

А.А. Кабанова, В.В. Голубцов, И.В. Самсонова, Н.Ю. Богдан

Влияние антиоксиданта «Мексибел» на репарацию тканей в эксперименте

Кафедра хирургической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет

УО «Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования - экспериментальное изучение влияния антиоксиданта «Мексибел» на репарацию тканей при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Эксперимент выполнен на 32 кроликах, которым была создана модель подчелюстного абсцесса. Животных разделили на 2 серии: контрольная (n=8), опытная (n=24) – в лечении которых использовался «Мексибел». Исследования осуществляли в динамике на 1, 2, 4, 7 и 11 сутки лечения. Результаты показали, что положительное влияние препарата «Мексибел» проявилось в более раннем (на 7 сутки лечения в опытной серии, по сравнению с 11 сутками контроля) купировании воспалительного процесса и заживлении раны.

Ключевые слова: антиоксидант, гнойно-воспалительный процесс, репарация тканей.

Введение. Одонтогенные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, из которых значительный удельный вес занимают абсцессы и флегмоны, характеризуются широким распространением и наносят весомый социально-экономический ущерб. По данным литературы, число пациентов с острыми гнойно-воспалительными процессами лица и шеи составляет 3-4% от общего числа больных с гнойной инфекцией и 50-70% от количества пациентов, проходивших лечение в отделениях челюстно-лицевой хирургии [1].

Возникновение и развитие острых одонтогенных воспалительных заболеваний в значительной мере зависит от функциональной полноценности антиоксидантной системы организма. Поэтому применение антиоксидантов в качестве как средств лечения, так и препаратов профилактики данной патологии может иметь высокую эффективность. Долгое время роль антиоксидантов в лечебной и профилактической медицине недооценивалась. Это было связано со сложностью их синтеза и первыми отрицательными результатами практического применения. Однако проведение фундаментальных научных исследований дало возможность изучить тончайшие механизмы изменений клеточных структур, происходящих в организме во время оксидативного стресса [3]. В последнее десятилетия проблеме антиоксидантной терапии уделено достаточное внимание учеными всего мира. Антиоксиданты приобретают все большую значимость в повседневной практике врачей, как самостоятельные средства, так и в комплексе с другими лекарственными средствами [5].

По определению В.И. Стручкова и соавт. (1975), раны, образовавшиеся после операции по поводу острых гнойных процессов (абсцессов, флегмон) относятся к первичным гнойным ранам и заживление их протекает по законам вторичного натяжения [4]. Раневой процесс является одним из распространенных видов патологии, характеризующийся изменением активности свободнорадикального

окисления [2]. Доказано, что в физиологических условиях продукты свободнорадикального окисления участвуют в регуляции скорости пролиферации клеток [9]. Недостаток продукции свободных радикалов в области пораженного участка кожи приводит к микробной инвазии. Избыток усиливает воспалительный процесс, усугубляет метаболические расстройства, приводит к дальнейшему нарушению функций биологических мембран, задержке репаративных процессов, определяемой морфологически [8]. Наблюдается увеличение сроков заживления [6]. Для эффективной коррекции окислительно-восстановительного статуса необходимо постоянно расширять спектр фармакологических средств, изменяющих интенсивность процессов свободнорадикального окисления при репарации тканей. Использование при комплексном лечении ран и ожогов антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза, витамин Е, аскорбат, ингибитор ксантиоксидазы) способствовало ускорению заживления ран. По данным М. Tissot (1990), применение лекарственного препарата «Тетрахлордекакислород» существенно ингибирует миграцию палочкоядерных лейкоцитов и уменьшает их количество в раневом экссудате [7]. Убедительные данные о целесообразности использования антиоксидантов при лечении ран получены при изучении ранозаживляющих свойств супероксиддисмутаза и аллопуринола. При использовании данных препаратов создаются оптимальные условия для заживления травматических повреждений мягких тканей. В опытах на животных G.S. Weinstein (1989) установил, что при введении антиоксиданта «Десферал» заживление ран у морских свинок проходит в два раза эффективнее по отношению к контролю [10]. У пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, в комплексную терапию которых был включен антиоксидант «Рексод», регенераторные способности тканей гнойной раны были выше по сравнению с больными, получающими стандартный комплекс лечения, а именно, появление грануляций и краевой эпителизации раны наблюдалось в 1,5 раза быстрее [2]. Однако, в литературе не выявлено результатов исследования процессов репарации тканей при использовании в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области препарата «Мексibel», обладающего антиоксидантным, антигипоксическим, липидрегулирующим и мембранопротекторным действием. Цель исследования - экспериментальное изучение влияния антиоксиданта «Мексibel» на репарацию тканей при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Объекты и методы. В эксперимент были включены 32 кролика породы Шиншилла массой 3000-3500 г, обоего пола. Все животные находились на стандартном рационе питания в виварии УО «Витебский государственный медицинский университет». Перед началом проведения эксперимента животные выдерживались в выделенном боксе в течение одной недели для адаптации к новым условиям. Перед проведением эксперимента все животные взвешивались, тщательно осматривались на наличие видимой патологии и признаков болезней. Особи с выявленной патологией выбраковывались и не включались в эксперимент.

