

На следующем этапе создания первичной модели устанавливались основные цели акторов в системе (внешние и внутренние).

Внутренние:

цели больного: 1) сохранение жизни, 2) устранение боли, 3) сохранение конечности, 4) восстановление (сохранение) трудоспособности, 5) восстановление (сохранение) способности к самообслуживанию, общению в коллективе, 6) сокращение расходов на лечение;

цели семьи: 1) сохранение жизни, 2) облегчение ухода за больным, 3) моральные факторы, 4) повышение благосостояния семьи, 5) сокращение расходов на лечение.

Внешние:

цели врача: 1) регресс клинических признаков, 2) снижение частоты осложнений и летальности, 3) сокращение сроков нетрудоспособности, 4) сокращение расходов на лечение;

цели МСЭК: 1) снижение частоты и степени инвалидности, 2) сокращение сроков нетрудоспособности, 3) социальная реабилитация больного;

цели производства: 1) сокращение сроков нетрудоспособности, 2) целесообразное использование больного с ограниченной трудоспособностью, 3) прибыль, приносимая работником, 4) стабильность трудового коллектива, 5) сокращение сроков социальной реабилитации.

Проведя анализ наиболее весомых целей и суммируя приоритеты целей, получили окончательные веса целей с позиции внешних акторов (табл. 3).

Данные значения являются отправным пунктом для следующих этапов нашей работы. В табл. 4 приведены обобщенные результаты расчетов приоритетов по подгруппам основных методов лечения больных осложненными формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей с позиции внешних акторов.

Анализ обобщенных приоритетов методов лечения показал, что больным первой подгруппы после предоперационной подготовки показано оперативное лечение — комбинированная венэктомия. При наличии рецидива трофической язвы требуется эндоскопическая диссекция перфорантных вен, а в пожилом возрасте и при наличии абсолютных противопоказаний к оперативному лечению необходимо проводить консервативное лечение.

Обсуждение. Полученные результаты указывают на прямую зависимость в выборе методов лечения больных с осложненными формами хронической венозной недостаточности от влияния отдельных акторов и целей каждого из них.

Так, с позиции «внешних акторов» в первой подгруппе устойчив приоритет оперативного лечения — комбинированная венэктомия. Во второй подгруппе значительно преобладает приоритет эндоскопической диссекции перфорантных вен, в то время как приоритет комбинированной венэктомии даже несколько ниже, чем консервативного лечения. В третьей подгруппе разброс значений приоритетов невелик, но все же оптимальным является консервативное лечение.

Таблица 3

Цели внешних акторов

| | Вес |
|--|-------|
| Снижение частоты осложнений (сохранение жизни) | 0,250 |
| Регресс клинических признаков (клиническое улучшение) | 0,073 |
| Сохранение (восстановление) способности к самообслуживанию | 0,119 |
| Сохранение (восстановление) трудоспособности | 0,109 |
| Сокращение расходов на лечение | 0,021 |

Таблица 4

Обобщенные приоритеты видов лечения для внешних акторов

| Вид лечения | Подгруппы больных | | |
|--|-------------------|--------|--------|
| | первая | вторая | третья |
| Консервативное | 0,100 | 0,129 | 0,225 |
| Комбинированная венэктомия | 0,279 | 0,169 | 0,102 |
| Эндоскопическая диссекция перфорантных вен | 0,212 | 0,233 | 0,204 |

Заключение. Применение метода анализа иерархий в выборе метода лечения у больных осложненными формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей позволяет повысить качество жизни больных, снизить частоту инвалидизации, частоту потери способности к самообслуживанию, а также сократить расходы на лечение как самого больного, так и медицинского учреждения.

Предложенная в работе системная модель оптимизации выбора метода лечения может служить основой для разработки аналогичных экспертных систем лечения других хронических хирургических заболеваний.

Библиографический список

- Хемди А. Таха. Введение в исследование операций. 7-е изд. М.: Вильямс, 2007. 890 с.
- Жуков Б. Н. Патологические аспекты хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей. Самара, 2008. 279 с.
- Осипов Б. С., Серафимович Н. Н., Михайлов М. С., Кукольников Е. Л. Прогнозирование летальности в хирургии сосудов // Ратнеровские чтения: сб. науч. трудов. Самара, 2003. С. 134–136.
- Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. 432 с.
- Платонов А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд-во РАМН, 2000. 52 с.
- Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для вузов/под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В. З. Кучеренко. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
- Сидоренко Е. В. Методы математической обработки в психологии. СПб.: ООО «Речь», 2000. 350 с.
- Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий. М.: Радио и связь, 1993. 278 с.

