

РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕЛЯ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РАНЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ



Усмонов Умиджон Донакузиевич

Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан

ЮМШОҚ ТЎҚИМАЛАРДАГИ ЖАРОҲАТЛАРГА БИРЛАМЧИ АНТИСЕПТИК ИШЛОВ БЕРИШ УЧУН ГЕЛ ЯРАТИШ ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ БАҲОЛАШ

Усмонов Умиджон Донакузиевич

Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

DEVELOPMENT AND EXPERIMENTAL EVALUATION OF A GEL FOR PRIMARY ANTISEPTIC TREATMENT OF SOFT TISSUE WOUNDS

Usmonov Umidjon Donakuzievich

Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ушбу мақолада оғир жароҳатланган, ўқсиз келиб чиққан юмшоқ тўқима яраларини бирламчи ишлов бериш учун мўлжалланган янги антисептик гелни яратиш жараёнининг натижалари келтирилган. Антимикроб фаоллик бўйича 11 та компонент таҳлил қилинди ва 6 та турли гел таркиби синовдан ўтказилиб, улар асосида самарали якуний формула танлаб олинди. Инфекцияланган яра моделларидаги клиникагача бўлган тадқиқотлар гелнинг юқори самарадорлиги ва тўқимага мослигини тасдиқлади.

Калим сўзлар: антисептик гель, микробиологик баҳолаш, юмшоқ тўқималар жароҳатлари, клиник олди текширувлар.

Abstract. This article presents the results of a multistage microbiological analysis, pharmacological assessment, and preclinical evaluation of a new antiseptic gel designed for the primary treatment of non-penetrating soft tissue injuries. Based on the antimicrobial activity of 11 ingredients and a comparative analysis of six experimental gel compositions, the optimal formulation was determined. Preclinical studies using infected wound models demonstrated the high efficacy and biocompatibility of the developed gel.

Key words: antiseptic gel, microbiological assessment, soft tissue wounds, preclinical studies.

Актуальность проблемы. Инфицированные раны остаются одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии, травматологии и военно-полевой медицины [1, 2]. Несмотря на достижения в области антимикробной терапии и развития перевязочных материалов, частота гнойных осложнений после травм и хирургических вмешательств остаётся высокой, особенно в условиях ограниченного доступа к квалифицированной медицинской помощи [3].

По данным исследований, проблема лечения инфицированных ран и раневой инфекции до сих пор остаётся актуальной, несмотря на прогресс в хирургии и антимикробной терапии. В эффективном лечении больных гнойно-воспалительными заболеваниями и раневой инфекцией важную роль играет как местное лечение и качество осуществляемых перевязок, так и общая рациональная антимикробная терапия [4, 5].

Современные антисептические средства в обработке операционного поля и ран должны обладать максимальной пролонгированной активностью, широким спектром действия и минимальными побочными

эффектами. Однако многие из существующих препаратов не соответствуют этим требованиям, что подчёркивает необходимость разработки новых эффективных антисептических средств [6, 7]. Особое внимание уделяется разработке гелеобразных антисептических форм, которые обеспечивают пролонгированное действие, удобство применения и хорошую биосовместимость. Такие формы особенно актуальны в условиях экстренной и военно-полевой медицины, где требуется быстрое и эффективное средство для обработки ран [8, 9].

Таким образом, разработка нового антисептического геля с высокой антимикробной активностью и хорошей биосовместимостью является актуальной задачей современной медицины, направленной на снижение частоты гнойных осложнений и улучшение исходов лечения инфицированных ран.

Материалы и методы. Для обоснования состава геля был проведён анализ активности 11 распространённых антисептиков. Каждое вещество тестировалось в отношении 34 клинически значимых штаммов

микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus faecalis*. Были также разработаны 6 вариантов геля, различающихся по концентрации активных веществ. Гелеобразной основой выбран ПЭГ-4000, обеспечивающий стабильность, равномерное высвобождение компонентов и биосовместимость. Доклинические испытания проводились на лабораторных крысах с моделированием инфицированных ран трёх типов: колотые, резаные и разможенные. Далее проведена экспериментальная часть научных исследований в отделе экспериментальной хирургии с виварием ГУ «РСНПМЦХ имени акад. В.Вахидова» в 2024 году. Эксперименты выполнены на лабораторных животных (белых беспородных крысах), содержащихся в условиях вивария, оснащенного precisely-вытяжной вентиляцией и кондиционированием.

