

УДК 616-001.45-085.27

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-90-97

Изменения микроциркуляции и метаболической активности в мягких тканях после локального применения гиалуроновой кислоты в разных режимах при экспериментальной взрывной травме

И.А. Шперлинг, Р.В. Семакин, А.В. Шулепов, Н.В. Шперлинг, М.В. Баженов

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Цель: выявить изменения микроциркуляции и метаболической активности в мягких тканях при экспериментальной взрывной ране после локального введения гиалуроновой кислоты и определить режим ее применения, при котором эти изменения саногенетически наиболее значимы. **Материал и методы.** Эксперименты одобрены локальным Комитетом по этике, выполнены на 96 крысах-самцах линии Вистар весом 300-350 г. в возрасте 4-4,5 мес. Дизайн исследования предусматривал этапы: моделирование раны (по методике, согласно патенту РФ на изобретение № 2741238); закрытие раны давящей повязкой и фиксация ее пластырем; первичная хирургическая обработка раны через 3 ч после повреждения; веерное (5-6 точек) внутримышечное введение в паравульнарные ткани гиалуроновой кислоты (препарат «Гиалифт»), разведенной 0,9% раствором натрия хлорида до 1,75% (суммарный объем – 0,5-0,8 мл); динамическое наблюдение с ежедневными перевязками раны (хлоргексидин, мазь «Левомеколь») до момента ее эпителизации и внутримышечным введением антибактериального препарата (гентамицина сульфат) в течение первых 7 сут. после травмы; исследование микроциркуляции и метаболизма тканей зоны повреждения методом лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и лазерной флуоресцентной диагностики (с помощью прибора «Лакк-М») через 7, 14 и 28 сут. после травмы. **Результаты.** Раннее (через 3 ч после травмы) локальное применение ГК при взрывной ране мягких тканей улучшает перфузионные характеристики микроциркуляции, положительно влияет на трофику и окислительный метаболизм скелетных мышц, сокращает сроки заживления раны. Наиболее эффективным является раннее введение (через 3 ч после травмы) ГК в режиме: локально в паравульнарные ткани, через 3 ч (по окончании первичной хирургической обработки раны) и дополнительно через 24 ч после травмы. **Заключение.** При взрывной ране мягких тканей внутримышечное введение гиалуроновой кислоты в паравульнарные ткани в первые часы после ранения является саногенетически обоснованным способом коррекции раневого процесса.

Ключевые слова: взрывная рана, микроциркуляция, гиалуроновая кислота

Поступила в редакцию 18.06.2021. Получена после доработки 22.09.2021. Принята к печати 14.12.2021.

Для цитирования: Шперлинг И.А., Семакин Р.В., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Баженов М.В. Изменения микроциркуляции и метаболической активности в мягких тканях после локального применения гиалуроновой кислоты в разных режимах при экспериментальной взрывной травме. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022; 1:90–97. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-90-97

Для корреспонденции: Шперлинг Игорь Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель начальника центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины (195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>; e-mail: giiiiivm_2@mail.ru

Changes in microcirculation and metabolic activity in soft tissue after local injection of hyaluronic acid in different modes in experimental explosive injury

I.A. Shperling, R.V. Semakin, A.V. Shulepov, N.V. Shperling, M.V. Bazhenov

State Scientific Research Test Institute of the military medicine, Saint-Petersburg, Russia

Objective: To identify changes in microcirculation and metabolic activity in soft tissues in an experimental explosive wound after local administration of hyaluronic acid and to determine the mode of its use, in which these changes are sanogenetically significant. **Methods:** The experiments were approved by the local Ethics Committee and performed on 96 male Wistar rats weighing 300-350 g. at the age from 4 to 4.5 months. The design of the study included the following stages: wound modeling (according to the method which has RF patent for invention No. 2741238); closing the wound with a pressure bandage and fixing it with a patch; primary surgical treatment of the wound 3 hours after the injury; fan (5-6 points) intramuscular injection of hyaluronic acid ("Hyalift" medication) diluted with 0.9% sodium chloride solution to 1.75% (total volume – 0.5-0.8 ml); dynamic observation accompanied by daily wound dressings (chlorhexidine, and Levomekol ointment) until its epithelialization and by intramuscular administration of antibacterial drug (Gentamicin sulfate) during the first 7 days after the injury. The study of microcirculation and metabolism of tissues of the injury zone using laser Doppler flowmetry, optical tissue oximetry and laser fluorescence diagnostics (using the device "Lakk-M") was conducted on the 7th, 14th and 28th day after the injury. **Results:** Early (3 hours after the injury) local application of HA in case of an explosive soft tissue wound improves the perfusion characteristics of microcirculation, has a positive effect on the trophism and oxidative metabolism of skeletal muscles, and reduces the time of wound healing. The early administration (3 hours after the injury) of HA in the mode: locally in the para volar tissues, after

3 hours (at the end of the primary surgical treatment of the wound) and additionally after 24 hours after the injury is considered to be the most effective. **Conclusions:** Intramuscular injection of hyaluronic acid into the para volar tissues in the first hours after the wound in case of an explosive soft tissue wound is a sanogenetically justified method of correcting the wound process.

