

УДК 615.453.8/578.8/616-056.3/616-001.4 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.30 EDN: SRTVRL

ИССЛЕДОВАНИЕ АЛЛЕРГЕННОСТИ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАСТИН ЛЕКАРСТВЕННЫХ СЕКСТАФАГ®

© Ковязина Н.А., Николаева А.М.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

Резюме

Цель. Оценить аллергенность и ранозаживляющее действие пластин лекарственных Секстафаг® на экспериментальной модели локализованной гнойной раны кожи.

Методика. Доклиническое исследование аллергенности пластин лекарственных Секстафаг® проводили с использованием теста накожных аппликаций на морских свинках и кроликах. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб. Ранозаживляющее действие оценивали в сравнении с официальной мазью Левомеколь тензиометрическим методом на белых крысах (модель «линейной» асептической раны) и планиметрическим методом по фармакотерапевтической эффективности лечения кроликов породы Шиншилла (модель «линейной» гнойной раны).

Результаты. В тесте накожных аппликаций установлено, что пластины лекарственные препарат Секстафаг® не обладают аллергизирующими свойствами. Ежедневное нанесение пластин на депилированный участок кожи не вызывало у кроликов и морских свинок изменений кожного покрова. Клинические проявления (гиперемия, отек, шелушения, зуд, болезненная реакция при пальпации и пр.) у подопытных лабораторных животных за весь период эксперимента не наблюдались. Установлено, что при аппликации пластин лекарственных Секстафаг® по сравнению с мазью Левомеколь увеличивалась прочность рубца и уменьшалось количество инфекционных осложнений, сокращались сроки ранозаживления: индекс ускорения заживления ран при лечении пластинами лекарственными Секстафаг® по сравнению с мазью Левомеколь составлял 213,18%.

Заключение. В результате проведенных экспериментальных доклинических исследований выявлено, что пластины лекарственные Секстафаг® неаллергенны, обладают выраженным антибактериальным и ранозаживляющим действием.

Ключевые слова: аллергенность, бактериофаг, безопасность, гнойная рана, лечение, пластины лекарственные, ранозаживление, Секстафаг®

STUDY OF ALLERGENICITY AND WOUND HEALING EFFECT OF SEXTAPHAG® DRUG PLATES

Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya St., 614990, Perm, Russia

Abstract

Objective. To evaluate allergenicity and wound healing effect of Sextafag® drug plates on an experimental model of localized purulent skin wound.

Methods. Preclinical study of allergenicity of Sextaphag® drug plates was carried out using a test of skin applications on guinea pigs and rabbits. The skin reaction was counted daily using the skin test evaluation scale. The wound healing effect was evaluated in comparison with the official Levomekol ointment by the tensiometric method on white rats (model of "linear" aseptic wound) and by the planimetric method on the pharmacotherapeutic effectiveness of treatment of Chinchilla rabbits (model of "linear" purulent wound).

Results. In the test of cutaneous applications it was established that the plates of the medicinal preparation Sextafag® have no allergizing properties. Daily application of the plates on the depilated skin area did not cause skin changes in rabbits and guinea pigs. Clinical manifestations (hyperemia, edema, peeling, itching, painful reaction at palpation, etc.) were not observed in laboratory animals during the whole period of the experiment. It was found that at application of Sextafag® medicinal plates in comparison with Levomekol ointment the scar strength increased and the number of infectious

complications decreased, wound healing time was reduced: the index of acceleration of wound healing at treatment with Sextafag[®] medicinal plates in comparison with Levomekol ointment was 213,18%.

Conclusion. As a result of experimental preclinical studies it was revealed that medicinal plates Sextafag[®] are non-allergenic, have a pronounced antibacterial and wound healing effect.

Keywords: allergenicity, bacteriophage, safety, purulent wound, treatment, medicinal plates, wound healing, Sekstafag[®]

Введение

Проблема местного медикаментозного лечения гнойных ран является актуальной задачей современной фармакологии и хирургии. Количество пациентов с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей не уменьшается и имеет тенденцию к росту, составляя до 35-40% от всего количества хирургических пациентов. С гнойно-воспалительными осложнениями связано до 42% летальных исходов хирургических вмешательств. Для лечения гнойной хирургической инфекции практической медициной используются противомикробные химиотерапевтические препараты, которые у 30% пациентов вызывают побочные реакции и осложнения – от аллергии до анафилактического шока с летальным исходом, оказывают токсическое действие на различные органы и системы [13]. Антибиотикотерапия приводит к изменению видового состава возбудителей инфекций, появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов и генерализации инфекции, а также к изменению течения раневого процесса, к учащению хронических форм и рецидивов воспаления [6].