УДК 615. 281 [6:539] –022.532

Оригинальная статья

НАНОЧАСТИЦЫ МЕТАЛЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ РАН

И. В. Бабушкина — ФГУ Саратовский НИИТО Минздравсоцразвития России, старший научный сотрудник отдела лабораторной и функциональной диагностики, кандидат медицинских наук.

METAL NANOPARTICLES IN TREATMENT OF EXPERIMENTAL PURULENT WOUNDS

I. V. Babushkina — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 18.03.2011 г.

Дата принятия в печать — 20.05.2011 г.

Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 530–533.

Целью исследования было изучение динамики бактериальной обсемененности и скорости заживления экспериментальной гнойной раны при местном применении суспензии наночастиц меди, железа, цинка. Использовались наночастицы, полученные плазмохимическим методом при воздействии плазменным потоком с температурой 5000–6000°K. *Материал и методы.* На 40 белых крысах-самцах была моделирована гнойная рана, для комплексной оценки течения раневого процесса использовали методы планиметрического и бактериологического исследования ран, которое осуществляли на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки. *Результаты.* Применение суспензии наночастиц меди (0,01 мг/мл) обеспечило за короткий срок уничтожение контаминирующего рану возбудителя по сравнению с группами, у которых применялись наночастицы железа и цинка, и контрольной группой. Самый быстрый срок заживления раны отмечен при использовании суспензии наночастиц меди; несколько меньшая скорость заживления наблюдалась при применении суспензии наночастиц цинка. Регенерирующее действие наночастиц железа было значительно менее выраженным, но достоверно отличалось от контрольной группы. *Заключение.* Использование суспензий наночастиц металлов в изотоническом растворе оказывается эффективным при местном лечении гнойных ран, в различной степени отмечается подавление микробной флоры и регенеративное действие. Наиболее выраженное антисептическое и регенеративное действие отмечается у наночастиц меди.

Ключевые слова: наночастицы, медь, железо, цинк, гнойная рана.

Babushkina I. V. Metal nanoparticles in treatment of experimental purulent wounds // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 2. P. 530–533.

The research objective was to study the dynamics of the bacterial contamination and the healing rate of the experimental purulent wound when applying the suspension of copper, iron, zinc nanoparticles locally. Iron, copper and zinc nanoparticles received by a plasmochemical method were used under the influence of a plasmic stream with the temperature 5000–6000°K. 40 white rats — males with purulent wounds were used in the investigation. Planimetric and bacteriological methods of study helped evaluate the traumatic process. They were carried out on the 3rd, 5th, 7th, 10th and 14th days. Application of the suspension of copper nanoparticles ensured the elimination of the causative agent which had contaminated the wound in a short period of time in comparison with the groups in which iron and zinc nanoparticles had been applied and the control group. The shortest term of wound healing was detected when using the suspension of copper nanoparticles; a rather less healing rate was observed when using the suspension of zinc nanoparticles. Regenerating action of iron nanoparticles was less evident considerably, but significantly differed from the control group. In conclusion it was stated that the use of the suspensions of metal nanoparticles in the isotonic solution was proved to be effective in the local treatment of purulent wounds. Suppression of microbial flora and regenerative action were detected to various degrees. The most evident antiseptic and regenerative action was determined in copper nanoparticles.

Key words: nanoparticles, copper, iron, zinc, purulent wound.

Введение. Хирургическая инфекция достигает 35% в общей структуре хирургической заболеваемости и протекает в виде нагноения посттравматических и послеоперационных ран. Разработка стратегии и тактики комплексного лечения обширных гнойных ран и гнойных хирургических заболеваний является одним из главных научно-практических направлений в решении проблем хирургической инфекции, изложенных многими авторами [1, 2].

St. aureus является наиболее частым возбудителем внутрибольничных инфекций, нередко вызывает внебольничные инфекции (остеомиелит, септический артрит, инфекционные заболевания кожи, эндокардит и менингит). При этом у 95% пациентов с инфекциями, вызванными *St. aureus*, терапия антибиотиками, наиболее часто используемыми при внебольничных инфекциях, такими, как пенициллин и ампициллин, неэффективна [3].

