 31. (In Russ.)]
- Handbuch der Antiseptik. Berlin: Veb. Verlag Volk und Gesundheit; 1984.
- Чмырев И. В. Ультразвуковая диссекция при оперативном лечении глубоких ожогов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 27 с. [*Chmyrev I. V. Ultrasound dissection in the surgical treatment of deep burns = Chmyrev I. V. Ul'trazvukovaya dissektsiya pri operativnom lechenii glubokikh ozhogov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2005. 27 s. (In Russ.)*]
- Гостишев В. К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии. Рациональные подходы и профилактика инфекционных осложнений в хирургии: методические рекомендации. М., 1997. С. 2–11. [*Gostishchev V. K. Ways and possibilities of prevention of infectious complications in surgery = Gostishchev V. K. Puti i vozmozhnosti profilaktiki infektsionnykh oslozheniy v khirurgii. Ratsional'nyye podkhody i profilaktika infektsionnykh oslozheniy v khirurgii: metodicheskoye rekomendatsii. M., 1997. S. 2–11. (In Russ.)*]
- McCaughy B. Coming Clean. *NY Times*. June 6th, 2005.
- Fishman T. An ounce of prevention. Keeps Feet Healthy. *Woundcare Newsletter*. 2005; 2 (5): 55–56.
- Кузнецов Н. А., Никитин В. Г. Шадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. *Хирургия*. 2006; 08 (2). Раны и раневая инфекция. [*Kuznetsov N. A., Nikitin V. G. Sparing surgical interventions and interactive dressings in the treatment of infected wounds = Kuznetsov N. A., Nikitin V. G. Shchadyashchiye khirurgicheskiye vmeshatel'stva i interaktivnyye povyazki v lechenii infitsirovannykh ran. Khirurgiya. 2006; 08 (2). Rany i ranevaya infektsiya. (In Russ.)*]
- Государственная фармакопея СССР XI изд. М.: Медицина, 1990. Вып. 2. 397 с. [*State Pharmacopoeia of the USSR = Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. KHI izd. M.: Meditsina, 1990. Vyp. 2. 397 s. (In Russ.)*]
- Назаренко Г. И., Сугурова И. Ю., Глянцев С. П. Рана. Повязка. Больной. Современные медицинские технологии. Руководство для врачей и медсестер. М., 2002. [*Nazarenko G. I., Sugurova I. Yu., Glyantsev S. P. Rana. Povyazka. Bol'noy. Sovremennyye meditsinskiye tekhnologii. Rukovodstvo dlya vrachey i medsester. M., 2002. (In Russ.)*]
- МЗ РФ от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики и требований Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» / под ред. П. У. Хабриева. 2005. [*Ministry of Health of the Russian Federation of June 19, 2003 No. 267 "On the approval of the rules of laboratory practice and the requirements of the Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances" = MZ RF of 19.06.2003 № 267 "Ob utver-*
- zhenii pravil laboratornoy praktiki i trebovaniy Rukovodstva po eksperimental'nomu (doklinicheskoye) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv" / pod red. R. U. Khabriyeva. 2005. (In Russ.)*]
- Фенчин К. М. Заживление ран. Киев, 1979. [*Fenchin K. M. Wound healing = Fenchin K. M. Zzhivleniye ran. Kiyeu, 1979. (In Russ.)*]
- Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Шахов В. П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. [*Goldberg E. D., Dygai A. M., Shakhov V. P. Methods of tissue culture in hematology = Gol'dberg E. D., Dygay A. M., Shakhov V. P. Metody kul'tury tkani v gematologii. Tomsk, 1992. (In Russ.)*]
- Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978. [*Gubler E. V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes = Gubler E. V. Vychislitel'nyye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov. M.: Meditsina, 1978. (In Russ.)*]
- Глубокова И. Б., Колсанов А. В., Колсанова О. А. и др. Репаративные процессы в ранах кожного покрова и методы их нормализации. Новосибирск, 2004. [*Glubokova I. B., Kolsanov A. V., Kolsanova O. A., et al. Reparative processes in skin wounds and methods of their normalization = Glubokova I. B., Kolsanov A. V., Kolsanova O. A. i dr. Re-parativnyye protsessy v ranakh kozhnogo pokrova i metody ikh normalizatsii. Novosibirsk, 2004. (In Russ.)*]
- Ефимов Е. А. Посттравматическая регенерация кожи. М.: Медицина, 1975. [*Efimov E. A. Post-traumatic regeneration of the skin = Yefimov E. A. Posttravmaticheskaya regeneratsiya kozhi. M.: Meditsina, 1975. (In Russ.)*]