Одним из альтернативных методов воздействия на патогены, устойчивых к антибиотикам, является применение вирусов бактерий – бактериофагов, избирательно поражающих болезнетворные микроорганизмы. Антибактериальный эффект лечебно-профилактических препаратов бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления. В условиях формирования полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам интерес у клиницистов вызывают поливалентные комбинированные бактериофаги, содержащие несколько видов бактериофагов [16]. Высокая эффективность жидкого лекарственного препарата Секстафаг[®] (Пиобактериофаг поливалентный) наблюдалась при заживлении хирургических ран, осложненных развитием гнойной инфекции [9], при комплексной терапии больных с атопическим дерматитом [1], при лечении хронической анальной трещины [15], при профилактике послеоперационной раневой инфекции при ампутациях нижних конечностей [14], при хирургическом лечении парaproтезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава [10].

Перспективным направлением является разработка и применение ранозаживляющих средств на основе иммобилизованных бактериофагов, обладающих стимуляцией регенерации тканей, антибактериальной и дегидратационной активностями. Патогенетически обоснованными современными твердыми лекарственными формами для лечения гнойных раневых процессов являются аппликационные формы на основе полимеров медицинского назначения с включенными в них субстанциями природного и/или синтетического происхождения [12]. Нами разработан лекарственный препарат Секстафаг[®] (Пиобактериофаг поливалентный), пластины лекарственные с иммобилизованным комбинированным поливалентным бактериофагом на биodeградируемом полимере. Оригинальность разработанного состава и технологии Секстафаг[®] (Пиобактериофаг поливалентный), пластины лекарственные подтверждена патентом РФ №2677290 «Биodeградируемые пластины лекарственные и способ их получения».

В рамках фармацевтической разработки оригинального лекарственного средства одним из обязательных этапов доклинических исследований является оценка безопасности и эффективности. Безопасность кожного оригинального лекарственного препарата оценивают по показателю аллергенности. Эффективность лекарственного препарата характеризуется степенью положительного влияния лекарственного препарата на течение и продолжительность заболевания.

Целью работы являлась оценка аллергизирующих свойств и ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг[®] (Пиобактериофаг поливалентный).

Методика

Объекты исследования: 1) Пластины лекарственные с иммобилизованным комбинированным поливалентным препаратом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) на основе биодegradуемого полимера метилцеллюлозы, полученные согласно патенту РФ №2677290 «Биодegradуемые пластины лекарственные и способ их получения». Пластины лекарственные Секстафаг® размером 3×3 см, толщиной 0,5 см, эквивалентны 5 мл жидкого коммерческого препарата Секстафаг®. Специфическая (литическая) активность пластин, установленная по методу Аппельмана, по отношению к *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, составляла не менее 10-3. 2) Официальная мазь Левомеколь ФС 42-2922-98 (препарат-сравнения), которая широко применяется для лечения местной гнойной раневой инфекции.

Для проведения доклинических исследований использовали лабораторных животных: морских свинок альбиносов массой 250-300 г обоего пола в количестве 6 особей, кроликов породы Шиншилла массой 1500-1800 г обоего пола в количестве 16 особей, белых крыс-самцах популяции Wistar массой 180-220 г в количестве 18 особей. Условия карантинирования и содержания подопытных животных соответствовали действующим санитарным правилам ФЗ-И-ВР-03-308.3-В1-2584 «Карантинирование лабораторных животных» по устройству и оборудованию вивариев. Лабораторных животных распределяли по экспериментальным группам, используя рандомизацию [11].

