

Перевязочный материал с оригинальным антимикробным полимерным гелем при лечении инфицированных ран в эксперименте

*Е. М. ГОРДИНА¹, С. А. БОЖКОВА¹, Ю. С. КОРНЕВА^{1,2,3},
Г. И. НЕТЫЛЬКО¹, О. С. ТУФАНОВА¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Резюме

Инфицирование раны оказывает негативное влияние на течение раневого процесса, замедляя репарацию тканей, снижая качество жизни пациента и увеличивает экономические затраты. Неэффективность эрадикации возбудителя может привести к хронизации воспаления и расширению зоны повреждения тканей, поэтому раннее выявление и лечение раневой инфекции способствует более быстрому заживлению, снижая частоту неблагоприятных последствий. **Цель.** Оценить возможность применения оригинального полимерного антимикробного геля в составе перевязочного материала и его влияние на процесс заживления инфицированных стафилококками ран в эксперименте *in vivo*. **Материалы и методы.** На медицинский материал наносили полимерную композицию с диоксидином и гентамицином (Патент RU2822155C1). Образцы лиофилизировали, стерилизовали и определяли антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Исследование *in vivo* проводили на 12 крысах, которым формировали инфицированный дефект кожи. Животных выводили на 3-и, 7-е и 10-е сутки эксперимента, выполняли контроль обсеменённости ран и извлекали блоки тканей для гистологического исследования. **Результаты.** Перевязочный материал с гелем характеризовался наличием выраженных антибактериальных свойств, при этом активность образцов сохранялась после лиофилизации, стерилизации и хранения в течение 1,5 лет. У животных экспериментальной группы не регистрировали рост *S. aureus* уже на третьи сутки от начала эксперимента, в то время как у животных группы сравнения на всех сроках наблюдения изолировали *S. aureus*, фенотипически идентичный инфекту. Морфологическое исследование показало ускорение очищения раны, купирование гнойного воспаления и более раннее начало процессов репарации в ранах животных экспериментальной группы. **Заключение.** Эффективность разработанных раневых антимикробных повязок в отношении купирования острого стафилококкового инфекционного процесса, предупреждения травматизации раневой поверхности и хорошей биосовместимости позволяют считать перспективным дальнейшие исследования возможности применения изучаемых изделий в лечении острого и хронического инфекционного процесса.

Ключевые слова: полимерный гель; гентамицин; диоксидин; *Staphylococcus aureus*; повязка

Для цитирования: Гордина Е. М., Божкова С. А., Корнева Ю. С., Нетылько Г. И., Туфанова О. С. Перевязочный материал с оригинальным антимикробным полимерным гелем при лечении инфицированных ран в эксперименте. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (3–4): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-38-46>. EDN: LNALBB.

Dressing Material with Original Antimicrobial Polymer Gel for Infected Wounds Treatment in an Experiment

*EKATERINA M. GORDINA¹, SVETLANA A. BOZHKOVA¹, YULIA S KORNEVA^{1,2,3},
GEORGIJ I. NETYLKO¹, OLGA S. TUFANOVA¹

¹ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract

Wound infection has a negative impact on the course of the wound healing process, slowing down tissue reparation, reducing the patient's quality of life, and increasing economic costs. Ineffective eradication of the pathogen can lead to chronic inflammation and expansion of the tissue damage area, therefore early detection and treatment of wound infection promotes faster healing, reducing the incidence of adverse effects. **Aim.** To evaluate the possibility of using the

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: emgordina@win.rniito.ru



*Correspondence to:
E-mail: emgordina@win.rniito.ru



EDN: LNALBB

original polymer antimicrobial gel as part of a dressing and its effect on the healing of staphylococcal-infected wounds *in vivo*. **Materials and methods.** A polymer composition based on polyvinylpyrrolidone containing dioxidine and gentamicin (RU2822155C1) was applied to medical material. The obtained samples were lyophilized, sterilized, and their antibacterial activity against *S. aureus* ATCC 29213 was determined. The *in vivo* study was carried out on 12 rats, to which an infected skin defect was applied. The animals were taken out on the 3rd, 7th, and 10th days of the experiment; wound contamination was monitored, and tissue blocks were removed for histological examination. **Results.** The dressing with the original gel was characterized by the presence of significant antibacterial properties against *S. aureus* ATCC 29213, while the activity of the samples was preserved after lyophilization, sterilization, and storage for 1.5 years. During the *in vivo* experiment, the growth of *S. aureus* was not recorded in animals of the experimental group as soon as on the third day from the start of the experiment, while in animals of the control group, *S. aureus* was isolated at all observation periods. Morphological examination showed acceleration of wound cleansing, relief of purulent inflammation, as well as an earlier onset of reparation processes in the wounds of animals of the experimental group. **Conclusion.** The effectiveness of the developed antimicrobial wound dressings in stopping the acute staphylococcal infectious process, taking into account the traumatization of the wound surface and good biocompatibility, allow us to consider promising further studies of the possibilities of using the studied materials in the treatment of acute infectious process, as well as in the treatment of chronic wounds.

Keywords: polymer hydrogel; gentamicin; *Staphylococcus aureus*; dressing

For citation: Gordina E. M., Bozhkova S. A., Korneva Yu. S., [Netylko G. I.], Tufanova O. S. Dressing material with original antimicrobial polymer gel for infected wounds treatment in the experiment. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-38-46>. EDN: LNALBB.

Введение

Инфицирование раны оказывает негативное влияние на течение раневого процесса, замедляя репарацию тканей, что снижает качество жизни пациента и увеличивает экономические затраты системы здравоохранения [1]. В Российской Федерации доля инфекционных осложнений раневого процесса составляет 6,7%, из которых до 24,2% приходится на послеоперационные осложнения [2]. *Staphylococcus aureus* является одним из основных этиологических агентов в развитии инфекций различных локализаций, в том числе раневой и ортопедической инфекций [2, 3].

