

## Возможности применения полисахаридов при лечении ран

Н. Д. Олтаржевская<sup>1</sup>, М. А. Коровина<sup>1</sup>, Г. Е. Кричевский<sup>1</sup>, М. А. Щедрина<sup>2</sup>, Е. А. Егорова<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>ООО «Колектекс»

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 21

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Институт регенеративной медицины

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России  
Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 9а

**Контактное лицо:** Мария Анатольевна Коровина, koletex@list.ru

В статье представлены материалы, отражающие биоинженерный потенциал полимерных систем природного происхождения на основе биodeградируемых полисахаридов, которые могут применяться в создании современных средств для местного лечения ран. Использование уникальных биологических и физико-химических свойств полисахаридов — перспективное направление для атравматичного управляемого восстановления целостности поврежденных тканей при обширных приобретенных дефектах.

**Ключевые слова:** биodeградируемые биополимеры, полисахариды, обширные приобретенные дефекты мягких тканей, раневые покрытия.

**Для цитирования:** Олтаржевская Н. Д., Коровина М. А., Кричевский Г. Е., Щедрина М. А., Егорова Е. А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2019; 6 (2): 24–31.

DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31.

### The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment

N. D. Oltarzhevskaya<sup>1</sup>, M. A. Korovina<sup>1</sup>, G. E. Krichevsky<sup>1</sup>, M. A. Shchedrina<sup>2</sup>, E. A. Egorova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Coletex Ltd

21, Pavlovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Institute for Regenerative Medicine

8–2, Trubetskaya Str., Moscow, 111999, Russian Federation

<sup>3</sup>“A. I. Evdokoimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry” Ministry of Healthcare of Russia  
9a, Vucheticha Str., Moscow, 127206, Russian Federation

The article contains information about applying bio-engineering potential of the natural origin polymer systems, based on biodegradable polysaccharides, for the wound treatment. The unique biological and physicochemical properties of polysaccharides is a promising direction for atraumatic, controlled restoration of the damaged tissues with extensive acquired defects.

**Key words:** biodegradable biopolymers, polysaccharides, extensive acquired soft tissue defects, wound coverings.

**For citation:** Oltarzhevskaya N. D., Korovina M. A., Krichevsky G. E., Shchedrina M. A., Egorova E. A. The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment. Wounds and Wound Infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2019; 6 (2): 24–31.

#### Введение

В поисках средств, позволяющих эффективно и атравматично подойти к вопросу местного лечения раны с минимальным риском развития осложнений, а также восполнить дефект мягких тканей, обусловленный травмой, целесообразно рассмотреть использование полимерных систем природного происхождения на основе полисахаридов. Данные биополимеры, являясь активными биосовместимыми системами, способны к пролонгированной контролируемой стимуляции

репаративной регенерации тканей [1–3]. Этот процесс реализуется за счет сочетания их уникальных биологических и физико-химических свойств, в частности возможности получать необходимую форму (биомембраны, гидрогели, матрицы, микро/наносферы) и управлять скоростью биорезорбции, биodeградации. Немаловажное преимущество биополисахаридов (по сравнению с синтетическими аналогами и другими представителями класса биополимеров) — относительно низкая стоимость и доступность возобновляемых

источников сырья [4]. Характерными представителями этого класса являются сульфатированные гликозаминогликаны соединительной ткани животных, а именно: гиалуроновая кислота, сульфатированные галактаны красных водорослей, альгиновая кислота и ее соли, пектины и некоторые гемицеллюлозы высших растений.

Полисахариды представляют собой полиэлектролиты и обладают очень высокой водоудерживающей способностью, за счет чего возможно создание их биодеградируемой лечебной формы в виде гидрогеля, в том числе с введением в гидрогель субстанции лекарства. За счет набухания и биодеградации полимера достигается дозированное высвобождение импрегнированного в нем лекарственного средства. Таким образом, создается лечебное депо — биополимер-лекарство, при этом возможно поддержать требуемую концентрацию лекарственного вещества в пораженной области на протяжении длительного времени. Лечебный эффект усиливается за счет синергии влияния на поврежденные ткани лекарства и собственного биологического воздействия полимера. Абсорбционно-десорбционные свойства гидрогелей зависят от метода их получения и плотности образуемой полимерной сетки. Возможно использование не одного, а двух биополимеров, в ряде случаев после их модификации. Например, если при соединении хитозана и гиалуроновой кислоты, независимо от условий, в результате формирования полиэлектролитного комплекса образование гидрогеля не происходит (возникает осадок или золь), то после модификации гиалуроновой кислоты до диальдегида при соединении с сукцинатом хитозана образуются гидрогели [5]. Возможно использование различных вариантов: солей альгиновой кислоты (альгината натрия) и гиалуроната натрия, альгината натрия и сукцината хитозана [4]. Наиболее перспективным направлением сегодня является использование ионотропных гидрогелей (к ним относятся альгинаты), структура которых может меняться от слабосшитой до среднесшитой, создавая биополимерную систему с разными степенями набухания в жидкостях, то есть обеспечивая прогнозируемое лечебное воздействие в зоне поражения.

Можно использовать альгинат в сочетании с белками, например с коллагеном или коллагеном и эластином. Композиция из трех биополимеров, как показали исследования с лабораторными животными (мыши линии C57Bl6), в большей степени, чем только альгинатная, способствует росту числа коллагеновых волокон, улучшению микроциркуляции, регенерации тканей. Если в композицию введено лекарство, то оно высвобождается из альгинатного гидрогеля (на примере диффузии фурагина из гидрогелей через мембрану из подскорлупной яичной оболочки) существенно быстрее, чем из гидрогелевых композиций альгинат-коллаген и альгинат — коллаген-эластин, что позволяет наметить

пути пролонгации действия лечебных гидрогелей [6]. Следует отметить отсутствие гипертрофических рубцов в зоне применения альгинатсодержащего материала.