Морфологические исследования проведены в лаборатории патологической анатомии ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова». Все биоматериалы, полученные в ходе эксперимента, фиксировались в 10% забуференном формалине для гистопатологического исследования. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптические микрофотографии получали с помощью микроскопа «DN-300M», сопряжённого с цифровой камерой и компьютером. Все изображения подвергались обработке и сохранению на компьютере с использованием программного обеспечения «Microsoft Windows 10 Pro».

Методика формирования инфицированных ран мягких тканей конечности. Серия №1 - колотые ранения нижней конечности крысы в условиях инфицирования.

КОНТРОЛЬ 1.1. После вводного наркоза парами изофлюрана крыса уложена на манипуляционный столик в положении лежа на животе. Удален шерстяной покров в области правого бедра. После надсечки кожи диаметром 2мм введены остроконечные ножницы в толщу правого бедра на расстояние до 3-4см с повреждением мышц и венозных сосудов. Далее в сформированную полость введена суспензия в количестве 0,2мл приготовленная из фекалий из просвета слепой кишки крысы. Через 3 минуты после этого в раневой канал введено до 0,5мл физиологического раствора с 0,2мл 3% раствора офлоксацина. На рану наложена марлевая повязка размером 5х5мм. Над повязкой кожа ушита узловым швом.

ОПЫТ 1.2. После вводного наркоза парами изофлюрана крыса уложена на манипуляционный столик в положении лежа на животе. Удален шерстяной покров в области правого бедра. После надсечки кожи диаметром 2мм введены остроконечные ножницы в толщу правого бедра на расстояние до 3-4см с повреждением мышц и венозных сосудов. Далее в сформированную полость введена суспензия в количестве 0,2мл приготовленная из фекалий из просвета слепой кишки крысы. Через 3 минуты после этого в раневой канал введено до 0,5мл разработанного геля (далее условное название - ПЭГ-4000). На рану наложена марлевая повязка размером 5х5 мм. Над повязкой кожа ушита узловым швом.

Серия №2. Резаные ранения нижней конечности крысы в условиях инфицирования.

КОНТРОЛЬ 2.1. После вводного наркоза парами изофлюрана крыса уложена на манипуляционный столик в положении лежа на животе. Удален шерстяной покров в области правого бедра. Рассечение кожи в области правого бедра длиной до 3-4см с рассечением мышц. Гемостаз сухими марлевыми шариками. Далее в сформированную рану введена суспензия в количестве 0,2мл приготовленная из фекалий из просвета слепой кишки крысы. Через 3 минуты после этого в раневой канал введено до 0,5мл физиологического раствора с 0,2мл 3% раствора офлоксацина. На рану наложена марлевая повязка размером 5х30 мм. Над повязкой кожа ушита узловым швом.

ОПЫТ 2.2. После вводного наркоза парами изофлюрана крыса уложена на манипуляционный столик в положении лежа на животе. Удален шерстяной покров в области правого бедра. Рассечение кожи в области правого бедра длиной до 3-4см с рассечением мышц. Гемостаз сухими марлевыми шариками. Далее в сформированную рану введена суспензия в количестве 0,2мл приготовленная из фекалий из просвета слепой кишки крысы. Через 3 минуты после этого на раневой канал введено до 0,5мл ПЭГ-4000 геля. На рану наложена марлевая повязка размером 5х30 мм. Над повязкой кожа ушита узловым швом.

Серия №3. Разможенные ранения нижней конечности крысы в условиях инфицирования.

КОНТРОЛЬ 3.1. После вводного наркоза парами изофлюрана крыса уложена на манипуляционный столик в положении лежа на животе. Удален шерстяной покров в области правого бедра. Рассечение кожи в области правого бедра длиной до 3-4см с рассечением мышц. Гемостаз сухими марлевыми шариками. С использованием инструмента мышечная ткань разможена и надорвана. Далее в сформированную рану введена суспензия в количестве 0,2мл приготовленная из фекалий из просвета слепой кишки крысы. Через 3 минуты после этого в раневую полость введено до 0,5 мл физиологического раствора с 0,2 мл 3% раствора офлоксацина. На рану наложена марлевая повязка размером 5х30 мм. Над повязкой кожа ушита узловым швом.

