

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(33)

2025 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 26.03.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 8,33.
Зак. 50.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор,

председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,
профессор), К.Н. Буздалькин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),
И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв.
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор),
А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),
В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин
(к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома
(д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец
(к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н.,
академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко
(д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор,
Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.А. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала

тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97

<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 1(33)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**Reviews and problem articles****Е.Л. Боровиков, А.М. Дзядзько****E.L. Borovikov, A.M. Dzyadzko**

Особенности анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения пациентов при адrenaлэктомиах по поводу феохромоцитомы (обзор литературы)

The features of anesthetic management and perioperative care of patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma (literature review)

5

О.Г. Жариков, А.А. Литвин, А.В. Жарикова**O.G. Zharikov, A.A. Litvin, A.V. Zharikova**

Реалии и перспективы развития искусственного интеллекта в медицине

Realities and prospects of development an artificial intelligence in medicine

15

О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko**

Лечение и профилактика дисфункции тазового дна (обзор литературы)

Prevention and treatment of pelvic floor dysfunction (literature review)

22

М.В. Линков, Ж.М. Козич, Н.Н. Усова**M.V. Linkou, Zh.M. Kozich, N.N. Usova**

Парапротеинемические полиневропатии у пациентов с плазмноклеточными новообразованиями

Paraproteinemic polyneuropathies in patients with plasma cell neoplasms

29

О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, Е.Л. Гасич**O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, E.L. Gasich**

Факторы и причины развития рака шейки матки (обзор литературы)

Factors and causes of cervical cancer (literature review)

38

Медико-биологические проблемы**Medical-biological problems****К.Н. Буздалькин, Е.К. Нилова****K.N. Buzdalkin, E.K. Nilova**

Оценка объёмной активности приземного слоя атмосферы *in situ*

In situ estimation of the air volumetric activity

47

И.В. Веялкин, В.А. Рожко, С.Н. Никоневич, О.И. Зубец, В.Б. Масыкин, В.Н. Бортоновский**I.V. Veyalkin, V.A. Rozhko, S.N. Nikonovich, O.I. Zubets, V.B. Masyakin, V.N. Bortnovsky**

Анализ динамик заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь до и после катастрофы на ЧАЭС

Analysis of the dynamics of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Belarus before and after the Chernobyl disaster

55

М.А. Корнеева, И.А. Семёник, А.О. Чеботарь, С.Н. Рябцева, С.А. Гузов**M.A. Korneeva, I.A. Siamionik, A.O. Chabatar, S.N. Rjabtseva, S.A. Guzov**

Характер воспалительной реакции в лёгочной паренхиме пациентов с разным клиническим течением COVID-19

Character of inflammatory response in pulmonary parenchyma of patients with different clinical courses of COVID-19

66

С.П. Новицкая, Е.А. Щурова, Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев
Содержание провоспалительных цитокинов в ткани тимуса мышей в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 73

В.И. Сильвистрович, А.А. Лычиков, Ю.И. Ярец
Доклинический этап испытания новых раневых покрытий в эксперименте на животных: динамика раневого заживления и уровни факторов роста 79

Клиническая медицина

К.В. Левченко, В.М. Мицура
Прогнозирование летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *Klebsiella pneumoniae* 89

Н.В. Матиевская, П.И. Абянова, Ю.П. Красько
Гастроинтестинальные проявления и детекция РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке у детей с инфекцией COVID-19 95

Обмен опытом

А.В. Доманцевич, В.А. Доманцевич, С.В. Шиманец
Случай двустороннего нетравматического заднего переломовывиха головок плечевых костей 101

S.P. Navitskaya, E.A. Shchurova, N.V. Chueshova, V.M. Schemelev

Content of pro-inflammatory cytokines in mice thymus tissue under conditions of chronic exposure to low-intensity electromagnetic field

V.I. Silvistrovich, A.A. Lyzikov, Yu.I. Yarets

Preclinical stage of testing new wound dressings in an animal experiment: dynamics of wound healing and the levels of growth factors

Clinical medicine

K.V. Levchenko, V.M. Mitsura
Prediction of fatal outcome in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

N.V. Mاتيyeuskaya, P.I. Abianova, Y.P. Krasko
Gastrointestinal manifestations and detection of SARS-CoV-2 rna in rectal swab in children with COVID-19

Experience exchange

A.V. Domantsevich, V.A. Domantsevich, S.V. Shimanets
Case of bilateral non-traumatic posterior fracture-dislocation of humeral heads

ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ: ДИНАМИКА РАНЕВОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ И УРОВНИ ФАКТОРОВ РОСТА

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

²Bradford teaching hospital NHS Foundation Trust, Bradford, Great Britain;

³ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Лечение пациентов с трофическими нарушениями на фоне сахарного диабета является важной медико-социальной проблемой, поскольку декомпенсация и прогрессирование заболевания и его осложнений зачастую приводят к инвалидизации пациентов. Наличие длительно незаживающих трофических язв требует ежедневных, нередко болезненных перевязок, что значительно снижает качество жизни пациентов. Поэтому разработка комбинированных гидрогелевых покрытий пролонгированного действия позволит решить одну из важнейших проблем современной хирургии.