Процесс заживления ран кожи и мягких тканей включает несколько этапов: гемостаз, воспаление, пролиферацию клеток для восстановления повреждённых тканей [4]. Формирование возбудителем биоплёнок на поверхности раны способствует затяжному течению болезни и возможным рецидивам. Неэффективность эрадикации инфекционного агента может привести к хронизации воспаления и расширению зоны повреждения тканей [5], поэтому раннее выявление и лечение раневой инфекции способствует более быстрому заживлению, снижая частоту неблагоприятных последствий [6].

Биомедицинские материалы с выраженными антимикробными свойствами широко применяют в медицине для лечения различных инфекционных заболеваний [7]. По сравнению с другими типами биоматериалов, гидрогели обладают хорошей биосовместимостью, биоразлагаемостью, гидрофильностью, а также уникальной трёхмерной сетчатой структурой и, следовательно, проницаемостью [8]. В настоящее время широкое применение во многих областях медицины находят композитные гидрогели, содержащие различные нано/микроструктуры, которые могут быть использованы для доставки лекарственных препаратов [8].

Основой гидрогеля могут служить натуральные или синтетические полимеры [9]. Поливинилпирролидон (ПВП) один из наиболее часто используемых синтетических полимеров в фармацевтических препаратах, состоящий из линейных 1-винил-2-пирролидоновых групп [10]. Материал представляет собой мелкий гигроскопичный порошок от белого до кремово-белого цвета без запаха. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, таким как стабильность, гигроскопичность, поверхностная активность, отличная растворимость, ПВП часто используют в качестве связующего вещества, загустителя и носителя лекарственного средства [10].

Ранее нами была предложена оригинальная антимикробная полимерная композиция на основе ПВП (коллидон), содержащая в своём составе диоксидин и гентамицин (далее диоген-гель) и характеризующаяся активностью в отношении большинства возбудителей инфекций костной ткани (Патент RU 2535156 C1). Предложенная композиция эффективно предупреждала развитие инфекционных осложнений в эксперименте при интраоперационном применении путём орошения инфицированного имплантата и тканей в области его установки. Также было предложено внутрисуставное введение разработанного продукта для локальной антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде пациентам с перипротезной инфекцией суставов (Патент RU 2757263 C 1).

На наш взгляд, разработка медицинского изделия (раневого повязки), содержащего диоген-гель, может обеспечить продлённый антимикробный эффект при лечении открытых загрязнённых или инфицированных ран, а также снизить травматизацию раневой поверхности за счёт полимера ПВП, который будет формировать тонкую плёнку на поверхности тканей и препятствовать прилипанию повязки. Кроме того, лиофилизация антимикробной композиции в составе раневой повязки

может обеспечить удобство хранения и применения полученного медицинского изделия.

Цель исследования — оценить возможность применения оригинального полимерного антимикробного геля в составе перевязочного материала и его влияние на процесс заживления инфицированных стафилококками ран в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы

Экспериментальные образцы оригинальной антимикробной полимерной композиции на основе поливинилпирролидона, содержащей в своём составе диоксидин (гидрокси-метилхиноксалиндиоксид) и гентамицин, получали в соответствии с разработанной ранее методикой (Патент RU 2822155 C1).

Перевязочный материал готовили из нетканого медицинского материала, изготовленного по технологии Спанлейс (40 г/м), который разрезали на круглые образцы (диаметр 1,5 см). На каждый образец для животных основной группы наносили 100 мкл полимерного геля с диоксидином и гентамицином (далее диоген-гель), контролем служили образцы ткани без геля. Полученные образцы антимикробных салфеток подвергали быстрой заморозке при -80°C и лиофилизировали при отрицательном давлении с постепенным нагревом от -40°C до $+40^{\circ}\text{C}$ (нагревание на $+20^{\circ}\text{C}$ каждые 8 ч, общее время 40 ч, 5 этапов нагрева по 8 ч). Далее все образцы для групп животных стерилизовали в условиях низкотемпературной плазменной стерилизации в STERRAD.

На первом этапе исследования изучали влияние процессов лиофилизации и стерилизации на антимикробную активность полимерного геля в составе перевязочного материала. Для определения антибактериального действия полученного геля в отношении *S. aureus* ATCC 29213 стерильными металлическими цилиндрами формировали лунки в агаре Мюллера–Хинтона (МХА), затем ватным тампоном распределяли бактериальную взвесь (оптической плотностью 0,5 по шкале МакФарланда) по поверхности агара и через 5 мин вносили в лунки 100 мкл разработанного геля. Чашки инкубировали 18 ч при температуре 37°C и проводили визуальную оценку антибактериального действия геля по наличию зоны задержки роста бактерий вокруг лунок.

Определение антибактериальной активности лиофилизованной ткани спанлейс с диоген-гелем до и после стерилизации, а также через 18 мес. хранения в отношении *S. aureus* ATCC 29213 выполняли путём внесения на поверхность МХА с бактериальным газоном образцов ткани с гелем и без. Результаты учитывали через сутки инкубации при 37°C по наличию зоны подавления роста.

Микрофотографии образцов ткани выполняли на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) MINI SEM A5100 (КНР).

Экспериментальное исследование антибактериальной активности полученных образцов нетканого медицинского материала с полимерным диоген-гелем и их влияние на процесс заживления инфицированных ран *in vivo* проводили в условиях вивария на 12 половозрелых самках белых беспородных крыс, массой 180–220 г, полученных из сертифицированного питомника АН «Рапполово». Работа с животными проводилась в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемыми для экспериментальных и иных целей и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом Центра по использованию животных на предмет соответствия этическим принципам. Условия содержания животных соответствовали стандартам National Research Council, 1996. Животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, нахо-

дились в идентичных условиях кормления и содержания: в клетках габаритами 30×40×20 см по 3 особи в условиях искусственного освещения (по 12 ч тёмного и светлого времени), принудительной 12-кратной в час вентиляции, при температуре $18\text{--}26^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности 30–70%.

