

УДК 617.584.586.588:616.12-092.4

*К. В. Павлович  
Р. І. Сидорчук  
О. М. Плегуца  
О. Й. Хомко  
І. М. Плегуца  
В. М. Волощук*

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ДИНАМІКА ЗМІН СИСТЕМНОЇ ТА ЛОКАЛЬНОЇ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИ ГНІЙНО- НЕКРОТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ М'ЯКИХ ТКАНИН: ВПЛИВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМПОЗИЦІЇ СОРБЕНТ-АНТИБІОТИК

**Ключові слова:** хронічні рани,  
лікування, сорбент-антибіотик,  
фібриноліз.

**Резюме.** У статті наводяться результати експериментального (40 статевозрілих білих щурів обидвох статей, середньою масою  $203,8 \pm 23,01$  г.) дослідження динаміки змін фібринолітичної активності при гнійно-некротичних процесах м'яких тканин та при локальному застосуванні композиції сорбент-антибіотик. Показано, що зміни фібринолітичної активності при формуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин в експерименті характеризуються поступовістю та неоднорідністю: фібринолітична активність ранових тканин на порядок вище, ніж плазми периферичної крові. Застосування композиції сорбент-антибіотик призводить до зростання фібринолітичної активності ранових тканин, що може мати позитивний вплив на процес загоєння.

### Вступ

Гнійно-некротичні процеси м'яких тканин (ГНПМТ) упродовж останніх десятиліть, незважаючи на впровадження нових технологій лікування та профілактики, розробку нових медикаментозних препаратів, стають все більшою проблемою, не тільки у медичному, але й у соціально-економічному плані, оскільки призводять до високої інвалідизації, смертності та значних економічних втрат для суспільства [2-4]. Термін ГНПМТ, прийнятий у вітчизняній хірургії, включає не тільки власне рани, але й некротичні процеси на фоні судинної, метаболічної та іншої патології та є певним розширенням терміну "хронічні рани" – (chronic wounds), який більш властивий англійським науковим джерелам [5].

Клініцисти вже давно визнали, що більшість хронічних ран справді має потенціал до загоєння. Зцілення як правило, не відбувається через неможливість забезпечення основних принципів догляду відкритої рани: адекватної хірургічної обробки рани, контролю запалення та інфікування, запобігання та лікування ішемії [2,6]. Тим не менш, перебіг ранового процесу у випадках ГНПМТ суттєво відрізняється від гострих ран. Дослідження показують значне зростання в тканинах рівня протеаз і колагеназ, які здатні розкласти білки матриці і фактори росту – деградація факторів росту гальмує процеси регенерації, проліферації та хемотаксис імунікомпетентних та стовбурових клітин. закономірним аспектом цих явищ є порушення коагуляції та фібринолізу, як на системному, так і на локальному рівнях [7]. Однак, вірогідних даних стосовно порушень системи фібринолізу крові та тканин у зоні ГНПМТ, вплив місцевого застосування композицій сорбент-антибіотик на систему фібринолізу у джерелах літератури не знайдено.

**Мета дослідження**  
Встановити динаміку фібринолітичної активності плазми крові та гомогенатів тканин у ділянці ГНПМТ та вплив на неї місцевого застосування композиції сорбент-антибіотик.

### Матеріал і методи

У зв'язку із методологічними особливостями забору матеріалу *in vivo* в динаміці, дослідження виконано в експерименті на 40 статевозрілих, середнього віку, білих щурах обидвох статей, середньою масою  $203,8 \pm 23,01$  г. 10 з них склали контроль, у 30 моделювали ГНПМТ: через 13 днів після введення алоксану на спині формували гнійну рану розробленим скарифікаційним методом із підшиванням силікагелевого контейнера із збудниками у капшуківий шов. У 1-й дослідній групі з 15 тварин у динаміці визначали показни-

ки фібринолітичної активності (ФА) плазми периферичної крові, забраної з каудальної вени. У 2-й дослідній групі (15 тварин) через 12 год відтворення ГНПМТ та щодоби в наступному здійснювали перев'язку з використанням композиції сорбент-антибіотик (Гентаксан, ЗАТ НВЦ БХФЗ, Україна), який містить гентаміцину сульфат (2,4%), кремнійорганічний сорбент – поліметилсилоксан/метоксан (95,2%) і координаційну сполуку цинку сульфату (1,0%) з L-триптофаном (1,4%). Усі тварини підлягали карантину (10-14 діб) у віварії перед здійсненням дослідження, оглядалися на предмет можливих патологій, тощо. Загальне лікування експериментальним тваринам не проводилось у жодній групі.