В статье представлены результаты биохимического анализа крови лабораторных крыс с определением уровня фактора роста фибробластов-2 и эндотелина-1 в динамике на фоне применения разработанных гидрогелевых раневых покрытий пролонгированного действия. В соответствии с полученными данными определён оптимальный состав раневого покрытия для лечения трофических язв на фоне ишемии при сахарном диабете.

Ключевые слова: раневые покрытия, раневое заживление, эндотелин-1, фактор роста фибробластов, сахарный диабет, трофическая язва

Введение

Процесс заживления ран является динамическим, сложным и регулируется множеством клеточных и гуморальных факторов, среди которых важное значение играют факторы роста [1, 2]. Наиболее значимым в процессе заживления ран является фактор роста фибробластов-2 (ФРФ-2), или основной фактор роста [3, 4]. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток, ФРФ-2 стимулирует клеточную дифференцировку и деление клеток эндотелия, кератиноцитов, что способствует росту грануляционной ткани и процессу эпителизации [5]. В норме основной фактор роста фибробластов синтезируется паравазально в небольшом количестве. Однако, при повреждении кожных покровов клетки эндотелия и фибробласты начинают активный синтез ФРФ-2 [6, 7]. Так, по данным некоторых авторов, концентрация ФРФ-2 значительно возрастает уже через 30 минут после

травмы, а максимальный уровень отмечается через одни — трое суток [8, 9]. В экспериментах на животных исследователями доказано, что применение ФРФ-2 уже на седьмые сутки стимулирует формирование грануляционной ткани, неоангиогенез и миграцию кератиноцитов, а также снижает риск отторжения кожных трансплантатов из-за улучшения кровоснабжения [10, 11].

Известно, что потенцирование активности ФРФ-2 происходит, в частности, плазменным эндотелином-1 (ЭТ-1), синтез которого активируется под влиянием оксидантного стресса, ишемии, гипоксии [12]. ЭТ-1 является белком эндотелиального происхождения с выраженным митогенным, провоспалительным и профибриногенным действием, что играет одну из ключевых ролей в ремоделировании тканей. По данным литературы, полупериод жизни ЭТ-1 составляет 4–20 минут, однако в патологических условиях увеличение содержания ЭТ-1 сохраняется до 60 суток [13].

Наибольшая часть данной работы посвящена рассмотрению ЭТ-1 в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Однако, учитывая, что важнейшей составляющей раневого заживления является процесс созревания грануляционной ткани, состоящей, главным образом, из сосудов, ЭТ-1 может явиться перспективным лабораторным тестом оценки её состояния.

Значительные изменения в принципах лечения ран стали возможны с развитием технологий обработки полимеров естественного и искусственного происхождения [15]. Синтетические полимеры, такие как полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полигликолид и др., обладают преимуществами за счёт возможности их модификации благодаря включению биологически активных веществ или лекарственных средств, непосредственно влияющих на течение раневого процесса. Раневое покрытие создаёт в ране оптимальные условия для течения раневого процесса в виде влажной среды, поддерживая жизнеспособность кератиноцитов и фибробластов кожи, миграцию иммунокомпетентных клеток, усиливая местные механизмы защиты [16, 17]. Учитывая зависимость скорости заживления раны от скорости сменяемости фаз раневого процесса, подбор наиболее эффективных средств, включаемых в состав раневого покрытия, должен осуществляться с учётом его влияния на разные стадии репарации.

Неблагоприятное воздействие на процесс заживления раны оказывают имеющиеся у пациента метаболические расстройства, в особенности — сахарный диабет. Отрицательное воздействие гипергликемии на заживление ран основано на эффекте конечных продуктов гликирования, которые индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -6, -8, фактора некроза опухоли), активных форм кислорода и нарушают синтез факторов роста фибробластами [18]. Дефицит в ране факторов роста, который развивается на фоне сахарного диабета, приводит к нарушению всех фаз раневого заживления [19].

Цель работы: оценить динамику заживления раны и уровень ФРФ-2 и ЭТ-1 в крови лабораторных крыс при использовании в условиях моделирования сахарного диабета различных вариантов разработанных композитных раневых покрытий пролонгированного действия.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на базе НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет» на 240 белых крысах-самцах линии Wistar, массой 250–370 г. Животных содержали в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. Эксперимент проведён с соблюдением принципов гуманности Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Моделирование сахарного диабета выполняли с применением аллоксана гидрата в дозировке 320 мг/кг, разделённой на три введения: в первые, седьмые и четырнадцатые сутки. Измерение уровня глюкозы крови проводили портативным глюкометром «Сателлит». Ишемию конечности моделировали путём лигирования бедренной артерии. Эффективность модели оценивали путём определения цвета и температуры лапы животного.

