

Сведения об авторах:

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии; проректор по научной работе; тел.: 89780280111; e-mail: Kubyshkin_av@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Шрамко Юлиана Ивановна, кандидат биологических наук, доцент кафедры; тел.: 89787529673; e-mail: julianashramko@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4946-7317>

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник; тел.: 89787434810; e-mail: evgu79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Петренко Виталина Игоревна, лаборант-исследователь кафедры; тел.: 89780661792; e-mail: petrenko-vitalina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9451-1757>

Иващенко Николай Александрович, студент; тел.: 89785024805; e-mail: stomat_2019@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4960-9912>

Таримов Кирилл Олегович, студент; тел.: 89787521529; e-mail: kirito.k@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>

Черноусова Инна Владимировна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89787068085; e-mail: cherninna1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5374-7683>

Огай Юрий Алексеевич, кандидат технических наук, старший научный сотрудник; тел.: 83654274257; e-mail: enoant@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7619-0766>

© Коллектив авторов, 2020

УДК 615.038

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15134>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ КОДИВАКА НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН

Э. Р. Матвиенко¹, В. А. Батурин¹, Е. А. Шмелева², К. С. Эльбекьян¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Российская Федерация

EFFECT OF KODIVAK ON THE DYNAMICS OF THE WOUNDING PROCESS IN EXPERIMENTAL MODELING OF INFECTED WOUNDS IN RATS

Matvienko E. R.¹, Baturin V. A.¹, Shmeleva E. A.², Elbekyan K. S.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federation

На модели инфицированной раны у крыс выявлено уменьшение интенсивности воспаления в первые 4 дня с ускорением процессов пролиферации при предварительном введении Кодивака. В последующем с 4 по 9 сутки после моделирования раны у животных, получивших Кодивак, показатель относительной убыли площади ран был достоверно выше, чем в группе контроля.

Ключевые слова: Кодивак, регенерация, вакцина, заражение, рана

The model of an infected wound in rats showed a decrease in the intensity of inflammation in the first 4 days with an acceleration of proliferation processes with preliminary administration of Kodivak. In the subsequent period from 4 to 9 days after wound modeling in animals that received Kodivak, the relative loss of wound area was significantly higher than in the control group.

Keyword: Kodivak, regeneration, vaccine, infection, wound

Для цитирования: Матвиенко Э. Р., Батурин В. А., Шмелева Е. А., Эльбекьян К. С. ВЛИЯНИЕ КОДИВАКА НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):567-569. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15134>

For citation: Matvienko E. R., Baturin V. A., Shmeleva E. A., Elbekyan K. S. EFFECT OF KODIVAK ON THE DYNAMICS OF THE WOUNDING PROCESS IN EXPERIMENTAL MODELING OF INFECTED WOUNDS IN RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):567-569. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15134> (In Russ.)

Учитывая прогрессивное нарастание резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам, перспектива их применения в медицине рассматривается как с позиции повышения эффективности антибиотиков, так и с позиции активации саногенетических механизмов самого организма человека [1, 2]. В этой связи поиск новых методов повышения иммунологической реактивности остается актуальным. Перспективным в такой области оказался разработанный в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского на основе антигенов клеточных стенок нетоксигенного штамма *C. diphtheriae* бактериальный препарат «Дифтерийная бактериальная вакцина Кодивак», показавший в экспериментальных и клинических условиях способность к повышению противоинфекционной защиты организма [3, 4].

Цель исследования – оценить влияние Кодивака на течение инфекционного процесса при экспериментальном моделировании инфицированных ран.

Материал и методы. Исследование было выполнено на 20 белых крысах-самцах линии Wistar (питомник Рапполово) массой тела 200–250 г. Животные содержались в стандартных условиях, со свободным доступом к пище и воде.