Гидрогель, сочетающий в себе фибрин и альгинат, обеспечивает высокую клеточную мобильность и пролиферацию *in vitro*, прорастание сосудов и продукцию внеклеточной жидкости *in vivo*, ускоряет процесс формирования ткани [7].

Другим широко используемым биополимером является гиалуроновая кислота, которая представляет собой водорастворимый белково-полисахаридный комплекс; в его состав входят аминокислота, присутствующие во внеклеточном матриксе соединительных тканей всех позвоночных [8].

Уникальные физико-химические свойства гиалуроновой кислоты (гидрофильность, мультиполярность) способствуют формированию оптимального внеклеточного матрикса для восстановления поврежденной ткани, предотвращая явления фиброза и развитие плотной рубцовой ткани [8]. В ряде работ было показано, что применение гиалуроновой кислоты открывает большие перспективы для разработки новых методов органоспецифической регенерации, в частности для реконструктивной и восстановительной хирургии [9].

Благодаря своему положительному влиянию на состояние клеток гиалуроновая кислота и ее производные в качестве матрицы входят в состав различных биополимерных систем, используемых для стимуляции восстановления мягких тканей с целью заполнения дефектов [4].

Под раневыми покрытиями можно широко понимать все перевязочные материалы и изделия, используемые для закрытия ран, — от марлевого бинта до синтетических скафолдов с выращенными на них аутологичными культурами клеток кожи и гидрогелевых систем, наносимых в виде аппликаций на поверхности тканей (кожи, слизистой). Применение раневых покрытий позволяет быстрее восстановить поврежденные кожные покровы.

Широкое распространение в местном лечении ран получили натриево-кальциевые соли альгиновой кислоты. Они способны самостоятельно стимулировать процесс регенерации, развития грануляционной ткани, эпителизацию [10, 11]. Вследствие гидрофильности гель создает вокруг себя влажную микросреду, которая способствует ускорению регенерации, а в последующем — атравматичному извлечению материала [12]. Катионы двухвалентных металлов, введенные в альгинат, являются синергистами репаративного процесса, влияя на прочность ткани и степень ее гидратации. Кроме того, введение двухвалентных металлов в альгинатные соли вызывает их структурирование, что создает условия для пролонгации действия введенных в биополимер препаратов, которые могут также дополнительно стимулировать регенерацию ткани [13].

В данной статье мы остановимся на свойствах полисахаридов, используемых в создании лечебных аппликационных материалов для закрытия ран, гидрогелей для направленного введения в полости ран и заполнения ими послеоперационных дефектов мягких тканей, основываясь на собственных экспериментальных данных и опыте, приобретенном при выпуске медицинских изделий «Колетекс»<sup>®</sup> – салфетки, аппликации на текстильной и гидрогелевой основе и «Колегель»<sup>®</sup> – лечебные гидрогели (ООО «Колетекс», Россия).

### Материалы и методы исследования

При создании лечебных салфеток на текстильной основе «Колетекс»<sup>®</sup> и гелей «Колегель»<sup>®</sup> была разработана специальная технология введения субстанции лекарства (лекарств) в гидрогель биополимера (биополимеров) и нанесения полученной вязкой композиции на объемное текстильное полотно или упаковки в тубы, шприцы, пакеты, после чего следует  $\gamma$ -стерилизация. Это дает возможность вводить в гидрогель очень широкий спектр лекарств независимо от их растворимости и добиваться пролонгации их действия, так как получаемый материал является «депо» для лекарства: оно находится в объеме гидрогеля биополимера и вместе с ним – в текстильном материале. По мере набухания текстиля и гидрогеля (под действием биологической жидкости или смачивания) лекарство высвобождается и поступает в рану, время высвобождения зависит от его концентрации, свойств полимера, текстиля и т. д. Такая технология (так называемая технология «Колетекс»<sup>®</sup>) позволяет получать очень широкий спектр лечебных материалов для различных областей медицины: хирургии, онкологии, травматологии и других. Их разработка может проводиться только при совместной работе врачей и технологов. Врач ставит задачу, исходя из особенностей течения раневого процесса и его стадии, выбирает лекарства и их концентрацию в ране, совместно с технологом определяет биополимер – «депо» для лекарства, и технолог осуществляет производство лечебного материала.

В технологии «Колетекс»<sup>®</sup> нами наиболее часто используется биополимер альгинат натрия, в ряде случаев – с гиалуронатом натрия. Для доказательства целесообразности использования альгината патологогистологическому исследованию подвергались мягкие ткани в зоне однотипно сформированных обширных дефектов у лабораторных животных – крыс линии Wistar мужского пола весом 250–300 г. Экспериментальная работа с животными проводилась в Центральном виварии ФГА-ОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

При гистологическом исследовании мышечной ткани из места введения биополимерного гидрогеля (без лекарств) изучены морфометрические показатели

(в срезах с продольной ориентацией мышечных волокон – диаметр мышечного волокна, расстояние между мышечными волокнами; в срезах с поперечной ориентацией мышечных волокон – соотношение площадей мышечных волокон и пространств эндометрия).

### Результаты исследования

Диаметр мышечного волокна в группе «альгинат» оказался меньше на 32,0 и 38,0 % по сравнению с контролем на 7-е и 14-е сутки соответственно. Снижение диаметра мышечного волокна объясняется присутствием альгината натрия гидрофильностью. Данное свойство полимера играет в определенной мере положительную роль, уменьшая интерстициальный отек. Морфологические исследования кожно-мышечной раны показали уменьшение экссудативных явлений, микроциркуляторных расстройств и нейтрофильной инфильтрации в области раны под действием полимерных матриц на основе натрия альгината.