ОПЫТ 3.2. После вводного наркоза парами изофлюрана крыса уложена на манипуляционный столик в положении лежа на животе. Удален шерстяной покров в области правого бедра. Рассечение кожи в области правого бедра длиной до 3-4см с рассечением мышц. Гемостаз сухими марлевыми шариками. С использованием инструмента мышечная ткань разможена и надорвана. Далее в сформированную рану введена суспензия в количестве 0,2мл приготовленная из фекалий из просвета слепой кишки крысы. Через 3 минуты после этого в раневую полость введено до 0,5мл геля. На рану наложена марлевая повязка размером 5х30 мм. Над повязкой кожа ушита узловым швом.

Результаты и обсуждение. Для оценки антимикробной активности отобранных антисептических ингредиентов в ходе лабораторных исследований был использован широкий спектр клинически значимых штаммов патогенных микроорганизмов, имитирующих микробиологический профиль инфицированных ран различной этиологии. В общей сложности было исследовано

довано 34 штамма, представляющих 6 ключевых родов микроорганизмов:

1. *Staphylococcus aureus* (STAAUR) - 6 штаммов: №2380, 2596, 2436, 2497, 2563, а также референсный штамм NCTC 12973. Они представляют грамположительную кокковую микрофлору, наиболее часто встречаемую в гнойно-воспалительных процессах. Высокая вирулентность, склонность к формированию биоплёнок.

2. *Pseudomonas aeruginosa* (PSEAER) - 6 штаммов: №2438, 2899, 12934, 5591, 2632, 7141. Грамположительная аэробная палочка, устойчива к многим антисептикам и антибиотикам. Часто ассоциирована с хроническими и ожоговыми ранами.

3. *Klebsiella pneumoniae* (KLEPNE) - 6 штаммов: №2385, 2523, 2365, 2407, 2405, 2404. Грамотрицательная палочка, типичный условно-патогенный агент, выделяемый при госпитальных инфекциях и вторичном инфицировании ран.

4. *Escherichia coli* (ESCCOL) - 6 штаммов, включая референсный: №12241 (NCTC), 2501, 2435, 2457, 2444, 2490, 2412. Представитель грамотрицательной энтеробактерийной флоры. Может вызывать тяжелые инфекции при раневом заражении, особенно у ослабленных пациентов.

5. *Acinetobacter* spp. (ACISPP) - 4 штамма: №1723, 2619, 0331, 5588. Грамотрицательные бактерии, часто мультиустойчивы, опасны в условиях госпитального контаминирования.

6. *Enterococcus faecalis* (ENTFAC) - 6 штаммов, включая референсный: №2062/0188, 2319, 2569, 2062, 12697 (NCTC). Грамположительные кокки, обладают высокой устойчивостью к многим антисептикам и антибиотикам, склонны к колонизации ран в условиях иммунодефицита.

Соответственно, отобранные штаммы охватывают ключевые группы патогенных микроорганизмов, встречающихся при: острых гнойно-некротических ранах; колото-резаных и разможенных травмах; ожоговых поражениях; госпитальных осложнениях.

Такой широкий и сбалансированный спектр позволил объективно оценить активность каждого ингредиента с целью последующего включения в состав антисептического геля.

В качестве основы для антисептического геля был выбран полиэтиленгликоль с молекулярной массой 4000 (ПЭГ-4000), обладающий оптимальными физико-химическими свойствами, обеспечивающими стабильность, удобство применения и эффективность лекарственной формы в условиях доврачебной помощи. ПЭГ-4000 представляет собой высокомолекулярное водорастворимое вещество, образующее однородную вязкую массу при смешивании с водными растворами антисептиков, таких как хлоргексидин и метиленовая синь.