Для моделирования инфицированной раны крысам формировали дефект шкуры в межлопаточной области размером 1 см и наносили на рану 100 мкл взвеси суточной культуры стафилококков 1×10^5 КОЕ/мл. Микробиологический контроль обсеменённости раны выполняли на 3-и, 7-е и 10-е сутки после инфицирования. Ватным тампоном отпечатывали раневую поверхность, сразу засекали штриховыми движениями на поверхность Колумбийского агара и инкубировали сутки при 37°C . Видовую идентификацию выросших колоний выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1., Score $\geq 2,0$.

Экспериментальных животных выводили из опыта на 3-и, 7-е и 10-е сутки путём введения 0,5 мл ардуана (2 мг/мл) и извлекали блоки тканей для гистологического исследования на всех сроках наблюдения по 3 блока от животного. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,4), обезживали в спиртах возрастающей концентрации с использованием установки проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную станцию Leica (Германия). Срезы толщиной 5 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Германия). Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим и по Ван Гизону согласно протоколам производителей (Био-Витрум, Россия) с использованием автоматического линейного стейнера Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия). Микроскопическое исследование и фотодокументирование проводили с помощью светового-цифрового микроскопа «CARL ZEISS», оценивали реакцию тканей по дням и краям раны и состав воспалительного инфильтрата, для чего на окраске гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ проводили подсчёт клеточных популяций в 10 полях зрения для каждого случая, при этом поля зрения не перекрывались. Для каждого случая подсчёт проведён в 10 полях зрения.

Статистическая обработка. Результаты эксперимента регистрировали в виде электронных таблиц MS Office Excel (2007). Статистическую обработку данных выполняли в программе STATISTICA 10.0. После проверки на нормальность и отклонения гипотезы о нормальном распределении для сравнения двух выборок на одноимённых сроках — критерий Манна–Уитни (*U*). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оригинальная композиция диоген-геля характеризовалась наличием выраженных антибактериальных свойств против *S. aureus* ATCC 29213 (рис. 1).

Установлено, что после лиофилизации полимерный диоген-гель сохранялся в образцах, распределяясь по волокнам нетканого материала (рис. 2).

При этом полученные экспериментальные образцы нетканого медицинского материала с полимерным диоген-гелем демонстрировали выраженное антибактериальное действие после лиофилизации и стерилизации и сохраняли активность через 1,5 года хранения (рис. 3).

В ходе эксперимента *in vivo* бактериологическое исследование отпечатков раневой поверхности и тканевых биоптатов показало отсутствие

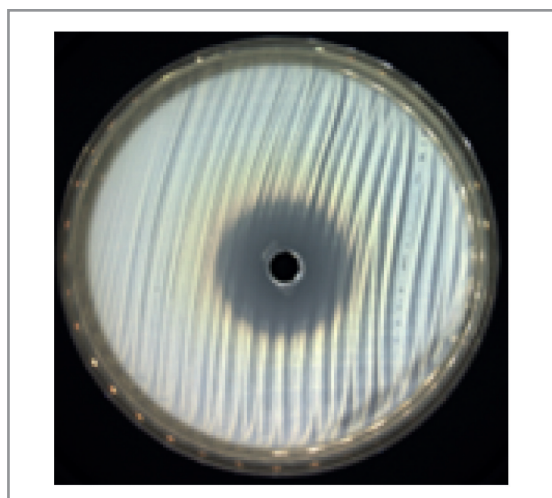


Рис. 1. Зона подавления роста *S. aureus* ATCC 29213 вокруг лунки с гидрогелем (диаметр 28 мм).
Fig. 1. *S. aureus* ATCC 29213 growth inhibition zone (28 mm diameter).

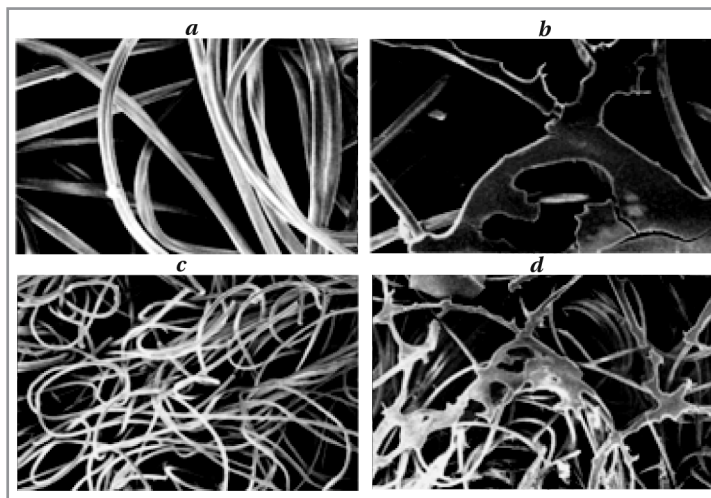


Рис. 2. СЭМ-изображение поверхности контрольных (а, с) и экспериментальных образцов нетканого материала с гидрогелем (b, d).
Fig. 2. SEM images of the surface of control (a, c) and experimental samples of the dressing with hydrogel (b, d).