Исследование безопасности разработанного препарата пластины лекарственные Секстафаг® по показателю аллергенность проводили *in vivo* в тесте накожных аппликаций согласно Методическим рекомендациям «Оценка алергизирующих свойств фармакологических средств» №98/300, Москва (1998) [2, 7, 8]. Эксперименты выполняли на лабораторных животных двух видов – морских свинок альбиносы в количестве 6 особей и кроликах породы Шиншилла в количестве 6 особей. Исследование сенсibiliзирующего действия препарата проводили путем 20 повторных накожных аппликаций на участок депилированной боковой поверхности туловища кроликов и морских свинок размером 3×3 см по 5 раз в неделю в дозе эквивалентной 5 мл жидкого препарата Секстафаг®. Оценку местно-раздражающего действия проводили путем 10 повторных накожных аппликаций. Исследование сенсibiliзирующего действия путем 20 повторных накожных аппликаций. В течение эксперимента проводили ежедневное наблюдение за лабораторными животными (заболеваемость и смертность), а также осмотр каждого лабораторного животного (поведение и общее состояние). Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб, представленной в табл. 1.

Табл. 1. Оценка кожной реакции на аппликацию исследуемого препарата

№	Клинические проявления	Баллы
1	видимой реакции нет	0
2	очаговая эритема по всему участку аппликации исследуемого препарата	1
3	сплошное бледно-розовое пятно или сливающаяся очаговая эритема (красные пятна на розовом фоне)	2
4	сплошная эритема с ярко-розовым или красным цветом кожи;	3
5	инфильтрация и отёк кожи (утолщение кожной складки) при наличии или отсутствии эритемы	4
6	эритема, выраженная инфильтрация, образование корочек	5

Лабораторные животные (белые крысы) распределяли по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10 %). Количество животных в каждой экспериментальной группе – 6. Контрольная группа №1 – без лечения. Опытная группа №2 – лечение с использованием пластин лекарственных Секстафаг®. Опытная группа №3 – лечение официальной мазью Левомеколь (препарат-сравнения). Крысам под кратковременным эфирным наркозом производили линейный разрез кожи до подкожной клетчатки длиной 5 см и зашивали рану рядом узловых швов. В течение эксперимента проводили ежедневное наблюдение за лабораторными животными, осматривали каждого лабораторного животного (поведение и общее состояние). В контрольной группе №1 обработку ран не проводили. В опытных группах №2 и 3 ежедневно обрабатывали раны подопытных животных исследуемыми лекарственными препаратами. Животных умерщвляли на пятые и седьмые сутки после операции. Клиническое обследование трупов лабораторных

животных включало осмотр рубца на наличие инфекционных осложнений по гнойному отделяемому.

Для определения прочности рубца на разрыв линейной ушитой послеоперационной раны использовали ранотензиометрический способ [4]. Прочность рубца рассчитывали по формуле:

$$F = m \times g$$

, где: F – сила разрыва рубца, Н; m – масса груза, необходимая для разрыва рубца; g – ускорение свободного падения, м²/с.

Моделирование ранозаживляющего действия планиметрическим методом на модели «линейной» гнойной инфицированной раны. Лабораторным животным кроликам породы Шиншилла массой в количестве 10 особей депилировали боковую поверхность кожи площадью 10×5 см. Гнойно-воспалительную рану моделировали в асептических условиях под местным наркозом раствором новокаина 0,5% для инъекций путем разреза кожи длиной 2 см, формирования подкожного кармана с введением 1 мл тест-культуры – штамм *Staphylococcus aureus* с концентрацией 10⁹ микробных тел (концентрация определялась по стандарту мутности). Края раны ушивались полисорбом 00. Через 48 ч. после введения тест-культуры у экспериментальных животных формировалось гнойное воспаление мягких тканей, характеризующееся отеком краев раны, гиперемией с обильным гнойным отделяемым (рис. 1).