Keywords: blast wound, microcirculation, hyaluronic acid

Received 18 June 2021; Revised 22 September 2021; Accepted 14 December 2021

For citation: Shperling I.A., Semakin R.V., Shulepov A.V., Shperling N.V., Bazhenov M.V. Changes in microcirculation and metabolic activity in soft tissue after local injection of hyaluronic acid in different modes in experimental explosive injury. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:90–97. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-90-97

Corresponding author: Igor A. Shperling, MD, deputy head of the Center of State Scientific Research Test Institute of the military medicine (4, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 195043, Russian Federation); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Взрывные раны (ВР), возникающие в результате комбинированного термомеханического повреждения, характеризуются развитием длительного тяжелого патологического процесса, в подавляющем большинстве случаев требующего радикального лечения [1, 2]. Однако существующие алгоритмы оказания помощи при взрывных ранениях не содержат конкретных мероприятий профилактики осложнений, связанных с прогрессированием некротических процессов в тканях паравульнарной зоны. Вместе с тем основой тактики органосбережения при взрывной травме может служить консервативная коррекция морфофункциональных нарушений тканей.

Перспективным направлением в лечении мышечных повреждений считается стимуляция регенеративной активности тканей [3]. При этом функциональной основой гистогенеза является адекватная микроциркуляция, обеспечивающая метаболические потребности клеток в зоне регенерации. Известны регенеративные эффекты раннего локального введения гиалуроновой кислоты (ГК) (в том числе за счет улучшения микроциркуляции и метаболизма тканей) при ишемических повреждениях мягких тканей после механической компрессии [4]. В связи с этим представляет интерес изучение микроциркуляции и метаболизма тканей при взрывных повреждениях мягких тканей после локального применения ГК. Для выявления лечебного потенциала ГК в рамках влияния на микроциркуляцию и метаболизм тканей необходимы исследования данных процессов после ее локального введения в разных режимах. Это позволит разработать тактику применения препарата для повышения эффективности лечения взрывных ран мягких тканей.

Цель работы – выявить изменения микроциркуляции и метаболической активности в мягких тканях при экспериментальной взрывной ране после локального введения ГК и определить режим ее применения, при котором эти изменения саногенетически наиболее значимы.

Материал и методы

Эксперименты были одобрены локальным Комитетом по этике Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины (протокол № 11 от 05.11.2019 г.) и выполнены на 96 крысах-самцах линии Вистар весом 300–350 г. в возрасте

4–4,5 мес. Содержание экспериментальных животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными Приказом Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708 н.

Дизайн исследования предусматривал следующие этапы: моделирование раны; закрытие раны давящей повязкой и фиксация ее пластырем; первичная хирургическая обработка (ПХО) раны через 3 ч после повреждения; локальное введение ГК; динамическое наблюдение с ежедневными перевязками раны до момента ее эпителизации и внутримышечным введением антибактериального препарата в течение первых 7 сут. после травмы; исследование микроциркуляции и метаболизма тканей зоны повреждения через 7, 14 и 28 сут. после травмы. Для сравнительной оценки результатов формировали группу интактных животных (n=6) без моделирования взрывной раны.

Моделирование взрывной раны мягких тканей проводили в соответствии с методикой [5]. За 10 мин до нанесения травмы внутримышечно вводили золетил и ксилазин из расчета 15 мг/кг и 10 мг/кг веса тела, соответственно, каждого препарата. Через линейный разрез кожи длиной 0,8–1,0 см и контрапертуру такого же размера в средней трети бедра животного параллельно длиннику бедренной кости создавали канал, куда устанавливали взрывной заряд (терочная петарда Корсар-2), состоящий из картонного оболочечного контейнера (размеры: длина – 5,0 см; диаметр – 0,8 см; толщина оболочки – 1,2 мм), начиненного пиротехнической смесью (порошковый магний, перхлорат калия) и герметизированного цементно-силикатной смесью.

