

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДСТВ
МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ РАН ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ
РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ**

Тихомиров П.В., Кондаков А.Ю., Ремизов Д.В., Драчев И.С., Пономарев Д.Б.

*Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург,
ул. Лесопарковая, 4, 8-812-775-02-41, gniiivm_2@mil.ru*

Резюме. Применение средств местного лечения (Тамерит, Куриозин, Левомеколь) оказывает положительное влияние на процессы репаративной регенерации механических ран на фоне общего однократного γ -облучения экспериментальных животных. Гель Куриозин способствовал ускорению заживления полнослойной раны кожи спины у крыс с комбинированным радиационным поражением на 11 %, мазь на основе Тамерита – на 16 %, мазь Левомеколь – на 20 % по сравнению с животными, не получавшими лечение.

Ключевые слова: ионизирующие излучения, комбинированное радиационное поражение, механическая рана, скорость заживления ран, средства местного лечения.

**AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF LOCAL TREATMENT
OF MECHANICAL WOUNDS IN COMBINED RADIATION DAMAGE**

Tikhomirov P.V., Kondakov A.Yu., Remizov D.V., Drachev I.S., Ponomarev D.B.

State research and testing Institute of military medicine of the Ministry of defense of the
Russian Federation

Abstract. The use of local treatment (Tamerit, Kuriozin, Levomekol) has a positive effect on the processes of reparative regeneration of mechanical wounds against the background of a general single γ exposure of experimental animals. Curiozin gel accelerated the regeneration process of a full-layer wound of the back skin in rats following combined radiation damage by 11%, Tamerite-based ointment - by 16%, Levomekol ointment - by 20% compared with non-treated animals.

Key words: ionizing radiation, combined radiation damage, mechanical wound, wound healing rate, local treatment.

Введение.

Как показывает опыт ликвидации последствий аварий на радиационно-опасных объектах (например, при авариях на объектах ядерного энергетического цикла), сопровождающихся взрывами, среди патологий у пострадавших наряду с изолированными лучевыми поражениями возможно возникновение комбинированных радиационно-механических поражений (КРМП). Проблема лечения КРМП крайне сложна, что связано, прежде всего, с феноменом (синдромом) взаимного отягощения. Если общепринятые средства и методы консервативного лечения ран достаточно эффективны, то в условиях КРМП терапия далеко не всегда достигает желаемой цели. Все изложенное убедительно свидетельствует о том, что проблема ранней терапии КРМП требует разработки [5, 8, 10].

Актуальным является поиск средств, стимулирующих процессы посттравматической регенерации при КРМП. Это связано с воздействием ионизирующей радиации на процессы репаративной регенерации и обусловлено влиянием на системы гемостаза и иммунитета, вызывающим повышенную кровоточивость, развитие раневой инфекции, в том числе генерализованных форм [9]. В этих условиях поиск фармакологических средств, позволяющих оптимизировать течение раневого процесса, сократить сроки заживления ран, особенно до периода разгара костномозгового синдрома, приобретает немаловажное значение [2].

Цель исследования – изучение эффективности ранозаживляющего действия средств местного лечения ран у животных, подвергнутых КРМП.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. В течение двух недель животных выдерживали в карантине. При работе с экспериментальными животными соблюдали требования и условия, изложенные в нормативно-правовых документах о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных [1].

Животных подвергали внешнему острому однократному гамма-облучению на установке «ИГУР-1» (^{137}Cs) в дозе 6 Гр, при мощности дозы 0,998 Гр/мин. Неравномерность γ -поля в рабочей камере установки ИГУР-1 составляла не более 5 %. Для проведения облучения лабораторных животных помещали в контейнер с ячейками, рассчитанный на 6 крыс.

Для моделирования нелучевого компонента КРМП через 10-15 мин после облучения лабораторным животным наносили полнослойную рану кожи спины. Наркотизированное животное фиксировали на специальной пластине и на

депилированной коже спины маркером намечали участок для иссечения. После чего круговым разрезом иссекали кожу и подкожную клетчатку до фасции спины. Площадь раны составила 7-10 % поверхности тела.

С целью повлиять на репаративную регенерацию в условиях избранной модели КРМП были отобраны препараты для местного применения в различных лекарственных формах.

Тамерит — мазь, содержит 0,7 г тамерита и 100 г эфтилина, производство ООО «ЛДФ «Медик» (Свердловская обл.). Тамерит регулирует функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, угнетает избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и др.). Кроме того, мазь Тамерит стимулирует репаративные процессы и активирует рост грануляционной ткани [6, 7].