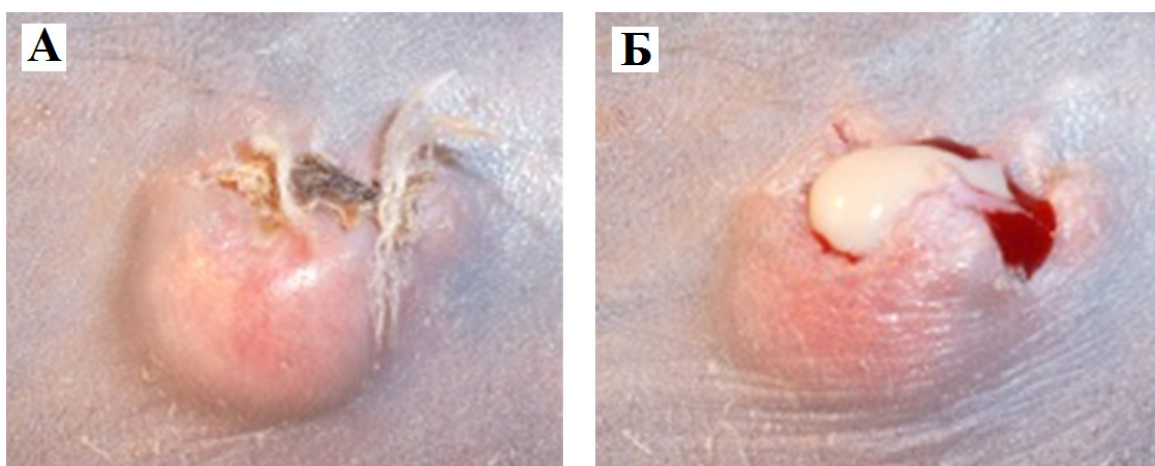


Рис. 1. Моделирование гнойно-воспалительного процесса (А – до снятия шва, Б – после снятия шва), увеличение объектива – 1X

Исходные раны выглядели следующим образом: отмечалась гиперемия, отек окружающих тканей и краев ран, наблюдалось обильное гнойное отделяемое (рис. 1.Б). После удаления швов рану обрабатывали изотоническим раствором натрия хлорида и удаляли некротические ткани.

Лабораторных животных (кроликам породы Шиншилла) распределяли по группам (по 5 особей в группе). Опытная группа №1 – лечение проводили путем обработки ран изотоническим раствором натрия хлорида и накладывания биodeградируемых пластин лекарственных Секстафаг®. Опытная группа №2 – лечение путем обработки ран изотоническим раствором натрия хлорида и накладывания стерильной повязки с официальной мазью Левомеколь (препарат-сравнения). Аппликации исследуемых препаратов наносили каждые 2 суток, продолжительность лечения и наблюдения составила 22 суток.

Оценка фармакотерапевтической эффективности лечения в экспериментальных группах проводилась методом сравнительного наблюдения и планиметрического анализа.

Метод сравнительного наблюдения позволяет визуально оценить фармакотерапевтическую эффективность лечения в экспериментальных группах путем систематического осмотра состояния раневой поверхности и окружающих тканей (гнойное отделяемое, экссудация, перифокальное воспаление, грануляция, краевая эпителизация, рубцевание). Метод сравнительного наблюдения даёт возможность сравнения динамики уменьшения признаков воспаления, появления и быстроты регенерационных процессов.

Планиметрический анализ позволяет расчетным способом оценить фармакодинамику *in vivo* изменения площади ран и скорости заживления раневой поверхности (тест Л.Н. Поповой) [5]. Скорость уменьшения площади ран (V) рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{S - St}{t}$$

, где: S – площадь раны исходная, St – площадь раны через t дней, t – количество дней наблюдения.

Индекс ускорения заживления ран (Iv) по сравнению с препаратом сравнения рассчитывали по формуле:

$$Iv = \frac{V_{\text{ср исследуемый препарат}}}{V_{\text{ср эталон сравнения}}} \times 100\%$$

Статистическую обработку результатов проводили и анализировали методами вариационной статистики в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний». Достоверность различий между группами оценивали с помощью t – критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [3]. Результаты статистической обработки многократных измерений одного показателя представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Компьютерная обработка проводилась с использованием электронных таблиц «Excel» и программы «Biostat» для Windows, версия 4.03.

Результаты исследования и их обсуждение

В рамках фармацевтической разработки референтного кожного лекарственного препарата – пластины лекарственные Секстафаг[®], одним из этапов доклинических исследований являлась оценка аллергических реакций на введение препарата.

В тесте кожных аппликаций установлено, что ежедневное нанесение на депилированный участок кожи препарата не вызывало у кроликов и морских свинок изменений кожного покрова. Клинические проявления местно-раздражающего действия (гиперемия, отек, шелушения, зуд и пр.) у подопытных лабораторных животных за весь период эксперимента не наблюдались. Болезненная реакция у животных при пальпации выстриженных участков кожи отсутствовала. При нанесенных 20 аппликациях композиции сенсибилизация у кроликов и морских свинок не проявилась. Степень аллергизирующего действия, определенная по верифицированной 5-бальной шкале, была равна 0.