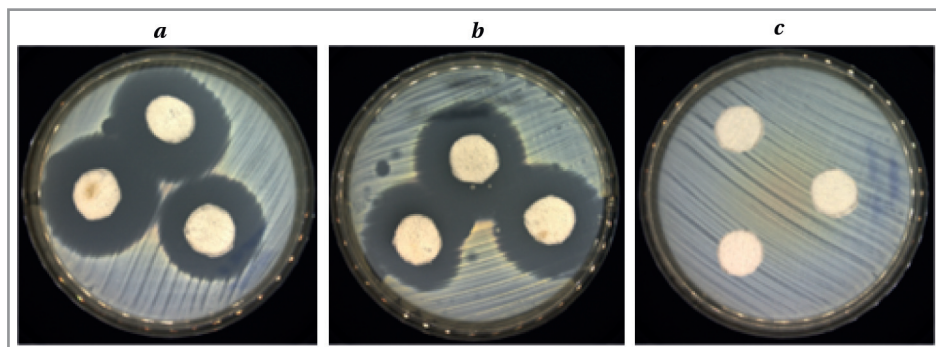


Рис. 3. Зоны подавления роста *S. aureus* ATCC 29213 вокруг лиофилизированных и стерилизованных образцов с гелем, 35±1 мм (а), через 18 мес. хранения — 34±1 мм (b) и отсутствие зон вокруг инертных образцов ткани (с).
Fig. 3. *S. aureus* ATCC 29213 growth inhibition zones around lyophilized and sterilized samples with gel, 35±1 mm (a), after 18 months — 34±1 mm (b) and no zones around inert samples (c).

роста *S. aureus* у животных экспериментальной группы уже на третьи сутки от начала лечения. В свою очередь, у животных контрольной группы изолировали *S. aureus*, фенотипически идентичный

ком, диффузной лимфо-плазмоцитарной и макрофагальной инфильтрацией (рис. 4, а), очагово встречались скопления геля (рис. 4, b), вокруг которого — группы многоядерных клеток со скуд-

инфекту, на всех сроках наблюдения (табл. 1).

Гистологическое исследование выявило, что тканевые реакции в области сформированной раны в экспериментальной и контрольной группах значительно отличались на всех сроках наблюдения (рис. 4).

На 3-и сутки в экспериментальной группе края раны были представлены жировой тканью, переходящей в соединительную (дерма и подкожно-жировая клетчатка) с отё-

Таблица 1. Бактериологическое исследование биоматериала лабораторных животных
Table 1. Bacteriological study of laboratory animals' biomaterial

Группа животных	Сутки	Тканевой биопат	Отпечаток раны
Экспериментальная	3	нет роста	нет роста
Экспериментальная	3	нет роста	нет роста
Контрольная	3	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Контрольная	3	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Экспериментальная	7	нет роста	нет роста
Экспериментальная	7	нет роста	нет роста
Контрольная	7	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Контрольная	7	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Экспериментальная	10	нет роста	нет роста
Экспериментальная	10	нет роста	нет роста
Контрольная	10	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Контрольная	10	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>