При виконанні дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами відповідно до національних “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Україна, 2001), а також з дотриманням основних положень: “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин” (1977 р.), GLP (1981 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Стан фібринолітичної активності визначали за сумарною (СФА), ферментативною (ФФА) та неферментативною (НФА) складовими у гомогенатах тканин в ділянці ГНПМТ та плазмі крові за допомогою азофібрину “Simko Ltd.” (Україна) [1]: при його інкубації зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, що містяться у біосубстратах, утворюється плазмін, активність якого оцінювали за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності  $\mu$ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідала інтенсивності ферментативного фібринолізу.

Одержані цифрові показники піддавали математичній обробці методами варіаційної статистики за критеріями W.Gusset (Student) та R.Fisher, багатofакторного дисперсійного аналізу, вирахуванням кореляційно-регресійних зв'язків із використанням програмних пакетів Origin<sup>®</sup> 7.0 (Microcal Software<sup>™</sup>/Origin Labs<sup>®</sup>) та Excel<sup>®</sup> XP<sup>™</sup> build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft<sup>®</sup>), Statistica<sup>™</sup> 6.0 (Statsoft<sup>®</sup> Inc), MatLab<sup>®</sup> 6.21 (MatLab<sup>®</sup> Software Inc).

### Обговорення результатів дослідження

В усіх тварин дослідної групи, упродовж вже 24 год від початку експерименту спостерігали

виражене зниження системного фібринолізу плазми крові щурів (табл. 1). Зниження СФА, НФА та ФФА порівняно з контролем становило 86,2%, 86,1% та 72,7% відповідно. Подальший розвиток патологічного процесу в експерименті характеризувався суттєвим зростанням активності системного фібринолізу за рахунок усіх складових СФА, при цьому значення СФА, НФА та ФФА ставали близькими до контрольних через 72 год моделювання ГНПМТ. Таке зростання відбувається, як за рахунок НФА (на 83,4%), так і за рахунок ФФА (на 66,6%). Через 7 діб експерименту рівень фібринолітичної активності плазми периферичної крові знижувався, але тільки рівень НФА ставав невірогідно відмінним від контролю ( $P=0,096$ ).

Динаміка показників фібринолітичної активності біоптату ранових тканин щурів при експериментальному моделюванні ГНПМТ була іншою. Як засвідчують отримані та наведені у таблиці 2 дані, сумарна ФА, неферментна ФА та ферментна ФА були високовірогідно вищими ніж відповідні показники фібринолітичної активності плазми, як у контролі, так і у відповідні періоди моделювання патологічного процесу. Через 72 год моделювання ГНПМТ активність фібринолізу ранових тканин знижувалась (СФА – на 37,3%, НФА – на 46,8%, ФФА – на 32,8%, відповідно). У подальшому спостерігали певне зростання фібринолізу гомогенатів ранових тканин, при цьому досягались значення, які спостерігали упродовж 24 год експерименту.

Порівняння даних, отриманих у 1-й (табл. 2) та 2-й (табл. 3) дослідних групах, показує, що при застосуванні композиції сорбент-антибіотик фібринолітична активність ранових тканин упродовж 24 год експерименту суттєво вище (СФА – на 44,6%, НФА – на 46,6%, ФФА – на 50,7%). У подальшому (через 72 год) у тварин 2-ї дослідної групи спостерігалася високовірогідна тенденція до зниження фібринолітичної активності, яка через 7 діб експерименту стабілізувалася, окрім показника ФФА, що ставав суттєво нижчим ніж аналогічний параметр на 72 год моделювання ГНПМТ.

Отримані дані цілком відповідають сучасним уявленням про механізми запалення та порушення в системі гемокоагуляції та фібринолізу при гнійно-некротичних процесах, обумовлені надмірною активацією факторів та механізмів згортання крові. Очікувано, рівні фібринолітичної активності м'яких тканин у ділянці запалення були значно вищими ніж системна ФА плазми. Цікавою виявилася виявлена закономірність по підвищенню фібринолітичної активності ранових тканин при застосуванні композиції сорбент-антибіотик. Можливі механізми такої дії включають пригнічення патогенної активності мікроорга-

Таблиця 1

Показники системної фібринолітичної активності (плазми крові) щурів при експериментальному моделюванні ГНПМТ (n=15, M±m)