Все животные были разделены на 2 серии: контрольная серия с подчелюстным абсцессом (n=8), опытная серия кроликов с подчелюстным абсцессом, в лечении

которых был использован препарат «Мексибел» (n=24). Препарат «Мексибел» вводился внутримышечно. В качестве модели гнойно-воспалительного заболевания использовался подчелюстной абсцесс кролика, получение которого было отработано на 10 животных. Моделирование гнойной раны, последующее лечение её, содержание животных, выведение их из эксперимента и забор материала проходили в выделенном отдельном боксе с соблюдением всех правил асептики и антисептики.

Подчелюстной абсцесс у кроликов формировался через неделю и имел классические признаки воспаления. В подчелюстной области определялся ограниченный инфильтрат, в центре которого имелась флюктуация. Кроме того, выявлялась местная гипертермия очага воспаления, животные остро реагировали на пальпацию подчелюстной области, отказывались от приема пищи, имели учащенное дыхание. У всех животных определялись одинаковые по форме, площади и расположению подчелюстные абсцессы, что являлось важным для дальнейшего их сравнения и последующего анализа. Используемая нами модель по клиническому течению приближалась к одонтогенному абсцессу.

Всем животным на 7 сутки после заражения проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО) гнойного очага под инфильтрационной анестезией 1 мл 0,25% раствора новокаина. Ежедневно до исчезновения признаков местного воспаления проводили перевязки с обработкой раны антисептиками и сменой резиновых дренажей. Животных с подчелюстным абсцессом по завершению срока наблюдения выводили из эксперимента введением летальной дозы нембутала.

Исследования проводили в динамике. На 1, 2, 4, 7 и 11 сутки лечения определяли длину гнойной раны, наличие гнойного раневого экссудата и эпителизацию краёв раны. Забор материала для гистологического исследования осуществляли с края раны с подлежащими мягкими тканями на 7 и 11 сутки лечения. Препараты изготавливали стандартным способом и окрашивали гематоксилином и эозином, изучали под микроскопом при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. При морфологическом исследовании учитывали характер воспалительного инфильтрата, степень инфильтрации, наличие или отсутствие эпителизации в области раневого дефекта.

Полученные результаты обрабатывались с помощью компьютерных программ «Statistica 6.0» и «Excel». Перед применением методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка и равенство дисперсий с помощью критерия Левена. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (δ). При распределении признака, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Оценку статистической значимости различий проводили с учетом распределения признака при помощи Т-критерия Стьюдента (t) и критерия Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости определяли как 0,05.

Результаты. Характеристики гнойной раны у животных опытной и контрольной серий в начале лечения не отличались друг от друга. Динамика исследуемых клинических показателей у сравниваемых серий была различной.