Наибольшую эффективность по подавлению роста патогенных микроорганизмов (включая *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Enterococcus faecalis*) показали три ингредиента: 50% раствор препарата ФарГАЛС, 2% раствор хлоргексидина и метиленовая синь. Согласно результатам оценки чувствительности, основанной на активности в отношении 34 клинических штаммов, ФарГАЛС 50% показал 85% чувствительности, хлоргексидин 2% - 82%, метиленовая синь - 73% (рис. 1).

Далее было проведено исследование по определению оптимальных объемов каждого компонента геля. Для этого выполнена лабораторная оценка антимикробной активности геля с различным объемом компонентов, из которых в итоге исследования было отобрано пять вариантов гелевых композиций, содержащих различные комбинации и концентрации действующих веществ. Исследование проводилось методом определения зон ингибирования роста на питательной среде против 34 клинически значимых штаммов бактерий. Дополнительно были исследованы только изолированный ПЭГ-4000 (Вариант №3). Анализ выполнен в рамках слепого исследования, то есть фармацевтические работники не знали, какой состав геля был под разными номерами.



Рис. 1. Чувствительности патогенных микроорганизмов к исследованным антисептическим ингредиентам (в процентах от общего числа штаммов, n=34)

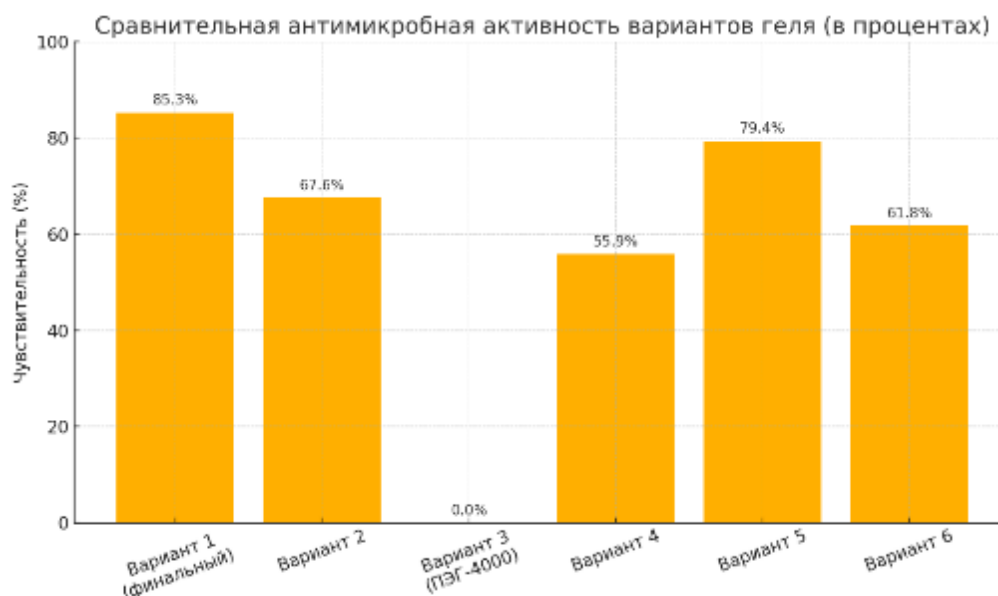


Рис. 2. Результаты микробиологического тестирования гелевых композиций с различной концентрацией компонентов

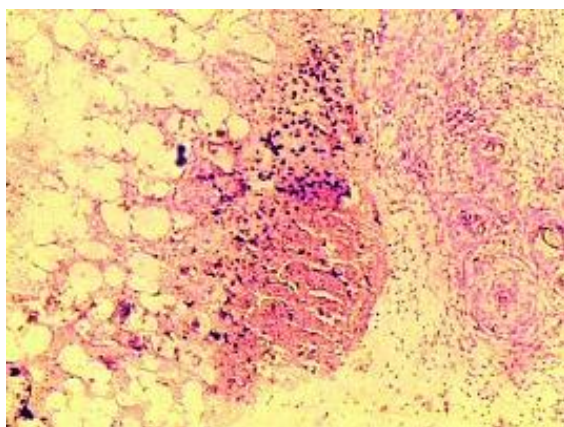


Рис. 3. Размोजённая рана, контрольная группа, 7 сутки. Некротические ткани, слабая грануляция, васкулит. СМ. Г-Э. 10x10