Гемостатические свойства альгината натрия послужили основой для создания кровоостанавливающих материалов. После проведения хирургической обработки и при наличии обширных и глубоких инфицированных ран в качестве гемостатического средства в полость вводили гидрогель «Колегель-АКЛ»<sup>®</sup> с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой и лидокаином или салфетку «Колетекс-САФГ-Гем»<sup>®</sup> с фурагином. После этого рану закрывали повязкой с салфетками «Колегель-АДЛ»<sup>®</sup> с диоксидином и лидокаином или «Колетекс-СХГ»<sup>®</sup> с хлоргексидином (рис. 1).

В качестве примера создания и использования салфеток «Колетекс»<sup>®</sup> остановимся на одной из областей общей хирургии, а именно на лечении трофических язв различного происхождения. В данном случае, создавая лечебные текстильные материалы для местного подведения лекарственных средств к очагу поражения – трофической язве, выбор препаратов и текстильного материала проводили традиционно совместно с хирургами, учитывая прежде всего известные им причины возникновения язвенного процесса и место образования язвы.

По мнению некоторых исследователей, процессы, происходящие в зоне язвенного дефекта, связаны со снижением микроциркуляции, что приводит к нарушению перекисного окисления липидов в поврежденных тканях и антиоксидантной защиты организма, ухудшению иммунной защиты, возрастанию в ране микробной обсемененности и возникновению воспалительных процессов за счет детоксикации [14].

Очевидно, что для местного лечения трофических язв чаще всего не может быть использована какая-либо одна повязка (салфетка), содержащая одно лекарственное средство, а должен быть предложен набор перевязочных материалов с различными компонентами, каждый из которых будет выполнять на определенной

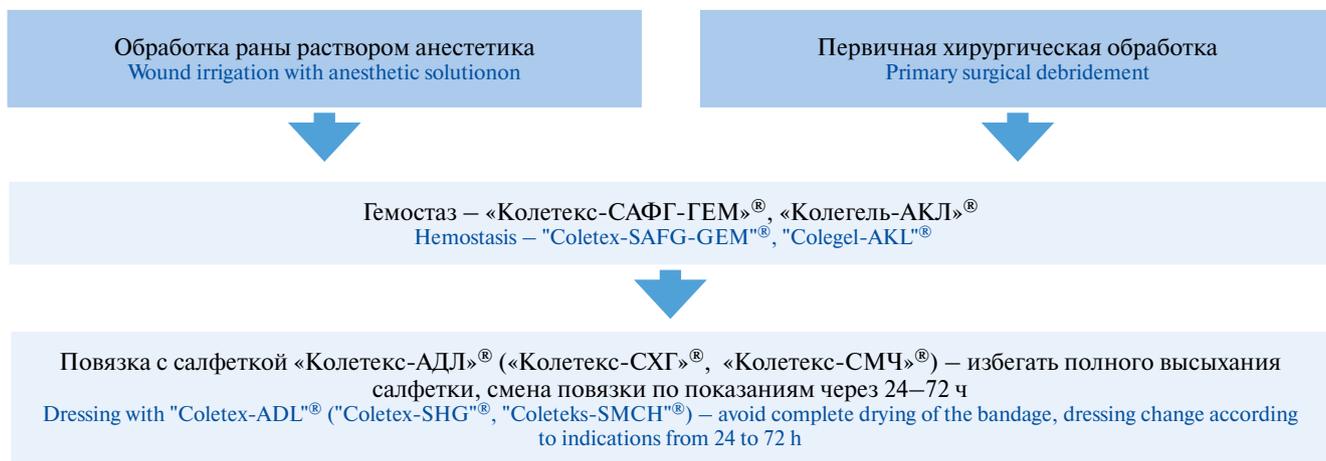


Рис. 1. Схема местного лечения обширных и глубоких инфицированных ран  
 Fig. 1. Algorithm for the local treatment of extensive and deep infected wounds

стадии свою задачу. Исходя из особенностей течения раневого процесса и в зависимости от его стадии в повязку вводили антиоксидант, иммуномодулятор или антисептик. Биополимер также подбирался с учетом этих требований.

В целях правильного выбора препарата антиоксиданта для местного применения необходимо было оценить его антиоксидантную активность (АОА) в ране, что требовало решения другой сложной задачи — моделирования раневой среды с точки зрения концентрации свободных радикалов. Используя метод хемилюминесценции, следили за кинетикой гибели радикалов в модели раны при введении лекарства, зная содержание радикалов в «здоровом» организме [15].

В качестве модельной реакции, имитирующей «рану» с точки зрения радикального процесса, может служить хемилюминесцентная модель (ХЛ-модель) низкотемпературного инициированного окисления кумола при  $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$  [15]. В этом случае стационарная концентрация перекисных радикалов обеспечивается стандартным инициатором — азо-бис-изобутиронитрилом (АИБН). При этом генерация радикалов в реакции соответствует генерации патогенных радикалов в «ране» как ответ на повреждение. В качестве растворителя использовали ацетонитрил и хлорбензол в соотношении 1 : 1. Ацетонитрил выполнял роль раневого экссудата и способствовал набуханию биополимера альгината натрия на образце лечебного текстильного материала и массопереносу ЛП в объем ХЛ-модели из салфетки «Колетекс»®. Массоперенос ЛП регулируется скоростью набухания текстильного материала и биополимера-альгината натрия, градиентом концентрации ЛП — внешней среды, растворимостью ЛП и скоростью его «уноса» во внешнюю среду (кровь, лимфу), что способствует сдвигу концентрационного равновесия ЛП между внешней средой (раной) и салфеткой и десорбции ЛП во внешнюю среду.