Длина раны в контрольной и опытной серии после проведения ПХО гнойного очага составила 2 см. На 2-е сутки лечения длина раны у экспериментальных животных обеих исследуемых серий равнялась 1,8 (1,8;1,8) см. На 4-е сутки лечения в серии животных, получающих «Мексibel», длина гнойной раны составила 1,5 (1,4;1,5) см и была достоверно меньше, чем в контрольной серии животных – 1,55 (1,5;1,6) см, $p=0,008$, $p<0,01$. На 7-е сутки лечения длина раны в опытной серии животных была также меньше, чем в серии контроля, соответственно 0,9 (0,8;1) см и 1,3 (1,1;1,3) см, $p=0,0001$, $p<0,01$. Аналогичная картина наблюдалась и на 11-е сутки: 0 см в опытной серии и 0,4 (0,3;0,5) см в контрольной, $p=0,000009$, $p<0,001$ (табл. 1).

Таблица 1

Линейные размеры гнойной раны (длина) у кроликов в динамике лечения

Сутки	Длина раны, см		Критерий Манна-Уитна, U	p
	Опыт	Контроль		
1	2 (2;2)	2 (2;2)	96	>0,05
2	1,8 (1,8;1,8)	1,8 (1,8;1,8)	92,5	>0,05
4	1,5 (1,4;1,5)	1,55 (1,5;1,6)	42	0,01, <0,05
7	0,9 (0,8;1)	1,3 (1,1;1,3)	5,5	0,0002, <0,001
11	0 (0;0,15)	0,4 (0,3;0,5)	2	0,0001, <0,001

Таким образом, сокращение размеров гнойной раны в течение лечения у кроликов, получающих антиоксидант «Мексibel», происходило быстрее, чем у животных, не получающих препарат.

Выделение гнойного экссудата из раны в 1-е и 2-е сутки наблюдался у всех животных опытной и контрольной серий, то есть в 100% наблюдений. На 4-е сутки лечения в опытной серии у 15 особей (62,5%) имело место гнойное отделяемое из раны, в то же время в контрольной серии гнойный экссудат выделялся у 7 животных (87,5%). Через неделю у 10 особей (41%) опытной серии и 6 (75%) серии контроля наблюдалось гнойное раневое отделяемое. В конце лечения на 11-е сутки только у 2 животных (9%), получающих «Мексibel», и у 4 особей (57%) контрольной серии наблюдалось выделение гнойного экссудата. Следовательно, очищение раны в подчелюстной области кроликов от гнойно-некротических масс наступало раньше у животных опытной серии по сравнению с серии контроля. Уже на 4-е сутки лечения у кроликов, в лечении которых использовался «Мексibel», количество гнойного раневого отделяемого было ниже, чем у животных, не получающих данный препарат.

На 1-е и 2-е сутки лечения в обеих сериях животных эпителизация раны клинически не определялась. На 4-е сутки лечения в опытной серии у 33% (8) кроликов отмечались первые признаки эпителизации, в то же время в серии животных, не получающих «Мексibel», подобных изменений выявлено не было. На 7-е сутки лечения у 12,5% (1) кроликов контрольной серии и у 62,5% (15) кроликов опытной серии имелись признаки эпителизации краев раны. На

11-е сутки лечения в опытной серии эпителизация была отмечена в 85% (18) наблюдений, тогда как в контроле данный показатель составил 28% (2).

При морфологическом исследовании на седьмые сутки лечения в контрольной серии животных отмечались изъязвления кожи, ярко выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, участки гнойного расплавления, очаговое образование грануляционной ткани. Все это определяло отсутствие тенденции к заживлению.

В то же время в серии кроликов, получающих «Мексibel», на 7-е сутки лечения констатировалась умеренно выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, встречались единичные мелкие участки гнойного расплавления мягких тканей, в коже сохранялись участки изъязвления. В глубине тканей определялись очаги склерозирования.