При соблюдении условий моделирования удавалось создать повреждение кожных покровов и мягких тканей бедра на всю их глубину, без массивного кровотечения и переломов костей. Взрывная рана характеризовалась наличием участков опаления и разрывов кожи, фасциально-мышечных разрывов, присутствием компонентов оболочки, содержимого петарды и продуктов ее горения. Визуальные размеры повреждения кожи и подкожно-жировой клетчатки в среднем составляли в диаметре $3,0 \pm 0,5$ см, мышц и фасций – в среднем $1,2 \pm 0,2$ см. Для усиления тяжести взрывной травмы производили моделирование острой кровопотери в размере 15% объема циркулирующей крови (ОЦК), которую рассчитывали

исходя из того, что ОЦК крысы составляет 7% от веса животного. Для этого непосредственно после нанесения взрывной травмы, с помощью автоматической пипетки осуществляли забор излившейся из раны крови, которую собирали в градуированную пробирку Microvette объемом 9 мл. Недостающее количество крови (до объема 15% ОЦК) получали из сосудов хвоста путем отсечения его кончика после предварительного нагревания в течение 1-2 мин в воде с температурой 35-40°C. По окончании забора крови хвост перевязывали, и на рану накладывали асептическую марлевую повязку. Через 3 ч после нанесения взрывной раны производили первичную хирургическую обработку раны (ПХО), накладывали асептическую повязку, фиксировали лейкопластырем. По завершении ПХО крысам локально вводили ГК. В зависимости от режима введения препарата все животные были распределены на пять опытных групп по 18 особей в каждой: ГК:3 – введение ГК через 3 ч после ранения; ГК:3+24 – введение ГК через 3 и 24 ч после ранения; ГК:3+24+48 – введение ГК через 3, 24 и 48 ч после ранения; ГК:24 – введение ГК через 24 ч после ранения; ГК:48 – введение ГК через 48 ч после ранения. В соответствии с методикой введения гиалуроновой кислоты при компрессионной травме [4] осуществляли веерное (5-6 точек) внутримышечное введение в паравульнарные ткани 1,75 % водного раствора гиалуроновой кислоты (препарат «Гиалифт» (Aesthetic Dermal S.L., Испания) содержащий 3,5% преимущественно низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (до 30 кДа) с высоко- и среднемолекулярными фрагментами, разведенный 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1 : 1 в суммарном объеме до 0,5-0,8 мл.

В течение 7 сут. ежедневно проводили стандартное лечение, которое включало: обработку раны антисептическим средством водным 0,5% раствором хлоргексидина биглюконата с последующим введением в раневую полость мази «Левомеколь» и внутримышечное введение антибактериального препарата (гентамицина сульфат в дозе 5 мг/кг/сут.) в конечность, противоположную поврежденной.

В ходе динамического наблюдения за животными проводили визуальную макроскопическую оценку взрывной раны (выраженность воспалительной реакции, сроки появления грануляций и образования рубца). Оценивали микроциркуляцию и метаболизм в мягких тканях паравульнарной области с помощью многофункционального диагностического комплекса «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия) через 7, 14 и 28 сут. после нанесения травмы. По окончании наркотизации крыс производили разрез кожи в области раны и обнажали мышцы бедра, на которые устанавливали датчик прибора в 2-3 мм от края раневого дефекта. Продолжительность каждого измерения составляла 10 мин. Глубина зондирования объема биоткани составляла 1,0-1,5 мм [6]. В режиме лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) работы прибора

оценивали: амплитуду М (постоянный показатель перфузии) и σ (переменный показатель перфузии), по которым рассчитывали коэффициент вариации (K_v , %) интенсивности микроциркуляции: $K_v = \sigma/M \times 100\%$. Увеличение или уменьшение величины K_v отражает улучшение или ухудшение состояния микроциркуляции соответственно. В режиме оптической тканевой оксиметрии (ОТО) работы прибора оценивали уровень сатурации кислорода в системе микроциркуляции по величине показателя кислородной сатурации микрокровотока (SO_2 , %), определяли величину удельного потребления кислорода тканями (U, усл. ед.). Для оценки интенсивности окислительно-восстановительных процессов в режиме лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД) работы прибора измеряли амплитуду (A, усл. ед.) спектров флуоресценции коферментов, участвующих в дыхательной цепи: восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАД). Далее, полученные значения амплитуды флуоресценции использовали для расчета флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК, отн. ед.): $ФПК = A_{НАДН}/A_{ФАД}$. Комплексное состояние микроциркуляции и метаболизма тканей оценивали с помощью показателя эффективности кислородного обмена (ЭКО, отн. ед.): $ЭКО = M \times U \times ФПК$. Для статистического анализа применяли пакет программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В результате анализа данных установлен ненормальный тип распределения значений показателей по итогам проверки гипотезы на нормальность распределения. В дальнейшем, для сравнения данных пользовались непараметрическим U-критерием Манна-Уитни; различие между величинами считали достоверным, если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