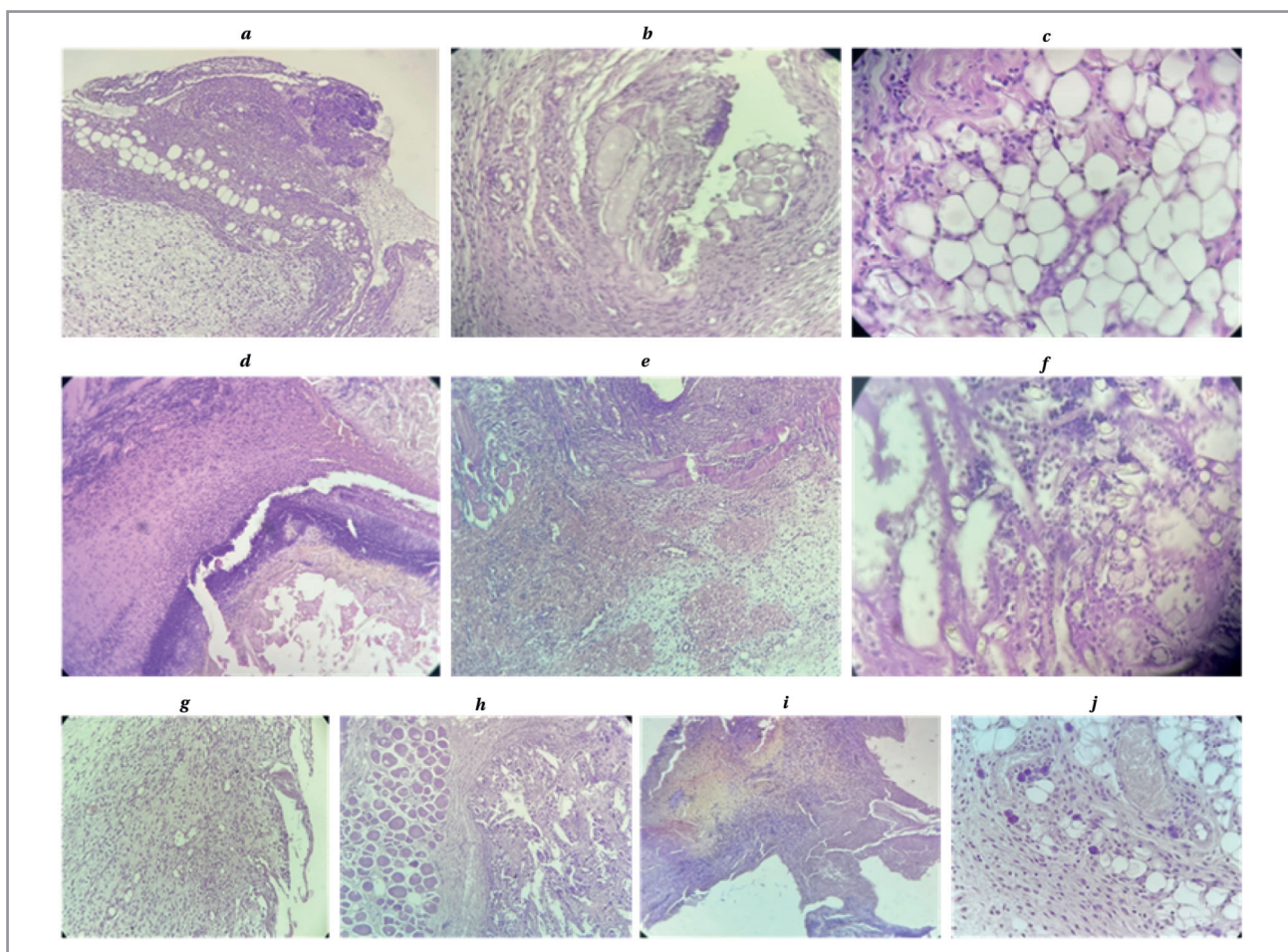


Рис. 4. Гистологическое исследование тканевых реакций в области сформированных ран.

Примечание. *a* — морфологическая картина в крае раны экспериментальной группы: гранулоцитарная инфильтрация, окруженная лимфоцитарным валом в очаге некроза, Г-Э, $\times 100$; *b* — очаговые скопления геля в виде слабозозинофильных округлых структур на поверхности тканей на дне раны, Г-Э, $\times 200$; *c* — инфильтрат в экспериментальной группе на дне раны — минимально выраженное воспаление в краях раны, Г-Э, $\times 400$; *d* — край раны в экспериментальной группе — обширные некрозы с гранулоцитарной инфильтрацией, Г-Э, $\times 100$; *e* — воспалительные изменения в краях раны группы сравнения: выраженная лейкоцитарная инфильтрация, начало формирования грануляционной ткани, обширные кровоизлияния, Г-Э, $\times 200$; *f* — центр раны в группе сравнения: волокна перевязочного материала, окруженные фибрином, кокками и нейтрофильными гранулоцитами, Г-Э, $\times 400$; *g* — край раны в экспериментальной группе: поля грануляционной ткани с новообразованными крупными сосудами с наложением фибрина без гранулоцитов, Г-Э, $\times 200$; *h* — край раны в группе сравнения: поля созревающей грануляционной ткани с большим количеством гигантских многоядерных клеток, лейкоцитарной инфильтрацией вокруг волокон перевязочного материала, Г-Э, $\times 200$; *i* — ткани раневой поверхности в группе сравнения: созревающая грануляционная ткань с большим количеством лимфоцитов, обширными кровоизлияниями, Г-Э, $\times 100$; *j* — край раны в экспериментальной группе: созревающая малоклеточная грануляционная ткань с единичными лимфоцитами и макрофагами, содержащими кокки, Г-Э, $\times 400$.

Fig. 4. Histological examination of tissue reactions in the wound area.

Note. *a* — Morphological changes in the margin of the wound of the experimental group: granulocytic infiltration surrounded by a lymphocytic rim in the area of necrosis, H-E, $\times 100$; *b* — Local gel accumulations in the form of pale eosinophilic rounded structures on the surface of tissues at the bottom of the wound, H-E, $\times 200$; *c* — cellular infiltrate in the experimental group at the bottom of the wound: minimal inflammation at the edges of the wound, H-E, $\times 400$; *d* — The wound margin in the experimental group with massive necrosis with granulocytic infiltration, H-E, $\times 100$; *e* — Inflammatory changes in the margins of the wound of the comparison group: pronounced leukocyte infiltration, the onset of granulation tissue formation, extensive hemorrhages, H-E, $\times 200$; *f* — the margin of the wound in the experimental group: fields of granulation tissue with newly formed large vessels with fibrin deposition without granulocytes, H-E, $\times 200$; *g* — the margin of the wound in the experimental group: fields of granulation tissue with newly formed large vessels with fibrin deposition without granulocytes, H-E, $\times 200$; *h* — the margin of the wound in the comparison group: fields of maturing granulation tissue with a large number of giant multinucleated cells, leukocytic infiltration around the fibers of the dressing material, H-E, $\times 200$; *i* — tissues of the wound surface in the comparison group: maturing granulation tissue with a large number of lymphocytes, extensive hemorrhages, H-E, $\times 100$; *j* — the margin of the wound in the experimental group: maturing almost acellular granulation tissue with scattered lymphocytes and macrophages containing cocci, H-E, $\times 400$.

ной цитоплазмой и хаотично расположенными ядрами (гигантские клетки инородных тел), в центре раны — участки некроза с гранулоцитарной инфильтрацией окружённой лимфоцитами (рис. 4, *с*). У животных контрольной группы в центре раны визуализировались обширные наложения некротических масс с гранулоцитами (рис. 4, *д*), переходящие в обширные поля грануляционной ткани с обильной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с небольшим количеством макрофагов, крупными новообразованными сосудами, также с очаговыми скоплениями гранулоцитов, формирующими микроабсцессы, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация частично распространялась на подлежащие мышцы. В одном случае в глубине раны встречались группы гигантских многоядерных клеток, единичная эпителиоидно-клеточная гранулёма. То есть в контрольной группе регистрировали гораздо более выраженное и активное воспаление, со значительной альтерацией тканей.