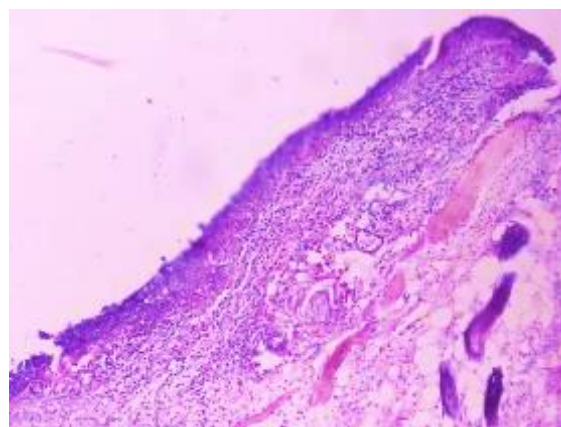


Рис. 4. Размोजённая рана, опытная группа, 7 сутки. Упорядоченная ткань, начало эпителизации. СМ. Г-Э. 10x10

Итоги исследования продемонстрировали следующие результаты (рис. 2):

- Вариант №1, включающий хлоргексидин 2%, метиленовую синь и 50% раствор ФарГАЛС, показал наилучшие результаты: активность сохранялась против большинства штаммов всех родов (в среднем более 85%).
- Вариант №2, с наполовину сниженным содержанием хлоргексидина и ФарГАЛС, показал ослабление антимикробной активности.
- Вариант №3 (чистый ПЭГ-4000, без активных веществ) предсказуемо не продемонстрировал антимикробной активности, что подтвердило отсутствие фонового эффекта основы.
- Вариант №4, использующий хлоргексидин 0,05%, оказался менее активным по сравнению с формулой с 2% раствором.
- Вариант №5, содержащий концентрированный ФарГАЛС без разведения, не продемонстрировал прироста активности по сравнению с 50%-ной формой, но имел признаки тканевой токсичности.

Вариант №6, в котором ФарГАЛС заменён на повидон-йодом, показал нестабильные результаты и возможную инактивирующую реакцию между компо-

нентами. Полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о высокой эффективности предложенного геля для экстренной обработки ран. Сочетание трёх действующих веществ позволяет воздействовать на широкий спектр патогенной микрофлоры, а ПЭГ-4000 обеспечивает пролонгированное действие и безопасность при применении. Использование 2% хлоргексидина вместо 0,05% позволило добиться значительного прироста эффективности, а 50% раствор ФарГАЛС оказался наиболее сбалансированным по активности и переносимости. Морфологические данные подтвердили регенераторный потенциал геля. Разработанная модель инфицированных ран мягких тканей у лабораторных животных (колотых, резаных, размозжённых) адекватно воспроизводит клинические особенности гнойно-воспалительного процесса и позволяет объективно оценить эффективность местной терапии. Установлено, что характер течения воспалительного процесса и темпы репарации зависят от типа раны. Наиболее тяжёлое течение с выраженной деструкцией тканей и замедленным заживлением наблюдалось при размозжённых и колотых ранах; резаные раны характеризовались более благоприятным прогнозом. Применение антисептического геля спо-

собствовало достоверному уменьшению выраженности воспаления, ограничению зоны некроза, активации неоангиогенеза и ускоренному формированию зрелой грануляционной и соединительной ткани во всех сериях экспериментов. Макроскопически у животных опытной группы отмечались более раннее очищение раны, снижение отёка и инфильтрации, ускорение эпителизации. Микробиологически - достоверное снижение микробной контаминации и быстрая санация раневой поверхности. Наиболее выраженное положительное действие геля зафиксировано при резаных и разможжённых ранах, где обеспечивался более полный контакт геля с тканями. Даже в условиях массивной травмы гель способствовал восстановлению архитектуры тканей и минимизации деформации (рис. 3-4).

Полученные данные демонстрируют высокую биологическую активность разработанной формы геля и обосновывают его использование как эффективного средства локальной терапии инфицированных ран различной этиологии, в том числе в условиях ограниченной доступности к специализированной помощи.