При макроскопической оценке взрывной раны наиболее значимая положительная динамика ранозаживления отмечалась у крыс после введения ГК через 3 и дополнительно через 24 ч после травмы. По сравнению с другими опытными группами у животных сокращалось время исчезновения признаков воспаления, время появления грануляций и полного заживления ран. Сравнительно равные по значимости динамические изменения были зарегистрированы и у животных после однократного введения ГК через 3 ч после травмы, но появление грануляций было более отсроченным, чем после двукратного введения препарата. Менее выраженные эффекты ранозаживления были зарегистрированы у животных, которым ГК вводили трехкратно с интервалом через 3, 24 и 48 ч после травмы. Результаты паравульнарного однократного применения ГК через 24 и 48 ч после травмы значимо не отличались друг от друга и показали по сравнению с остальными опытными группами более поздние

Таблица 1

Макроскопическая характеристика взрывной раны мягких тканей бедра у крыс после локального введения гиалуроновой кислоты, $M \pm SD$

Группы животных	Средние сроки проявления признаков заживления ран, сут		
	Исчезновение признаков воспаления	Появление грануляций	Полное заживление ран
Опытная группа-I (ГК:3), n=18	6,8±0,4	6,8±0,4	18,5±0,5
Опытная группа-II (ГК:3+24), n=18	6,5±0,5	5,8±0,4 ¹	18,3±0,5
Опытная группа-III (ГК:3+24+48), n=18	8,7±0,5 ^{1,2}	7,8±0,4 ^{1,2}	21,2±0,4 ^{1,2}
Опытная группа-IV (ГК:24), n=18	10,3±0,5 ^{1,2,3}	9,2±0,4 ^{1,2,3}	26,2±0,4 ^{1,2,3}
Опытная группа-V (ГК:48), n=18	10,5±0,5 ^{1,2,3}	9,3±0,5 ^{1,2,3}	26,2±0,4 ^{1,2,3}

1/2/3- достоверность различий ($p \leq 0,05$) соответственно: с группой ГК:3 / ГК:3+24 / ГК:3+24+48.

сроки исчезновения признаков воспаления, появления грануляций и полного заживления ран (табл. 1).

Исследование позволило выявить выраженное уменьшение тканевого кровотока у крыс в тканях области повреждения в посттравматический период. Локальное введение ГК способствовало улучшению перфузии, кислородного статуса микроциркуляции и аэробного метаболизма тканей в зоне повреждения. Сравнительно наиболее выраженная положительная динамика изученных параметров была зарегистрирована в группах животных, которым ГК начинали вводить в раннем периоде эксперимента (3 ч после травмы): ГК:3, ГК:3+24, ГК:3+24+48. Каждая из указанных экспериментальных групп занимала лидирующие позиции в определенный период наблюдения. Так, наибольший перфузионный эффект (по показателю K_v) через 7 сут. после травмы был у животных в группе ГК:3, а в период 14-28 сут. – в группе ГК:3+24 (на 14 сут. наблюдения значение K_v в группе ГК:3+24 достигли уровня нормы). Важно отметить, что показатели перфузии микроциркуляторного русла у животных в этих группах, а также в группе ГК:3+24+48 в течение всего эксперимента имели отрицательную динамику. Кроме того, относительно нормы наибольшее снижение K_v (в 1,6 раза, $p \leq 0,05$) было зарегистрировано у крыс после введения ГК через 48 ч, минимальное (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) – у животных после введения ГК через 3 ч (табл. 2).

Кроме параметров микроциркуляции в объективной диагностике посттравматических изменений поврежденной мышечной ткани имеют значение показатели интенсивности окислительно-восстановительных процессов, отражающие активность аэробного метаболизма тканей. Интенсивность потребления и утилизации кислорода тканями в микроциркуляторном русле (по показателям SO_2 и U) была наибольшей: в период 7-14 сут. – у животных в группе ГК:3+24+48; к исходу

28 сут. – в группе ГК:3+24 (табл. 2). Так как повышение SO_2 на фоне снижения U представляют низкий уровень утилизации кислорода тканями, и наоборот, можно думать о восстановлении метаболической активности в тканях после локального введения ГК при взрывной травме.