Трофическую язву задней лапы крысы моделировали подкожным введением 0,6 мл 10%-го хлорида кальция по наружной поверхности голени. На месте введения формировался некротический струп, отторжение которого наблюдалось в среднем на пятые сутки с формированием обширного язвенного дефекта (рисунок 1).

После отторжения струпа раневая поверхность обрабатывалась раствором хлоргексидина. Далее лечение ран проводили с помощью разработанных покрытий на основе поливинилового спирта (ПВС). Изготовление образцов раневых покрытий выполнялось на базе Института механики металлополимерных систем им. В.А. Белого (г. Гомель). Использовались следующие составы раневых покрытий:



Рисунок 1 — Моделированная рана на бедре у крысы. Сформированная грануляционная ткань

№1 — ПВС + феррит бария + хитозан + пектин + L-аспарагиновая кислота;

№2 — ПВС + феррит бария + хитозан + пектин + L-аспарагиновая кислота + гентамицин;

№3 — ПВС + феррит бария + хитозан + пектин + L-аспарагиновая кислота + гентамицин + метилурацил.

Для оценки эффективности применяемых покрытий животных путём рандомизации разделили на четыре группы (по 60 особей в каждой). Первую группу составили животные, у которых использовались покрытия с составом №1, вторую — с составом №2, третью — с составом №3, в четвертой группе контролировали самостоятельное заживление раны, без использования покрытий.

После наложения покрытий, соответствующих ране по форме и размеру, рана закрывалась стерильной марлевой салфеткой и фиксировалась одиночными узловыми швами к коже (рисунок 2).

С целью профилактики снятия повязки животным надевались ограничительные воротники. Смена повязок во всех группах



Рисунок 2 — Нанесение раневого покрытия (А) и фиксация его повязкой (Б)

проводилась на третьи сутки и далее — через день. При смене повязки проводили клиническую оценку раны с контролем размера раны, характера и количества раневого отделяемого, формирования грануляционной ткани, признаков эпителизации.

В крови животных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ФРФ-2 и ЭТ-1 с использованием наборов реагентов «Rat FGF2 Basic fibroblast growth factor ELISA Kit» (диапазон обнаружения — 15,625–1000 пг/мл, чувствительность — 9,375 пг/мл) и «Rat ET-1 Endothelin-1 ELISA Kit» (диапазон обнаружения — 1,25–80 пг/мл, чувствительность — 0,625 пг/мл) соответственно (производитель — Fine Biotech, Китай). Для детекции результатов иммуноферментного анализа применяли микропланшетный фотометр Sunrise Tecan (Австрия). Первые образцы крови для лабораторных исследований получали из полости сердца в количестве 1 мл после отторжения некротического струпа и формирования трофической язвы. Для динамической оценки уровней ФРФ-2 и ЭТ-1 на 3-и, 7-е и 14-е сутки по 20 животных из каждой группы выводили из эксперимента. Это было обусловлено необходимостью получения не только проб крови, но и образцов грануляционной ткани для последующего морфологического исследования (в настоящей публикации результаты гистологического исследования не приводятся), что делало невозможным дальнейшее участие животных в эксперименте.

Для оценки заживления раны в динамике измеряли площадь раны: контур язвы переносили на миллиметровую бумагу с последующим ручным подсчётом. Скорость заживления язвы оценивали по представленной ниже формуле [20].

Скорость заживления язвы (V , %/сут):

$$V_{\text{заж}} = \frac{(S_0 - S_n) * 100\%}{S_0 * N},$$

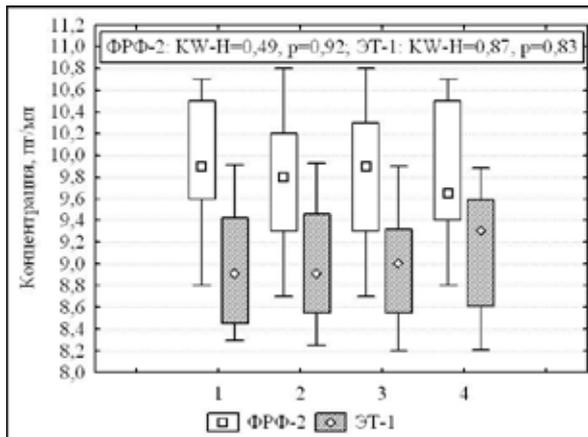
где S_0 — исходная площадь раны; S_n — площадь раны на n -е сутки; N — сутки эксперимента.