В целом, результаты проведённых экспериментальных исследований подтверждают высокую практическую ценность применения антисептического геля для местной терапии инфицированных ран мягких тканей различного происхождения. Разработанный подход позволяет достичь клинически значимого сокращения сроков воспалительной и репаративной фаз, уменьшить частоту гнойно-некротических осложнений, а также повысить качество заживления тканей.

Заключение. В ходе исследования установлено, что использование геля:

- сокращает сроки очищения раневой поверхности на 30–40% по сравнению с традиционной обработкой;
- обеспечивает раннее формирование грануляционной ткани (начиная с 3-х суток) и её морфологическую зрелость к 7-14 суткам;
- способствует полной эпителизации раны у 80-100% животных в зависимости от типа повреждения;
- снижает микробную обсеменённость раневой зоны более чем в 10^3 раз к 5 суткам эксперимента;
- достоверно уменьшает выраженность остаточной воспалительной инфильтрации и предотвращает развитие гипертрофических рубцов.

Методика является технически простой, не требует специализированного оборудования, может быть реализована в условиях ограниченного медицинского обеспечения, что особенно важно для военно-полевой медицины, экстренной хирургической помощи и ситуаций массовых поражений.

Внедрение данной методики будет способствовать:

- уменьшению продолжительности периода лечения и пребывания пациента в стационаре;
- снижению потребности в системной антибактериальной терапии;
- экономии перевязочных материалов, ресурсов ухода за раной и в целом материальных затрат;
- профилактике вторичных осложнений и перехода в хроническое течение.

Таким образом, представленная методика с применением антисептического геля является эффективным, патогенетически обоснованным и практико-ориентированным решением, которое может быть рекомендовано к внедрению в клиническую и полевую хирургическую практику при лечении инфицированных ран различной этиологии.

Литература:

1. Fair, K.A. Traumatic diaphragmatic injury in the American College of Surgeons National Trauma Data Bank: a new examination of a rare diagnosis / K.A. Fair, N.T. Gordon, R.R. Barbosa [et al.] // Am. J. Surg. - 2015. - Vol. 209, № 5. - P. 864-869.
2. Mazuchowski, Edward MD, PhD; Rohrer, Andrew J. DO. A trauma expert consensus: Capabilities are required early to improve survivability from traumatic injury. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 97(2S):p S82-S90, August 2024.
3. Морозов А.М., и др. Современные антисептические средства в обработке операционного поля // Вестник современной клинической медицины, vol. 13, no. 3, 2020, pp. 51-58.
4. Howard JT, et al. Use of combat casualty care data to assess the US military trauma system during the Afghanistan and Iraq conflicts, 2001–2017. JAMA Surg. 2019;154(7):600–608.
5. Галимзянов Ф.В. Лечение инфицированных ран и раневой инфекции. Учебное пособие. Екатеринбург: УГМА, 2012. – 88 с.
6. Sartelli M, et al. World Society of Emergency Surgery-American Association for the Surgery of Trauma Guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients: an executive summary. J Trauma Acute Care Surg. 2021;91(2):422–426.
7. Бондаренко И.М. Современные подходы к лечению инфицированных ран. – Вестник хирургии, 2021, №3, с. 45–50.
8. Громов А.В. Антисептики в военно-полевой медицине. – Журнал военной медицины, 2022, №1, с. 12–18.
9. Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting wound dressings: current and future trends. J Control Release. 2008;130(2):202-215.

РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕЛЯ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РАНЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Усмонов У.Д.

Резюме. В статье представлены результаты многоступенчатого микробиологического анализа, фармакологической оценки и доклинической апробации нового антисептического геля, предназначенного для первичной обработки неогнестрельных ранений мягких тканей. На основании оценки антимикробной активности 11 ингредиентов и сравнения шести экспериментальных гелевых композиций обоснован финальный состав геля. Доклинические исследования на модели инфицированных ран продемонстрировали его высокую эффективность и биосовместимость.

Ключевые слова: антисептический гель, микробиологическая оценка, раны мягких тканей, доклинические исследования.