На современном этапе для лечения ран и раневой инфекции предлагается большое количество методов, способов, разработано множество антимикробных препаратов. Однако высокий процент инфекционных осложнений у больных, развитие резистентности у микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам, снижение общей и местной иммунологической реактивности организма

требуют дальнейшего изучения, разработки и совершенствования методов лечения. Все изложенное свидетельствует об актуальности поиска новых, альтернативных антимикробных препаратов. Уникальные свойства наноматериалов и их биологическая активность могут быть использованы для создания нового класса антибактериальных и ранозаживляющих средств. Однако предстоит ещё достаточно большая работа для выяснения фундаментальных закономерностей взаимодействия наночастиц металлов с биологическими объектами.

Наночастицы металлов проявляют ярко выраженную биологическую активность, в том числе бактериостатическое и бактерицидное действия. Имеются отдельные примеры изучения бактерицидного эффекта наночастиц железа и меди на стандартные штаммы *E. coli*, *St. aureus* [4].

Учитывая исключительную роль железа и цинка в жизнедеятельности организмов и безусловную их необходимость для процессов регенерации тканей, можно предположить, что эти элементы в какой-либо форме могут обладать ранозаживляющими свойствами, ускоряя регенерацию поврежденной кожи. Тем не менее в литературе имеются лишь отдельные данные по влиянию экзогенного железа и цинка на заживление ран [5]. До настоящего времени многие вопросы действия суспензий наночастиц металлов на гнойную рану являются малоизученными, поэтому они актуальны.

Цель исследования: определить возможность использования суспензий в изотоническом растворе

Ответственный автор — Бабушкина Ирина Владимировна.
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Рахова, 64/70, кв.23.
Тел.: 89272233881.
E-mail: sarniito-lab@yandex.ru

наночастиц металлов для воздействия на гнойные раневые процессы; исследовать динамику бактериальной обсемененности гнойной раны при местном применении суспензии наночастиц металлов; изучить скорость заживления экспериментальной гнойной раны при лечении суспензиями наночастиц меди, железа, цинка по сравнению с контрольной группой.

Методы. Использовались наночастицы железа, меди и цинка, полученные плазмохимическим методом при воздействии плазменным потоком с температурой 5000-6000°K.

Экспериментальные исследования по изучению влияния наночастиц металлов на раневую процесс проведены на 40 белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 170±30 г. Все животные содержались в индивидуальных клетках. Режим содержания и питания животных был одинаков во всех группах опытов. Все исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотром в 1983 г.

Экспериментальная оценка эффективности применения суспензии наночастиц металлов в изотоническом растворе проведена в опытах на животных на модели инфицированной раны и в сравнении с контрольной группой, где использовался изотонический раствор без наночастиц.

Модель гнойной раны была получена следующим образом [6]: после предварительной обработки кожи, в асептических условиях, под наркозом, на выбритом от шерсти участке в межлопаточной области у крыс иссекалась кожа с подкожной клетчаткой в виде квадрата 2×2 см (400 мм²) по контуру, предварительно нанесенным трафаретом. Края и дно раны раздавливали зажимом Кохера. В рану вносили марлевый тампон с взвесью суточной культуры золотистого стафилококка в дозе 2 млрд. микробных тел в 0,5 мл физиологического раствора. Рану закрывали влагонепроницаемой повязкой. На третьи сутки в межлопаточной области у животных формировалась рана со всеми характерными признаками гнойного воспаления. Отмечался отек и гиперемия кожи в области нанесения раны, припухлость, у некоторых животных выделялся гной. Лечение начинали с хирургической обработки гнойной раны, включающей эвакуацию гноя, удаление некротической ткани и промыванием ее изотоническим раствором. На раневую поверхность во время ежедневных перевязок вместе со сменой марлевых салфеток наносили лекарственные средства согласно делению животных на серии 1 раз в сутки в течение 14 суток.

На раневую поверхность ежедневно, в течение 14 суток, накладывают стерильные салфетки, смоченные суспензией наночастиц железа, меди, цинка в изотоническом растворе в концентрации 0,01 мг/мл.

Для комплексной оценки течения раневого процесса использовали методы планиметрического и бактериологического исследования ран, которое осуществляли на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с вычислением средних величин количественных показателей, средних ошибок и коэффициента корреляции. Существенность различий средних величин оценивали по показателям Стьюдента.

Результаты. При бактериологическом исследовании на 1-е и 3-и сутки отделяемого из раны получали только монокультуру золотистого стафилококка, другая сапрофитная флора не высевалась. При применении наночастиц меди (0,01 мг/мл) культура золотистого стафилококка высевалась до 5-го дня, при применении наночастиц железа (0,01 мг/мл) — до 10-го дня, цинка (0,01 мг/мл) — до 14-го дня. В контрольной группе (промывание изотоническим раствором NaCl) получали культуру золотистого стафилококка до 14-х суток

наблюдения. Динамика элиминации контаминирующего рану агента под влиянием наночастиц металлов и в контрольной группе отражена на рис. 1.

