

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТА КСЕРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ГИДРОЗОЛЯ ДИОКСИДА ТИТАНА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОЖОГОВЫХ РАН

И.П.Дуданов^{1,2*}, В.В.Виноградов^{1,2}, В.В.Криштоп², В.Г.Никонорова³

1. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33
2. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», 197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49
3. ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К.Беляева», 153012, Российская Федерация, г. Иваново, ул. Советская, д. 45

Резюме

Цель исследования. Оценить морфофункциональное состояние раневого дефекта при использовании ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана, в сравнении с аргосульфамом.

Материалы и методы. После моделирования у 40 самцов крыс аутбредного стока Вистар раневого дефекта на кожном покрове межлопаточной области рана закрывалась повязкой. Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольная группа (10 крыс), в которой никакие препараты на поверхность ожога не наносили; 2 – группа препарата сравнения (10 самцов, которым после моделирования ожога на поверхность раны ежедневно наносился препарат сравнения аргосульфам); 3 – экспериментальная группа № 1 (10 самцов, которым после моделирования на поверхность раны ежедневно наносился ксерогель в дозе 0,1 мл/100г массы тела животного); 4 – экспериментальная группа № 2 (10 самцов, которым после моделирования патологии на поверхность раны ежедневно наносился ксерогель в дозе 0,2 мл/100г массы тела животного на протяжении трех недель после моделирования ожога).

Результаты. Комплекс морфофункциональных изменений в экспериментальных группах включал в себя изменение в эпидермисе – восстановление более полноценного эпидермального слоя, более выраженное в экспериментальной группе № 2. Вероятно, это обеспечивается не только непосредственной стимуляцией пролиферации клеток базального и шиповатого слоев, но и иными механизмами, на что указывает ядерно-цитоплазматическое соотношение. В соединительно-тканной основе раневого эффекта экспериментальных групп отмечалось формирование визуально более разветвленной сети сосудов гемомикроциркуляторного русла и снижение признаков венозной гиперемии.

Заключение. Таким образом, эффективной дозой ксерогеля является 2 мл/кг. Выявленный комплекс локальных морфофункциональных перестроек в тонкой коже позволяет считать ксерогель перспективным средством для применения при заболеваниях и состояниях, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе и при ожоговом поражении.

Ключевые слова:

ожог 3Б, гистология раны, оксид титана, ксерогель, местное лечение, эксперимент.

Для цитирования

Дуданов И.П., Виноградов В.В., Криштоп В.В., Никонорова В.Г. Сравнительная характеристика ранозаживляющего эффекта ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана для терапии ожоговых ран. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 30–39.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-3>

Для корреспонденции

Дуданов Иван Петрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация, консультант ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.
Адрес: 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33.
Адрес: 197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49
E-mail: ipdudanov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>
SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие нормам этики. Все манипуляции с использованием животных проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятая в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006). При выполнении экспериментов на животных, их содержание и использование соответствовало правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Получено 07.08.2020, Рецензия (1) 08.09.2020, Рецензия (2) 17.09.2020, Принята к печати 10.03.2021

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE WELL-HEALING XEROGEL EFFECT BASED ON THE NEUTRAL HYDROZOL OF TITANIUM DIOXIDE FOR BURNER THERAPY

I.P.Dudanov^{1,2*}, V.V.Vinogradov^{1,2}, V.V.Chrishtop², V.G.Nikonorova³

1. Petrozavodsk State University,
33 Lenin ave., Petrozavodsk 185910, Russian Federation
2. ITMO University,
49 Kronverksky ave., Saint Petersburg 197101, Russian Federation
3. Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K.Belyaev,
45 Sovetskaya str., Ivanovo 153012, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. In order to create the basis for prospective wound coatings the wound healing effect of xerogel based on neutral hydrosol of titanium dioxide was studied.

Materials and methods. After modeling the Wistar outbred runoff in 40 male rats, the wound defect on the skin of the intertropical region was closed with a bandage. The animals were divided into four groups: Four groups: a control group, (10 rats) in which no drugs were applied to the burn surface; 2 – the group of the comparison preparation, 10 males to whom after the modeling of the burn on the wound surface was applied daily the preparation of comparison argosulfan 3 – experimental group № 1, included 10 males to whom after the modeling of the burn on the wound surface was applied daily the xerogel, in a dose of 0.1 ml/100 g of animal body weight, 4 – experimental group № 2, included 10 males, who after modeling the pathology were daily copied on the wound surface, in a dose of 0.2 ml/100 g of animal body weight.

Results. The complex of morphofunctional changes in experimental groups included changes in the epidermis – restoration of a more complete epidermal layer with skin appendages. Probably, it is provided not only by direct stimulation of cell proliferation of basal and studded layers, but also by other mechanisms, as indicated by the nuclear cytoplasmic ratio. In the connective tissue base of the wound effect of experimental groups it was noted the formation of a more extensive network of blood vessels of the hemomicrocirculatory channel and a decrease in the signs of venous hyperemia.

Conclusions. Thus, the effective dose of xerogel is 2 ml/kg. The revealed complex of local morphofunctional rearrangements allows the xerogel to be used in diseases and conditions characterized by the disturbance of the skin integrity, including a burn lesion.

Keywords:

3B burn, wound histology, titanium oxide, xerogel, local treatment, experiment.

