

УДК 616-001.47-021.6-085:615.33

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-43-51

Для цитирования: Горохова А.С., Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Суковатых Б.С., Жияева Л.В., Мишина Е.С., Кобзарева Е.В. Применение иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола в лечении гнойных ран. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 43–51

## Применение иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола в лечении гнойных ран

Горохова А.С.<sup>1</sup>, Григорьян А.Ю.<sup>2</sup>, Бежин А.И.<sup>2</sup>, Панкрушева Т.А.<sup>2</sup>, Суковатых Б.С.<sup>2</sup>, Жияева Л.В.<sup>2</sup>, Мишина Е.С.<sup>2</sup>, Кобзарева Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тимская центральная районная больница

Россия, 307060, Курская область, Тимский район, пос. Тим, ул. Ленина, 6

<sup>2</sup> Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить ранозаживляющее действие иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) или полиэтиленоксида (ПЭО) в лечении экспериментальной гнойной раны.

**Материал и методы.** Исследовались следующие составы, %. *Комбинация 1:* бензалкония хлорид – 0,02; метронидазол – 1,0; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) – 4,0; вода очищенная – до 100,0. *Комбинация 2:* бензалкония хлорид – 0,02; метронидазол – 1,0; полиэтиленоксид (молекулярная масса (м. м.) 400) – 80,0; полиэтиленоксид (м. м. 1500) – 20,0. Эксперимент выполнен на 180 самцах крыс породы Вистар, которые были разделены на три статистически однородные группы по 60 животных в каждой, всем подопытным моделировалась гнойная рана по методике П.И. Толстых. В контрольной группе местное лечение раны проводилось с помощью мази «Левомеколь», в двух опытных группах проводили лечение комбинацией 1 и 2 соответственно. Оценка течения раневого процесса производили с помощью планиметрического, микробиологического и гистологического методов исследования. Протоколирование данных и выведение животных из опыта осуществляли на 1-е, 3-и, 5-е, 8-, 10- и 15-е сут.

**Результаты.** Данные микробиологического исследования подтвердили высокую эффективность разработанных авторами комбинаций в отношении стандартных тест-штаммов микроорганизмов-возбудителей раневой инфекции. В результате планиметрического исследования выявлено достоверное уменьшение площади ран в опытной группе 1 по сравнению с контрольной, что указывает на более эффективное течение процесса заживления в опытной группе 1, то же самое отмечалось в опытной группе 2, начиная с 5-х сут наблюдения по отношению к контрольной. Применение в лечении гнойно-воспалительного процесса кожно-подкожного слоя разработанных авторами комбинаций способствует скорейшему снижению микробной обсемененности ран по сравнению с мазью «Левомеколь». После проведенного гистологического исследования отмечено, что процессы регенерации и эпителизации протекали лучше в опытных группах по отношению к контролю.

**Заключение.** Иммобилизованная форма бензалкония хлорида и метронидазола в геле полиэтиленоксида (комбинация 2) по результатам микробиологического исследования обладает наиболее высоким антимикробным действием по сравнению с остальными препаратами и статистически достоверно по сравнению с контрольной группой сокращает площадь ран и ускоряет сроки эпителизации. В то же время между комбинацией 1 и мазью «Левомеколь» нет достоверных различий по зонам задержки роста микроорганизмов. Комбинация 1 проявляет наивысшую активность в 1-е сут течения раневого процесса,

✉ Григорьян Арсен Юрьевич, e-mail: arsgrigorian@mail.ru.

таким образом ее следует рекомендовать для лечения гнойных ран в первые 3 сут первой фазы течения раневого процесса. Комбинацию 2 следует рекомендовать, начиная с 3-х сут лечения, в период, когда была отмечена наибольшая скорость заживления при ее применении в опытной группе 2.

**Ключевые слова:** гнойная рана, лечение ран, бензалкония хлорид, метронидазол, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленоксид, мазь «Левомеколь».