Результаты исследования представляли в виде медианы, нижний и верхний квартили: Me (25%; 75%). Анализ различий по количественным показателям во взаимосвязанных выборках проводили с использованием W -критерия Вилкоксона. Определение различий по количественным показателям в нескольких независимых группах проводили с использованием H -критерия Краскела — Уоллиса. Для последующих попарных сравнений использовали критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёты и графические построения выполняли с помощью программного пакета «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., США, номер лицензионной версии GS-35F-589).

Результаты исследования

Перед началом лечения трофической язвы уровни ФРФ-2 и ЭТ-1 в крови животных исследуемых групп не различались (тест Краскела — Уоллиса; $H=0,49$; $p=0,92$; $H=0,87$; $p=0,83$ для ФРФ-2 и ЭТ-1 соответственно) (рисунок 3) и в среднем составляли 9,80 (9,35; 10,40) пг/мл для ФРФ-2 и 9,03 (8,55; 9,43) пг/мл для ЭТ-1.

Во всех случаях в динамике заживления ран регистрировалось значимое увеличение концентрации ФРФ-2 (тест Вилкоксона; $p < 0,01$). При этом максимальных значений уровень ФРФ-2 достигал в третьей группе на всех сроках эксперимента (тест Краскела — Уоллиса; $H=33,86$; $H=35,77$; $H=35,46$; $p < 0,001$ для уровня ФРФ-2 на 3-и, 7-е, 14-е сутки). Так, концентрация ФРФ-2 в сыворотке животных третьей группы значимо увеличивалась с 23,19 (22,68; 23,69) пг/мл на 3-и сутки до 26,07 (25,07; 30,75) пг/мл на 7-е сутки и до 28,96 (27,34; 24,12) пг/мл на 14-е сутки эксперимента (тест Вилкоксона; $Z=2,7$; $Z=2,8$; $p=0,005$). Минимальные значения ФРФ-2 в динамике регистрировались в контрольной группе, где отмечали незначительный рост



1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение Н-критерия по тесту Краскела — Уоллиса, ФРФ — фактор роста фибробластов

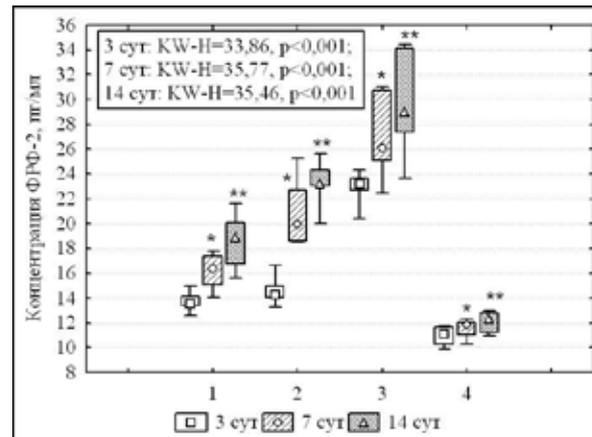
Рисунок 3 — Уровень фактора роста фибробластов-2 и эндотелина-1 в крови животных перед началом лечения

показателя (тест Вилкоксона; $p < 0,01$): на 3-и сутки уровень ФРФ-2 составлял 11,14 (10,31; 11,64) пг/мл, на 7-е и 14-е сутки — 11,85 (11,02; 12,08) пг/мл и 12,32 (11,23; 12,82) пг/мл соответственно (рисунок 4).

В контрольной группе также отмечались минимальные значения ЭТ-1, которые сохранялись на уровне первоначальных значений только на 3-и сутки заживления раны. Затем показатели уменьшались (тест Вилкоксона; $Z=2,2$; $p=0,02$) и к 14 суткам достигали 6,99 (6,39; 7,6) пг/мл, что было значимо ниже первоначальных значений (тест Вилкоксона; $Z=2,8$; $p=0,005$).

В ходе сравнения методом Краскела — Уоллиса обнаружены статистически значимые различия в уровнях ЭТ-1 в динамике лечения ($N=12,38$; $N=22,07$; $N=26,81$; $p=0,006$; $p < 0,001$ для уровня ЭТ-1 на 3-и, 7-е и 14-е сутки соответственно). В контрольной группе значения ЭТ-1 были значимо ниже, чем в первой ($p < 0,05$), второй ($p < 0,01$) и третьей группах ($p < 0,05$) на всех сроках исследования (тест Манна — Уитни с поправкой Бонферрони) (рисунок 5).