For citation

Dudanov I.P., Vinogradov V.V., Chrishtop V.V., Nikonorova V.G. Comparative characteristics of the well-healing xerogel effect based on the neutral hydrosol of titanium dioxide for burner therapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 30-39.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-3>

For correspondence

Ivan P. Dudanov – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, consultant ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation.
Address: 33 Lenin ave., Petrozavodsk 185910, Russian Federation
Address: 49 Kronverksky ave., Saint Petersburg 197101, Russian Federation
E-mail: ipdudanov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>
SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Compliance with ethical principles. All manipulations with animals were carried out in accordance with ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on 18.03.1986 and confirmed in Strasbourg on 15.06.2006). When carrying out experiments on animals, their keeping and use of laboratory animals was in accordance with the rules adopted by the institution, recommendations of the National Research Council and national laws.

ВВЕДЕНИЕ

В 2017 году в мире было зарегистрировано около 8 991 468 новых случаев термической травмы, из которых 120 632 случаев закончились летально [1]. В 2018 году по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) количество пострадавших от ожогов составило 241,0 случая на 100 000 человек населения [2], что составило более 350 тысяч случаев. При этом пациенты нуждаются в основном в консервативном лечении, которое в 70% случаев можно провести в условиях амбулаторных учреждений. Примечательно, что 60–80% обожженных, которых госпитализируют на стационарное лечение, тоже имеют поверхностные и пограничные ожоги [3]. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка новых лекарственных средств для терапии ожогов. Перспективным средством может стать ксерогель, в отличие от гидрогеля, классически используемого для противоожоговой терапии, который состоит из сшитых полимеров, из которых удалена жидкая среда. Благодаря этому у этого класса гелей уменьшается пористость, давление внутри геля, вязкость. Поверхностное натяжение в ксерогеле также исчезает, а коэффициент диффузии при этом имеет очень высокое значение. Благодаря этому ксерогели представляют большой интерес для местного применения при дефектах кожных покровов [4]. Например, биомиметический ксерогель кремнезема, благодаря своей мезопористой структуре, обеспечивает высокую системную стабильность и клеточный трансмембранный транспорт для лекарственных средств [5]. При формировании мультимодального ксерогелевого композита хитозан-желатин, наполненного наночастицами диоксида кремния и кальция, может использоваться для остановки кровотечений [6].

Цель исследования: оценить морфофункциональное состояние раневого дефекта при использовании ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана, в сравнении с аргосульфатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана был осуществлен в лаборатории SCAMT Университета ИТМО (SCAMT laboratory – Solution Chemistry of Advanced Materials and Technologies, Лаборатория растворной химии передовых материалов и технологий).

Эксперименты проводились на 40 крысах – самцах аутбредного стока Вистар, массой 200–220 г. В каждой экспериментальной группе было 10 сам-

цов. За трое суток до моделирования ожоговой травмы в области спины крысам проводили выбривание участков кожи машинкой для стрижки животных. Термические ожоги вызывали путем наложения медной монеты на 10 сек на кожу межлопаточной области спины волосяного покрова, нагретой до 200°C, площадь соприкосновения 380 мм². Через сутки на месте ожогов возникали раны в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами, что соответствует III Б степени ожога. Все манипуляции выполнялись под временной внутримышечной анестезией зоветилом [7].

Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольная группа, включала в себя 10 самцов. Контрольной группе животных никакие препараты на поверхность ожога не наносили; 2 – группа препарата сравнения, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился препарат сравнения аргосульфат; 3 – экспериментальная группа № 1, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии ежедневно с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился ксерогель, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; 4 – экспериментальная группа № 2, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии ежедневно с лечебной целью на поверхность раны наносился ксерогель, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного.

Через 21 сутки после моделирования животные выводились из эксперимента передозировкой зоветила, после чего производилось гистологическое исследование кожных покровов в области регенерации, иссеченных с участком краев раны. Были использованы следующие гистологические окраски: гематоксилин и эозин, трихромная окраска по Пикро Малори – для выявления структур соединительной ткани, толлуидиновый синий – для выявления тканевых базофилов, а также метиленовый зеленый и пиронин (Окраска по Браше).

Гистологические микропрепараты оценивались визуально (цифровая камера Levenhuk C1400 NG, программа Levenhuk TourView). Также на микропрепаратах регенерата лабораторных крыс при помощи программы ImageJ 1.45s проводилось морфометрическое исследование ряда параметров. Толщину клеточного слоя эпидермиса (до рогового слоя) оценивали путем 3-х измерений в 1 поле зрения при объективе x40, проводимых перпендикулярно к базальной мембране. От каждого животного из группы исследовали по одному срезу. Для определения средних геометрических размеров кератиноцита шиповатого слоя исследовали по одному срезу от каждого животного из группы. Изме-

рения производили при окуляре х40. В поле зрения измеряли площади кератиноцитов и их ядер, площадь цитоплазмы определялась как разность между площадью кератиноцита и площадью его ядра. Число измерений в группе составляло 100 и более. Ядерно-цитоплазматическое отношение рассчитывали по формуле (1):

$$\frac{S_{\text{я}}}{S_{\text{ц}}} = \frac{S_{\text{я}}}{(S_{\text{к}} - S_{\text{я}})}, \quad (1)$$

где $S_{\text{к}}$ – площадь клетки;

$S_{\text{ц}}$ – площадь цитоплазмы клетки;

$S_{\text{я}}$ – площадь ядра кератиноцита.

Для определения площади ядрышка кератиноцита шиповатого слоя исследовали по одному срезу от каждого животного из группы. Измерения производили при иммерсионном увеличении окуляр х90, на микропрепаратах, окрашенных по метиленовым зеленым – пиронином. Число измерений в группе составляло 100 и более.