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 90 лет (с момента открытия пенициллина) появилось огромное количество антибиотиков, направленных на лечение гнойно-воспалительных процессов [1–3]. В то же время ежедневно появляются новые штаммы микроорганизмов, которые в процессе эволюции научились противостоять даже современным антибактериальным препаратам, что подтверждается высоким уровнем раневой (35–45%) и внутрибольничной инфекции (12–22%) [4–6]. Вследствие этого проблема лечения раневой инфекции сохраняет свою актуальность и сегодня. Современные принципы лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей рекомендуют сокращать число перевязок для минимальной травматизации заживающей поверхности. Для осуществления данного принципа необходимо, чтобы лекарственное средство обладало пролонгированным антибактериальным эффектом [7–9]. Левомеколь является наиболее распространенным препаратом для местного лечения ран, однако в его составе содержится антибиотик хлорамфеникол, к которому (как и к большинству антибиотиков) развивается резистентность микроорганизмов, в связи с чем его не рекомендуют применять дольше 5 сут [10].

На наш взгляд, одним из перспективных антисептиков является бензалкония хлорид, который при иммобилизации на различных высокоактивных основах будет обладать пролонгированным противомикробным эффектом, что ускорит процесс заживления. В жидкой лекарственной форме бензалкония хлорид используется для профилактики заболеваний, передающихся половым путем, совместно с хлоргексидина биглюконатом входит в состав раствора для наружного применения «Бактодерм», как антисептик используется в составе таблеток для рассасывания «Септогал» и пастилок «Септолете». Также нашел широкое применение в офтальмологической практике, есть сведения о разработке лекарственного средства с содержанием, наряду с антибиотиком, бензалкония хлорида, однако без экспериментального подтверждения его эффективности в лечении ран [11–13]. Для усиления формулы разработанных авторами комбинаций и профилактики развития

анаэробной инфекции также ввели в состав противомикробный препарат метронидазол, чья эффективность в отношении анаэробных возбудителей не вызывает сомнений [14].

Цель исследования: изучить ранозаживляющее действие иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) или полиэтиленоксида (ПЭО) в лечении экспериментальной гнойной раны.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили комбинации, разработанные на кафедре фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета, следующего состава, %. Комбинация 1: бензалкония хлорид – 0,02; метронидазол – 1,0; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) – 4,0; вода очищенная – до 100,0. Комбинация 2: бензалкония хлорид – 0,02; метронидазол – 1,0; полиэтиленоксид (молекулярная масса (м. м.) 400) – 80,0; полиэтиленоксид (м. м. 1500) – 20,0 (Патент РФ на изобретение № 2542373).

В экспериментах *in vitro* изучали антимикробный спектр препарата «Левомеколь» и комбинаций 1 и 2. Было выполнено по шесть исследований каждого образца путем определения спектра антимикробного эффекта методом стандартных дисков на плотных питательных средах с применением библиотечных штаммов микроорганизмов *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *St. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922, *Bac. cereus* ATCC 10702, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Эксперименты на животных реализованы на 180 самцах крыс белой масти породы Вистар, разделенных на три группы (контрольная, опытная 1 и опытная 2) по 60 в каждой. Животные для эксперимента отбирали без видимых признаков болезни, массой ( $182,5 \pm 12,23$ ) г, которые предварительно прошли карантин в виварии. Все животные располагались в одинаковых условиях на типовом пищевом рационе.

Животным в стерильных условиях под наркозом моделировали гнойно-воспалительный процесс кожно-подкожного слоя по методике П.И. Толстых

[15]. В контрольной группе каждый день совершалась обработка раны 3%-м раствором пероксида водорода и аппликация марлевой салфетки с официальной мазью «Левомеколь». В группе опытная 1 каждый день совершалась обработка раны 3%-м раствором пероксида водорода и аппликация марлевой салфетки с комбинацией 1. В группе опытная 2 каждый день совершалась обработка раны 3%-м раствором пероксида водорода и аппликация марлевой салфетки с комбинацией 2. Замену повязки подопытным животным во всех группах совершали однократно в день в течение 14 сут.

Оценку течения раневого процесса у опытных животных производили с помощью планиметрического, микробиологического и гистологического методов исследования [16]. Протоколирование данных и выведение животных из опыта (посредством передозировки анестетика) осуществляли на 1-е, 3-и, 5-е, 8-, 10- и 15-е сут.