Левомеколь — мазь, содержащая левомицетин, метилурацил, полиэтиленгликоль. Производство — ОАО «Нижфарм» (г. Нижний Новгород, Россия). Обладает противомикробным, противовоспалительным действием [4].

Куриозин — гель для наружного применения, содержит цинка гиалуронат, произведен ОАО «Гедеон Рихтер» (г. Будапешт, Венгрия), обладает ранозаживляющим действием, обеспечивает регенерацию кожи после повреждения, а также обладает антиоксидантными и антибактериальными свойствами [3].

Препараты наносили ежедневно, начиная с первых суток в течение 7 дней, рану закрывали стерильной марлевой салфеткой.

Ежедневно проводили оценку внешнего вида ран, отмечали характер отделяемого, наличие и вид грануляций, фиксировали сроки отторжения струпа и заживления ран. Для оценки скорости заживления повреждений кожи проводили измерение площади раневой поверхности и определяли скорость заживления по формуле Л.Н. Поповой:

$$V_{\text{зж}} = \frac{(S - S_n) \times 100}{S \times T}, \text{ где}$$

$V_{\text{зж}}$ — скорость заживления, %/сут;

S — площадь раны на срок формирования струпа, мм²;

S_n — площадь раны на день измерения, мм²;

T — интервал времени между измерениями, сут.

Все экспериментальные животные были разделены на 5 групп по 10 крыс. Группу № 1 составили животные с изолированной механической травмой, № 2 — крысы с КРМП, группы № 3, 4 и 5 — животные с КРМП, получавшие лечение Тамеритом, Левомеколем и Куриозином, соответственно.

Результаты исследования

Установлено, что после нанесения крысам полнослойную рану, затрагивающей все слои кожи вплоть до собственной фасции, образуется плоский дефект, покрывающийся к 2-3 сут тонким струпом из погибших лейкоцитов и раневого детрита. Через 10 сут после травмы раневая поверхность была покрыта сухим струпом, в некоторых местах достигающим значительной толщины. По краю раны отмечались начальные признаки отторжения струпа. Время полного заживления изолированной механической раны составляло $32,7 \pm 2,4$ сут (рисунок).

У животных с КРМП репаративные процессы в ране были нарушены. Так, образование и созревание грануляционной ткани было значительно замедлено, при этом привязанность формирования грануляционной ткани к проходящим магистральным сосудам фасций кожи была более заметна по сравнению с необлученными животными. Заживление механических ран при КРМП завершалось спустя $41,3 \pm 5,32$ сут, как следствие нарушения репаративных процессов при развитии лучевого синдрома.

В то же время у крыс с КРМП, которым в качестве средства местного лечения наносили мазь на основе тамерита, сроки отторжения струпа и окончательного заживления раны сокращались в среднем на 6,5 сут (по сравнению с КРМП) и составляли $34,8 \pm 4,91$ сут.

Применение в качестве средства лечения механического компонента КРМП мази Левомеколь ускоряло процессы заживления раны на 8,2 сут, а полное заживление раны при этом происходило уже к $33,1 \pm 2,7$ сут.

Средство местного лечения Куриозин способствовал сокращению сроков заживления механической раны на фоне радиационного поражения в среднем на 4,6 сут (полное заживление раны происходило к $36,7 \pm 2,1$ сут).