В табл. 1 приведены значения эффективной константы, характеризующей скорость взаимодействия изучаемых препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, с пероксильными (модельными) радикалами.

Константа скорости взаимодействия антиоксидантов с модельными радикалами  $K_7$  характеризует антиоксидантную активность вводимых в салфетку препаратов, что и послужило основой для выбора антиоксиданта мексидола для салфетки «Колетекс-Мекс»®, используемой при лечении трофических язв, в том числе у больных сахарным диабетом. Концентрация мексидола в салфетке определялась на основании

Таблица 1. Оценка антирадикальной (антиоксидантной) активности препаратов методом хемилюминесценции на модельной реакции инициированного окисления кумола (50,0 %) при  $t = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , инициатор — азо-бис-изобутиронитрил (АИБН) [15]

Table 1. The research of antiradical (antioxidant) activity of drugs on the model reaction of the cumene oxidation (50.0%) at  $t = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$  by applying chemiluminescence methodology, the initiator is azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) [15]

Лекарственный препарат Medicinal agent	$K_7 \cdot 10^{-4}, (\text{Ms})^{-1}$ $K_7 \cdot 10^{-4}, (\text{Ms})^{-1}$
Мексидол Mexidol	2,8
Дезоксирибонуклеат натрия Sodium deoxyribonucleate	1,3 – 1,5
Прополис Propolis	0,9 – 1,4
Эмоксипин Emoxypine	0,61
Пробукол Probucol	0,48

разрешенных фармацевтических доз и токсикологического изучения создаваемого материала [16]. Исходя из технологии изготовления лечебных салфеток, а именно введения субстанции препарата в биополимер — альгинат натрия и дальнейшего нанесения этой композиции на текстильный объемный материал, следовало оценить антиоксидантные свойства биополимера — носителя лекарства и его влияние на антиоксидантные свойства получаемого лечебного изделия.

Была разработана методика оценки АОА полимера по изменению выхода связывания кислорода в радиационно-инициированном окислении раствора этанола. Сравнительное исследование систем «железо», «железо — галловая кислота», «железо — альгинат натрия (АН)» показало ингибирование АН протекания цепных реакций перекисного окисления, обусловленное связыванием ионов железа в малоактивный комплекс. Эффект увеличивался с повышением концентрации полимера в системе. АН, таким образом, не является только носителем, «депо» для ЛП, а усиливает антиоксидантное действие лечебных композиций [17].

Изучение кинетической зависимости десорбции мексидола из салфетки во внешнюю среду показало, что АОА препарата сохраняется в течение 11 ч, после чего салфетку следует заменять [15].

Для того чтобы оценить воздействие рассматриваемого антиоксиданта при местном подведении во время лечения трофических язв, изучалось в динамике перекисное окисление липидов (ПОЛ) в биологических тканях пациентов, имеющих трофические язвы и получающих лечение салфетками «Колетекс-Мекс»® [18]. Были подвергнуты анализу результаты лечения 64 больных синдромом диабетической стопы в стадии гнойно-некротических изменений (длительно незаживающие раны, трофические язвы). Из них мужчин было 30 (46,8 %), женщин — 34 (53,2 %). Средний возраст больных составил 61,4 года. Длительность заболевания сахарным диабетом варьировала от 3 до 18 лет. У всех обследованных больных диагностирована микроангиопатия различной степени тяжести. Они были разделены на две группы: основную и группу сравнения. Основную группу составили 32 больных, в лечении которых местно применялись салфетки с мексидолом («Колетекс-Мекс»®) на фоне стандартных методов лечения (медикаментозной терапии, физиотерапии, хирургических вмешательств). В группу сравнения было включено 32 пациента, получавших только стандартное лечение. Всем больным проводилась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) в целях оценки капиллярного кровотока и его динамики в процессе лечения.

В ходе лечения определяли уровень малонового диальдегида (МДА) — маркера ПОЛ в кислой безводной среде (уксусной кислоте). Поскольку кроме МДА ряд низкомолекулярных соединений (сахара, некоторые аминокислоты) могут также образовывать окрашенные

комплексы с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), исследование веществ только неполярной природы позволяет существенно повысить специфичность анализа.

Перекисное окисление липидов протекает по схеме:  $RH + O_2 = ROOH$ .

Из экспериментального материала следует, что средний уровень МДА в момент завершения местного лечения (на 15-е сутки) составлял  $601,5 \pm 6,2$  нмоль/мл, что было на 10,0 % ниже по сравнению с уровнем МДА у больных группы сравнения, которые не получали местного лечения с применением салфеток «Колетекс-Мекс»®. Кроме того, в ране снизилось количество некротизированных тканей, ускорилось появление грануляций и краевой эпителизации; наблюдалось уменьшение отечности, гиперемии, воспалительных реакций в ране, становились менее выраженными болевые ощущения [18].

Фактором, ухудшающим состояние больного при возникновении трофических язв, является также снижение иммунитета. Для повышения местного иммунитета разработаны салфетки «Колетекс-ДНК»® с природным иммуномодулятором деринатом, получаемым из молок осетровых рыб. Этот препарат — форма дезоксирибонуклеата натрия (универсального метаболического регулятора). Проведенные исследования показали, что деринат, введенный в салфетку «Колетекс»®, сохраняет антиоксидантную активность [15]. Изучение изменения АОА этого препарата во время технологического цикла получения салфеток подтвердило его стабильность. А при сочетании системной терапии с местной (салфетки «Колетекс-ДНК»® с деринатом) усиливается микроциркуляция в зоне длительно незаживающих ран и трофических язв, сокращаются сроки очищения ран, появления грануляции и краевой эпителизации, полного заживления [19, 20].