При планиметрии раневой поверхности по методике Л.Н. Поповой оценивали уменьшение площади раны (ПУП), %, и скорость заживления (СЗ). Во время бактериологического исследования определяли обсемененность раны микроорганизмами, колониеобразующие единицы/грамм ткани (КОЕ/г), методом стандартных дис-

ков. Исследование раневых срезов проводилось с помощью гистологического метода (участок мягких тканей дна и прилежащего края раны) после выведения экспериментального животного из опыта. Далее подготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и фиксировали выраженность воспалительной реакции, сроки появления зрелой грануляционной ткани, время начала краевой эпителизации, а также ее структурную полноценность.

Обрабатывали результаты с помощью методов однофакторного дисперсионного анализа при использовании пакета Microsoft Excel 2010. Определяли среднюю величину количественных показателей ( $M$ ) и ошибку средней ( $m$ ). Распределение признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий определяли по непараметрическим критериям Даннета и Ньюмена – Кейлса. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения спектра противомикробного действия сопоставляемых комбинаций представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Зона задержки роста, мм, $M \pm m, n = 6$			
Исследуемый состав	Левомеколь	Комбинация 1	Комбинация 2
<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	24,1 ± 1,6	26,2 ± 0,6	29,7 ± 1,2***
<i>Bac. cereus</i> ATCC 10702	21,7 ± 2,0	22,8 ± 1,2	27,2 ± 0,5***
<i>E. coli</i> ATCC 25922	22,1 ± 2,1	19,7 ± 1,5	20,5 ± 1,5
<i>Proteus vulgaris</i>	25,2 ± 2,6	20,1 ± 2,3	20,9 ± 2,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	24,2 ± 3,4*	12,4 ± 2,0	16,9 ± 1,1
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	11,7 ± 2,1	23,5 ± 1,9*	25,4 ± 1,0*

\* $p < 0,05$  при сопоставлении комбинации 1 и комбинации 2 с мазью «Левомеколь» (по критерию Даннета).

\*\* $p < 0,05$  при сравнении комбинации 1 с комбинацией 2 (по критерию Ньюмена – Кейлса).

Представленные в табл. 1 данные указывают, что разработанная авторами комбинация 1 статистически значимо превосходила препарат «Левомеколь» по зонам задержки роста в отношении тест-штамма *Candida albicans* ATCC 885-653, однако уступала по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (так же, как и комбинация 2). В свою очередь комбинация 2 статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превосходила препарат «Левомеколь» в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653, *Bac. cereus* ATCC 10702 и *St. aureus* ATCC 6538-P. Между комбинациями 1 и 2 достоверные различия выявлены в отношении библиотечных штаммов *St. aureus* ATCC 6538-P и *Bac. cereus* ATCC 10702 в пользу комбинации 2.

Данные результаты подтверждают высокую противомикробную эффективность разработанных авторами комбинаций. Изменение планиметрических показателей в процессе лечения представлены в табл. 2.

Результаты планиметрического исследования свидетельствуют о достоверном уменьшении площади и увеличении ПУП ран в опытной группе 1 по сравнению с контрольной, что указывает на более эффективное течение процесса заживления на протяжении всего срока наблюдения. В опытной группе 2, начиная с 5-х сут наблюдения, данные показатели статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отличают ее от контрольной группы.

Т а б л и ц а 2

Показатель	Планиметрические изменения ран, $M \pm m$					
	Контрольная		Опытная 1		Опытная 2	
	S раны, мм <sup>2</sup>	ПУП, %	S раны, мм <sup>2</sup>	ПУП, %	S раны, мм <sup>2</sup>	ПУП, %
1-е сут ( $N = 60$ в каждой группе)	251,0 ± 0,6	–	248,9 ± 0,3	–	249,2 ± 0,4	–
3-е сут ( $n = 50$ )	197,7 ± 2,3	21,2 ± 1,0	103,6 ± 2,6*	58,4 ± 1,0*	207,5 ± 2,8**	16,8 ± 1,2**
5-е сут ( $n = 40$ )	138,2 ± 1,9	44,9 ± 0,8	69,2 ± 3,0*	72,2 ± 1,2*	114,6 ± 4,6**	54,0 ± 1,9**
8-е сут ( $n = 30$ )	104,0 ± 1,3	58,5 ± 0,5	31,8 ± 2,1*	87,3 ± 0,9*	83,8 ± 3,5**	66,4 ± 1,4**
10-е сут ( $n = 20$ )	54,2 ± 2,4	78,4 ± 1,0	19,3 ± 1,5*	92,2 ± 0,6*	53,1 ± 3,1**	78,7 ± 1,2**
15-е сут ( $n = 10$ )	27,8 ± 2,3	88,9 ± 1,0	10,5 ± 1,5*	95,8 ± 0,6*	15,2 ± 1,8*	93,5 ± 0,8**

\*  $p < 0,05$  при сопоставлении опытной группы 1 и опытной группы 2 с контрольной группой (по критерию Даннета).