Таким образом, в результате изучения аллергенного действия препарата показано, что пластины лекарственные Секстафаг[®] не обладают аллергизирующими свойствами в тесте кожных аппликаций у лабораторных животных.

На следующем этапе работы изучали влияние пластин лекарственных с иммобилизованным бактериофагом на заживление линейных кожных ран у экспериментальных животных (белые крысы). В качестве эталона сравнения использовали мазь Левомеколь, широко применяемую для лечения местной гнойной инфекции.

Результаты исследования ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг[®] тензиометрическим методом на модели линейной асептической раны у лабораторных животных представлены в табл. 2.

Таблица 2. Ранозаживляющее действие лекарственного препарата Секстафаг[®] (Пиобактериофаг поливалентный), пластины лекарственные

Группа животных, n=6	Сила разрыва рубца, Н		Количество инфекционных осложнений, %
	На 5 сутки	На 7 сутки	
1. Контроль – без лечения	225,0±11,5	493,3±15,4	83,3
2. Опытная – лечение мазью Левомеколь	366,7±19,*	681,6±21,*	33,3
3. Опытная – лечение пластинами лекарственными Секстафаг [®]	398,3±14,*	711,7±15,*	0

Примечание: * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$ по t критерию Стьюдента

Пластины лекарственные Секстафаг® и официальная мазь Левомеколь в сравнении с контролем обладают выраженной фармакотерапевтической эффективностью ранозаживления. В сравниваемых опытных группах относительно контроля выявлены достоверные различия по силе разрыва рубца ($p < 0,05$). Количество инфекционных осложнений в контрольной группе без лечения составило 83,3%, в опытной группе с местным лечением ран официальной мазью Левомеколь – 33,3%. В опытной группе при аппликации пластин лекарственных Секстафаг® инфекционные осложнения отсутствовали.

Исследование ранозаживляющего действия на модели «линейной» гнойной раны у лабораторных животных показало, что перед началом лечения инфицированных ран кожи у кроликов наблюдали беспокойство, перифокальное воспаление и болезненность тканей, обильное выделение гнойно-гнилостного экссудата. В процессе фармакотерапии происходило очищение поверхности раны от гнойно-некротических масс, купировалось перифокальное воспаление, появлялись грануляции и начиналась краевая эпителизация (рис. 2). Пластины лекарственные Секстафаг® через 2 суток после наложения полностью биодеградировали. Аппликации с мазью Левомеколь прилипали к ране и при смене марлевой повязки происходило травмирование регенерирующих тканей.

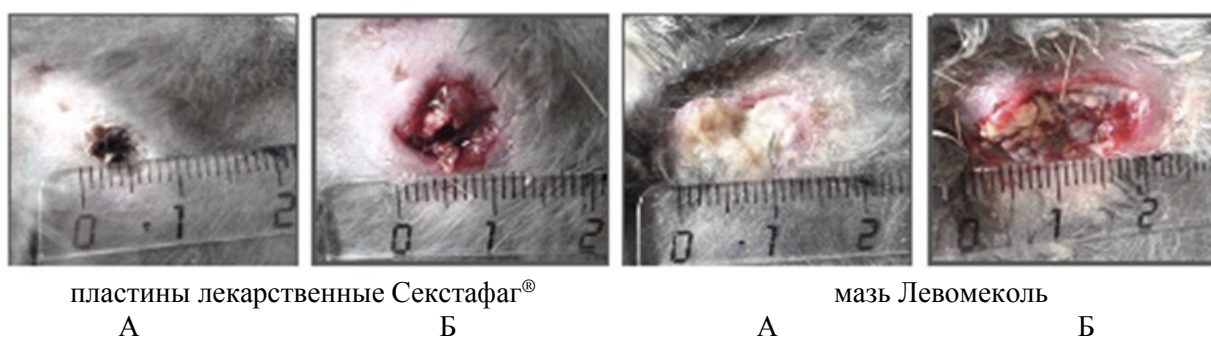


Рис. 2. Клиническая картина ран после 2-х суток фармакотерапии (А – после снятия повязки; Б – после обработки 0,9% раствором натрия хлорида), увеличение объектива – 1X

Результаты сравнительного наблюдения по динамике изменения клинических показателей раневого процесса экспериментальных образцов биодеградируемых пластин лекарственных, содержащих комплексный поливалентный препарат Секстафаг® и препарата-аналога Левомеколь мази в опытах *in vivo* на экспериментальной модели локализованной гнойной раны у кроликов, инфицированной полирезистентным штаммом стафилококка золотистого представлена в табл. 3.