При лечении ран с использованием покрытий с составами №2 и №3 уровень ЭТ-1 прогрессивно увеличивался на 3-и и 7-е сутки исследования (тест Вилкоксона; $p < 0,01$), повышенные значения ЭТ-1

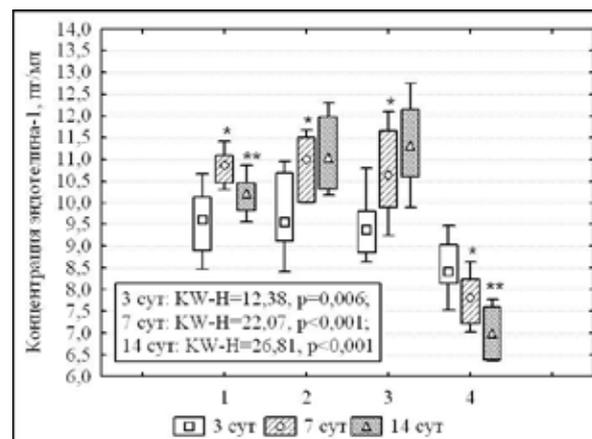


1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение Н-критерия по тесту Краскела — Уоллиса; *, ** — отмечены значимые различия в динамике значений ФРФ-2 относительно 3-х и 7-х суток соответственно

Рисунок 4 — Уровень фактора роста фибробластов-2 в крови животных в динамике лечения

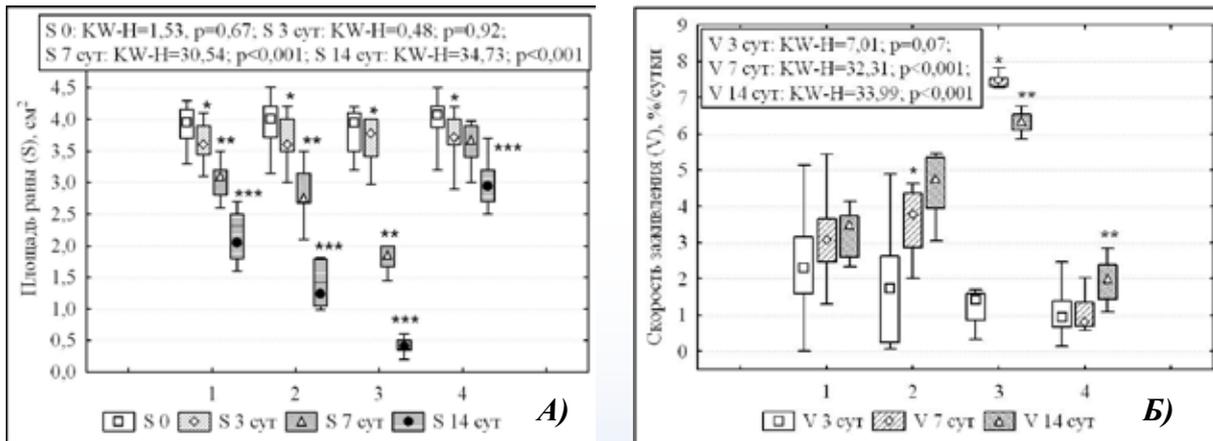
сохранялись на 14-е сутки, составляя 11,02 (10,32; 11,98) пг/мл и 11,30 (10,58; 12,16) пг/мл для второй и третьей групп соответственно. В первой группе на 14-е сутки, наоборот, ЭТ-1 значимо снижился до 9,56 (9,81; 10,46) пг/мл.

Максимальные значения ФРФ-2 и ЭТ-1 в третьей группе сочетались с наиболее



1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение Н-критерия по тесту Краскела — Уоллиса; *, ** — отмечены значимые различия в динамике значений эндотелина-1 относительно 3-х и 7-х суток соответственно

Рисунок 5 — Уровень эндотелина-1 в крови животных в динамике лечения



1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение H-критерия по тесту Краскела — Уоллиса; А: *, **, *** — отмечены значимые различия в динамике значений площади раны относительно первоначальных значений 3-х и 7-х суток соответственно; Б: *, ** — отмечены значимые различия в динамике скорости заживления раны относительно 3-х и 7-х суток соответственно

Рисунок 6 — Площадь раны и скорость её заживления в динамике лечения

высокой скоростью заживления раны и сокращением её площади (рисунок 6 А и Б).

При использовании покрытий, содержащих метилурацил и гентамицин, максимальная скорость заживления регистрировалась на 7-е сутки (тест Краскела — Уоллиса; $H=32,31$; $p<0,001$) и составляла 7,47 (7,32; 7,53) %/сутки. К 14-м суткам скорость заживления раны снижалась — к этому времени раны практически полностью заживали: $S=0,41$ (0,35; 0,5) cm^2 . В первой и второй группах наблюдалось менее активное заживление ран: через 14 дней площадь ран была значимо выше таковой в третьей группе (тест Манна — Уитни с поправкой Бонферрони $p<0,01$). В контрольной группе, в которой не использовались испытуемые раневые покрытия, регистрировалась наиболее низкая скорость заживления, в связи с чем на 14-е сутки раны полностью не заживали, площадь их составляла 2,9 (2,5; 3,7) cm^2 (рисунок 6).