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении опытной группы 1 с опытной группой 2 (по критерию Ньюмена – Кейлса).

Между опытными группами 1 и 2 статистически значимые различия наблюдались на протяжении всего срока в пользу опытной группы 1. В контрольной группе максимальная СЗ наблюдалась в 3–5-е сут ( $12,0 \pm 0,7$ ) мм<sup>2</sup>/сут, в опытной группе 1 была статистически достоверно выше в 2,3 раза, чем в контрольной группе и составляла максимум в 1–3-е сут ( $28,3 \pm 0,5$ ) мм<sup>2</sup>/сут, что указывает на высокую активность комбинации 1 в первую фазу раневого процесса. В опытной группе 2 наибольшие значения СЗ отмечены в 3–5-е сут ( $19,5 \pm 1,0$ ) мм<sup>2</sup>/сут, однако при этом СЗ в опытной группе 2 была выше в 1,63 раза, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Первоначальная микробная загрязненность ран в 1-е сут составляла в среднем ( $14,4 \pm 0,5$ )  $\times 10^7$  КОЕ/г (табл. 3). В контрольной и опытных группах животных происходило постепенное уменьшение обсемененности раны патогенными микроорганизмами. Между опытными группами и контрольной статистически значимые различия по степени бактериальной обсемененности отмечались в 5- и 8-е сут наблюдения. Данные обстоятельства свидетельствуют о том, что применение при лечении гнойно-воспалительного процесса кожно-подкожного слоя разработанными авторами комбинациями способствует скорейшему понижению микробной обсемененности ран по сравнению с мазью «Левомеколь».

Т а б л и ц а 3

Группа	Динамика обсемененности ран, КОЕ/г, $M \pm m$				
	Срок наблюдения, сут				
	1	3	5	8	10
	$n = 10$ (в каждом исследовании)				
Контрольная	(14,7 ± 0,4) $\times 10^7$	(19,2 ± 3,1) $\times 10^6$	(16,6 ± 0,5) $\times 10^5$	15,1 ± 0,2 $\times 10^4$	7,3 ± 0,3 $\times 10^4$
Опытная 1	(14,2 ± 0,2) $\times 10^7$	(19,3 ± 0,7) $\times 10^6$	(10,3 ± 0,8) $\times 10^5$ *	8,3 ± 1,1 $\times 10^4$ *	6,2 ± 1,9 $\times 10^4$
Опытная 2	(14,2 ± 0,1) $\times 10^7$	(18,4 ± 0,7) $\times 10^6$	(7,4 ± 0,6) $\times 10^5$ **	8,5 ± 0,9 $\times 10^4$ *	6,9 ± 1,6 $\times 10^4$

\*  $p < 0,05$  при сопоставлении опытной группы 1 и опытной группы 2 с контрольной группой (по критерию Даннета).

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении опытной группы 1 с опытной группой 2 (по критерию Ньюмена – Кейлса).

При микроскопии гистологических препаратов ран через 3 сут после моделирования у животных всех групп поверхность ран была покрыта струпом, под которым начинала формироваться грануляционная ткань, инфильтрированная гранулоцитами. Отек дермы и клетчатки не был выражен.

В контрольной группе на 5-е сут поверхность раны была прикрыта лейкоцитарно-некротическим слоем, под которым располагалась вновь образующаяся грануляционная ткань, краевая эпителизация отсутствовала. Глубже лежащие участки дермы были несколько отечны. В опытной группе 1 и 2 отека не отмечалось, однако в

инфильтрате отмечалось скопление макрофагов на фоне полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ).