Табл. 3. Клиническая характеристика течения раневого процесса у кроликов с моделированной гнойной раной

Исследуемый клинический признак	Сравниваемые опытные группы		P
	№1 с применением пластин лекарственных Секстафаг®, n=6	№2 с применением мази Левомеколь, n=6	
I фаза воспаления			
Продолжительность перифокального воспаления, сут.	3,86±0,23	12,75±0,37	<0,05
Продолжительность гнойного отделяемого, сут.	4,00±0,38	13,75±0,31	<0,05
Продолжительность экссудации, сут.	5,75±0,25	16,25±0,45	<0,05
II фаза пролиферации			
Появление грануляции, сут.	2,25±0,25	6,25±0,39	<0,05
III фаза заживления			
Начало краевой эпителизации, сут.	4,5±0,33	11,75±0,37	<0,05
Образование рубца, сут.	9,7±1,6	21,3±0,4	<0,05

Местное лечение ран мазью Левомеколь сопровождалось выраженном отеком, гнойным отделяемым и болезненностью в течение 16,25±0,45 суток после начала эксперимента. В дальнейшем с развитием грануляционной ткани и заживления раны воспалительные процессы стихали, а интенсивность регенеративных процессов возрастала. Появление краевой эпителизации

у животных происходило к $11,75 \pm 0,37$ суткам. Дефект оказывался полностью эпителизированным на $21,3 \pm 0,4$ сутки, в подлежащих тканях формировался гипертрофический рубец.

При аппликации пластин лекарственных Секстафаг® по сравнению с эталоном сравнения (мазь Левомеколь) сокращались сроки течения фаз раневого процесса: I фаза воспаления – продолжительность перифокального воспаления в 3,4 раза ($3,86 \pm 0,23$ сут. и $12,75 \pm 0,37$ сут. соответственно), продолжительность гнойного отделяемого в 3,4 раза ($4,00 \pm 0,38$ сут. и $13,75 \pm 0,31$ сут. соответственно), продолжительность экссудации в 2,8 раза ($5,75 \pm 0,25$ сут. и $16,25 \pm 0,45$ сут. соответственно); II фаза пролиферации – появление грануляции в 2,8 раза ($2,25 \pm 0,25$ сут. и $6,25 \pm 0,39$ сут. соответственно); III фаза заживления – начало краевой эпителизации в 2,6 раза ($4,5 \pm 0,33$ сут. и $11,75 \pm 0,37$ сут. соответственно), образование рубца в 2,2 раза ($9,7 \pm 1,6$ сут. и $21,3 \pm 0,4$ сут. соответственно).

При оценке клинических признаков раневого процесса отмечена положительная динамика ранозаживления в опытной группе с применением пластин лекарственных Секстафаг®. В сравниваемых опытных группах выявлены достоверные различия по клиническим признакам течения раневого процесса первой фазы воспаления, второй фазы пролиферации и третьей фазы заживления ($p < 0,05$).

Таким образом, применение пластин лекарственных Секстафаг® способствовало ускорению динамики прохождения фаз раневого процесса в 2,2-3,4 раза в сравнении с лечением официальной мазью Левомеколь, что подтверждает их высокую эффективность и предопределяет рациональность в лечении гнойных ран.

Общий срок заживления раны определяется скоростью течения репаративно-регенеративного процесса, направленного на постепенное уменьшение раневой поверхности вплоть до ее полного закрытия. В связи с этим, об эффективность ранозаживляющего действия препарата оценивали по темпам уменьшения площади поверхности раны. Фармакодинамика раневого процесса по показателям площадь раны и скорость заживления ран в зависимости от срока лечения представлена в табл. 4.