К замедлению скорости регенераторных процессов также приводит инфицирование ран. В целях купирования воспаления было предложено по той же технологии вводить в салфетку препараты с антибактериальной активностью и антисептики: хлоргексидин, диоксидин, метронидазол и другие. Предлагаемая технология позволяет вводить в салфетку несколько препаратов, которые необходимы и для лечения ран, и для обезболивания. В частности, к диоксидину был дополнительно введен в состав анестетик лидокаин, позволивший добиться местного обезболивания, в том числе при перевязках.

При лечении ран различного генеза и профилактике развития гнойно-септических осложнений кроме системной антибактериальной, противовоспалительной и стимулирующей терапии основной задачей является выбор патогенетически обоснованных и эффективных схем местного лечения (табл. 2).

В соответствии с представленной методикой после хирургической обработки наиболее оптимальным является закрытие инфицированной раны салфеткой

Таблица 2. Показания к применению салфеток «Колетекс»® для лечения ран и раневой инфекции

Table 2. Indications for use “Coletex” LLC bandages for the treatment of wounds and wound infection

Фаза (стадия) течения раневого процесса Phase (stage) of the wound process	Особенности течения раневого процесса Features of the course of the wound process		
	наличие гнойного отделяемого и очагов некроза presence of purulent discharge and necrosis	инфицированные раны без гнойного отделяемого и очагов некроза infected wounds without purulent discharge and necrosis	после пластики ран (вторичные швы, аутодермопластика) after laceration repair (secondary sutures, autografting)
Воспаления Inflammation	«Колетекс-АДЛ»® с антисептиком диоксидином и местным анестетиком лидокаином (первые 3 сут.), «Колетекс-СХГ»® с хлоргексидином, «Колетекс-М»® с метронидазолом “Coletex-ADL”® with antiseptic dioxidine and local anesthetic lidocaine (first 3 days), “Coletex-SHG”® with chlorhexidine, “Coletex-M”® with metronidazole		«Колетекс-АДЛ»® с антисептиком диоксидином и местным анестетиком лидокаином (первые 3 сут.) “Coletex-ADL”® with antiseptic dioxidine and local anaesthetic lidocaine (first 3 days),
Пролиферации Proliferation	«Колетекс-МЕКС»® с антиоксидантом мексидолом, «Колетекс-СП»® с прополисом, «Колетекс-АДН»® с деринатом “Coletex-MEX”® with antioxidant mexidol, “Coletex-SP”® with propolis, “Coletex-ADN”® with derinat		«Колетекс-МЕКС»® с антиоксидантом мексидолом, «Колетекс-АГ-ГДМ»® с гидрокортизоном, гентамицином, димексидом и мексидолом “Coletex-MEX”® with antioxidant mexidol, “Coletex-AGGDM”® with hydrocortisone, gentamicin, dimexide and mexidol

«Колетекс-АДЛ»® с антисептиком диоксидином и местным анестетиком лидокаином. К важным преимуществам салфетки «Колетекс-АДЛ» следует отнести уменьшение болевых ощущений в области раны в течение 6–12 ч, которые характеризуются наибольшей болевой импульсацией после перенесенной операции (травмы) или перевязки. Кроме того, салфетка «Колетекс-АДЛ»® в течение 72 ч обеспечивает абсорбирующий и антибактериальный эффект, ее замена в этот период показана при полном пропитывании повязки экссудатом. При сохранении признаков гнойного воспаления, купировании болевого синдрома для обеспечения санации раневых поверхностей целесообразно местное применение перевязочных средств с антисептиками (например, «Колетекс-СХГ»® с хлоргексидином или «Колетекс-М»® с метронидазолом).

Во второй фазе раневого процесса для стимуляции роста грануляционной ткани наиболее рациональным оказывается использование салфеток, обладающих антиоксидантным и иммуномодулирующим действием («Колетекс-МЕКС»® с антиоксидантом мексидолом, «Колетекс-СП»® с прополисом, «Колетекс-АДН»® с деринатом). Отмечено, что их применение способствует формированию зрелой грануляционной ткани, краевой и островковой эпителизации. После аутодермопластики наложенные непосредственно на расщепленные аутотрансплантаты салфетки «Колетекс-МЕКС»® плотно прилегали к раневой поверхности, обеспечивая дополнительную фиксацию пересаженной кожи, препятствуя скоплению экссудата под ней. На 3-и сутки после операции отмечались признаки начала приживления аутокожи, рост эпителия в перфорационных участках трансплантатов.

В стадии эпителизации и реорганизации рубцовой ткани необходимо предотвратить реинфицирование раны, формирование грубых гипертрофических рубцов, что может быть достигнуто стимуляцией процессов эпителизации и подавлением пролиферативных процессов в соединительной ткани. С этой целью была разработана салфетка «Колетекс-АГГДМ»®, в состав медикаментозной композиции которой входят гентамицина сульфат, гидрокортизона ацетат, димексид и мексидол. Целесообразность использования низкомолекулярных антибиотиков и глюкокортикоидных гормонов при местной терапии рассматривалась в ряде работ Е. А. Егоровой и соавт.; в них было показано, что низкомолекулярные антибиотики обладают минимальной местной токсичностью, стимулируют процессы заживления открытых мягкотканых повреждений [11, 21]. Местное применение кортикостероидов в малых дозах (не превышающих 0,2 мг/кг) уменьшает риск развития реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на воздействие цитотоксинов, антигенов микробных тел и денатурированных белков.