Восьмые сутки эксперимента характеризовались следующим: в контрольной группе на поверхности раны лейкоцитарно-некротический струп присутствовал фрагментарно. Дно раны было выполнено развивающейся грануляционной тканью, богатой кровеносными сосудами. Соединительнотканые фибробласты неоднобразной отростчатой формы располагались тяжами вокруг кровеносных сосудов. В опытной группе 1 на периферии раны отмечался хорошо сформированный эпителиальный вал, который распро-

странялся на созревшую грануляционную ткань. В опытной группе 2 происходило наполнение вновь сформированного эпителиального валика из периферии на фоне созревшей грануляционной ткани.

На 10-е сут в контрольной группе происходило формирование эпителиального валика на границе раневой поверхности. Зрелая грануляционная ткань четко отграничена от неповрежденной дермы и инфильтрирована лейкоцитами. В первой опытной группе отмечалось полное закрытие грануляций эпидермисом, однако по всей площади раневого дефекта отсутствовали производные эпидермиса. Во второй опытной группе отмечалось практически повсеместное закрытие созревших грануляций новым (новообразованным) эпидермисом. Производные эпидермиса также отсутствовали в области повреждения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные принципы лечения указывают на целесообразность сочетания активной хирургической и тождественной локальной терапии гнойно-воспалительного процесса мягких тканей [7, 9]. В связи с развитием раневого процесса по определенному сценарию (фазы раневого процесса) является необходимым применение средств с разнообразными свойствами на различных этапах лечения. Часто наиболее тяжело для пациентов протекает первая фаза со значительным количеством раневого экссудата, гноя и с высокой степенью вероятности появления инфекционных осложнений, так как в этот период поверхность раны способна впитывать метаболиты микроорганизмов. Также одним из моментов, который ухудшает и тормозит процесс заживления, является образование биопленки, формирующейся в результате жизнедеятельности микроорганизмов [3, 5].

Таким образом, при терапии гнойной раны в фазу гидратации основные усилия необходимо направлять на уничтожение биопленки, ликвидацию патогенных микроорганизмов и адекватный дренаж раны. Одним из эффективных средств, которое способно разрушать биопленку микроорганизмов, проявлять активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, является бензалкония хлорид. Он влияет на метаболические процессы, которые происходят в клетках, обладает противогрибковым действием. Бензалкония хлорид приводит к ослаблению поверхностного натяжения на границе раздела двух сред, сопровождающегося нарушением целостности мембраны клеток, что завершается выходом компонентов, имеющих жизненно

важное значение, в межклеточное пространство и способствует элиминации микроорганизмов [12, 13]. Несомненно, содержание метронидазола усиливает антибактериальный эффект и препятствует развитию вторичного инфицирования, особенно анаэробными микроорганизмами.

Таким образом, результаты микробиологических, планиметрических и гистологических наблюдений свидетельствуют об очевидном положительном влиянии на заживление раны иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммобилизованная форма бензалкония хлорида и метронидазола в геле полиэтиленоксида (комбинация 2) обладает наиболее высоким антимикробным действием по результатам определения зон задержки роста микроорганизмов (данные различия статистически достоверны по отношению к остальным препаратам), а также статистически достоверно по сравнению с мазью «Левомеколь» сокращает площадь ран и ускоряет сроки эпителизации гнойных ран в эксперименте. В то же время комбинация 1 не уступает по зонам задержки роста микроорганизмов мази «Левомеколь», проявляет наивысшую активность в 1-е сут течения раневого процесса (статистически достоверно по отношению к двум другим группам). Таким образом, комбинацию 1 следует рекомендовать для лечения гнойных ран в первые 3 сут первой фазы течения раневого процесса (в период ее максимальной активности), а комбинацию 2 – начиная с 3-х сут лечения, в период, когда была отмечена наибольшая скорость заживления при применении данной комбинации в опытной группе 2.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Горохова А.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Григорьян А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Бежин А.И. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Панкрушева Т.А. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

ния, окончательное утверждение для публикации рукописи. Суковатых Б.С. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Жилиева Л.В. – анализ и интерпретация данных. Мишина Е.С. – анализ и интерпретация данных. Кобзарева Е.В. – анализ и интерпретация данных.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-5245.2016.7.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* проведены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, 18.03.1986), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985 г) и приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики», МЗ ССР № 755 от 12.08.1977. Протокол исследования № 5 от 06.03.13 г. одобрен Региональным этическим комитетом при ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