Оценивали удельную долю сосудов микроциркуляторного русла в субэпидермальном участке соединительно-тканного рубца на уровне сосочкового слоя дермы. Для этого от каждого животного из группы исследователи брали по одному срезу, окрашенному гематоксилином и эозином. Изме-

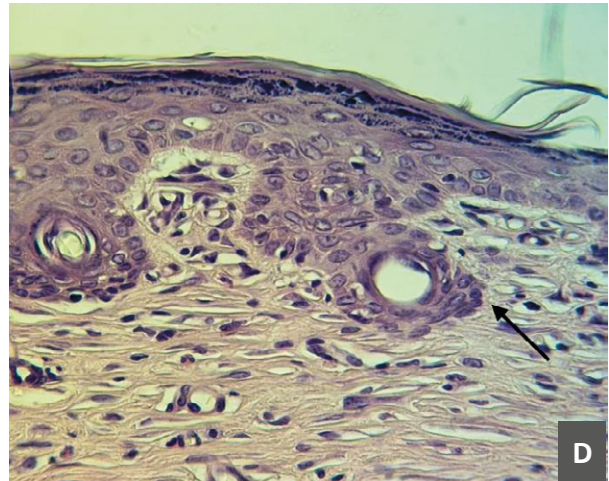
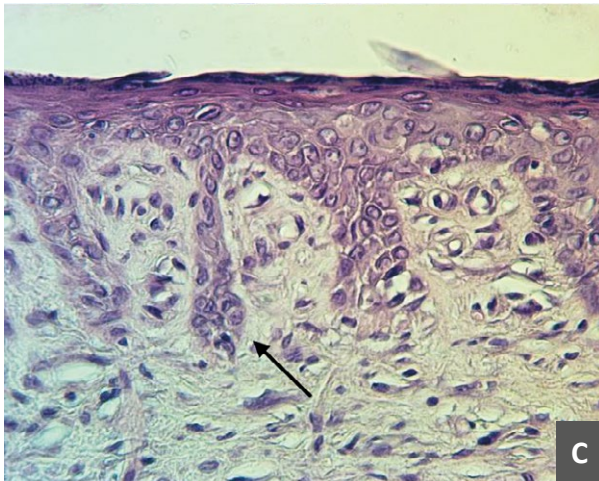
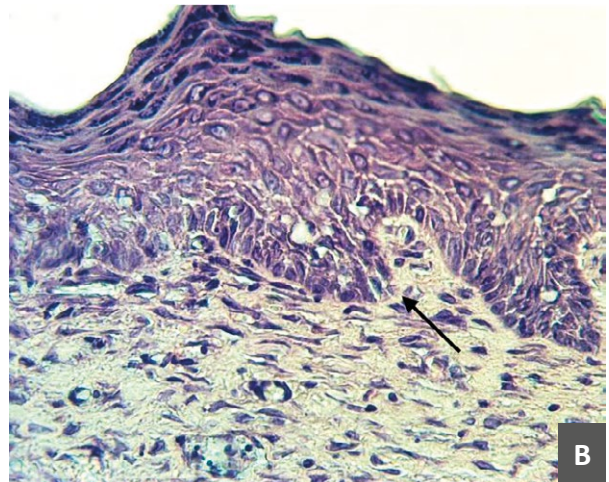
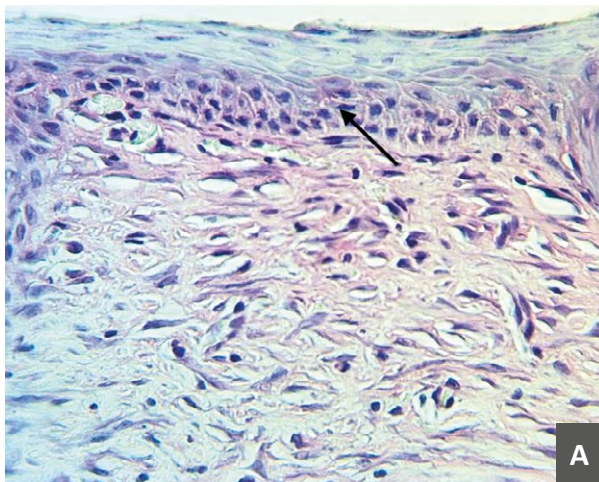


Рис. 1. Состояние эпидермиса в зоне регенерата. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х400.

Обозначения: А) Контрольная группа (без лечения); В) Группа сравнения (препарат сравнения аргосульфан 3); С) Экспериментальная группа 1, получавшая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; Д) Экспериментальная группа 2, получавшая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного.

Fig. 1. State of the epidermis in the regenerate zone. Coloration of hematoxylin and eosin, increase x 400.

Indications: A) Control group (without treatment); B) Comparison group (preparation for comparison of argosulfan 3); C) Experimental group 1, which received the presented sample of the medicine acting on Toll-like receptors 4 and 6 in dose 0,1 ml/100 g of animal body weight; D) Experimental group 2, which received the presented sample of the medicine acting on Toll-like receptors 4 and 6 in dose 0,2 ml/100 g of animal weight.

рения производили во всех полях зрения, где присутствовали сосуды, при окуляре x10. Проводили измерение суммарной площади сосудов микроциркуляторного русла субэпидермального участка рубца, после этого измеряли общую площадь дермы в поле зрения. Расчет вели по формуле (2):

$$P = \frac{Sc}{Sp}, \quad (2)$$

где P – удельная доля сосудов (%);

Sc – суммарная площадь сосудов в поле зрения;

Sp – площадь соединительно-тканного рубца на уровне сосочкового слоя дермы в поле зрения.