На 7-е сутки в экспериментальной группе воспаление было практически купировано: дно раны представлено пучками поперечно-полосатых миоцитов, переходящих в обширные полями грануляционной ткани с множественными новообразованными сосудами без признаков повреждения их стенки, лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, в ней единичные гигантские многоядерные клетки, окружающие остатки геля. Гранулоцитарные нейтрофилы не определялись, встречались группы макрофагов, содержащих кокки, в одном из случаев агрегации кокков визуализировались в подкожно-жировой клетчатке. В контрольной группе без геля в центре раны — тканевой детрит с лейкоцитами (рис. 4, *ф*), в том числе с большим количеством гранулоцитов, фибрином. Кроме того, встречались цилиндрические оптически пустые структуры с желтоватыми контурами (перевязочный материал), вокруг которых гигантские многоядерные клетки с небольшим количеством ядер и скудной цитоплазмой, а за ними — обширные поля грануляционной ткани с кровоизлияниями как показателем нарушения целостности новообразованных сосудов, в которую распространяются гранулоциты (рис. 4, *е*). Очагово — мелкие агрегации кокков, окружённые единичными гранулоцитами, макрофаги, содержащие кокки, сидерофаги. Все вышеперечисленное свидетельствует о наличии гнойного воспаления и выраженной тканевой реакцией со стороны мягких тканей на перевязочный материал, вызывающий травматизацию тканей с повреждением новообразованных сосудов, что подтверждает наличие свежих кровоизлияний, в отсутствие прослойки в виде геля.

На 10-е сутки у одного животного экспериментальной группы дно раны полностью очищено,

грануляционная ткань практически замещена зрелой соединительной тканью с единичными фибробластами, минимальным количеством лимфоцитов и единичными гигантскими многоядерными клетками (рис. 4, *г*); нейтрофильные гранулоциты отсутствовали. У другого экспериментального животного — соединительная ткань менее зрелая, больше овоидных фибробластов, большое количество макрофагов, встречаются небольшие базофильные кляксы, по размеру — чуть больше макрофагов, что может соответствовать остаткам дегидрированного геля. В контрольной группе рана замещается созревающей соединительной тканью, в которой определяются множественные цилиндрической формы структуры с прозрачным центром и желтоватыми границами (перевязочный материал), вокруг которых обширные поля гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов (рис. 4, *h*). Нейтрофильные гранулоциты также не определяются. Встречается небольшое количество кокковых форм россыпью, лизированные эритроциты (рис. 4, *l*) и гранулы гемосидерина, что свидетельствует о наличии новых и старых кровоизлияний вследствие механического воздействия повязки из нетканого материала без геля.

Сравнительный морфометрический анализ показал, что количество нейтрофильных гранулоцитов было больше в контрольной группе на всех сроках наблюдения (табл. 2), что свидетельствует о более выраженной активности воспалительного процесса в ране без применения геля.

Кроме того, на 3-и и 10-е сутки количество лимфоцитов также было значимо большее в контрольной группе. Макрофаги определяли в значимо большем количестве в группе контроля на 10-е сутки, в то время как в экспериментальной группе их было значимо больше на 3-и сутки, что свидетельствует о более раннем начале очищения раны и репаративных процессах при применении полимерного диоген-геля. Гигантских многоядерных клеток было значимо больше в контрольной группе на позднем сроке наблюдения, что, по-видимому, является проявлением реакции тканей на длительную травматизацию перевязочным материалом раневой поверхности. На всех сроках наблюдения количество фибробластов в группе контроля значимо превышало данный показатель в экспериментальной группе, что может являться признаком формирования более грубого рубца, который потребует более длительной фазы ремоделирования.

Обсуждение

Полимерные композиции с антибактериальными свойствами могут существенно влиять на процесс заживления ран и широко применяются

Таблица 2. Сравнение состава клеточного инфильтрата ран в экспериментальной группе и группе сравнения
Table 2. Comparison of cellular infiltrate of wounds in the experimental and control groups

Клеточная популяция	Экспериментальная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
	Медиана (Q1; Q4)		
	3-и сутки		
Гигантские многоядерные клетки	0 (0; 9)	0 (0; 3)	0,79
Лимфоциты	11 (4; 32)	21,5 (5; 42)	0,01
Нейтрофильные гранулоциты	2 (0; 16)	6 (0; 34)	0,009
Макрофаги	60,5 (20; 88)	22 (10; 56)	<0,0001
Фибробласты	17,5 (5; 70)	43,5 (2; 88)	<0,0001
	7-е сутки		
Гигантские многоядерные клетки	0 (0; 5)	0 (0; 5)	0,61
Лимфоциты	16,5 (7; 37)	18,5 (7; 45)	0,21
Нейтрофильные гранулоциты	0 (0; 1)	5,5 (1; 54)	<0,0001
Макрофаги	7 (2; 31)	8,5 (1; 22)	0,6
Фибробласты	81 (42; 114)	136 (113; 167)	<0,0001
	10-е сутки		
Гигантские многоядерные клетки	0 (0; 0)	0 (0; 21)	0,007
Лимфоциты	6 (0; 35)	44 (11; 76)	<0,0001
Нейтрофильные гранулоциты	0 (0; 0)	0,5 (1; 24)	0,029
Макрофаги	0 (0; 23)	9,5 (0; 42)	0,0003
Фибробласты	0 (0; 67)	82 (39; 160)	<0,0001