## ЛИТЕРАТУРА

- Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // *Хирургия*. 2011; (4): 51–59.
- George K. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? // *J. Clin. Microbiol.* 2014; (52): 2753–2756.
- Плотников Ф.В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку // *Новости хирургии*. 2014; 22 (5): 575–582. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.575>
- Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009; (3): 31–37.
- Carlos J.S. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; (58): 4353–4361.
- Чекмарева И.А., Блатун Л.А., Терехова Р.П., Захарова О.А., Кочергина Е.В., Агафонов В.А. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями // *Хирургия*. 2014; (1): 54–58.
- Бабушкина И.В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 530–533.
- Tanaka K. Lipid-Colloid Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing // *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2014; (13): 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544.
- Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // *CONSILIUM medicum: Хирургия (прилож.)*. 2006; (2): 39–46.
- Тезина Е.Ю., Родина О.П., Водопьянова О.А., Семенова Е.Ф., Моисеева И.Я. Опыт сравнительного применения мазей «Фузимет» и «Левомеколь» в комплексном лечении ожоговых ран // *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (3): URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19610>
- Яремчук А.А., Хишова О.М., Половко Н.П. Микробиологическое обоснование использования бензалкония хлорида в мягкой лекарственной форме для наружного применения // *Вестник фармации*. 2012; 2 (56): 39–45.
- Epstein S., Ahdoot M., Marcus E., Asbell P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25 (5): 415–424. DOI: 10.1089/jop.2008.0140
- De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells Invest // *Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (3): 619–630.
- Юшков А.Г., Шульгина Н.А., Гущина А.А., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Бенеманский В.В., Бун М.М. К возможности выявления побочных явлений препарата «Метронидазол» (раствор для инфузий 0,5% 100 мл) в условиях эксперимента // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 4–2 (86): 216–219.
- Суковатых Б.С., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Григорьян А.Ю., Иванов А.В., Жилиева Л.В., Кобзарева Е.В., Андриянина Е.Г., Дубонос А.А. Оценка экспериментальной и клинической эффективности иммобилизованной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016; 175 (1): 42–47.
- Суковатых Б.С., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Григорьян А.Ю., Жилиева Л.В., Кобзарева Е.В., Андриянина Е.Г., Мишина Е.С. Лечение гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков // *Врач*. 2016; (3): 16–20.

Поступила в редакцию 08.01.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Горохова Анастасия Сергеевна, зав. отделением хирургии, Тимская центральная районная больница, Курская область, г. Курск.

Григорьян Арсен Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, КГМУ, г. Курск.

Бежин Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, КГМУ, г. Курск.

Панкрушева Татьяна Александровна, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии, КГМУ, г. Курск.

Суковатых Борис Семенович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, КГМУ, г. Курск.

Жиляева Людмила Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск.

Мишина Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск.

Кобзарева Елена Викторовна, канд. фарм. наук, ассистент, кафедра социальной работы и безопасности жизнедеятельности, КГМУ, г. Курск.

(✉) Григорьян Арсен Юрьевич, e-mail: arsgrigorian@mail.ru

УДК 616-001.47-021.6-085:615.33

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-43-51

For citation: Gorohova A.S., Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Sukovatykh B.S., Zhilyaeva L.V., Mishina E.S., Kobzareva E.V. The applying of immobilized forms of benzalkonii chloridum and metronidazolium in the treatment of purulent wounds. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 43–51

## The use of immobilized form of benzalkonium chloride and metronidazole in the treatment of purulent wounds

Gorohova A.S.<sup>1</sup>, Grigoryan A.Yu.<sup>2</sup>, Bezhin A.I.<sup>2</sup>, Pankrusheva T.A.<sup>2</sup>, Sukovatykh B.S.<sup>2</sup>, Zhilyaeva L.V.<sup>2</sup>, Mishina E.S.<sup>2</sup>, Kobzareva E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tim Central Regional Hospital  
6, Lenin Str., Kursk Region, Tim, 307060, Russian Federation

<sup>2</sup>Kursk State Medical University (KSMU)  
3, Karl Marx Str., Kursk, 305041, Russian Federation

### ABSTRACT

**The purpose** of the study is to investigate the wound-healing effect of the immobilized form of benzalkonium chloride and metronidazole based on the sodium salt of carboxymethylcellulose (Na-CMC) or polyethylene oxide (PEO) in the treatment of an experimental purulent wound.