Проведён анализ взаимосвязи между динамикой площадей ран, скоростью их заживления и концентрациями ФРФ-2 и ЭТ-1 в группах (таблица 1).

Сохранение высоких значений ФРФ-2 в период наиболее активного протекания пролиферативных явлений в ране (с 7-х по 14-е сутки), способствовало снижению скорости заживления ран V на 14-е сутки эксперимента, когда происходила их практически

полная эпителизация. Это проявлялось отрицательной корреляцией только в группе 3, в которой в составе раневого покрытия применялись метилурацил и гентамицин.

Необходимо отметить, что корреляции ФРФ-2 и ЭТ-1 с клиническими показателями раны в аналогичные временные сроки (14-е сутки) носили обратный характер, что можно объяснить регуляцией различных патофизиологических процессов при раневом заживлении. При этом в 4-й контрольной группе корреляции между ФРФ-2 и V раны проявлялись только на 7-е сутки эксперимента и носили положительный характер по причине наличия раневого дефекта. В остальные сроки корреляции между факторами роста и клиническими показателями заживления отсутствовали. В группах 2 и 3 корреляции варьировали и не имели определённой закономерности (таблица 1).

Обсуждение

В настоящее время остро стоит проблема поиска новых эффективных средств лечения ран. Возможным решением данной проблемы является использование синтетических раневых покрытий с адресной доставкой различных биологически активных веществ, обладающих антисептическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Имобилизация активного препарата на носителе

Таблица 1 — Матрица корреляций между концентрациями факторов роста и клиническими характеристиками раны в динамике заживления

Фактор динамика	S 3-и сутки				S 7-е сутки				S 14 суток			
	Группа											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ФРФ-2 3-и сутки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ФРФ-2 7-е сутки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,8	–
ФРФ-2 14-е сутки	-0,7	0,8	–	–	–	–	–	–	-0,8	-0,8	0,7	–
ЭТ-1 3-и сутки	-0,6	–	–	–	-0,8	0,8	–	–	-0,7	–	-0,7	–
ЭТ-1 7-е сутки	-0,6	0,7	–	–	–	0,8	–	–	–	–	-0,7	–
ЭТ-1 14-е сутки	–	0,9	–	–	–	0,7	–	–	–	–	–	–
	V 3-и сутки				V 7-е сутки				V 14-е сутки			
	Группа											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ФРФ-2 3-и сутки	–	–	–	–	0,7	–	–	0,7	–	–	–	–
ФРФ-2 7-е сутки	–	–	–	–	–	–	–	0,8	–	–	-0,7	–
ФРФ-2 14-е сутки	–	–	–	–	–	–	–	0,6	–	0,8	-0,7	–
ЭТ-1 3-и сутки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,8	–
ЭТ-1 7-е сутки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,6	–
ЭТ-1 14-е сутки	–	-0,7	0,9	–	–	–	–	–	–	0,6	–	–

Примечание: представлены только значимые корреляции, рассчитанные по Спирмену, $p < 0,05$; 1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы.

позволяет обеспечивать процесс длительного высвобождения в рану, способствуя сокращению длительности очищения раны и уменьшению её размеров [21]. Для доказательства эффективности применения нового покрытия на этапе доклинических экспериментальных исследований используется оценка динамики изменений концентраций различных биологически активных веществ — маркеров ангиогенеза, факторов роста [17]. Факторы роста проявляют высокую чувствительность, изменяясь в ответ на различные воздействия на течение раневого процесса, и являются маркерами клеточной миграции и пролиферации клеток, ангиогенеза, эпителизации и ремоделирования [22]. Так, в исследовании Иванова А.Н. с соавт. (2024) показано снижение показателей альтерации эндотелиального гликокаликса и воспалительной активации эндотелиоцитов в условиях применения полилактоидного покрытия с таниновой кислотой, что проявлялось уменьшением содержания в крови крыс синдекана-1 на 54% и sE-селектина на 30–41% по сравнению с аналогом без активных компонентов. Кроме того, к 14-м суткам эксперимента происходила пол-

ная нормализация концентрации стимулятора ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста [15]. В работе Corsetti G. с соавт. (2009) эффективность раневого покрытия, содержащего аминокислоты, необходимые для синтеза коллагена и эластина, проявлялась увеличением трансформирующего фактора роста-1 β , а также уменьшением количества воспалительных клеток в ране [23].