Все манипуляции с использованием животных проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы «Statistica 6,0». Рассчитывали среднее, стандартное отклонение ($M \pm m$) и дисперсию. Сравнение двух независимых групп проводили с использованием U критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На микропрепаратах участка раны, окрашенных гематоксилином и эозином, обращает на себя внимание низкий уровень репаративных процессов в контрольной группе. Многослойный плоский эпителий в центре раневого дефекта – тонкий, толщина шиповатого слоя составляет около 3 слоев кератиноцитов. Клетки мелкие. Ядра компактные (рис. 1А). Рельеф базальной мембраны сглажен. В группе сравнения толщина эпителиального пласта значительно возрастает, что достоверно подтверждается данными статистического исследования (табл. 1). Базальная мембрана становится извилистой (рис. 1В). Толщина шиповатого слоя возрастает. В кератиноцитах зернистого слоя отчетливо визуализируются гранулы. Клетки становятся крупными, ядра увеличиваются в размерах, приобретают округлую форму, во многих клетках визуализируется ядрышко. Выявленные изменения также характерны и для клеток базального слоя эпидермиса.

Для экспериментальных групп характерны еще более глубокие базальные разрастания новообразованного эпидермиса, характеризующиеся в экспериментальной группе № 2, (рис. 1С, 1D). Известно, что кератиноциты базального слоя разделяются на 2 типа – с гладкой и зубчатой поверхностями. Кера-

Таблица 1. Морфометрические показатели области раневого дефекта
Table 1. Morphometric indicators for the wound defect area

Группа животных / Animal groups	Толщина клеточного слоя эпидермиса: базального, шиповатого и зернистого слоев, до рогового слоя (мкм) / The thickness of the epidermal cell layer: basal, spiny and granular layers, up to the stratum corneum (mcm)	Ядерно- цитоплазматическое отношение кератиноцитов шиповатого слоя эпидермиса / Nuclear- cytoplasmic ratio of keratinocytes of the spiny layer of the epidermis	Площадь ядрышка кератиноцитов шиповатого слоя эпидермиса (мкм ²) / The area of the nucleolus of keratinocytes of the spiny layer of the epidermis (mcm ²)	Доля сосудов микроциркуля- торного русла в дерме, % / For the vessels of the microcircu- latory bed in the derm, %
Контрольная группа (без лечения) / Control group (without treatment)	11,2±0,2	0,67±0,03	4,5±0,2	4,6±0,6
Группа сравнения (аргосульфат 3) / The comparison group (argosulfan 3)	12,3±0,3*	0,56±0,03*	5,5±0,2*	3,6±0,5*
Экспериментальная группа 1 / Experimental group 1	12,4±0,4	0,61±0,03#	3,5±0,2#	5,0±0,5#
Экспериментальная группа 2 / Experimental group 2	12,2±0,4	0,58±0,03	4,8±0,2#	7,2±0,4#

Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$); # – различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$)

Note: * – differences with the control group are significant ($p < 0.05$); # – differences with the comparison group are significant ($p < 0.05$)

тиноциты с гладкой поверхностью представлены стволовыми клетками, их количество составляло около 10% от общего числа клеток этого слоя [8]. Для обеих экспериментальных групп также характерны признаки активации восстановительных процессов в эпителии раневого дефекта. Однако, выраженность морфологических критериев репаративных процессов в эпидермисе экспериментальных групп не превышает аналогичную в группе сравнения. Это подтверждается более высокими показателями ядерно-цитоплазматического отношения ($0,54 \pm 0,03$ в группе сравнения и $0,59 \pm 0,02$ в экспериментальной группе № 1, $0,56 \pm 0,03$ в экспериментальной группе № 2) (табл. 1). Известно, что последнее является показателем уровня дифференцировки кератиноцита: если ядерно-цитоплазматическое отношение равно или больше 1, то клетку относят к стволовым, юным

или напротив, умирающим клеткам, а если меньше 1, то это характерно для зрелых, дифференцированных, активно функционирующих клеток. При этом, чем меньше значение ядерно-цитоплазматического отношения, тем выше степень дифференцировки клетки [9]. Таким образом, клетки шиповатого слоя группы сравнения характеризуются наивысшим уровнем дифференцировки, за ними идут кератиноциты экспериментальной группы № 2, № 1 и уже потом контрольной группы.

Эта тенденция подтверждается и при статистическом исследовании микропрепаратов, окрашенных по Браше, на которых измеряли площадь ядрышка, которая может служить показателем активности процессов внутриядерной транскрипции (табл. 1): наибольшая площадь ядра в группе сравнения, затем в экспериментальной группе № 2, № 1, и, самая