Все исследуемые сроки после моделирования ВР у животных в опытных группах наблюдалось существенное изменение соотношения амплитуды флуоресценции НАДН к амплитуде флуоресценции ФАД. Как следствие, ФПК в данных группах на 7 сут. после нанесения раны значимо снижался в 1,3-2,7 раза ($p \leq 0,05$), свидетельствуя о слабой утилизации тканями кислорода и преобладании анаэробного пути метаболизма. Начиная с 14 сут., у животных, которым ГК вводили через 3 ч и дополнительно через 24 ч, ФПК значительно превышал средний показатель в остальных опытных группах и максимально приближался к значению показателя у интактных животных. Итоговым отображением прослеживаемых изменений стала оценка комплексного показателя ЭКО в области экспериментальной ВР. Выявлено выраженное уменьшение в 4,2-9,1 раза ($p \leq 0,05$) данного показателя во всех группах на 7 сут. после травмы, в 2,1-7,5 раза ($p \leq 0,05$) на 28 сут. Наилучшая положительная динамика ЭКО была зафиксирована в группе животных с локальным введением ГК через 3 ч и дополнительно через 24 после травмы, где на 28 сут. его значения были статистически значимо выше, чем в остальных опытных группах, и приближались к уровню у интактных животных. Наиболее отрицательная динамика ЭКО зарегистрирована у животных, которым ГК вводили через 48 ч. Учитывая, что величина ЭКО прямо пропорциональна уровню тканевой перфузии, потреблению кислорода и метаболической активности тканей, представленная динамика данного показателя свидетельствует

Таблица 2

Показатели микроциркуляции в тканях зоны взрывной раны бедра у крыс после локального введения гиалуроновой кислоты, Ме (LQ;UQ)

Показатели	Экспериментальные группы	Сроки после моделирования раны, сут.		
		7	14	28
Kv, %	Интактные животные (n=6)	13,6 (12,8; 14,6)		
	ГК:3 (n=18)	11,2 (10,6; 11,5)1	9,1 (8,4; 9,5)1	10,5 (10,0; 10,8)1
	ГК:3+24 (n=18)	8,8 (8,2; 9,3)1,2	13,6 (12,9; 14,0)2	11,9 (11,4; 12,2)1,2
	ГК:3+24+48 (n=18)	9,5 (8,8; 10,0) 1,2	8,8 (8,3; 9,2)1,2,3	8,0 (7,5; 8,4)1,2,3
	ГК:24 (n=18)	10,6 (10,0; 10,9)1,3	8,7 (8,2; 9,1)1,3	8,1 (7,5; 8,4)1,2,3
	ГК:48 (n=18)	8,7 (8,2; 9,0)1,2,3,5	7,9 (7,3; 8,4)1,2,3	8,2 (7,5; 8,6)1,2,3
SO ₂ , %	Интактные животные (n=6)	31,5 (29,7; 33,6)		
	ГК:3 (n=18)	63,4 (61,0; 66,7)1	61,9 (59,5; 65,1)1	49,6 (47,3; 52,6)1
	ГК:3+24 (n=18)	59,7 (55,9; 62,7)1	61,6 (60,2; 65,8)1	42,5 (40,3; 45,6)1,2
	ГК:3+24+48 (n=18)	54,1 (51,8; 57,2)1,2	54,5 (52,5; 57,6)1,2,3	58,1 (56,0; 61,4)1,2,3
	ГК:24 (n=18)	64,8 (62,4; 67,9)1,4	62,1 (59,7; 65,3)1,4	53,4 (51,2; 56,5)1,3
	ГК:48 (n=18)	71,4 (69,1; 74,5)1,2,3,4,5	57,9 (55,6; 61,1) 1	59,8 (57,5; 63,0)1,2,4
U, усл. ед.	Интактные животные (n=6)	3,10 (2,94; 3,41)		
	ГК:3 (n=18)	1,45 (1,34; 1,53)1	1,55 (1,43; 1,64)1	2,00 (1,89; 2,08)1
	ГК:3+24 (n=18)	1,54 (1,43; 1,62)1	1,53 (1,41; 1,60)1	2,28 (2,16; 2,37)1,2
	ГК:3+24+48 (n=18)	1,70 (1,58; 1,79)1,2	1,76 (1,64; 1,85)1,3	1,65 (1,54; 1,75)1,2,3
	ГК:24 (n=18)	1,42 (1,31; 1,50)1,4	1,54 (1,42; 1,63)1,4	1,85 (1,74; 1,95)1,2,3
	ГК:48 (n=18)	1,29 (1,18; 1,39)1,2,3,4	1,66 (1,55; 1,76)1	1,66 (1,53; 1,74)1,2,3

1/2/3/4 – достоверность различий ($p \leq 0,05$), соответственно: с группой интактных животных / ГК:3 / ГК:3+24 / ГК:3+24+48.