Важным критерием эффективности используемого покрытия являются показатели местного состояния раны — сроки очищения раны, изменение площади раны, скорость её заживления и др. Так, доклинические испытания полиакрилатного покрытия с иммобилизованными формами ферментного препарата трипсина и антисептика диоксида обеспечили сокращение сроков очищения ран у крыс с 10,4 до 3,6 суток и заживления ран — с 16,2 до 8,7 суток [21]. В исследовании Меламеда В.Д. с соавт. (2022) продемонстрирована положительная динамика морфометрических показателей раны в виде уменьшения раневой поверхности при испытании раневых покрытий с нановолокнами хитозана в эксперименте, для которых достигалась максимальная ско-

рость заживления 3–4,5% в сутки с полной эпителизацией раны к 21-м суткам [24]. Раневое покрытие с фукоиданом к 14-м суткам в эксперименте в зависимости от толщины покрытия уменьшало площадь ран на 54% и 47% по сравнению с контрольной группой. Эффект покрытия реализовался за счёт стимуляции процессов образования и синтеза межклеточного вещества соединительной ткани в зоне раневого дефекта, а также купирования воспалительных реакций, что было подтверждено гистологическим исследованием [25].

В целом характерен высокий научно-практический интерес исследователей к созданию новых комбинированных раневых покрытий. Однако в настоящее время остаются нерешёнными вопросы, связанные с подбором оптимальной рецептуры, позволяющей добиться эффективной комбинации как ранозаживляющего, так и антибактериального эффектов. В настоящем экспериментальном исследовании показано существенное влияние на репаративные процессы раневых покрытий на основе ПВС с добавлением гентамицина и метилурацила по сравнению с покрытиями, содержащими только хитозан, пектин и L-аспарагиновую кислоту, что обуславливает перспективы дальнейшего применения этого метода лечения в клинической практике.

При применении раневого покрытия без добавления антибактериального компонента (первая группа) отмечались более низкие значения ФРФ-2 и ЭТ-1 к 14-м суткам, чем в группах, где использовались покрытия с гентамицином. Кроме того, наблюдалась менее активная динамика в изменении площади ран, что говорит о более низких регенеративных свойствах раневого покрытия №1. При применении раневого покрытия, содержащего в составе гентамицин (вторая группа), определялось стойкое повышение концентрации ФРФ-2 и ЭТ-1 с сохранением повышенных значений до 14-х суток. Наряду с уменьшением площадей раневых дефектов это может свидетельствовать о хороших регенеративных свойствах раневых покрытий №2.

Добавление в состав раневого покрытия кроме гентамицина ещё и метилурацила способствовало сохранению повышенных концентраций ФРФ-2 и ЭТ-1 до 14-х суток, ускорению процесса заживления ран и уменьшению площадей язвенных дефектов до полной эпителизации.

Известно, что метилурацил обладает анаболической активностью, ускоряет процессы регенерации, стимулирует заживление ран, положительно влияет на механизм иммунной защиты, что в эксперименте было подтверждено гистологически на основании увеличения толщины новообразованной грануляционной ткани, усиления активности реэпителизации и количества Ki-67 положительных пролиферирующих клеток [26]. Включение в состав раневого покрытия антимикробного препарата гентамицина позволит предупредить развитие раневого инфекционного процесса.

Выводы:

1. Добавление гентамицина в состав раневого покрытия усиливает репаративные процессы в ранах, что подтверждается стойким повышением концентраций ФРФ-2 и ЭТ-1 в крови животных второй и третьей групп по сравнению с первой группой. Прогрессивное уменьшение площадей ран во второй и третьей группах по сравнению с первой и контрольной свидетельствует о хороших регенеративных свойствах раневых покрытий №2 и №3.

2. Наличие антибактериального компонента в сочетании с метилурацилом в составе раневого покрытия оказывает выраженное воздействие на регенерацию в язвенных дефектах, что подтверждается сохранением повышенных уровней ФРФ-2 и ЭТ-1 в динамике заживления.

Библиографический список

1. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса / А.А. Супильников, А.А. Девяткин, О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2016. – Т.3. – С. 144-151.
2. Сидоренко, Н.К. Роль основного фактора роста фибробластов в развитии и прогрессирова-

нии диабетических микроангиопатий у больных сахарным диабетом 1 типа / Н.К. Сидоренко // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 4. – С. 108–110.

3. Флорова, М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза / М.С. Флорова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, №3. – С. 71–80. <https://doi.org/10.17816/JOWD68371-80>

4. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis / M. Presta, G. Andrés, D. Leali [et al.] // European Cytokine Network. – 2009. – V. 20, №2. – P. 39–50.

5. Dvorak P. Basic fibroblast growth factor and its receptors in human embryonic stem cells / P. Dvorak, A. Hampl // Folia Histochemica et Cytobiologica – 2005. – V. 43, №4. – P. 203–208.

6. Vincent T.L. Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? / T.L. Vincent // Arthritis Research & Therapy – 2011. – V. 13, №5. – P.127. <https://doi.org/10.1186/ar3447>

7. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells synergistic interaction with hypoxia / G.T. Stavri [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92, No 1. – P. 11–14.

8. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors / S. Dai, Z. Zhou, Z. Chen [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, No 6. – P. 614. <https://doi.org/10.3390/cells8060614>

9. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration / Y.R. Yun, J.E. Won [et al.] // Journal of Tissue Engineering – 2010. doi: 10.4061/2010/218142.

10. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов / В.И. Никитенко, С.А. Павловичев, В.С. Полякова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т.12. – С. 72–76.

11. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи / В.Л. Зорин, А.И. Зорина, О.С. Петракова, В.Р. Черкасов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4, №4. – С. 26–40.

12. Yoshida, A. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor / A. Yoshida, B. Anand-Apte, B.R. Zetter // Growth Factors. – 1996. – Vol. 13, No1–2. – P. 57–64.

13. Срубиллин, Д.В. Состояние эндотелия сосудов у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном / Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25382> (дата обращения: 18.09.2022).

14. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний / Е.З. Голухова, А.М. Алиева, Т.Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – Т. 5, №2. С. 97–103.

15. Влияние полилактидных раневых покрытий с таниновой кислотой на концентрацию маркеров ангиогенеза, альтерации и активации эндотелиальных клеток в крови у белых крыс при заживлении экспериментального полнослойного дефекта кожи / А.Н. Иванов, М.А. Сахань, А.В. Ермаков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. – Т. 23, №3. – С.81–88. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-3-81-88>

16. Сравнительное исследование эффективности раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты и атравматических повязок в местном лечении пограничных ожогов / К.В. Митряшов, В.В. Усов, В.А. Шаркова // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, №4. – С. 695–701. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-695-701>

17. Effect of natural-based biological hydrogels combined with growth factors on skin wound healing / Feng Wang, Yu Gao, Hao Li [et al.] // Nanotechnology Reviews. – 2022. – Vol. 11, №1. – P. 2493–2512. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0122>

18. Патолофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы / Н.В. Максимова, А.В. Люндуп, Р.О. Любимов [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – Т. 11–12. – С. 110–117.

19. Комелягина, Е.Ю. Факторы роста в терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №4. – С. 377–383. <https://doi.org/10.14341/DM10130>

20. Использование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при лечении раневых дефектов кожных покровов в эксперименте / Е.В. Баранов, С.И. Третьяк, М.К. Недзьведь [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2014. – № 1. – С.60–67.

21. Бледнов, А.В. Разработка и применение иммобилизованных форм протеолитических ферментов в медицине / А.В. Бледнов // Вестник фармации. – 2005. – Т. 27, №1. – С. 9–18.

22. Ярец, Ю.И. Продукция факторов роста фибробластами в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки / Ю.И. Ярец // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т. 7, №4. – С. 232–238. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2022-7-4-232-238>

23. Topical application of dressing with amino acids improves cutaneous wound healing in aged rats / G. Corsetta, G. D'Antonab, F. Saverio Dioguardic, R. Rezzani // Acta Histochemica – 2010 – V. 112, №5. – P. 97-507. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.05.003>

24. Эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией при лечении отморожений в эксперименте / В.Д. Меламед, А.Л. Валентюкевич, Н.И. Прокопчик // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, №2. – С. 248–256. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2022-19-2-248-256>

org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-248-256

25. Оценка эффективности раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы с фукоиданом при ожогах кожи / Е.В. Зиновьев, С.А. Лукьянов, В.Н. Цыган [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии – 2019 – Т. 65, №1. – С.148–152.

26. The wound-healing effect of a novel fibroblasts-impregnated hydroxyethylcellulose gel in a rat full-thickness burn model: A preclinical study / Y.A. Novosad, A.S. Shabunin, N.I. Erukashvily [et al.] // Biomedicines. – 2024. – V. 12, №10. – P. 2215. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102215>

V.I. Silvistrovich, A.A. Lyzikov, Yu.I. Yarets

**PRECLINICAL STAGE OF TESTING NEW WOUND DRESSINGS
IN AN ANIMAL EXPERIMENT: DYNAMICS OF WOUND
HEALING AND THE LEVELS OF GROWTH FACTORS**

Treatment of patients with trophic disorders due to diabetes mellitus is an important medical and social problem, since decompensation and progression of the disease and its complications often lead to disability of patients. The presence of long-term non-healing trophic ulcers requires daily, often painful, dressings, which significantly reduces the quality of life of patients. Therefore, the development of composite hydrogel coatings of prolonged action will solve one of the most important problems of modern surgery. The article presents the results of a biochemical analysis of the blood of laboratory rats with the determination of the level of fibroblast growth factor-2 and endothelin-1 in dynamics against the background of the use of the developed hydrogel wound coatings of prolonged action. Based on the obtained data, the optimal composition of wound dressing for the treatment of trophic ulcers against the background of ischemia in diabetes mellitus was determined.

Key words: *wound dressings, wound healing, endothelin-1, fibroblast growth factor, diabetes mellitus, trophic ulcer*

Поступила 11.12.24