**Materials and methods.** The following compositions were studied, %. Combination 1: benzalkonium chloride – 0,02; Metronidazole – 1,0; Sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) – 4,0; Purified water – up to 100,0. Combination 2: benzalkonium chloride – 0,02; Metronidazole – 1,0; Polyethylene oxide, m. 400 – 80,0; Polyethylene oxide, m. 1500 – 20,0. The experiment was performed on 180 male Wistar rats, which were divided into three statistically homogeneous groups of 60 animals in each, a purulent wound was modeled in all experimental rats using the method of P.I. Tolstykh. In the control group local treatment of the wound was performed with the help of “Levomekol” ointment, in two experimental groups, the combination was treated with 1 and 2. The course evaluation of the wound process was carried out using planimetric, microbiological and histological methods of investigation. The data were recorded and the animals were eliminated from the experiment on the 1st, 3rd, 5th, 8th, 10th and 15th days.

**Results.** The data of the microbiological study confirmed the high efficiency of the combinations developed by the authors in relation to standard test strains of pathogen microorganisms. As a result of the planimetric study, a significant decrease in the area of wounds in the experimental group 1 was found compared to the

control group, which indicates a more effective course of the healing process in experimental group 1. The same process was noted in the experimental group 2, starting from the 5th day of observation relative to the Control. The use of combinations developed by the authors in the treatment of the purulent-inflammatory process of the subcutaneous layer promotes the rapid reduction of microbial contamination of wounds compared to “Levomekol” ointment. After the histological examination, it was noted that the processes of regeneration and epithelization proceeded better in the experimental groups relative to the control.

**Conclusion.** The immobilized form of benzalkonium chloride and metronidazole in polyethylene oxide gel (combination 2) has the highest antimicrobial activity, in comparison with the rest of the preparations, and is statistically significant, in comparison with the control group. It also reduces the wound area and accelerates the epithelization period. At the same time, there are no significant differences between combination 1 and ointment “Levomekol” in the zones of growth retardation of microorganisms. Combination 1 shows the highest activity in the 1st day of the wound process, so it should be recommended for the treatment of purulent wounds in the first 3 days of the first phase of the wound process. Combination 2 should be recommended starting from the 3rd day of treatment, when the highest healing rate has been noted when applied in the experimental group 2.

**Key words:** purulent wound, wound treatment, benzalkonium chloride, metronidazole, sodium carboxymethylcellulose, polyethylene oxide, “Levomekol” ointment.