Ме – медиана.

LQ/UQ – верхний/нижний квартили.

о наличии / отсутствии положительного / отрицательного влияния ГК на метаболические процессы при введении в ранние / поздние сроки после травмы, соответственно (табл. 3).

Обсуждение полученных данных

Анализ полученных результатов позволил установить, что в области взрывной раны на разных этапах посттравматического периода развились выраженные

микроциркуляторные и метаболические нарушения, включая различной степени расстройства капиллярного кровотока, преобладание анаэробного пути метаболизма.

Ответ системы микроциркуляции на местное введение геля ГК выражено проявлялся при анализе состояния кислородного снабжения поврежденных тканей. В течение всего периода наблюдения (28 сут.) у крыс с ВР регистрировалось повышение SO_2 . Данные изменения связаны с аккумуляцией в крови

Таблица 3

Комплексные показатели эффективности микроциркуляции в тканях зоны взрывной раны бедра у крыс после локального введения гиалуроновой кислоты, Ме (LQ;UQ)

Показатели	Экспериментальные группы	Сроки после моделирования раны, сут		
		7	14	28
ФПК, усл.ед.	Интактные животные (n=6)	1,98 (1,85; 2,17)		
	ГК:3 (n=18)	1,52 (1,41; 1,60)1	0,92 (0,80; 1,01)1	1,20 (1,09; 1,28)1
	ГК:3+24 (n=18)	1,24 (1,12; 1,33)1,2	1,35 (1,23; 1,44)1,2	1,34 (1,23; 1,42)1
	ГК:3+24+48 (n=18)	1,04 (0,93; 1,12) 1,2	0,93 (0,83; 1,01)1,3	1,02 (0,91; 1,10)1,3
	ГК:24 (n=18)	1,14 (1,02; 1,21)1,2	0,93 (0,83; 1,03)1,3	1,12 (1,00; 1,20)1,3
	ГК:48 (n=18)	0,74 (0,65; 0,83)1,2,3,4,5	0,81 (0,72; 0,88)1,3	0,72 (0,63; 0,80)1,2,3,4,5
ЭКО, усл.ед.	Интактные животные (n=6)	73,00 (68,8; 77,6)		
	ГК:3 (n=18)	17,41 (16,90; 18,04)1	12,12 (11,63; 12,76)1	24,96 (24,45; 25,61)1
	ГК:3+24 (n=18)	16,41 (15,92; 17,05)1	15,72 (15,21; 16,37)1,2	35,13 (34,65; 35,76)1,2
	ГК:3+24+48 (n=18)	15,74 (15,23; 16,38)1,2	13,26 (12,77; 13,91)1,2,3	15,82 (15,34; 16,46)1,2,3
	ГК:24 (n=18)	12,63 (12,14; 13,26)1,2,3,4	11,74 (11,23; 12,38)1,3,4	20,93 (20,45; 21,56)1,2,3,4
	ГК:48 (n=18)	8,02 (7,54; 8,67)1,2,3,4,5	10,08 (9,60; 10,71)1,2,3,4,5	9,74 (9,23; 10,39)1,2,3,4,5

1/2/3/4/5 – достоверность различий ($p \leq 0,05$), соответственно: с группой интактных животных / ГК:3 / ГК:3+24 / ГК:3+24+48 / ГК:24.

Ме – медиана.

LQ/UQ – верхний/нижний квартили.

неизрасходованного поврежденными тканями кислорода, что свидетельствует о выраженном снижении питания тканей кислородом в условиях нарушенного кровообращения. При этом в ранний период после травмы (7 сут.) SO_2 относительно нормы был выше в 1,7-2,2 раза ($p \leq 0,05$) независимо от режима дозирования ГК. В последующие сроки величина SO_2 сохранялась стабильно высокой, с тенденцией к уменьшению к 28 сут. Наибольшее динамичное снижение показателя SO_2 отмечалось у животных после локального введения ГК через 3 ч и дополнительно 24 ч.