Таким образом, применение суспензии наночастиц меди (0,01 мг/мл) обеспечивает за короткий срок уничтожение контаминирующего рану возбудителя по сравнению с группами, у которых применялись наночастицы железа и цинка, и контрольной группой.

Было изучено изменение площади гнойной раны у экспериментальных животных под влиянием суспензии наночастиц металлов по сравнению с контрольной группой животных. Во всех сериях экспериментов на 1-е сутки после моделирования гнойной раны средняя площадь ран, по данным планиметрического метода, составила 400 мм². Применение суспензий в изотоническом растворе наночастиц металлов для лечения гнойных ран приводило к изменению площади ран у экспериментальных животных, данные представлены в таблице.

Исследования показали, что в контрольной группе животных площадь ран к 14-м суткам уменьшилась на 110 мм². В группе животных, леченных суспензией наночастиц меди, произошло полное заживление раны к 14-му дню. При местном воздействии суспензией наночастиц цинка уже к 7-м суткам лечения площадь раны сократилась на 269 мм², к 14-му дню — на 327 мм², что является статистически достоверным по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). Применение суспензии наночастиц железа вызывало сокращение площади ран к 14-м суткам на 192 мм².

Анализ данных об уменьшении площади раны под воздействием взвесей наночастиц металлов показывает их позитивное воздействие на процесс заживления гнойной раны. На рис. 2 наглядно представлено, что самый быстрый срок заживления отмечен при использовании суспензии наночастиц меди; несколько меньшая скорость заживления наблюда-

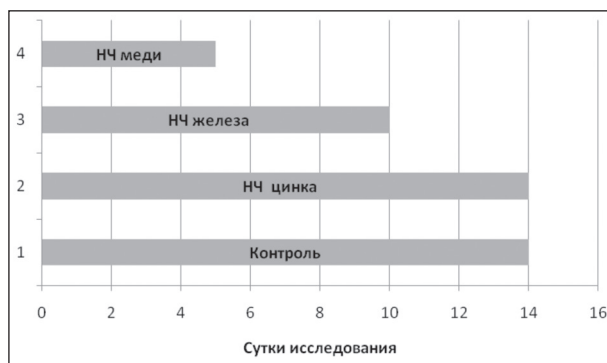


Рис. 1. Динамика обсемененности *St. aureus* экспериментальных ран в процессе лечения

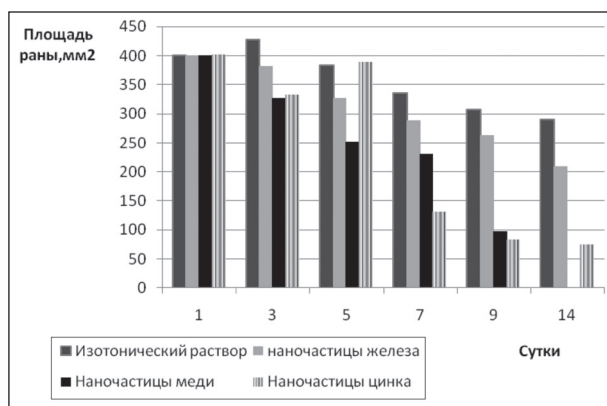


Рис. 2. Изменение площади раны в процессе лечения

Площадь раны у экспериментальных животных, инфицированных золотистым стафилококком, в процессе лечения, мм² (M±m)

| Сутки | Группы животных | | | |
|-------|------------------------------------|--|--|---|
| | 1-я (контрольная), n=10 | 2-я (опытная), n=10 | 3-я (опытная), n=10 | 4-я (опытная), n=10 |
| | Применение изотонического раствора | Применение наночастиц железа (0,01мг/мл) | Применение наночастиц меди (0,01мг/мл) | Применение наночастиц цинка (0,01мг/мл) |
| 1-е | 400,9±8,3 | 401,1±6,8 | 400,1±5,7 | 402,5±6,2 |
| 3-и | 427,1±2,8 | 382,9±29,1 | 327,2±1,5*** | 333,0±14,8*** |
| 5-е | 384,4±8,1 | 327,4±2,4** | 252,4±8,1*** | 389,1±10,1 |
| 7-е | 336,7±5,8 | 289,5±4,7** | 230,3±3,7*** | 131,4±4,1*** |
| 10-е | 307,2±18,4 | 263,7±25,1 | 97,5±10,4*** | 84,3±12,8*** |
| 14-е | 290,8±7,9 | 209,3±3,8*** | Полное заживление | 75,7±22,3*** |

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 — достоверность по отношению к контрольной группе.