Подтверждена эффективность сорбции микроорганизмов (в т.ч. штаммов резистентных к действию антибиотиков и антисептиков) не менее **99,999%**

ПОВЯЗКА ВИТАВАЛЛИС
ранозаживляющая антимикробная самоклеящаяся

влажные мозоли • царапины • ссадины • легкие ожоги • мелкие порезы

- останавливает кровотечение
- уменьшает боль
- очищает рану от микробов
- ускоряет заживление

Быстро, Удобно и эффективно

Достаточно промыть рану водой и наложить повязку

9x10 см
1 шт.
стерильно

Попробуй новое средство вместо лейкопластыря, бинта и йода

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ
ДОМА И В ДОРОГЕ

VitaVallis лечение гнойных и инфицированных ран

ПОВЯЗКА РАНЕВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ
сорбционная стерильная
для лечения гнойных ран

10x10 см, 1 шт.

- Ускоряет заживление ран
- Быстро впитывает раневое отделяемое
- Эффективно очищает рану от гноя и некротических тканей
- Стимулирует грануляцию и регенерацию
- Устраняет неприятный запах из раны
- Безболезненно удаляется, не прилипая к ране

Эффективна при лечении гнойных ран после вскрытия фурункулов, абсцессов, флегмон, острых и хронических гнойных процессов кожи и мягких тканей. Подходит для ран с сильной и умеренной экссудацией. Рекомендуется использовать для лечения ран с резистентной микрофлорой. Повязка не оказывает токсического воздействия на рану и прилегающие ткани. Не содержит антибиотиков и фармпрепаратов.

Произведено в России

**ГНОЙНЫЕ
РАНЫ**

**ОЖГОВЫЕ
РАНЫ**

**ХРОНИЧЕСКИЕ
РАНЫ**

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ
РАНЫ**

ПОВЯЗКА РАНЕВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ
сорбционная стерильная
для послеоперационных ран

14x10 см, 1 шт.

САМОКЛЕЯЩАЯСЯ

- Ускоряет заживление ран
- Быстро впитывает раневое отделяемое
- Эффективно очищает рану от гноя и некротических тканей
- Стимулирует грануляцию и регенерацию
- Устраняет неприятный запах из раны
- Безболезненно удаляется, не прилипая к ране

Повязка предназначена для ухода за послеоперационными ранами и ранами с повышенной угрозой инфицирования. Рекомендуется использовать для ускорения заживления послеоперационных швов у пациентов с ослабленным иммунитетом. Повязка не оказывает токсического воздействия на рану и прилегающие ткани. Не содержит антибиотиков и фармпрепаратов.

Произведено в России

ПОВЯЗКА РАНЕВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ
сорбционная стерильная
для длительно незаживающих ран

10x10 см, 1 шт.

- Ускоряет заживление ран
- Устраняет неприятный запах из раны
- Безболезненно удаляется, не прилипая к ране
- Не содержит антибиотиков и фармпрепаратов
- Не вызывает аллергии и привыкания при длительном использовании

Высокоэффективна при лечении ран, трудно поддающихся медикаментозному лечению. Рекомендуется для людей с ослабленным иммунитетом, с нарушением обмена веществ или при непереносимости антибиотиков. Повязка не оказывает токсического воздействия на рану и прилегающие ткани. Повязка не создает резистентных штаммов бактерий.

Произведено в России

▶ **ПРОИЗВОДЯТСЯ в России**

▶ **ЭКСПОРТИРУЮТСЯ в Казахстан, Украину, Филиппины и другие страны.**

▶ **ЗАПАТЕНТОВАНЫ в США, Германии, Индии, Сербии, Вьетнаме, Казахстане, Белоруссии**

ООО «ВАСИЛИСА»

Официальный дистрибьютор

+7 917 588 70 35 Vasilisa-medical@mail.ru

ИП «ПЛАВНИК Б.Я.»

Москва и Московская область

+7 903 790 93 72 inter.dialog@inbox.ru