

О. С. Хіміч, В. П. Рауцкіс,
С. Д. Хіміч, В. І. Півторак,
М. І. Кривонос

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА «БЛАСТОМУНІЛ» ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН

Реферат. *Вступ.* Інфіковані та гнійні рани є досить поширеним явищем у медичній практиці. І не зважаючи на те, що при наданні допомоги хворим із такими ранами досягнуто багато успіхів, все ж таки їх лікування ще далеко від ідеального через багато факторів. Одним із факторів, що погіршує заживлення ран є поганий стан імунітету макроорганізму. *Мета.* Вивчити ефективність застосування імуномодулятора «Бластомуніл» при лікуванні інфікованих та гнійних ран. *Матеріали та методи дослідження.* Для дослідження, були відібрані білі щурі у кількості 65 особин, масою тіла 180-200 гр. Для проведення роботи було сформовано 6 дослідницьких груп, по 10 тварин у кожній. Усім тваринам I-VI груп на початку проводили «кетаміновий наркоз», шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла щура. Під наркозом тварин фіксували за кінцівки на робочому столі для підготовки операційного поля та нанесення еталонних ранових поверхонь. Після цього на шкірі робили розмітку майбутньої рани (1,5×1,5 см), фіксували шкіру та вирізали шкіру з підлеглими тканинами до фасції. Після нанесення рани тваринам усіх груп в ділянку рани вводили 0,2 мл мікробної суміші, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* та витримували період очікування 30 сек. I-шу групу тварин (контроль) не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у рану 0,12 мг бластомунілу з накладанням стерильної марлевої пов'язки; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ (декасану) з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ в комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з послідуєчим щоденним місцевим лікуванням комбінації 0,02% ДКМ та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки. З 1 по 14 дні проводились лікувальні заходи, вимірювалась T^0 тіла, фотофіксація стану рани з послідуєчим аналізом, вивчалась поведінка тварин, проводився забір крові. *Результати.* Площа ран починаючи з першого дня і до 14-го зменшувалась в усіх групах, однак тварини першої групи на протязі 1-5 днів почували себе гірше ніж тварини інших груп. У них виявлялась гіподинамія, знижена реакція на звуки та світло, а також пригнічений апетит. У тварин 2-6 груп, в цілому апетит був хорошим, а поведінка щурів у клітках була жвава. можна побачити, Лікування ран з місцевим застосуванням бластомунілу у 2,75 рази пришвидшує загоєння рани у порівнянні з контрольною групою. «Бластомуніл» також проявляв імуностимулюючу дію.

Висновок. Таким чином, встановлено позитивний вплив імуномодулятора «Бластомуніл» на рановий процес, проявляючи імуномодулюючу дію та пришвидшення заживлення рани у порівнянні з контрольною групою тварин у 2,75 рази.

Ключові слова: *інфіковані рани, щурі, експериментальні тварини, бластомуніл, імуномодулятор, декаметоксин, лікування ран.*



Вступ

Відомо, що рани заживають різними процесами, такими як коагуляція, запалення, синтез і відкладення матриксу, ангіогенез, фіброплазія, епітелізація, скорочення та ремоделювання. До того ж повторна травма, ішемія та інфекція є основними причинами патобіології, що призводить до хронізації рани [1].

І хоча рановий процес та лікування ран напевно вивчений, хронічні рани все ж таки впливають на якість життя майже 2,5% загального населення Сполучених Штатів, а лікування ран має значний економічний вплив на охорону здоров'я [2].

Крім того, гостра та й хронічна ранова інфекція стала серйозним тягарем для охорони здоров'я в усьому світі, що призводить до високої захворюваності та смертності. І хоча основний механізм інфекцій був широко досліджений вченими і більш менш стандартне лікування ран регулярно використовується в загальній практиці, стратегії діагностики та лікування ранових інфекцій залишаються великою проблемою через появу колонізації біоплівки, сповільненого загоєння ран та розвитку резистентності мікроорганізмів до ліків [3]. Привертає увагу й те, що на рівень інфікованості ран та їх лікування широкий вплив має імунна система або застосування імуномодуляторів. Однак одностайної думки щодо впливу імуномодуляторів на рановий процес на даний час не спостерігається. Наприклад Greenhalgh D.; Gamelli R. вважають, що синтетичні модулятори мало впливають на загоєння ран [4]. Разом з тим, було лабораторно встановлено ефективність системного використання вітчизняного імуномодельючого препарату Ліастен® в комплексній програмі надання допомоги хворим із опіками шляхом збалансованої корекції порушень імунітету [5].