лась при применении суспензии наночастиц цинка. Регенерирующее действие наночастиц железа было значительно менее выраженным, но достоверно отличалось от контрольной группы.

Обсуждение. Полученные данные экспериментальных исследований с применением планиметрических, микробиологических методов исследования раневого процесса у животных с гнойными ранами указали на достаточную эффективность суспензий наночастиц меди и цинка. Анализ данных планиметрии и сроков заживления показывает высокую ранозаживляющую активность при использовании суспензии наночастиц меди и цинка, превосходящую скорость заживления в контрольной группе.

В настоящее время некоторыми исследователями начато изучение регенеративных свойств наночастиц меди в зависимости от их физико-химических свойств в составе различных мазей, обычно приготовленных на жировой ланолин-вазелиновой основе [5]. Применение средств на мазевой основе оправдано не на всех стадиях раневого процесса, так как в силу слабой диффузии препаратов из жировой основы концентрация антимикробного компонента в тканях раны мала, не достигает уровня минимальной подавляющей концентрации, необходимой для подавления патогенной флоры.

Сложный патогенез раневого процесса обуславливает необходимость многонаправленного воздействия лекарственных препаратов. Использование современных препаратов для местного лечения ран с антимикробными компонентами позволяет более рационально использовать антибактериальные препараты, в значительной группе больных сократить длительность системной антибактериальной терапии.

По двум параметрам: скорости уменьшения площади раны и скорости элиминации контаминирующего возбудителя из раны — можно сделать вывод об эффективности применения наночастиц меди в указанных концентрациях для лечения гнойных ран, вызванных полиантибиотикорезистентными штаммами золотистого стафилококка. Применение наночастиц цинка также вызвало значительное сокращение сроков заживления ран, хотя на элиминацию возбудителя из раны влияло значительно меньше. Несмотря на наличие литературных данных о выраженном регенерирующем действии наночастиц железа [7], мы не обнаружили значительного влияния наночастиц железа на скорость заживления ран. Вероятно, это связано с тем, что исследования других авторов велись на модели неинфицированной раны, а мы использовали модель гнойной раны, что, воз-

можно, препятствовало проявлению ранозаживляющих свойств наночастиц железа.

Проведенные нами исследования показали, что взвеси наночастиц металлов в изотоническом растворе как вещества, обладающие антисептическими и регенераторными свойствами, можно рекомендовать в качестве средств комплексной профилактики и лечения раневой инфекции при местном применении.

Полученные данные также расширяют теоретические представления о действии наночастиц металлов на биологические системы организма.

Заключение. В результате проведенных экспериментальных исследований было отмечено, что использование суспензий наночастиц металлов в изотоническом растворе оказывается эффективным при местном лечении гнойных ран, в различной степени отмечается подавление микробной флоры и регенеративное действие. Наиболее выраженное антисептическое и регенеративное действие отмечается у наночастиц меди, эффективно влияют на регенерацию ран наночастицы цинка, не проявляя при этом четкого антибактериального эффекта. Наночастицы железа обладают минимальным эффектом на гнойные раны, контаминированные клиническими штаммами *Staphylococcus aureus*.

Конфликт интересов. Настоящее исследование выполнено в соответствии с основным планом НИР ФГУ «СарНИИТО Росмедтехнологий».

Библиографический список

1. Гостищев В. Инфекции в хирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 768 с.
2. Белобородов В.Б. Актуальные аспекты антимикробной терапии хирургических инфекций // Инфекции в хирургии. 2003. № 1. С. 28–30.
3. Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными *Staphylococcus aureus* // Р.Дж. Рубин, К.А. Харрингтон, А. Пун [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2, № 2. С. 47–57.
4. Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов // Химическая физика. 2002. Т. 21 (4). С. 79–85.
5. Ранозаживляющие свойства нового поколения на основе наночастиц меди // А.А. Рахметова, О.А. Богословская, И.П. Ольховская [и др.] // Сборник трудов X Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке: инновационные технологии в биологии и медицине 2009». М., 2009. С. 299–300.
6. Теория и практика местного лечения гнойных ран (Проблемы лекарственной терапии)/под ред. Б.М. Даценко. Київ: Здоров'я, 1995. 383 с.
7. Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. Биологическая активность ультрадисперсного порошка железа // 10-я Международная конференция по магнитным жидкостям. Плес, 2002. С. 308–312.