Табл. 4. Фармакодинамика заживления раневых дефектов

Сроки наблюдения за животными, сут.	Сравниваемые группы			
	Опытная группа №1 с применением пластин лекарственных Секстафаг®, n=6		Опытная группа №2 с применением мази Левомеколь, n=6	
	S, %	V, %/сут	S, %	V, %/сут
2	$54,00 \pm 1,00$	23,00	$70 \pm 1,12$	15,00
4	$30 \pm 0,78$	17,50	$56 \pm 0,80$	11,00
6	$17 \pm 0,27$	13,83	$44 \pm 0,62$	9,33
8	$2 \pm 0,01$	12,25	$38 \pm 0,41$	7,75
10	Заживление	10,00	$34 \pm 0,40$	6,60
12	-	-	$32 \pm 0,35$	5,67
14	-	-	$30 \pm 0,32$	5,00
16	-	-	$24 \pm 0,24$	4,75
18	-	-	$16 \pm 0,18$	4,67
20	-	-	$7 \pm 0,01$	4,65
22	-	-	Заживление	4,55

Исходные экспериментальные раны у всех лабораторных животных были сопоставимы. В ходе эксперимента наблюдали постепенное уменьшение площади ран в обеих группах в сравнении с предыдущим измерением. В опытной группе №1 репаративно-регенеративные процессы были стабильно высокими на протяжении всего срока наблюдения, что указывает на активность пластин лекарственных Секстафаг® в первую, вторую и третью фазу раневого процесса. В опытной группе №2 наиболее высокие темпы репаративно-регенеративных процессов отмечались в ранние сроки, что указывает на максимальную активность официальной мази Левомеколь в первую фазу раневого процесса. При лечении пластинами лекарственными Секстафаг® полное ранозаживление наблюдалось на 10 сутки, а при лечении мазью Левомеколь – на 22 сутки. Скорость заживления ран в опытной группе №1 в 1,5-1,6 раза выше, чем в опытной группе №2. Индекс ускорения заживления ран при терапии пластинами лекарственными Секстафаг® по сравнению с группой, в которой животных лечили препаратом мазью Левомеколь, составил 213,18%.

Таким образом, пластины лекарственные с иммобилизированным комбинированным поливалентным препаратом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) на биodeградируемом полимере обладают выраженным ранозаживляющим и антибактериальным действием при терапии гнойно-воспалительных ран.

Заключение

Доклинические исследования в тесте накожных аппликаций показали, что пластины лекарственные Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) не обладают аллергизирующими свойствами, а также способствуют сокращению основных фаз течения раневого процесса в 2,2-3,4 раза, более эффективно сокращают переход первой фазы раневого процесса во вторую фазу, повышают скорость заживления ран в 1,5-1,6 раза по сравнению с лечением официальной мазью Левомеколь. Индекс ускорения заживления ран составляет 213,18 %. Экспериментальные данные свидетельствуют, что использование биodeградируемых покрытий с комбинированным бактериофагом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в качестве ранозаживляющих средств – перспективное направление современной медицины при лечении инфицированных ран, ожогов, язв, абсцессов.

Литература (references)

1. Абдрахманова Г.Ж., Ягофаров Ф.Ф., Козубаева Д.Б., Кудайбергенова Н.К. Современные методы лечения атопического дерматита бактериофагами // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – №4. – С. 45-49. [Abdrahmanova G.Zh., Jagofarov F.F., Kozubaeva D.B., Kudajbergenova N.K. *Nauka o zhizni i zdorov'e*. Life and Health Science. – 2019. – N4. – P. 45-49. (in Russian)]
2. Адо А.Д. Общая аллергология.– М: Медицина, 1978. – 462 с. [Ado A.D. *Obshhaja allergologija*. General allergology. – Moscow: Medicine, 1978. – 462 p. (in Russian)]
3. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных применения статистических критериев // Медицинский Алфавит. – 2021. – № 1(66). – С. 64-73. [Bavrina A.P. *Medicinskij Alfavit*. Medical Alphabet. – 2021. – N1(66). – P. 64-73. (in Russian)]
4. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. – Йошкар-Ола, – 1979. – С. 100-104. [Gorbunov S.M., Zaikonnikova I.V., Abdrahmanova N.G. *Farmakologicheskaja reguljacija regeneratoryh processov v jeksperimente i klinike*. Pharmacological regulation of regenerative processes in experiment and clinic. – Yoshkar-Ola, – 1979. – P. 100-104. (in Russian)]
5. Даценко Б. М., Бирюкова С. В., Тамм Т. И. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (МЗ СССР Фармакологический Комитет). – Москва, 1989. – 46 с. [Dacenko B. M., Birjukova S. V., Tamm T. I. *Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju lekarstvennyh preparatov dlja mestnogo lechenija gnojnyh ran (MZ SSSR Farmakologicheskij Komitet)*. Methodical recommendations for experimental (preclinical) study of drugs for local treatment of purulent wounds (USSR Ministry of Health Pharmacological Committee). – Moscow, 1989. – 46 p. (in Russian)]
6. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Беличенко Н.С., Колесник В.В., Косинова Н.М. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности раневого отделяемого пациентов городского скорпомощного стационара // Медицинский альманах. – 2016. – №3(43). – С. 11-14. [Mamchik N.P., Batishheva G.A., Gabbasova N.V., Belichenko N.S., Kolesnik V.V., Kosinova N.M. *Medicinskij al'manah*. Medical Almanac. – 2016. – N3(43). – P. 11-14. (in Russian)]
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с. [Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja / pod redakciej Mironova A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. – Moscow: Vulture & Co. – 2012. – 944 p. (in Russian)]
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», – 2005. – 828 с. [Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv Minzdrava RF. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances Ministry of Health of the Russian Federation – Moscow: OJSC "Publishing house "Medicine", – 2005. – 828 p. (in Russian)]