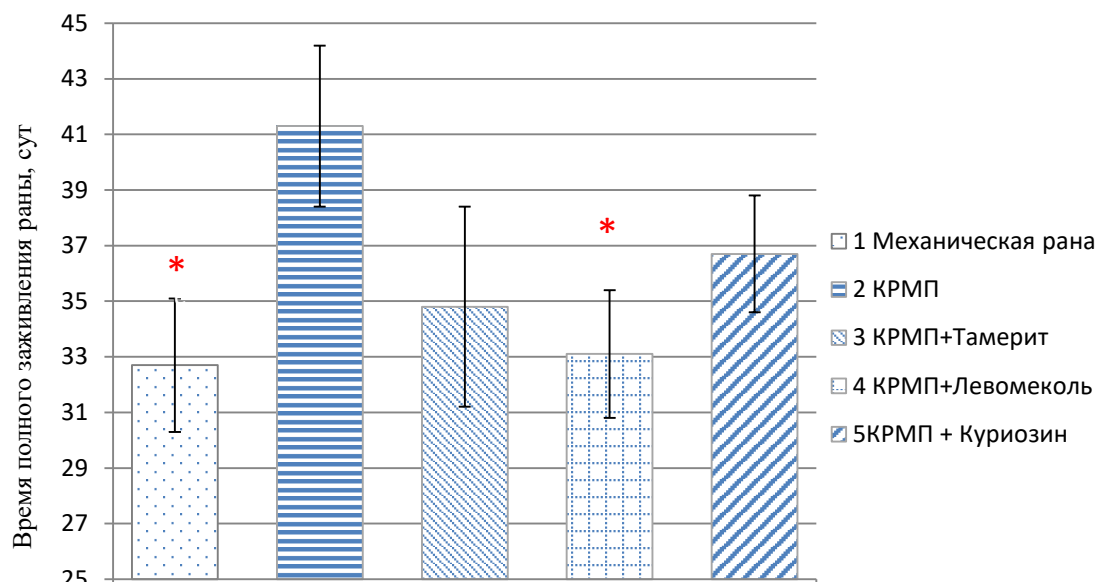


Рисунок — Влияние средств местного лечения на сроки заживления механической раны при КРМП

Примечание: *– различия со значениями группы КРМП достоверны при $p < 0,05$

В результате проведенных исследований выявлено, что срок окончательного заживления полнослойной раны кожи спины в группе без облучения был короче в среднем в 1,5 раза, чем в контрольной группе с КРМП (таблица).

Установлено, что динамика заживления ран у животных, которым в качестве средства местного лечения наносили мазь на основе Тамерита, в течение первой недели была выше в 1,25 раза по сравнению со значениями, полученными в контрольной группе животных (КРМП). Впоследствии, начиная с 10 сут скорость заживления раны у животных с лечением (КРМП+Тамерит) увеличивалась в среднем в 1,5 раза.

Применение геля Куриозин для лечения механической травмы на фоне радиационного поражения увеличивало скорость заживления в течение всего срока исследования в среднем в 1,4 раза, в сравнении со значениями, зарегистрированными у животных в группе КРМП.

При лечении животных мазью Левомеколь процессы заживления в течение всего срока эксперимента протекали равномерно, при этом, скорость репарации механических ран при комбинированном радиационном поражении была в 1,5 раза выше по сравнению с контролем.

Таблица — Влияние средств местного лечения на скорость заживления механической раны при КРМП (n = 10 в каждой группе)

№ п/п	Экспериментальные группы	Скорость заживления, %/сут						
		3 сут	5 сут	7 сут	10 сут	14 сут	21 сут	30 сут
1	Механическая рана	5,1±0,3	6,4±0,4*	6,4±0,6*	8,4±0,8	9,2±0,9	7,4±0,7*	5,2±0,7*
2	КРМП	5,5±0,5	3,3±0,2	4,4±0,3	6,7±0,7	7,5±0,6	4,2±0,4	3,2±0,5
3	КРМП + Тамерит	6,2 ±0,4	4,1±0,3*	5,6±0,7	11,5±1,1*	11,1±0,7*	5,5±0,6	4,1±0,6
4	КРМП + Левомеколь	7,2±0,5*	5,4±0,3*	7,2±0,6*	7,2±0,9	12,6±1,3*	5,3±0,3*	5,4±0,9
5	КРМП + Куриозин	5,3±0,4	5,3±0,2*	5,4±0,3*	9,3±0,8*	9,6±1,1	6,1±0,4*	5,3±1,1

Примечание: *— различия со значениями группы КРМП достоверны при $p < 0,05$

В целом результаты экспериментального исследования позволяют заключить, что применение средств местного лечения оказывает положительное влияние на процессы репаративной регенерации механических ран после общего однократного γ -облучения экспериментальных животных. Так, ежедневное применение мази Куриозин способствовало ускорению заживления полнослойной раны кожи спины у крыс с КРМП на 11 %, по сравнению с животными не получавшими лечение. В то же время, мазь на основе Тамерита способствует сокращению сроков репаративной регенерации механического компонента КРМП на 16 %. Применение антибактериальной мази Левомеколь также оказывало положительное влияние на заживление механической раны кожи спины у экспериментальных крыс. В группе животных с КРМП, получавших лечение Левомеколем, репаративные процессы в ране протекали на 20 % быстрее по сравнению с КРМП.