Эффективность последовательного использования салфеток «Колетекс»® для лечения инфицированных ран по указанной в табл. 2 схеме оценена в группе из 40 человек (средний возраст 30,6 ± 1,7 лет). Из них 15 (37,5 %) женщин и 25 (62,5 %) мужчин. В 27 (67,5 %) наблюдениях раны были ушибленными или разможенными, в 13 (32,5 %) – после вскрытия абсцессов и флегмон. Локализовались на голених у 28 (70,0 %) человек, в 12 (30,0 %) случаях (с равной частотой) на бедрах и стопах. Площадь повреждений составляла от 65 до 425 см<sup>2</sup>. При первичном осмотре все раны были с признаками нагноения. В анализе крови больных

определялись лейкоцитоз (до  $10,8 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ ) с относительным увеличением количества палочкоядерных нейтрофилов ( $7,46 \pm 3,1 \%$ ) и ускорение СОЭ ( $33,9 \pm 13,1 \text{ мм/ч}$ ).

Бактериальная обсемененность отделяемого из ран достигала  $5,25 \pm 0,6 \times 10^6$  микробных тел на 1 мл экссудата. В 26 (65,0 %) случаях возбудителями гнойной инфекции были неспорообразующие факультативно-анаэробные микроорганизмы, представленные золотистым и эпидермальным стафилококками, которые в 22,5 % находились в ассоциации с другой микрофлорой. У 3 (7,5 %) пациентов получена кишечная палочка, в 2 (5,0 %) наблюдениях – протей (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Acinetobacter* spp. и *Klebsiella* spp. При цитогистологическом исследовании тканей, полученных в результате взятия биоптатов из нескольких участков ран, верифицированы некротические изменения и признаки микробного воспаления. В мазках-отпечатках определялось значительное количество нейтрофилов, бактерий и детрита. Проллиферативные процессы в тканях были подавлены.

Системное применение ЛП проводилось только при осложнении инвазивными формами раневой инфекции, при высоком риске возникновения гнойно-септических осложнений (в 12,5 % наблюдений).

В остальных случаях проводили только местное лечение ран с использованием салфеток «Колетекс»<sup>®</sup>, обладающих противовоспалительной, антибактериальной активностью, стимулирующих репаративные процессы.

В качестве антисептического средства в салфетках на текстильной основе «Колетекс»<sup>®</sup> и салфетках

гидрогелевых «Колегель»<sup>®</sup> кроме указанных выше антисептиков (хлоргексидина, фурагина, диоксида) возможно применение серебра в форме нитрата, инкорпорированного в гидрогелевый материал. В гидрогелях полисахаридов происходит превращение катионов  $\text{Ag}^+$  в атомы  $\text{Ag}^0$ , а затем в  $\text{NP}_s\text{Ag}$ . Таким образом, гидрогель альгината содержит  $\text{NP}_s\text{Ag}$ , обладающий не только бактерицидными, но и ранозаживляющими свойствами. В этом случае биополимер, в котором происходит биосинтез наночастиц металлов ( $\text{NP}_s\text{M}$ ), можно рассматривать как биореактор, и его структура будет влиять на кинетику синтеза, и одновременно он коллоидный стабилизатор, препятствующий агрегации частиц.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенной экспериментально-исследовательской работы были получены данные, открывающие перспективы местного клинического применения новой технологии стимуляции репаративной регенерации мягких тканей при обширных приобретенных дефектах. По нашему мнению, системное применение лекарственных препаратов может проводиться только при наличии девитализированных тканей, осложнении инвазивными, тяжелыми формами раневой инфекции и при высоком риске возникновения гнойно-септических осложнений. В остальных случаях достаточным является проведение местного лечения ран с использованием салфеток «Колетекс»<sup>®</sup> и гелей «Колегель»<sup>®</sup> на основе полисахарида альгината натрия, обладающих противовоспалительной, антибактериальной активностью и стимулирующих репаративные процессы.

**Конфликт интересов.** Коровина Мария Анатольевна, д.т.н., заместитель генерального директора ООО «Колетекс»; Олтаржевская Наталия Дмитриевна, д.т.н., профессор, генеральный директор ООО «Колетекс»; Кричевский Герман Евсеевич, д.т.н., профессор, научный консультант ООО «Колетекс».

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Колетекс».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Большаков И. Н., Сапожников А. Н., Еремеев А. В. и др. Биодegradируемые раневые покрытия на основе полисахаридных полимеров (экспериментальное исследование) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2011. Т. 2, № 37. С. 53–65 [Bolshakov I. N., Sapozhnikov A. N., Eremeev A. V., et al. Biodegradable wound coatings based on polysaccharide polymers (experimental study) = Bolshakov I. N., Sapozhnikov A. N., Yermeyev A. V. i dr. Biodegradiruyemye ranevyye pokrytiya na osnove polysaharidnykh polimerov (eksperimental'noye issledovaniye) // Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii. 2011. T. 2, № 37. S. 53–65 (In Russ)].

2. Карякина Е. В., Gladkova E. B., Babushkina I. V. и др. Репаративная регенерация мягких

тканей крыс при действии ранозаживляющего композита // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. 2013. Т. 99, № 6. С. 737–744 [Karyakina E. V., Gladkova E. V., Babushkina I. V., et al. Reparative regeneration of the soft tissues of rats under the action of a wound-healing composite = Karyakina Ye. V., Gladkova Ye. V., Babushkina I. V. i dr. Reparativnaya regeneratsiya myagkikh tkaney krys pri deystvii ranozazhivlyayushchego kompozita // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova. 2013. T. 99, № 6. S. 737–744 (In Russ)].