Вместе с этим значимые изменения выявились при оценке показателя U, используемого в качестве критерия общего потребления кислорода на единицу ОЦК. Его снижение указывает на отсутствие активности захвата кислорода биотканью. Так, показатель U снижался в 1,8-2,3 раза ($p \leq 0,05$) во всех опытных группах на 7 сут. после травмы. Минимальное снижение в 1,8 раза ($p \leq 0,05$) в группе животных, которым вводили ГК через 3 и дополнительно через 24 и 48 ч после травмы, максимальное в 2,3 раза ($p \leq 0,05$) в группе животных, которым вводили ГК через

48 ч после травмы. Весь период наблюдения отмечался динамический прирост показателя U. Наибольшее приближение к показателю здоровых животных к исходу эксперимента (28 сут.) регистрировалось у животных после локального введения ГК через 3 ч и дополнительно 24 ч.

В целом, средние значения комплексных параметров (ФПК и ЭКО), отражающих интенсивность аэробного метаболизма в тканях, имели динамику, соответствующую показателям кислородного статуса микроциркуляции, что подтверждало предположение об активации кислородного метаболизма после локального введения ГК. При этом наиболее значимый положительный эффект отмечался в группах с ранним введением ГК (3 ч после травмы). Наиболее значимый эффект через 7 сут. после травмы наставал у крыс в группе ГК:3, в последующем (14-28 сут.) – в группе ГК:3+24. У крыс, которым локально вводили ГК в более поздние сроки (группы ГК:24 и ГК:48), параметры кислородного статуса микроциркуляторного русла и метаболической активности тканей имели маловыраженную положительную динамику на фоне

отрицательной динамики показателя перфузии (Kv) в течение всего эксперимента.

Роль лечебных манипуляций может заключаться как в пластическом замещении тканевого дефекта, так и в активации механизмов регенерации. В любом случае, восстановление тканевого дефекта возможно при наличии механизмов межклеточного взаимодействия. В этой связи участие ГК в раневом процессе при взрывной ране имеет самое непосредственное значение ввиду наличия у данного вещества биологических свойств. В частности, высокая биосовместимость и гидрофильность, участие в обеспечении условий протекания диффузионных процессов, необходимых для клеточного дыхания [7].

Говоря о положительных эффектах ГК при взрывной ране, следует отметить значимость периода раневого процесса, в течение которого она оказывает наибольшее саногенетическое влияние. Нами установлено, что микроциркуляторные и метаболические эффекты препарата проявляются через 3 ч после взрывной травмы. Позднее этого срока инъекции ГК были менее эффективными. Известно, что репарация тканей запускается тотчас после повреждения. Этот генетически детерминированный процесс контролируется через механизмы иммунной и нейрогуморальной регуляции [8]. При отсутствии существенных метаболических изменений в паравульнарных тканях в начальные сроки после повреждения при взрывной травме активируются локальные системы защиты, способствующие сохранению их жизнеспособности. Очевидно, что поддержание локальной нейрогуморальной регуляции и стабильности среды межклеточного взаимодействия создают «комфортные» условия для сохранения метаболического статуса клеток в зоне повреждения и регенерации.

Таким образом, биологические эффекты ГК на межклеточном (создание биохимически стабильной среды межклеточного пространства) и клеточном уровнях (активация рецепторного аппарата мембран, участие в ионном обмене), играющие важную роль в поддержании гомеостаза тканей, обуславливают универсальность действия ГК. С этих позиций становится объяснимой неэффективность введения препарата в относительно поздние сроки после повреждения. Полученные нами данные по эффективности локального введения ГК в раннюю фазу раневого процесса согласуются с результатами исследования Э.Я. Фисталь [9]. Автор на большом клиническом материале (8,5 тыс. пострадавших с травмами мышечной ткани и костей) продемонстрировал существенное улучшение результатов лечения при проведении операции в первой и второй фазах раневого процесса.

Выводы

Снижение перфузии поврежденной мышечной ткани в результате моделирования взрывной раны приводит к снижению потребления ею кислорода, происходит преобладание процессов анаэробного

пути метаболизма в поврежденной мышечной ткани, что приводит к перераспределению биоэнергетических механизмов в клетках. Следствием этого становится изменение соотношения НАДН и ФАД, то есть уменьшается ФПК. Данные изменения влекут за собой выраженное уменьшение показателя ЭКО.

Ранее (через 3 ч после травмы) локальное применение ГК при взрывной ране мягких тканей улучшает перфузионные характеристики микроциркуляции, положительно влияет на трофику и окислительный метаболизм скелетных мышц, сокращает сроки заживления раны.

Наиболее эффективным считается раннее введение ГК локально в паравульнарные ткани, через 3 ч после травмы (по окончании первичной хирургической обработки раны) и дополнительно через 24 ч после травмы.

При взрывной ране мягких тканей внутримышечное введение гиалуроновой кислоты в паравульнарные ткани в первые часы после ранения является саногенетически обоснованным способом коррекции раневого процесса.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ШИА, ШНВ.