Інші дані свідчать про те, що одноразове місцеве лікування імуномодуляторами (fMLP (форміл-метіонін-лізин-пролін), CCL3 (MIP-1 α) і LPS (ліпополісахарид)) в низьких дозах значно посилювало прозапальні реакції в інфікованих і неінфікованих хірургічних ранах і було таким же ефективним (або навіть кращим), ніж потужний профілактичний антибіотик (гобраміцин) у зниженні інфекції *P. aeruginosa* в ранах, до того ж імуномодулятори не мали негативного впливу на відновлення тканин і процеси загоєння ран. Навпаки, вони покращували загоєння як інфікованих, так і неінфікованих ран [6].

Враховуючи вище наведене, нами була сформульована гіпотеза щодо доцільності місцевого застосування імуномодулятора «Бластомуніл» для лікування інфікованих ран.

Мета

Вивчити ефективність застосування імуномодулятора «Бластомуніл» при лікуванні інфікованих та гнійних ран.

Матеріали і методи досліджень

Експериментальну частину роботи на тваринах, проводили у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Для роботи були відведені окрема кімната та операційна, куди завчасно були доставлені хірургічні інструменти, ліки, лабораторні пристрої, перев'язочний матеріал, антисептики, шприці з голками, контейнери з середовищем Amies, розчин формаліну тощо. Середня температура у віварії коливалась у межах 22-24 °С. Перед оперативним втручанням на тваринах була проведена підготовча робота для нанесення ран; для інфікування отриманої ранової поверхні та для послідуєчого лікування тварин. В якості інфікуючого агента на кафедрі мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова була заготовлена мікробна суміш, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa*. Наукова робота була погоджена з Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (витяг з протоколу № 3 засідання Комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, від 3 квітня 2023р.).

Декаметоксин (ДКМ) використовували як стандартизований 0,02% розчин під назвою «Декасан», виробництва компанії «Юрія Фарм», м. Київ. У якості імуномодулятора використовували сучасний природний імуномодулятор, виділений з клітин молочнокислих бактерій (*Lactobacillus deibrueckii sp. Bulgaricus*), з реєстраційним посвідченням № UA/0610/01/01, виробництва ПрАТ «Біофарма», м. Київ. Препарат являє собою аморфний порошок білого кольору і містить у 1 флаконі 0,6 мг бластолену в перерахунку на пептиди. У флакон добавляли 2 мл фізіологічного розчину, який потім використовували для внутрішньо м'язових ін'єкцій. Також готували суміш із 0,6 мг бластомунілу у 8 мл розчину 0,02% декаметоксину (тобто готували концентрацію із 0,075 мг бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину).

Також для дослідження, були відібрані білі щурі чоловічої статі репродуктивного віку у кількості 65 особин, масою тіла 180-200 гр. Для проведення роботи було сформовано 6 дослідницьких груп, по 10 тварин у кожній та 5 тварин (VII група) – група спостереження. Тваринам групи спостереження не проводилось ніяких оперативних втручань та лікувальних заходів. У цих тварин тільки була взята кров із хвостової вени для лабораторних досліджень (для встановлення норми), а також вони були використані в якості еталону стосовно поведінкових реакцій та вимірювання T⁰ тіла.