3. Хлыстова Т. С., Колаева А. В., Валуева М. И., Гусев И. В. Природные полимеры для создания раневых покрытий // Сырье и упаковка. 2014. Т. 153, № 1. С. 30–31 [Khlystova T. S., Kolaeva

A. V., Valueva M. I., Gusev I. V. Natural polymers for creating wound coverings = Khlystova T. S., Kolaeva A. V., Valuyeva M. I., Gusev I. V. Prirodnyye polimery dlya sozdaniya ranevykh pokrytiy // Syr'ye i upakovka. 2014. T. 153, № 1. S. 30–31 (In Russ)].

4. Олтаржевская Н. Д., Кричевский Г. Е., Коровина М. А., Гусев И. В. Биополимеры в медицине. Успехи, проблемы, будущее // Биофармацевтический журнал. 2017. Т. 9, № 2. С. 3–25 [Oltarzhenskaya N. D., Krichevsky G. E., Korovina M. A., Gusev I. V. Biopolymers in medicine. Successes, problems, future = Oltarzhenskaya N. D., Krichevskiy G. Ye., Korovina M. A., Gusev I. V. Biopolimery v meditsine. Uspekhi, problemy, budushcheye // Biofarmatsevticheskiy zhurnal. 2017. T. 9, № 2. S. 3–25 (In Russ)].