в повязках. По данным научной литературы для придания композициям антибактериальных свойств в гели могут быть добавлены совершенно разные по своим характеристикам компоненты. К примеру, в J. Z. Rui и соавт. [11] разработали повязки с доксициклином, активные в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa*, и подтвердили способность гидрогелей с лекарственными препаратами санировать бактериальную инфекцию раны. Помимо антибактериальных препаратов состав гидрогелей может быть дополнен наночастицами соединений различных металлов. С. Guo и соавт. [12] получили высокобиосовместимый гидрогель на основе альгината и гиалуроната натрия, который продемонстрировал антибактериальные и ангиогенные способности *in vitro*, а также способствовал заживлению хронических инфицированных ран у пациентов с сахарным диабетом за счёт гемостатического, антимикробного и ангиогенного действий геля. М. Zeng и соавт. [13] изучали активность гидрогеля с добавлением меди. Полученный градиентный гидрогель оказывал выраженное бактерицидное действие против *S. aureus* и *E. coli*, и при этом характеризовался низкой цитотоксичностью в отношении фибробластов линии NIH/3T3. Авторы отмечают, что высокая прочность, контролируемое высвобождение меди и улучшенные антимикробные свойства гидрогелей делают их отличными кандидатами для перевязок ран в биомедицинских целях [13]. W. Boot и соавт. [14] использовали гидрогель с ванкомицином и гентамицином, который способствовал заживлению инфицированных ран за счёт гемостатического, антибактериального и противовоспалительных эффектов. Состав гидрогеля также может быть дополнен и различными пептидами. К. Lei и соавт. [15] продемонстрировали

выраженную антибактериальную активность гидрогеля с альфа-поли-L-лизинном против *S. aureus*, а группа авторов под руководством С. Т. Johnson [16] разработали гидрогель с лизостафином и показали его высокую эффективность для эрадикации стафилококковой имплантат-ассоциированной инфекции *in vivo*.

В нашем исследовании оригинальный полимерный гидрогель на основе ПВП с диоксидином и гентамицином, нанесённый на нетканый медицинский материал, демонстрировал высокую антибактериальную активность *in vitro* в отношении *S. aureus* ATCC 29213, при этом лиофилизация и последующая стерилизация не снижала активность действующих веществ в составе полимерной композиции. Кроме того, показано, что образцы перевязочного материала с полимерным диогенгелем сохранили высокую антибактериальную активность и после 18 мес. хранения при комнатной температуре, что позволяет расширить области применения разработанного антибактериального материала.

В исследовании *in vivo* не выявлено роста инфекта в образцах биоматериала лабораторных животных экспериментальной группы при наличии роста *S. aureus* на всех сроках в контрольной группе.

Выполненное нами морфологическое исследование показало ускорение очищения раны, купирование гнойного воспаления и более раннее начало процессов репарации в ране животных экспериментальной группы, что подтверждает эффективность полученного состава для лечения инфицированных ран. Аналогичный результаты были продемонстрированы на модели раны, инфицированной MRSA, при применении гидрогеля FABA на основе биостекла с добавлением меди [17]:

макроскопическое и гистологическое исследование тканей из раны на 3-й и 7-й день показало лучшие результаты в плане очищения раны и репаративных процессов в ней по сравнению с контролем. Закрытие дефекта наступало на 7-е сутки, что не наблюдали в проведённом нами эксперименте из-за непосредственного контакта с используемым перевязочным материалом. В другом исследовании гидрогель QCSMOF-Van на основе металлоорганической матрицы с куркумином и ванкомицином продемонстрировал не только выраженный бактерицидный эффект в ранах, но и активацию роста сосудов и нервов за счёт модуляции соотношения про- и противовоспалительных макрофагов (фенотипов M1/M2) [18], что особенно важно при лечении хронических ран.

Ещё одним достоинством наличия плёнки в виде гидрогеля между поверхностью раны и перевязочным материалом является более щадящее взаимодействие с раневой поверхностью, исключая её механическую травматизацию, что было отмечено в настоящем исследовании. Биосовместимость экспериментального повязочного материала также оказалась высокой: диоген-гель элиминировался с поверхности раны, не вызывая в тканях клеточной реакции на инородное тело, что наблюдали в контрольной группе животных.

Выполненное исследование имеет ряд ограничений: включение в эксперименты только штаммы *S. aureus*, как наиболее частого возбудителя раневой инфекции в травматологии и ортопедии; моделирование только острого инфекционного процесса, а также небольшое количество лабораторных животных, что было компенсировано изготовлением не менее 5 микропрепаратов из блока тканей одного животного для гистологического и морфометрического исследований. При этом широкий спектр антимикробной активности диоксида и гентамицина позволяет предположить высокую активность разрабатываемой раневой повязки и в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa* и представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы, что планируется изучить в дальнейшей работе.

Заключение

Проведённое исследование показало возможность лиофилизации, стерилизации и дли-

тельного хранения разработанного перевязочного материала с оригинальным полимерным антимикробным гидрогелем, содержащим гентамицин и диоксидин. Выявленная в эксперименте *in vivo* эффективность экспериментальных раневых антимикробных повязок в отношении купирования острого стафилококкового инфекционного процесса, предупреждения травматизации раневой поверхности и хорошей биосовместимости с тканями организма лабораторных животных позволяют считать перспективной дальнейшие исследования возможности применения изучаемых изделий в лечении острого инфекционного процесса, а также при лечении хронических ран.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Гордина Е. М. — проведение микробиологических исследований, выполнение сканирующей электронной микроскопии, статистическая обработка полученных данных, написание статьи; Божкова С. А. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Корнева Ю. С. — выполнение гистологических исследований, статистическая обработка полученных данных, подготовка текста; Нетьлько Г. И. — выполнение экспериментов *in vivo*; Туфанова О. С. — анализ полученных данных, написание статьи.

Additional information

Acknowledgments. The study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Participation of the authors. Gordina E. M. — microbiological studies, scanning electron microscopy, data analysis, writing an article; Bozhkova S. A. — development of the concept and design of the study, interpretation and data analysis, writing an article, editing; Korneva Yu. S. — histological studies, data analysis, writing an article; Netylko G. I. — *in vivo* experiments; Tufanova O. S. — data analysis, writing an article.