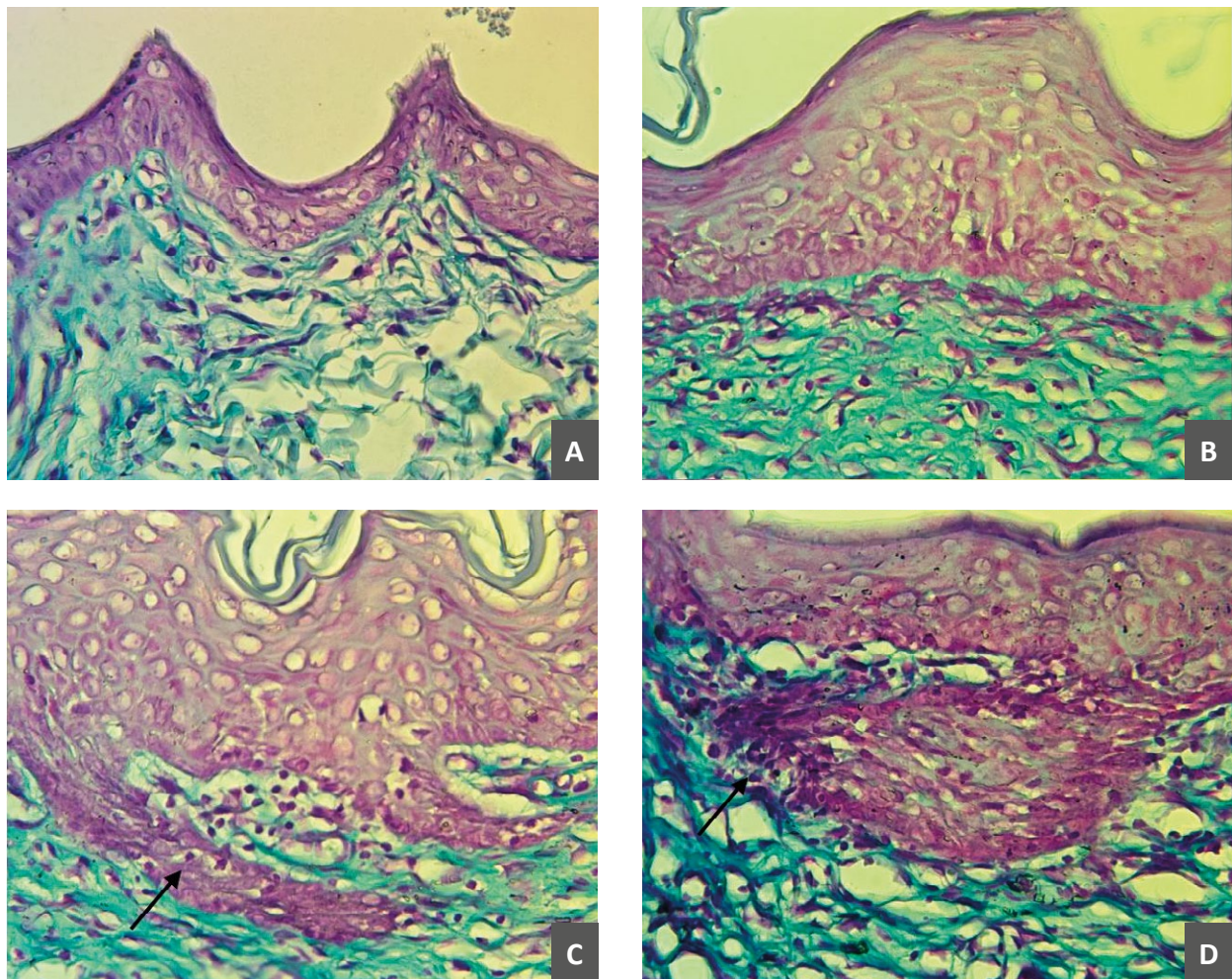


Рис. 2. Состояние эпидермиса в зоне регенерата. Окраска методом Браше, ув. x400.

Обозначения: А) Контрольная группа (без лечения); В) Группа сравнения (препарат сравнения аргосульфана 3); С) Экспериментальная группа 1; D) Экспериментальная группа 2.

Fig. 2. State of the epidermis in the regenerate zone. Painting method Brashe, x400.

Markings: A) Control group (without treatment); B) Comparison group (preparation of comparison of argosulfan 3); C) Experimental group 1; D) Experimental group 2.

низкая, в контрольной группе. Вместе с тем стоит отметить состояние эпидермиса в зоне регенерата, – более интенсивную окраску пиронином цитоплазмы клеток придатков кожи, которые активно формируются в экспериментальной группе № 2 (рис. 2D) в отличие от контрольной группы (без лечения) (рис. 2A), группы сравнения (препарат сравнения аргосульфат (рис. 2B) и экспериментальной группы 1 (рис. 2C). На сегодняшний день идентифицированы три различных вида ниши эпидермальных стволовых клеток: выпуклость наружного эпителиального влагалища волосного фолликула HF, основание сальной железы и базальный слой волосной воронки IFE. При естественном обновлении корнеоцитов источ-

ником новых базальных клеток является последняя ниша [10]. Однако, при заживлении ран участвуют все варианты ниш [11–13]. Именно поэтому так важно полноценное восстановление придатков кожи, наблюдаемое нами в экспериментальных группах.

Замещающий собой раневой дефект регенерат представляет собой плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань, в которую проникают элементы гемомикроциркуляторного русла. Сосуды последнего более многочисленны в области дна раны, на уровне гиподермы, а также под эпителием в области поверхностного сплетения кожи. В этой области они, как правило, располагаются параллельно базальной мембране эпидермиса (рис. 3). В контрольный