## REFERENCES

- Blatun L.A. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran [Local medical treatment of wounds] // *Khirurgiya – Surgery*. 2011; (4): 51–59 (in Russian).
- George K. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? // *J. Clin. Microbiol.* 2014; (52): 2753–2756.
- Plotnikov F.V. Kompleksnoe lechenie pacientov s gnojnymi ranami v zavisimosti ot sposobnosti mikroorganizmov-vozbuditelej formirovat' bioplenku [Complex treatment of patients with purulent wounds, depending on the ability of microorganisms to form biofilms pathogens] // *Novosti khirurgii – Surgery news*. 2014; 22(5): 575–582 (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.575>.
- Khalilov M.A. Voprosy optimizacii mestnogo lecheniya gnojnyh ran [Questions to optimize the local treatment of purulent wounds] // *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» – Kursk scientific and practical bulletin “Man and his health”*. 2009; (3): 31–37 (in Russian).
- Carlos J.S. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; (58): 4353–4361.
- Chekmareva I.A., Blatun L.A., Terekhova R.P., Zakharova O.A., Kochergina E.V., Agafonov V.A. Morfofunkcional'nye aspekty regeneracii ran pri lechenii jodsoderzhashchimi mazyami [Morphological and functional aspects of wound healing in the treatment of iodine-containing ointments] // *Khirurgiya – Surgery*. 2014; (1): 54–58 (in Russian).
- Babushkina I.V. Nanochasticy metallov v lechenii ehksperimental'nyh gnojnyh ran [Metal nanoparticles in the treatment of experimental purulent wounds] // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7(2): 530–533 (in Russian).
- Tanaka K. Lipid-Colloid Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing // *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2014; (13): 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544.
- Kuznetsov N.A., Nikitin V.G. Shchadyashchie hirurgicheskie vmeshatel'stva i interaktivnye povyazki v lechenii inficirovannyh ran [Sparing surgery and interactive dressings in the treatment of infected wounds] // *CONSILIUM medicum: Khirurgiya (prilozh.) – CONSILIUM medicum: Surgery*. 2006; (2): 39–46 (in Russian).
- Tezina E.Ju., Rodina O.P., Vodop'janova O.A., Semenova E.F., Moiseeva I.Ja. Opyt sravnitel'nogo primeneniya mazej «Fuzimet» i «Levomekol'» v kompleksnom lechenii ozhogovyh ran [Experience of the comparative use of ointments “Fuzimet” and “Levomekol” in the complex treatment of burn wounds] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education*. 2015; (3): (in Russian). URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19610>
- Jaremchuk A.A., Hishova O.M., Polovko N.P. Mikrobiologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya benzalkonija hlorida v mjagkoj lekarstvennoj forme dlja naruzhnogo primeneniya [Microbiological study using benzalkonium chloride in soft dosage form for external application] // *Vestnik farmacii – Journal of Pharmacy*. 2012; 2 (56): 39–45 (in Russian).
- Epstein S., Ahdoot M., Marcus E., Asbell P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25 (5): 415–424. DOI: 10.1089/jop.2008.0140



13. De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells Invest // *Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (3): 619–630.
14. Jushkov A.G., Shul'gina N.A., Gushhina A.A., Jushkov G.G., Rasulov M.M., Benemanskij V.V., Bun M.M. K vozmozhnosti vyjavlenija pobochnyh javlenij preparata «Metronidazol» (rastvor dlja infuzij 0,5% 100 ml) v uslovijah jeksperimenta [To identify possible side effects “Metronidazole” drug (a solution for infusion 0.5% 100 ml) under the experimental conditions] // *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk – Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 4–2 (86): 216–219 (in Russian).
15. Sukovatykh B.S., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Grigoryan A.Yu., Ivanov A.V., Zhilyaeva L.V., Kobzareva E.V., Andryukhina E.G., Dubonos A.A. Ocenka ehksperimental'noj i klinicheskoj ehffektivnosti immobilizirovannoj formy hlorgeksidina v lechenii gnojnyh ran [Assessment of experimental and clinical efficacy of immobilized form of chlorhexidine in treatment of purulent wounds] // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekov – Bulletin of surgery named after I.I. Grekov.* 2016; 175 (1): 42–47 (in Russian).
16. Sukovatykh B.S., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Grigoryan A.Yu., Zhilyaeva L.V., Kobzareva E.V., Andryukhina E.G., Mishina E.S. Lechenie gnojnyh ran immobilizirovannymi formami antiseptikov [Purulent wound treatment with immobilized antiseptic formulations] // *Vrach – The Doctor.* 2016; (3): 16–20 (in Russian).

Received January 08.2017

Accepted June 30.2017

**Gorohova Anastasia S.**, Head of the Surgery Department, Tim Central Bistrict Hospital, Kursk Region, Kursk, Russian Federation.

**Grigoryan Arsen Yu.**, PhD, Associate Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation.

**Bezhin Alexander I.**, DM, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation

**Pankrusheva Tatyana A.**, DPhSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, KSMU, Kursk, Russian Federation.

**Sukovatykh Boris S.**, DM, Professor, Head of the Department of General Surgery, KSMU, Kursk, Russian Federation.

**Zhilyaeva Ludmila V.**, PhD, Assistant, Department of Microbiology, Virology, Immunology, KSMU, Kursk, Russian Federation.

**Mishina Ekaterina S.**, PhD, Assistant, Department of Histology, Embryology, Cytology, KSMU, Kursk, Russian Federation.

**Kobzareva Elena V.**, PhD, Assistant, Department of Social Work and Life Safety, KSMU, Kursk, Russian Federation.

(✉) **Grigoryan Arsen Yu.**, e-mail: arsgrigorian@mail.ru