Параметр (E <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість експерименту			
	Контроль	24 год	72 год	7 діб
Сумарна ФА	1,05±0,10	0,564±0,028 P<0,001	1,022±0,081 P=0,56 P <sub>1</sub> <0,001	0,905±0,073 P=0,007 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> =0,012
Неферментна ФА	0,56±0,05	0,301±0,015 P<0,001	0,552±0,043 P=0,747 P <sub>1</sub> <0,001	0,519±0,036 P=0,096 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> =0,0134
Ферментна ФА	0,48±0,04	0,278±0,015 P<0,001	0,463±0,031 P=0,380 P <sub>1</sub> <0,001	0,385±0,032 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001

**Примітка.** P – коефіцієнт вірогідності відносно контролю; P<sub>1</sub> – коефіцієнт вірогідності відносно 24 год експерименту; P<sub>2</sub> – коефіцієнт вірогідності відносно 72 год експерименту

Таблиця 2

Показники фібринолітичної активності біоптату ранових тканин щурів при експериментальному моделюванні ГНПМТ (n=15, M±m)

Параметр (E <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість експерименту		
	24 год	72 год	7 діб
Сумарна ФА	27,68±1,85	20,16±1,47 P<0,001	25,86±1,44 P=0,056 P <sub>1</sub> <0,001
Неферментна ФА	14,36±1,20	9,78±1,17 P<0,001	13,47±0,72 P=0,056 P <sub>1</sub> =0,112
Ферментна ФА	13,29±1,25	10,01±0,59 P<0,001	12,25±0,83 P=0,085 P <sub>1</sub> <0,001

**Примітка.** P – коефіцієнт вірогідності відносно 24 год експерименту; P<sub>1</sub> – коефіцієнт вірогідності відносно 72 год експерименту

Таблиця 3

Показники фібринолітичної активності біоптату ранових тканин щурів при застосуванні композиції сорбент-антибіотик (n=15, M±m)

Параметр (E <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість експерименту		
	24 год	72 год	7 діб
Сумарна ФА	39,68±2,19	25,19±1,75 P<0,001	23,51±1,46 P<0,001 P <sub>1</sub> =0,064
Неферментна ФА	21,05±1,12	12,59±0,73 P<0,001	12,50±0,88 P<0,001 P <sub>1</sub> =0,834
Ферментна ФА	20,03±2,01	12,77±0,85 P<0,001	11,42±0,94 P=0,012 P <sub>1</sub> <0,001

**Примітка.** P – коефіцієнт вірогідності відносно 24 год експерименту; P<sub>1</sub> – коефіцієнт вірогідності відносно 72 год експерименту

нізмів, що контамінують рану, безпосередня абсорбція прозапальних та прокоагулянтних факторів, а також опосередкована активація протеолітичних ферментів, оскільки зростання відбувається не тільки за рахунок неферментної ФА, але також за рахунок ензимзалежної складової ФА.

## Висновки

1. Зміни фібринолітичної активності при формуванні ГНПМТ в експерименті загалом характеризуються поступовістю та неоднорідністю; фібринолітична активність ранових тканин на порядок вище ніж плазми периферичної крові. 2.

Застосування композиції сорбент-антибіотик призводить до зростання фібринолітичної активності ранових тканин, що може мати позитивний вплив на процес загоєння ГНПМТ, пов'язаних з ішемією тканин.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані дані відкривають можливість по дослідженню впливу композиції сорбент-антибіотик на інші параметри перебігу ранового процесу.

**Література.** 1. Сидорчук Р.І. Метод функціонально-адаптивної фіксації алотрансплантата у пахвинній герніопластиці / Р.І. Сидорчук, Р.П. Кнут, О.М. Плегуса. – Чернівці: Вид-во при Бук. держ. мед. ун-ті, 2011. – 244 с. 2. American Society of Plastic Surgeons Evidence-based Clinical Practice Guideline: Chronic Wounds of the Lower Extremity. – ASPS: Arlington Heights, 2011. – 21 p. 3. Barbul A. The Wound Healing Foundation Clinical Treatment Guidelines / A. Barbul // Wound Repair and Regeneration. – 2006. – Vol. 14. – P. 645-711. 4. Barbul A. The Wound Healing Foundation Prevention Guidelines / A. Barbul // Wound Repair and Regeneration. – 2008. – Vol. 16. – P. 145-188. 5. Moreo K. Understanding and overcoming the challenges of effective case management for patients with chronic wounds / K. Moreo // The Case Manager. – 2005. – Vol. 16, №2. – P. 62-63. 6. Schimfeldera U. Influence of selected wound dressings on PMN elastase in chronic wound fluid and their antioxidative potential in vitro / U. Schimfeldera, M. Abelb, C. Wieganda [et al.] // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, №33. – P. 6664-6673. 7. Tan T. Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance / T Tan, E.J. Shaw, F. Siddiqui [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 702-707.

### ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ВЛИЯНИЕ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОЗИЦИИ СОРБЕНТ-АНТИБИОТИК

*К.В. Павлович, Р.И. Сидорчук, О.М. Плегуса,  
О.И. Хомко, И.М. Плегуса, В.М. Волощук*

**Резюме.** В статье приводятся результаты экспериментального (40 половозрелых белых крыс обоего пола, средней массой 203,8±23,01 г.) исследования динамики изменений фибринолитической активности при гнойно-некротических процессах мягких тканей и при локальном применении композиции сорбент-антибиотик. Показано, что изменения фибринолитической активности при формировании гнойно-некротических процессов мягких тканей в эксперименте характеризуются постепенностью и неоднородностью: фибринолитическая активность раневых тканей на порядок выше плазмы периферической крови. Применение композиции сорбент-антибиотик приводит к росту фибринолитической активности раневых тканей, что может иметь положительное влияние на процесс заживления.

**Ключевые слова:** хронические раны, лечение, сорбент-антибиотик, фибринолиз.

UDC 617.584.586.588:616.12-092.4

### DYNAMICS OF CHANGES OF SYSTEMIC AND LOCAL FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PURULENT- NECROTIC PROCESSES OF SOFT TISSUES: INFLUENCE OF LOCAL TREATMENT WITH THE USE OF SORBENT-ANTIBIOTIC COMPOSITION

*K.V. Pavlovych, R.I. Sydoruchuk, O.M. Plegutsa,  
O.I. Khomko, I.M. Plegutsa, V.M. Voloshnyuk*

**Purpose.** To establish the dynamics of fibrinolytic activity of blood plasma and tissue homogenates in the purulent-necrotic processes of soft tissues and determine the influence of local application of antibiotic-sorbent composition.

**Design/approach.** The article presents results of the experimental (40 mature white rats of both genders, average weight of 203.8±23.01 g) study of the fibrinolytic activity changes in purulent-necrotic processes of soft tissues (PNPST) and under the local application of antibiotic-sorbent composition. Main group of 15 animals with experimental PNPST received local treatment on daily basis using sorbent-antibiotic composition (Gentaksan, BKhFZ, Ukraine), which contains gentamicin sulfate (2.4%), organic silicon sorbent polymethylsiloxane-metoxane (95.2%) and zinc sulfate composition (1.0%) with L-tryptophan (1.4%). All animals were subjected to quarantine (10-14 days) before experiment. The study complies with generally accepted international and national standards of "work with experimental animals" (1977), GLP (1981), Convention for the Protection of vertebrate animals used in experiments and other scientific purposes, EU Directive № 609. Fibrinolytic activity was evaluated by means of total (TFA), enzyme dependent (EFA) and enzyme independent (EiFA) components using azofibrin-based method.

**Findings.** Changes in fibrinolytic activity in the experimental PNPST formation are characterized by consistency and heterogeneity; fibrinolytic activity of wound tissue is generally much higher than peripheral blood plasma (P<0.001-0.01). Neither EFA nor EiFA showed valid dominance in particular tissue homogenate or blood plasma. The use of sorbent-antibiotic composition leads to increase of fibrinolytic activity of wound tissue, which may have a positive impact on the healing process.

**Research limitations/implications.** The study is limited by experimental conditions; further approval for clinical research is ongoing.

**Originality/value.** Original research without prototype provides data for further development of PNPST treatment technologies.

**Keywords:** chronic wound, treatment, sorbent-antibiotic, fibrinolysis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

**Theatre Sq., 2  
Chernivtsi  
UA-58000  
Ukraine  
rsydorchuk@ukr.net**

*Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №2(40). - P. 113-116.*

*Надійшла до редакції 25.05.2012*

*Рецензент – проф. І.Ю. Полянський*

*© К. В. Павлович, Р. І. Сидорчук, О. М. Плегуса, О. Й. Хомко,  
І. М. Плегуса, В. М. Волощук, 2012*