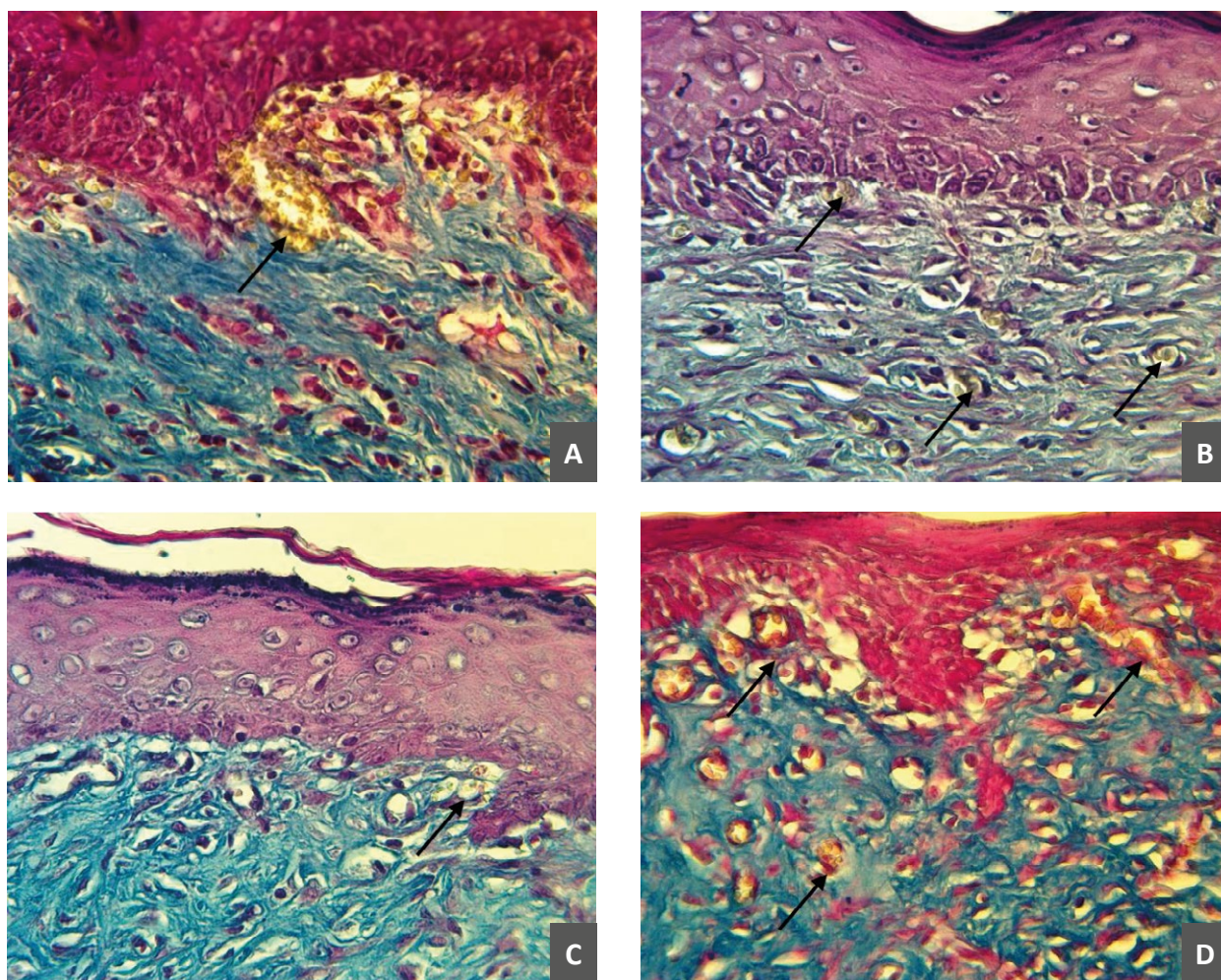


Рис. 3. Состояние субэпидермальных сосудов гемомикроциркуляторного русла в зоне регенерата. Окраска Пикро-Малори, ув. x400. Обозначения: А) Контрольная группа (без лечения); В) Группа сравнения (препарат сравнения аргосульфат 3); С) Экспериментальная группа 1, получавшая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6 в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; D) Экспериментальная группа 2, получившая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6 в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного.

Fig. 3. Condition of subepidermal vessels of the hemomicrocirculatory channel in the regenerate zone. Picro-Malory, x400. A) Control group (without treatment); B) Comparison group (Argosulfan 3); C) Experimental group 1, which received a presented sample of the drug acting on Toll-like receptors 4 and 6 in a dose of 0.1 ml/100 g of animal body weight; D) Experimental group 2, which received a presented sample of the drug acting on Toll-like receptors 4 and 6 in a dose of 0.2 ml/100 g of animal weight.

группе эти сосуды характеризуются наличием морфологических признаков венозной гиперемии: расширенными просветами вен, заполненными эритроцитами в состоянии сладжа, а также артериолами с пустым просветом (рис. 3А). Для группы сравнения (рис. 3В) характерно значительное уменьшение количества субэпидермальных сосудов гемомикроциркуляторного русла. Однако, в экспериментальных группах их количество возрастает (рис. 3С), в большей степени в экспериментальной группе № 2 (рис. 3Д), при этом признаков венозной гиперемии не отмечается.

Следует отметить, что если в контрольной группе и группе сравнения ход сосудов в регенерате, как правило, однонаправленный, о чем свидетельствуют преимущественно поперечные срезы сосудов, то в экспериментальных группах отмечаются как поперечные так и продольные срезы сосудов, что указывает на более полноценную, разветвленную сеть гемомикроциркуляции [14].

Аналогичные изменения характерны и для сосудов в толще соединительной ткани регенерата. В контрольной группе они выглядят пережатыми соединительно-тканными волокнами, полнокровными, с пристеночной адгезией эритроцитов их выстраиванием в виде «монетных столбиков». В группе сравнения количество сосудов снижается на 22% по сравнению с показателями контрольной группы. В экспериментальной группе их количество возрастает, однако ни спазма артериол, ни пристеночной адгезии эритроцитов, ни иных морфологических эквивалентов нарушенной гемомикроциркуляции отмечено не было. Визуальная оценка подтверждается данными статистического исследования (табл. 1). Самая большая удельная доля сосудов гемомикроциркуляторного русла характерна для экспериментальной группы № 2, за ней следуют экспериментальная группа № 1, контрольная группа и группа сравнения.