Литература/References

1. Liu Y. F., Ni P.W., Huang Y., Xie T. Therapeutic strategies for chronic wound infection. *Chin J Traumatol*. 2022; 25 (1): 11–16. doi: 10.1016/j.cjtee.2021.07.004.
2. Свистунов С. А., Кузин А. А., Жарков Д. А., Ланцов Е. В., Морозов С. А., Свистунова И. А. и др. Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции. Известия Российской военно-медицинской академии. 2024; 43 (1): 59–68. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>. [Svistunov S. A., Kuzin A. A., Zharkov D. A., Lantsov E. V.,

- Morozov S.A., Svistunova I. A. et al. Modern technologies of early diagnosis of wound infection. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024; 43 (1): 59–68 doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>. (in Russian)]
 3. Касимова А. Р., Туфанова О. С., Гордина Е. М., Гвоздецкий А. Н., Радаева К. С., Рукина А. Н. и др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. Травматология и ортопедия России. 2024; 30 (1): 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>. [Kasimova A. R., Tufanova O. S., Gordina E. M., Gvozdetzky A. N., Radaeva K. S., Rukina A. N., et al. Twelve-year dynamics of leading pathogens spectrum

causing orthopedic infections from 2011 to 2022: a retrospective study. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024; 30 (1): 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>. (in Russian)].

4. Shang S., Zhuang K., Chen J., Zhang M., Jiang S., Li W. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds. *Bioact Mater*. 2024; 34: 298–310. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.12.026.
5. Williams M. Wound infections: an overview. *Br J Community Nurs*. 2021; 26 (Sup6): S22–S25. doi: 10.12968/bjcn.2021.26.Sup6.S22.
6. Sandoz H. An overview of the prevention and management of wound infection. *Nurs Stand*. 2022; 37 (10): 75–82. doi: 10.7748/ns.2022.e11889.
7. Tang Y., Xu H., Wang X., Dong S., Guo L., Zhang S. et al. Advances in preparation and application of antibacterial hydrogels. *J Nanobiotechnology*. 2023; 21 (1): 300. doi: 10.1186/s12951-023-02025-8.
8. Kapusta O., Jarosz A., Stadnik K., Giannakoudakis D. A., Barczyński B., Barczak M. Antimicrobial natural hydrogels in biomedicine: properties, applications and challenges—a concise review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (3): 2191. doi: 10.3390/ijms24032191.
9. Satchanska G., Davidova S., Petrov P. D. Natural and synthetic polymers for biomedical and environmental applications. *Polymers (Basel)*. 2024; 16 (8): 1159. doi: 10.3390/polym16081159.
10. Luo Y., Hong Y., Shen L., Wu F., Lin X. Multifunctional role of polyvinylpyrrolidone in pharmaceutical formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22 (1): 34. doi: 10.1208/s12249-020-01909-4.
11. Rui J. Z., Peng H. H., Guan Y. X., Yao S. J. Preparation of ROS-responsive drug-loaded hydrogels applied in wound dressings using supercritical solvent impregnation. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2022; 188: 105682. doi: 10.1016/j.supflu.2022.105682.
12. Guo C., Wu Y., Li W., Wang Y., Kong Q. Development of a microenvironment-responsive hydrogel promoting chronically infected diabetic wound healing through sequential hemostatic, antibacterial, and angiogenic activities. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022; 14 (27): 30480–30492. doi: 10.1021/acsami.2c02725.
13. Zeng M., Huang Z., Cen X., Zhao Y., Xu F., Miao J. et al. Biomimetic gradient hydrogels with high toughness and antibacterial properties. *Gels*. 2023; 10 (1): 6. doi: 10.3390/gels10010006.
14. Boot W., Schmid T., D'Este M., Guillaume O., Foster A., Decosterd L. et al. A hyaluronic acid hydrogel loaded with gentamicin and vancomycin successfully eradicates chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopedic infection in a sheep model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65 (4): e01840–20. doi: 10.1128/AAC.01840-20.
15. Lei K., Wang K., Sun Y., Zheng Z., Wang X. Rapid-fabricated and recoverable dual-network hydrogel with inherently anti-bacterial abilities for potential adhesive dressings. *Advanced Functional Materials*. 2021; 31 (6): 2008010. doi: 10.1002/adfm.202008010.
16. Johnson C. T., Wroe J. A., Agarwal R., Martin K. E., Guldberg R. E., Donlan R. M. et al. Hydrogel delivery of lysostaphin eliminates orthopedic implant infection by *Staphylococcus aureus* and supports fracture healing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (22): E4960–E4969. doi: 10.1073/pnas.1801013115.
17. Zhang L., Niu W., Lin Y., Ma J., Leng T., Cheng W. et al. Multifunctional antibacterial bioactive nanoglass hydrogel for normal and MRSA infected wound repair. *J Nanobiotechnology*. 2023; 21 (1): 162. doi: 10.1186/s12951-023-01929-9.
18. Huang K., Liu W., Wei W., Zhao Y., Zhuang P., Wang X. et al. Photothermal hydrogel encapsulating intelligently bacteria-capturing Bio-MOF for infectious wound healing. *ACS Nano*. 2022; 16 (11): 19491–19508. doi: 10.1021/acsnano.2c09593.

Поступила / Received 29.01.2025

Принята в печать / Accepted 03.02.2025

Информация об авторах

Гордина Екатерина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2326-7413

Божкова Светлана Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

Корнева Юлия Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена»; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8080-904X

Нетьлько Георгий Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5074-6204

Туфанова Ольга Сергеевна — врач, клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4891-4963

About the authors

Ekaterina M. Gordina — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2326-7413

Svetlana A. Bozhkova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Scientific Department of Prevention and Treatment of Wound Infection and the Department of Clinical Pharmacology, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

Yulia S. Korneva — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8080-904X

Georgij I. Netyl'ko — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5074-6204

Olga S. Tufanova — Clinical Pharmacologist at the Department of Clinical Pharmacology, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4891-4963