Таким образом, применение мази на основе Тамерита и геля Куриозин обеспечивает стимуляцию репаративных процессов в ране и активирует рост грануляционной ткани, при этом эффективность их ранозаживляющего действия сопоставима с лечебным эффектом антимикробного комплексного средства Левомеколь. Вероятно, что оптимизация терапевтической схемы применения мази на основе Тамерита позволит ускорить процессы репаративной регенерации механической раны на фоне острого радиационного поражения.

Литература

1. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях // Rus-LASA, НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, СПб, 2012. 48 с.
2. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты / В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк, В.В. Бояринцев. – СПб: Фолиант, 2015. – 216 с.
3. Мордовцев, В.Н. Опыт применения куриозина для лечения эрозивно-язвенных поражений кожи / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева, Л.В. Алчангян // Росс. мед. журн. 2000. № 6. – С. 248—255.
4. Огай, М.А. Использование полимерных основ в мазях для лечения и профилактики патологии «диабетическая стопа» / М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, В.Ф. Дзюба и др. // Фармация. 2010. № 22 (93). Выпуск 12/2. – С. 5–9.
5. Медицинские аспекты противодействия радиологическому и ядерному терроризму / Л.А. Ильин, М.И. Грачев, Ю.Е. Квачева [и др.]. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2018. – 392 с.
6. Павлюченко, И.И. Показатели антирадикальной активности отечественного иммуномодулятора «Тамерита» в модельных тест-системах / И.И. Павлюченко [и др.]. // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 2. – С. 75-75.
7. Черешнев, В.А. Влияние полиоксидония и тамерита на регенераторные процессы в тканях с различной восстановительной способностью / В.А. Черешнев и др. // Иммунология. – 2005. – №. 26. – С. 199–201.
8. Cheng, T. Combined Radiation–Burn Injury / T. Cheng // Chinese Burn Surgery. – Springer, 2015. – P. 313-351.
9. Palmer, J. Combined radiation and burn injury results in exaggerated early pulmonary inflammation / J. Palmer [et al.] // Radiation research. – 2013. – Vol. 180 (3). – P. 276–283.
10. Pettersson, T. Armed conflicts, 1946–2014 / T. Pettersson, P. Wallenstein // Journal of Peace Research. – 2015. – Vol. 52 (4). – P. 536–550.

References

1. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union for the Protection of Animals Used for Scientific Purposes // Rus LASA, NP “Association of Experts in Working with Laboratory Animals”, working group on translation and publication of subject literature, St. Petersburg, 2012 .48 p. [In Russian]

2. Combined radiation damage and their components / V.I. Legeza, A.N. Grebenyuk, V.V. Boyarintsev. - St. Petersburg: Tome, 2015. – 216 p. [In Russian]
3. Mordovtsev, V.N. The experience of using kuriosin for the treatment of erosive and ulcerative skin lesions / V.N. Mordovtsev, V.V. Mordovtseva, L.V. Alchangyan // Ross. med. journal 2000. №. 6. – P. 248–255. [In Russian]
4. Ohio, M.A. The use of polymer bases in ointments for the treatment and prevention of pathology "diabetic foot" / M.A. Ohio, E.F. Stepanova, V.F. Dziuba and others // Pharmacy. 2010. № 22 (93). Issue 12/2. – P. 5–9. [In Russian]
5. Medical aspects of countering radiological and nuclear terrorism / L.A. Ilyin, M.I. Grachev, Yu.E. Kvacheva [et al.]. - M.: FGBU SSC FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia, 2018. – 392 p. [In Russian]
6. Pavlyuchenko, I.I. Indices of the antiradical activity of the domestic immunomodulator "Tamerita" in model test systems / II. Pavlyuchenko [et al.]. // Successes of modern science. – 2006. – №. 2. – P. 75–75. [In Russian]
7. Chereshevnev, V.A. The effect of polyoxidonium and tamerite on regenerative processes in tissues with different regenerative ability / V.A. Chereshevnev et al. // Immunology. – 2005. – № 26. – P. 199–201. [In Russian]
8. Cheng, T. Combined Radiation – Burn Injury / T. Cheng // Chinese Burn Surgery. – Springer, 2015. – P. 313– 351.
9. Palmer, J. Combined radiation and burn injury results in exaggerated early pulmonary inflammation / J. Palmer [et al.] // Radiation research. – 2013. – Vol. 180 (3). – P. 276–283. doi: 10.1667/RR3104.1
10. Pettersson, T. Armed conflicts, 1946–2014 / T. Pettersson, P. Wallenstein // Journal of Peace Research. – 2015. – Vol. 52 (4). – P. 536–550. doi: 10.1177/0022343315595927