Таким образом, полученные нами данные отражают не только стадийность раневого процесса, т.е. клиническое течение местных изменений (воспаление, развитие некроза и его ограничение, рубцевание и эпителизация раны), но и указывают на сокращение сроков протекания вышеуказанных процессов. Комплекс морфофункциональных изменений в экспериментальных группах включает в себя изменения в эпидермисе – восстановление более полноценного эпидермального слоя. Вероятно, это обеспечивается не только непосредственной стимуляцией пролиферации клеток базального и шиповатого слоев, но и иными механизмами, такими как эффекты мезопористой поверхности, формируемой ксерогелем [15], на что указывает ядерно-цитоплазматическое соотношение. В соединительно-тканной основе раневого эффекта экспериментальных групп отмечается фор-

мирование более разветвленной сети сосудов гемомикроциркуляторного русла и снижение признаков венозной гиперемии, что способствует лучшей оксигенации тканей ожогового дефекта. Очевидно, что значимую роль в вышеописанных эффектах, может играть отсутствие водного компонента в ксерогеле [16]. Все вышеописанные процессы более выражены в экспериментальной группе № 2, чем № 1.

Работы, описывающие использования ксерогелей для ускорения ранозаживления, малочисленны. Нами продемонстрирована способность ксерогеля, синтезированного с помощью «имитационной» щелочной химии на основе липоевой кислоты, к захвату более 60% бактерий *Staphylococcus aureus* за счет сильной электростатической адсорбции в колониях с числом бактерий 10^6 . Кроме того, этот ксерогель может адгезироваться к кожным покровам, что позволяет использовать его в виде пластырей при лечении ран [17]. *In vitro* продемонстрирована эффективность сшитого ионами стронция альгинат-*g*-поли (ПЭГМА) ксерогеля для заживления ран [18]. Исследования проведены на клетках фибробластов L929 и кератиноцитах HaCaT. Активность заживления ран *in vitro* анализировали с помощью анализа царапин на ранах в клетках HaCaT. Для изучения влияния на синтез коллагена использовали клетки L929. Показано, что материал способствует синтезу коллагена фибробластами, более быстрому закрытию раневого дефекта, и низкой цитотоксичности. Также авторы указывают на необходимость исследований *in vivo* для оценки и дальнейшего изучения потенциала заживления ран. *In vivo* ксерогель β -циклодекстрина, содержащий фиброин шелка, продемонстрировал высокую эффективность заживления ран при пролежнях, образовавшихся на спине мыши линии ICR [19]. Это сопровождалось снижением гиперплазии эпидермиса кожи. Авторы предполагают, что снижение образования рубцов связано с адсорбцией структурой ксерогеля экскрета, благодаря чему обеспечивается эффект заживления в водной среде. Исследования ранозаживляющих эффектов ксерогеля, а в основе оксида титана ранее не проводились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективной дозой ксерогеля является 2 мл/кг. Выявленный комплекс локальных морфофункциональных перестроек позволяет считать ксерогель на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана перспективным средством для применения при заболеваниях и состояниях, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе и при ожоговом поражении.

Участие авторов:

Дуданов И.П., Виноградов В.В. – концепция и дизайн исследования.

Криштоп В.В., Никонорова В.Г. – сбор и обработка материалов.

Дуданов И.П., Виноградов В.В., Криштоп В.В. – анализ полученных данных, написание текста.

Список литературы

- James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, Castle CD, Dingels ZV, Fox JT, et al. Epidemiology of injuries from fire, heat and hot substances: global, regional and national morbidity and mortality estimates from the Global Burden of Disease 2017 study. *Inj Prev*. 2020 Oct;26(Suppl 1):i36–i45. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2019-043299>
- Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. Росстат. М.;3-46; 2019, 170 с. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>
- Van Lieshout EM, Van Yperen DT, Van Baar ME, Polinder S, Boersma D, Cardon AY, et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open*. 2018 Nov 15;8(11):e023709. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023709>
- Pramanik R, Ganivada B, Ram F, Shanmuganathan K, Arockiarajan A. Influence of nanocellulose on mechanics and morphology of polyvinyl alcohol xerogels. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019 Feb;90:275–283. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.024>
- Jiang Q, Wu L, Zheng Y, Xia X, Zhang P, Lu T, et al. Biomimetic micellar mesoporous silica xerogel performs superior nitrendipine dissolution, systemic stability and cellular transmembrane transport. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Jan;118:111372. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111372>
- Patil G, Torris A, Suresha PR, Jadhav S, Badiger MV, Ghormade V. Design and synthesis of a new topical agent for halting blood loss rapidly: A multimodal chitosan-gelatin xerogel composite loaded with silica nanoparticles and calcium. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020 Nov 6;111454. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111454>
- Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(2):152–158.
- Tani H, Morris RJ, Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 26;97(20):10960–10965. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.10960>
- Свищевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль липидов в барьерных свойствах кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):360–365.

References

- James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, Castle CD, Dingels ZV, Fox JT, et al. Epidemiology of injuries from fire, heat and hot substances: global, regional and national morbidity and mortality estimates from the Global Burden of Disease 2017 study. *Inj Prev*. 2020 Oct;26(Suppl 1):i36–i45. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2019-043299>
- Healthcare in Russia 2019. Statistical collection. Rosstat. M.;

Authors contribution:

Dudanov I.P., Vinogradov V.V. – research concept and design.

Chrishtop V.V., Nikonorova V.G. – collection and processing of materials.

Dudanov I.P., Vinogradov V.V., Chrishtop V.V. – analysis of the received data, writing the text.

- Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Oct;16(5):518–524. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.08.006>
- Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1059–1061. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.86>
- Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1311–1318. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701178>
- Lau K, Paus R, Tiede S, Day P, Bayat A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol*. 2009 Nov;18(11):921–933. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00942.x>
- Криштоп В.В., Пахрова О.А., Стрельников А.И. Основы системной гемореологии. Иваново, 2015, 128 с.
- Iglin VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, Kuchur OA, Nikonorova VG, Sharsheeva A, et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Aug 10;6(8):4397–4400. <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.0c00721>
- Стрельников А.И., Томилова И.К., Сафронов Б.Г., Криштоп В.В., Алексахина Е.Л., Шпаковский Д.Б. и др. Сравнительная характеристика in vivo действия водорастворимой и липофильной форм дипикололамина, содержащего фрагмент 2,6-ди- трет-бутилфенола, на окислительный статус тканей крыс. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2014;(5):1238.
- Huang B, Liu X, Tan L, Cui Z, Yang X, Jing D, et al. “Imitative” click chemistry to form a sticking xerogel for the portable therapy of bacteria-infected wounds. *Biomater Sci*. 2019 Dec 1;7(12):5383–5387. <https://doi.org/10.1039/c9bm01417a>
- Gr P, Mr R. Strontium ion cross-linked alginate-g-poly (PEG-MA) xerogels for wound healing applications: *in vitro* studies. *Carbohydr Polym*. 2021 Jan 1;251:117119. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117119>
- Seo SR, Lee MS, So BP, Kim J-C. In vivo pressure sore-healing efficacy of β -cyclodextrin/polyethyleneimine/silk fibroin xerogel. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):987–995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05389.x>

Z-46; 2019, 170 p. (In Russian). Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>

- Van Lieshout EM, Van Yperen DT, Van Baar ME, Polinder S, Boersma D, Cardon AY, et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open*.

- 2018 Nov 15;8(11):e023709. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023709>
4. Pramanik R, Ganivada B, Ram F, Shanmuganathan K, Arockiarajan A. Influence of nanocellulose on mechanics and morphology of polyvinyl alcohol xerogels. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019 Feb;90:275–283. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.024>
 5. Jiang Q, Wu L, Zheng Y, Xia X, Zhang P, Lu T, et al. Biomimetic micellar mesoporous silica xerogel performs superior nitrendipine dissolution, systemic stability and cellular transmembrane transport. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Jan;118:111372. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111372>
 6. Patil G, Torris A, Suresha PR, Jadhav S, Badiger MV, Ghormade V. Design and synthesis of a new topical agent for halting blood loss rapidly: A multimodal chitosan-gelatin xerogel composite loaded with silica nanoparticles and calcium. *Colloids Surf B Bio-interfaces*. 2020 Nov 6;111454. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111454>
 7. Privolnev VV, Paskhalova YuS, Rodin AV. Topical treatment of wounds and wound infection: results of anonymous surgeons. *Clinical Microbiology and Antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(2):152–158. (In Russian).
 8. Tani H, Morris RJ, Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 26;97(20):10960–10965. (In Russian). <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.10960>
 9. Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV. Role of lipids in skin barrier properties. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(3):360–365. (In Russian).
 10. Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Oct;16(5):518–524. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.08.006>
 11. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1059–1061. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.86>
 12. Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1311–1318. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701178>
 13. Lau K, Paus R, Tiede S, Day P, Bayat A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol*. 2009 Nov;18(11):921–933. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00942.x>
 14. Krishtop VV, Bagrova OA, Strelnikov IA. Bases system of hemorheology. Ivanovo, 2015, 128 p. (in Russian).
 15. Iglina VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, Kuchur OA, Nikonorova VG, Sharsheeva A, et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Aug 10;6(8):4397–4400. <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.0c00721>
 16. Strelnikov AI, Tomilova IK, Safronov BG, Krishtop VV., Aleksakhina EL, Shpakovsky DB, et al. Comparative study of in vivo impact of water-soluble and lipophilic forms of dipicolylamine containing a 2,6-di-tert-butylphenol moiety on the oxidative status of rat tissues. *News of the Academy of Sciences. It's a Chemical Series*. 2014;5(5):1238. (In Russian).
 17. Huang B, Liu X, Tan L, Cui Z, Yang X, Jing D, et al. "Imitative" click chemistry to form a sticking xerogel for the portable therapy of bacteria-infected wounds. *Biomater Sci*. 2019 Dec 1;7(12):5383–5387. <https://doi.org/10.1039/c9bm01417a>
 18. Gp R, Mr R. Strontium ion cross-linked alginate-g-poly (PEG-MA) xerogels for wound healing applications: *in vitro* studies. *Carbohydr Polym*. 2021 Jan 1;251:117119. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117119>
 19. Seo SR, Lee MS, So BP, Kim J-C. In vivo pressure sore-healing efficacy of β -cyclodextrin/polyethyleneimine/silk fibroin xerogel. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):987–995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05389.x>

Информация об авторах:

Дуданов Иван Петрович* – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» г. Петрозаводск, Российская Федерация, консультант ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Виноградов Василий Валентинович – аспирант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» г. Петрозаводск, Российская Федерация, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7908>, SPIN: 7965-2524, AuthorID: 1019640

Криштоп Владимир Владимирович – к.м.н., ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>, SPIN: 3734-5479, AuthorID: 110744, Scopus AuthorID: 57207690596, ResearcherID: J-3456-2017

Никонорова Варвара Геннадьевна – младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К.Беляева», г. Иваново, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>, SPIN: 2161-4838, AuthorID: 1009877, Scopus AuthorID: 57217099371, ResearcherID: AAI-7758-2020

Information about authors:

Ivan P. Dudanov* – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, consultant ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Vasily V. Vinogradov – postgraduate student of the department of general and faculty surgery of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7908>, SPIN: 7965-2524, AuthorID: 1019640

Vladimir V. Chrishtop – Cand. Sci. (Med.), ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>, SPIN: 3734-5479, AuthorID: 110744, Scopus AuthorID: 57207690596, ResearcherID: J-3456-2017

Varvara G. Nikonorova – junior researcher, Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K.Belyaev, Ivanovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>, SPIN: 2161-4838, AuthorID: 1009877, Scopus AuthorID: 57217099371, ResearcherID: AAI-7758-2020