9. Салмина Т.А., Цыгипало А.И., Шкода А.С. Опыт применения Пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами // Трудный пациент. – 2016. – Т.14, №10–11. – С. 23–29. [Salmina T.A., Cygipalo A.I., Shkoda A.S. *Trudnyj pacient. Difficult patient.* – 2016. – V.14, N10–11, – P. 23–29. (in Russian)]
10. Самохин А.Г., Фёдоров Е.А., Козлова Ю.Н., Тикунова Н.В., Павлов В.В., Морозова В.В., Кретьен С.О. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении парапротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование) // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6. URL:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=25851>. [Samohin A.G., Fjodorov E.A., Kozlova Ju.N., Tikunova N.V., Pavlov V.V., Morozova V.V., Kret'en S.O. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* Modern problems of science and education. – 2016. – N6. URL:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=25851>. (in Russian)]
11. Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В. Методы рандомизации животных в эксперименте // Международный вестник ветеринарии. – 2014. – №2. – С. 84 – 89 [Selezneva A.I., Makarova M.N., Rybakova A.V. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii.* International Veterinary Gazette. – 2014. – N2. – P. 84 – 89. (in Russian)]
12. Приказ Минздрава России от 27.07.2016 N 538н "Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения", Москва. – 2016. [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 27.07.2016 N 538n "Ob utverzhenii Perechnja naimenovanij lekarstvennyh form lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija"*, Moscow. – 2016. (in Russian)]
13. Третьяков А.А., Петров С.В., Неверов А.Н., Щетинин А.Ф. Лечение гнойных ран // Новости хирургии. – 2015. – №6 (23). – С. 680-687. [Tret'jakov A.A., Petrov S.V., Neverov A.N., Shhetinin A.F. *Novosti hirurgii.* Surgery News. – 2015. N6(23). – P. 680-687. (in Russian)]
14. Фоминых Е.М., Низовой А.В., Исламов Р.Н., Самойлов О.А. Поливалентный бактериофаг в профилактике инфекций послеоперационного периода при ампутациях нижних конечностей // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7 (121). – С. 150 – 154. [Fominyh E. M., Nizovoj A.V., Islamov R.N., Samojlov O.A. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2010. – N7(121). – P. 150 – 154. (in Russian)]
15. Хадиятов И.И., Адиев Р.Ф., Насибуллин И.М. и др. Экспериментальное применение повязки «Пемафом» и поливалентного Пиобактериофага «Секстафаг» при лечении хронической анальной трещины // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. №3. С. 78-81. [Hadijatov I.I., Adiev R.F., Nasibullin I.M. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2014. – V.9, N3. – P. 78-81. (in Russian)]
16. Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation // *Virology Journal* volume 18. – 2021. – V.9. – P. 12-16.

Информация об авторах

Ковязина Наталья Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: natanat.pgfa@gmail.com

Николаева Алевтина Максимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: nikolaeva.alla@gmail.com

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2023

Принята к печати 15.03.2024