Кодивак вводился 10 крысам однократно в дозе 20 мкг подкожно в область бедра за 1 сутки до проведения процедуры моделирования инфицированной раны. Крысам контрольной группы (n=10) вводили эквивалентный объем физиологического раствора. При моделировании раны у крыс заранее удаляли шерсть на месте предполагаемого нанесения повреждения кожи с помощью крема для депиляции (Veet, Франция), что обеспечило атравматичность и снижение стрессовой нагрузки на животных. Через сутки под местной анестезией (2 % раствор лидокаина) с использованием инструмента для панч-биопсии (Medax EPT8000–00, Италия; диаметр 8 мм) наносилась рана в поясничной области, после чего в рану вносилось 1–2 мл бактериальной суспензии *S. aureus* (MSSA, стандарт мутности 0,5 по Мак-Фарланду), полученного в клинических условиях.

Для контроля скорости заживления ран использовалось специализированное программное обеспечение Wound Pro для iOS, позволяющее определять площадь (мм²) и периметр (мм) поверхностных дефектов. Для проведения измерений по данной методике проводили фотографирование ран на строго контролируемом расстоянии от объектива, что позволяет избежать ошибок в масштабировании и расчетах. Площадь и периметр ран измеряли на 4, 9 и 16 дни эксперимента.

Для оценки заживления ран было использовано несколько методов:

– Линейная скорость заживления ран (v , мм²/сут) [5, 6]:

$$v = \frac{2 \times (S_0 - S_t)}{t \times (P_0 - P_t)},$$

где P_0 и S_0 – периметр и площадь раневой поверхности при предшествующем измерении; P_t и S_t – периметр и площадь раневой поверхности через промежуток времени t (сутки).

– Относительная убыль площади ран (ΔS , %):

$$\Delta S = \frac{(S_0 - S_t) \times 100}{S_0 \times t},$$

где S_0 – площадь раневой поверхности при предшествующем измерении; S_t – площадь раневой поверхности через промежуток времени t (сутки).

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). С применением критерия Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения. Если распределение было нормальным, использовали критерий Стьюдента. При ненормальном распределении величин применяли критерий Манна – Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В первые дни развития инфекционного процесса размеры повреждения кожи у животных контрольной группы увеличивались, и максимальные изменения выявлялись к 4 суткам с момента формирования раны. Затем воспалительный процесс ограничивался, и почти у всех животных к 16 суткам происходило заживление инфицированных ран.

Оценка качественных характеристик раны на 4 сутки после моделирования инфицирования показала, что у животных, получивших Кодивак, площадь раны была достоверно меньше ($Me=4,5$ мм² [$Q_{25-75} \% = 4,0-5,0$]), чем у контрольных крыс ($Me=7,5$ мм² [$Q_{25-75} \% = 6,0-9,0$] при $p=0,034$). Периметр раны у вакцинированных животных был также меньше (табл. 1). Эти различия были связаны с тем, что у животных контрольной группы размеры дефекта кожи в первые 4 дня нарастали. Так, площадь раны в среднем увеличилась на $2,2 \pm 0,6$ мм². У вакцинированных крыс площадь раны не увеличивалась, а у 20 % крыс даже уменьшилась.

Таблица 1
Изменение площади (мм²) и периметра раны (мм) у крыс контрольной и опытной групп [Me (Q 25–75 %)]

Сутки	Показатель	Контрольная группа	Группа, получившая Кодивак
4	Площадь раны	7,5 (6,0–9,0)	4,5 (4,0–5,0) *
	Периметр раны	32 (29–36)	25 (24–28) *
9	Площадь раны	4,0 (3,0–5,0)	2,5 (2,0–3,0) *
	Периметр раны	25 (20–29)	18 (16–21) *
16	Площадь раны	0 (0–1,0)	0 (0–1,0)
	Периметр раны	0 (0–11)	0 (0–11)

* Статистически достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

На 9 сутки исследования в опытной группе и площадь, и периметр раны были достоверно меньше, чем у контрольных крыс. В опытной группе медиана площади составляла $Me=2,5$ мм² ($Q_{25-75} \% = 2,0-3,0$), а в контрольной – $Me=4,0$ мм² ($Q_{25-75} \% = 3,0-5,0$) ($p=0,031$). Периметр раны соответственно: $Me=18$ мм ($Q_{25-75} \% = 16-21$) в опытной группе и $Me=25$ мм ($Q_{25-75} \% = 20-29$) – в контрольной ($p=0,026$). На 16 сутки произошло почти полное заживление ран и различий между группами уже не выявлялось (табл. 1).