На 11-е сутки наблюдения в гистологических препаратах контрольной серии животных сохранялась выраженная воспалительная инфильтрация с наличием участков гнойного расплавления мягких тканей. Вместе с тем грануляционная ткань была развита в большей степени, в глубине мягких тканей появлялись очаги склероза. В составе воспалительного инфильтрата помимо нейтрофилов определялись лимфоциты и гистиоциты, что указывало на хронизацию воспалительного процесса. В коже сохранялись зоны изъязвления.

При использовании препарата «Мексibel» в гистологических препаратах опытной серии на 11-е сутки в мягких тканях наблюдалась скудная мелкоочаговая преимущественно лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация с примесью светлых «пенистых» макрофагов. Изъязвления кожи отсутствовали, в дерме определялся сетчатый склероз. Все это свидетельствовало о заживлении раны.

Таким образом, выполненное исследование показало, что при использовании антиоксиданта «Мексibel» у экспериментальных животных уже на 4 день лечения гнойная рана значительно уменьшалась в размерах, появлялись первые признаки краевой эпителизации и очищения раны от гнойного экссудата. При последующих сроках наблюдения различия в клинических характеристиках гнойных ран двух сравниваемых серий кроликов становились еще более выраженными и достигали максимальных характеристик к концу лечения. При завершении эксперимента в опытной серии животных рана заживала, только в единичных наблюдениях определялось гнойное раневое отделяемое. В то же время в контрольной серии у большинства животных отсутствовала эпителизация краев раны, и имело место выделение гнойного экссудата.

Клинические данные коррелировали с результатами морфологического исследования, которые указывали на начало купирования воспалительного процесса уже на 7-е сутки лечения препаратом «Мексibel». Морфологическая картина раны на 11-е сутки лечения контрольной серии была близка картине 7-ых суток лечения опытной серии животных, что свидетельствовало об ускорении очищения раны и обеспечения антиоксидантом «Мексibel» наиболее благоприятных и оптимальных условий для регенераторных процессов в тканях. На 11-е сутки лечения при использовании «Мексibel» морфологические показатели воспалительного процесса были гораздо менее выражены, чем в серии животных, где исследуемый препарат не применялся.

Вывод. В результате проведенного экспериментального исследования можно заключить, что использование препарата «Мексibel» способствует более быстрому очищению гнойной раны, сокращению ее размеров и более раннему появлению признаков эпителизации.

Литература

1. Бажанов, Н. Н. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов, В. А. Козлов, Т. Г. Робустова // *Стоматология*. 1997. № 2. С. 15–19.
2. Воробьева, Т. Л. Клиническая оценка эффективности применения рексода при лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / Т. Л. Воробьева, Т. В. Гайворонская // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008. № 5 (104). С. 49–53.
3. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. М.: Наука, 2001. 345 с.
4. Стручков, В. И. Гнойная рана / В. И. Стручков, А. В. Григорян, В. К. Гостищев. М.: Медицина, 1975. 311 с.
5. Терехина, Н. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н. А. Терехина, Ю. А. Петрович. Пермь, 2005. 69 с.
6. Хамитова, З. А. Применение перевязочного материала «Полидерм» в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.25 / З. А. Хамитова. Уфа, 2007. 22 с.
7. Anti-inflammatory properties of a novel wound healing and immunomodulating agent, tetrachlorodecaoxygen complex (TCDO) / M. Tissot [et al.] // *Agent and Action*. 1990. Vol. 31, № 3–4. P. 368–374.
8. Effect of the hydroxyl radical on fibroblast-mediated collagen remodelling in vitro / S. Arisawa [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1996. Vol. 23, № 3. P. 222–228.
9. Owens, M. W. Cyto Kines increase proliferation of human intestinal smooth muscle cells: possible role in inflammation in colonic stricture formation / M. W. Owens, M. B. Grisham // *Inflammation*. 1993. № 17 (4). P. 481–487.
10. Weinstein, G. S. Deferoxamine decreases necrosis in dorsally based pig skin flaps / G. S. Weinstein, M. D. Moves, M. Y. McCormack // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989. Vol. 101, № 5. P. 559–561.