Сбор и обработка материала – ШАВ, СРВ, БМВ.

Статистическая обработка – СРВ, ШАВ.

Написание текста – СРВ, ШНВ.

Редактирование текста – ШИА.

Литература / References

1. Тулупов А.Н., Кажанов И.В., Мануковский В.А., Никитин А.В. Особенности лечения пострадавших в террористическом акте в Санкт-Петербургском метрополитене (03.04.2017 г.) с тяжелыми минно-взрывными повреждениями. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018;4:47-58. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-4-47-58 [Tulupov AN, Kazhanov IV, Manukovskiy VA, Nikitin AV. Features of treatment of victims of the terrorist attack in St. Petersburg metro (03.4.2017) with severe explosive injuries. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018;4:47-58. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-4-47-58 (In Russ).]
2. Куницкий Ю.Л., Гринцов А.Г., Харьковский В.А., Белозерцев О.А., Виноградов Ю.Н., Христуленко А.А., Анто- нук С.М., Ахrameев В.Б., Андриенко И.Б., Луценко Ю.Г., Гринцов Г.А., Пилюгин Г.Г., Матийцев А.Б., Кирьякулова Т.Г. Особенности боевой травмы во время локального вооруженного конфликта в Донбассе. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2019;4(3):47-50 [Kunitskiy YuL, Grintsov AG, Khar'kovskiy VA, Belozertsev OA, Vinogradov YuN, Khristulenko AA, Antonyuk SM, Akhrameyev VB, Andriyenko IB, Lutsenko YuG, Grintsov GA, Pilyugin GG, Matiyev AB, Kiryakulova TG. *Features of battle trauma during the local armed conflict in Donbas*. *Bulletin of emergency and Reconstructive surgery*. 2019;4(3):47-50 (In Russ).]
3. Roth P, Duda G, Radojewski P, Preininger B, Perka C, Winkler T. Mesenchymal Stem Cell Therapy Following Muscle Trauma Leads to Improved Muscular Regeneration in Both Male and

- Female Rats. *Genet Med.* 2012;9(2):129-36. doi: 10.1016/j.genm.2012.01.007
4. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В., Кузьмина О.Ю., Арутюнян А.А., Заргарова Н.И. Саногенетические и фармакологические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2020;10(2):53-60. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60 [Shperling IA, Shulepov AV, Shperling NV, Yurkevich YuV, Kuzmina OYu, Arutyunyan AA, Zargarova NI. Sanogenetic and pharmacological effects of local application of hyaluronic acid in experimental soft tissue compression trauma. *Crimian Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2020;10(2):53-60. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60 (In Russ).]
5. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Щипанов С.Г., Виноградов М.В., Семакин Р.В., Коуров А.С., Баженов М.В., Ростовцев С.О. Способ моделирования взрывной травмы мягких тканей конечности. Патент № 2741238, Российская Федерация, МПК G09B 23/28. опубл. 22.01.2021, Бюл. № 3 [Shperling IA, Shulepov AV, Shperling NV, Shchipanov SG, Vinogradov MV, Semakin RV, Kourov AS, Bazhenov MV, Rostovtsev SO. Method of modeling explosive trauma of soft tissues of the limb. Patent No. 2741238, Russian Federation, IPC G09B 23/28. publ. 22.01.2021, Byul. No. 3 (In Russ).]
6. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. *Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови.* Методическое пособие для врачей. М.: РУДН ГИЦ лазер. мед., 2012. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA. *Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation.* Methodological guide for doctors. Moscow: RUDN SSC laser. med., 2012 (In Russ).]
7. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. *Вестник Башкирского университета.* 2012;17(3):1220-41 [Sigaeva NN, Kolesov SV, Nazarov PV, Vildanova RR. Chemical modification of hyaluronic acid and its application in medicine. *Bulletin of the Bashkir University.* 2012;17(3):1220-41 (In Russ).]
8. Цыбуляк Г.Н. *Общая хирургия повреждений.* СПб.: Гиппократ, 2005. [Tsybulyak GN. *General surgery of injuries.* St. Petersburg: Hippocrates, 2005 (In Russ).]
9. Фисталь Э.Я. Раневый процесс и результаты раннего хирургического лечения обширных ран – взгляд на проблему. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2016; 1(2) : 157-63 [Fistal EYa. The wound process and the results of early surgical treatment of extensive wounds a look at the problem. *Bulletin of emergency and Reconstructive surgery.* 2016;2(1):157-63 (In Russ).]