При вычислении линейной скорости заживления ран (v) достоверные сдвиги в группах выявлены только к 4 дню, а с 4 по 9 день эксперимента достоверных преимуществ у вакцинированной группы не было обнаружено. Однако при анализе относительной убыли площади ран (ΔS , %) этот показатель у крыс, получивших Кодивак, в период 4–9 сутки был значимо больше, чем в контроле. В период с 9 по 16 сутки различия между группами не выявлялись (табл. 2).

Таблица 2

Изменение линейной скорости заживления раны и относительной убыли площади у крыс контрольной и опытной групп [Me (Q 25–75 %)]

Группа	Сутки	Линейная скорость заживления ран (v мм ² /сут)	Относительная убыль площади ран (ΔS , %)
Контрольная	4–9	0,018 (0,011–0,025)	9,4 (6–10)
	9–16	0,04 (0,031–0,045)	14,28 (11,42–14,28)
Получившая Кодивак	4–9	0,019 (0,017–0,027)	10,0 (8,0–12,0)*
	9–16	0,027 (0,016–0,038)	14,28 (9,52–14,28)

* Статистически достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

Заключение. Таким образом, предварительное введение Кодивака крысам ускоряло репаративные процессы на раннем этапе при моделировании инфицированной раны, что может быть связано с устранением инфекционного компонента как иницирующего повреждение фактора. Активизация процесса за-

живления обеспечила уже к 9 суткам моделирования патологии в группе животных, получавших Кодивак, достоверное увеличение показателя относительной убыли площади раны. Проллиферативный эффект при предварительном использовании препарата определяется его составом на основе антигенов клеточных стенок нетоксигенного штамма *C. diphtheria*.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежущей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежущей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. McEwen S. A., Collignon P. J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*. 2018;6(2):521–547. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
2. Wiles S. All models are wrong, but some are useful: Averting the «microbial apocalypse». *Virulence*. 2015;6(8):730–732. <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.1001238>
3. Шмелева Е. А., Вершинин А. Е., Андина С. С. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(4):59–66. [Shmeleva E. A., Vershinin A. E., Andina S. S. Metabolic drug from symbiotic corynebacteria: prevention and treatment. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. – *Epidemiology and vaccine prevention*. 2019;18(4):59–66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>

4. Shmeleva E. A., Baturina I. G., Paramonova Yu. A., Pere-lygma O. V., Korzhenkova M. P., Sviridov V. V. The humoral immunity against diphtheria. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2007;4:9–15.
5. Осинцев Е. Ю., Слободской А. Б. Способ определения скорости заживления раневой поверхности. Патент RU 2102755 C1, 20.01.1998. [Osincev E. YU., Slobo-dskoj A. B. Method for determining the healing rate of the wound surface Patent RU 2102755 C1, 20.01.1998. (In Russ.)].
6. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. [Kuzin M. I. Wounds and wound infection. M.: «Medicina», 1990. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Матвиенко Эллина Рамизовна, ассистент кафедры общей и биологической химии; тел.: 89624488012; e-mail: ellinamavienko@yandex.ru

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: (8652)713466; e-mail: prof.baturin@gmail.com

Шмелева Елена Александровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий; тел.: 89852269360; e-mail: elena.a.shmeleva@mail.ru

Эльбекьян Карине Сергеевна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и биологической химии; тел.: (8652)353683; e-mail: karinasgma@inbox.ru