5. Дроздова М. Г., Волякова Т. С., Демина Т. С. и др. Макропористые биодеградируемые матрицы на основе хитозана и гиалуроновой кислоты для тканевой инженерии // Известия Уфимского научного центра РАН. 2016. № 3 (1). С. 33–35 [Drozdova M. G., Vodyakova T. S., Demina T. S., et al. Macroporous biodegradable matrices based on chitosan and hyaluronic acid for tissue engineering = Drozdova M. G., Vodyakova T. S., Demina T. S. i dr. Makroporistyye biodegradiruyemye matritsy na osnove khitozana i gyaluronovoy kisloty dlya tkanevoy inzhenerii // Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN. 2016. № 3 (1). S. 33–35 (In Russ).].
6. Грибкова В. А. Разработка технологии получения профилактических и лечебных текстильных материалов для косметологии и дерматологии : Дисс. ... канд. тех. наук. М., 2005 [Gribkova V. A. Development of technology for producing prophylactic and therapeutic textile materials for cosmetology and dermatology = Gribkova V. A. Razrabotka tekhnologii polucheniya profilakticheskikh i lechebnykh tekstil'nykh materialov dlya kosmetologii i dermatologii : Diss. ... kand. tekhn. nauk. M., 2005 (In Russ).].
7. Hunt N. C., Grover L. M. Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine // Biotechnol. Let. 2010. Vol. 32. P. 733–742.
8. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине / В. Н. Хабаров, П. Я. Бойков, М. А. Селянин. М.: Практическая медицина, 2012. 224 с. [Hyaluronic acid: production, properties, application in biology and medicine = Gyaluronovaya kislota: polucheniye, svoystva, primeneniye v biologii i meditsine / V. N. Khabarov, P. Ya. Boykov, M. A. Selyanin. M.: Prakticheskaya meditsina, 2012. 224 s. (In Russ).].
9. Рахматулин Р. Р. Биопластический материал на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса для восстановительной и реконструктивной хирургии : Дисс. ... докт. биол. наук. М., 2014 [Rakhmatulin R. R. Bioplastic material based on hyaluronic acid hydrocolloid and peptide complex for reconstructive and reconstructive surgery = Rakhmatulin R. R. Bioplasticheskiy material na osnove gidrokolloida gyaluronovoy kisloty i peptidnogo kompleksa dlya vosstanovitel'noy i rekonstruktivnoy khirurgii : Diss. ... dokt. biol. nauk. M., 2014 (In Russ).].
10. Олтаржевская Н. Д., Швец В. И., Коровина М. А. и др. Выбор состава биополимерной лечебной депо-композиции для использования в различных областях медицины // Биотехнология. 2016. Т. 32., № 1. С. 43–52 [Oltarzhvskaya N. D., Shvets V. I., Korovina M. A., et al. The choice of the composition of the biopolymer therapeutic depot composition for use in various fields of medicine = Oltarzhvskaya N. D., Shvets V. I., Korovina M. A. i dr. Vybór sostava biopolimernoy lechebnoy depo-kompozitsii dlya ispol'zovaniya v razlichnykh oblastyakh meditsiny // Biotekhnologiya. 2016. T. 32., № 1. S. 43–52 (In Russ).].
11. Егорова Е. А. Разработка комплексной терапии ран конечностей различного генеза с применением поликомпозиционных перевязочных средств на текстильно-биополимерной основе : Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005 / Yegorova E. A. Development of complex therapy for wounds of extremities of various genesis with the use of polycomposition dressing materials on textile-biopolymer basis = Yegorova Ye. A. Razrabotka kompleksnoy terapii ran konechnostey razlichnogo geneza s primeneniyyem polikompozitsionnykh perev'yazochnykh sredstv na tekstil'no-biopolimernoy osnove : Diss. ... dokt. med. nauk. M., 2005 (In Russ).].
12. Брискин Б. С. Зайратьянц О. В., Лебедев В. В. и др. Применение биопластического материала Коллост® для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами диабетической стопы : Учебное пособие для врачей. М., 2014 / Briskin B. S. Zaratyants O. V., Lebedev V. V., et al. The use of bioplastic material KollostR for the treatment of wound defects in patients with complicated forms of diabetic foot = Briskin B. S. Zayrat'yants O. V., Lebedev V. V. i dr. Primeneniye bioplasticheskogo materiala Kollost® dlya lecheniya ranevykh defektov u patsiyentov s oslozhnennymi formami diabeticheskoy stopy : Uchebnoye posobiye dlya vrachey. M., 2014 (In Russ).].
13. Усов А. И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения // Успехи химии. 1999. Т. 68, № 11. С. 1051–1061 [Usov, A. I. Alginic acids and alginates: methods of analysis, composition and determination of the structure = Usov A. I. Al'ginovyye kisloty i al'ginaty: metody analiza, opredeleniya sostava i ustanovleniya stroeniya // Uspekhi khimii. 1999. T. 68, № 11. S. 1051–1061 (In Russ).].
14. Биохимия патологических процессов : Пособие для студентов лечебного факультета и медико-диагностического факультета / В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, Н. Э. Петушок; под ред. проф. В. В. Лелевича. Гродно: ГрГМУ, 2016. 136 с. [Biochemistry of pathological processes: a manual for students of the medical faculty and medical diagnostic faculty / V. V. Lelevich, V. M. Sheybak, N. E. Petushok; ed. by Prof. V. V. Lelevich = Biokhimiya patologicheskikh protsessov : Posobiye dlya studentov lechebnogo fakul'teta i mediko-diagnosticheskogo fakul'teta / V. V. Lelevich, V. M. Sheybak, N. E. Petushok; pod red. prof. V. V. Lelevicha. Grodno: GrGMU, 2016. 136 s. (In Russ).].
15. Коровина М. А. Разработка технологии получения лечебных текстильных материалов для хирургии и онкологии : Дисс. ... канд. тех. наук. М., 2000 / Korovina M. A. Development of technology for obtaining therapeutic textile materials for surgery and oncology = Korovina M. A. Razrabotka tekhnologii polucheniya lechebnykh tekstil'nykh materialov dlya khirurgii i onkologii : Diss. ... kand. tekhn. nauk. M., 2000 (In Russ).].
16. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна, 2017 [Mashkovskiy MD Medicines = Mashkovskiy M. D. Lekarstvennyye sredstva. 16-ye izd. M.: Novaya volna, 2017 (In Russ).].
17. Федорова А. В., Саталина А. В., Фенин А. А. и др. Деструкция лекарственных веществ при радиационной стерилизации // Журнал Бутлеровские сообщения. 2014. Т.38, № 4. С. 134–139 [Fedorova A. V., Satalina A. V., Fenin A. A. et al. Destruction of medicinal substances during radiation sterilization = Fedorova A. V., Satalina A. V., Fenin A. A. i dr. Destruktsiya lekarstvennykh veshchestv pri radiatsionnoy sterilizatsii // Zhurnal Butlerovskiyee soobshcheniya. 2014. T.38, № 4. S. 134–139 (In Russ).].
18. Левшова Н. В. Разработка технологии получения лечебных текстильных материалов для лечения трофических язв : Дисс. ... канд. тех. наук. М., 2002 [Levshova N. V. Development of technology for obtaining therapeutic textile materials for the treatment of trophic ulcers = Levshova N. V. Razrabotka tekhnologii polucheniya lechebnykh tekstil'nykh materialov dlya lecheniya troficheskikh yavz : Diss. ... kand. tekhn. nauk. M., 2002 (In Russ).].
19. Тугаринов А. И., Левшова Н. В., Синьков А. А. Применение салфеток «Колетекс» с дезоксирибонуклеатом натрия для комплексного лечения трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью // Тез. IV Международной конференции «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». М., 2001. С. 113 [Tugarinov A. I., Levshova N. V., Sinkov A. A. Use of Koleteks wipes with sodium deoxyribonucleate for the complex treatment of trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency = Tugarinov A. I., Levshova N. V., Sinkov A. A. Primeneniye sal'fetok «Koleteks» s dezoksiribonukleatom natriya dlya kompleksnogo lecheniya troficheskikh yavz u bol'nykh s khronicheskoy vnoznoy nedostatocnost'yu // Tez. IV Mezhdunarodnoy konferentsii «Sovremennyye podkhody k razrabotke i klinicheskomu primeneniyyu effektivnykh perev'yazochnykh sredstv, shovnykh materialov i polimernykh implantatov». M., 2001. S. 113 (In Russ).].
20. Синьков А. А. Метаболические регуляторы в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей венозного генеза : Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001 [Sinkov A. A. Metabolic regulators in the complex treatment of trophic ulcers of the lower extremities of venous genesis = Sinkov A. A. Metabolicheskiye regulatory v kompleksnom lechenii troficheskikh yavz nizhnikh konechnostey vnoznoy geneza : Diss. ... kand. med. nauk. M., 2001 (In Russ).].
21. Егорова Е. А., Олтаржевская Н. Д., Моисеева А. А. Применение поликомпозиционных перевязочных средств пролонгированного действия для лечения огнестрельных ран конечностей // Медицинский вестник МВД. 2004. № 4 (11). С. 21–25 [Yegorova E. A., Oltarzhvskaya N. D., Moiseeva A. A. The use of polycomposite dressings of prolonged action for the treatment of gunshot wounds of the extremities = Yegorova Ye. A., Oltarzhvskaya N. D., Moiseyeva A. A. Primeneniye polikompozitsionnykh perev'yazochnykh sredstv prolongirovannogo deystviya dlya lecheniya ognestrel'nykh ran konechnostey // Meditsinskiy vestnik MVD. 2004. № 4 (11). S. 21–25 (In Russ).].