Усім тваринам I-VI груп на початку експерименту готували операційне поле, шляхом вистригання та вибривання шерсті на спині в між лопатковій ділянці розміром близько 2Ч2 см та виконували їх маркування. Після цього проводили «кетаміновий наркоз», процес якого відбувався наступним чином. Спочатку тваринам проводили премедикацію дімедролом з розрахунку 1,5 мг на кг/маси тіла та аміназину 0,02 мг/кг, які вводили внутрішньом'язово. Наркоз проводили шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла щура. Після введення кетаміну в середньому через 10 хвилин тварини засинали і не реагували на зовнішні подразники. Сон продовжувався протягом 40-60 хв. Таке знеболення є достатньо адекватним, що забезпечило стандартизацію дослідження, виключило стресовий фактор (який міг впливати на перебіг ранового процесу), зручну хірургічну обробку ран, заміну пов'язок та забору досліджуваного матеріалу.

Під наркозом тварин фіксували за кінцівки на робочому столі для підготовки операційного поля та нанесення еталонних ранових поверхонь. Після цього на шкірі робили розмітку майбутньої рани (1,5×1,5 см), фіксували шкіру та вирізували шкіру з підлеглими тканинами до фасції.

Алгоритм роботи після нанесення рани полягав в наступному. Тваринам усіх груп після оперативного втручання в ділянку рани вводили 0,2 мл мікробної суміші та витримували період очікування 30 сек. Даний період очікування був необхідний для запобігання вимивання мікробної суміші із рани її кровотечею та забезпечення розповсюдження даної суміші по площі рани. I-шу групу тварин (контроль) не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом однократного введення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у рану 0,12 мг бластомунілу з накладанням стерильної марлевої пов'язки; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ (декасану) з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ в комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом однократного введення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з послідовним щоденним місцевим лікуванням комбінації 0,02% ДКМ та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки.

На протяжі експерименту щоденно проводили відповідні лікувальні перев'язки, фіксували поведінкові реакції тварин, вимірювалась

температура тіла. Результати заносились у відповідні таблиці та протоколи.

На 1, 3, 7, 10 та 14-й день експерименту проводили забір крові у щурів з вени хвоста в. Для цього брали 0,5 мл крові та помішали її на предметне скельце, розправляючи її по усій поверхні. Після просушування скельця фарбували за Романовським-Гімзою, а потім проводили мікроскопічне дослідження елементів крові під імерсійним об'єктивом мікроскопа, зі збільшенням у 100 разів. Отримані дані заносились до протоколів та в Excel таблиці для подальшого цифрового опрацювання.

Після ідентифікації та підрахунку формених елементів, нами були проведені обчислення лейкоцитарних індексів інтоксикації та індекси зсуву (7,8), які часто використовуються науковцями при різноманітних дослідженнях.

Зокрема, Індекс зсуву (ІЗ), визначали як співвідношення суми всіх лейкоцитарних форм до рівня сегментоядерних нейтрофілів. В нормі ці показники коливаються від $(1,53 \pm 0,07)$ до $(1,99 \pm 0,15)$ ум. од.

На протяжі 1-14 діб проводилось також фотографування стану ранового процесу, що давало можливість оцінити клінічний стан рани та розрахунки щодо змін периметру та площі рани (рис. 1).



Рис. 1 Процес фотографування тварин. Задіяна мірна шкала, з поміткою номера групи тварини, номера особи та дня спостереження

Для стандартизації підходу при перев'язках та фотофіксації ран не проводилось насильного відділення ранового струпу чи фібрину із засохлою кров'ю через можливість розширення рани та «втручання» у її терміни загоєння. У інфікованих ранах такий струп зазвичай відділяється самостійно при зміні пов'язки.



Фотографування рани проводилося паралельно із термометрією, внесенням препаратів (при потребі), перев'язкою. Для забезпечення чіткості зображень створювалися 12Мп фотографії при умовах освітленості 140-150 Люкс, відтак рівень автоекспозиції знімків коливався у незначних межах (ISO 32-40) та не потребував нормалізації. У якості фотокамери використовувався зафіксований у мікро штативі телефон iPhone 7plus.

Після фотографування проводилось скрупульозне вичислення площі рани, починаючи з першого дня після нанесення рани. Для забезпечення точності вимірювання було виготовлено лінійку на лазерному принтері із використанням програми Photoshop CS2.

У зазначеному графічному редакторі була виставлена щільність друкованого зображення у 300dpi та за допомогою вбудованої точної лінійки у графічному редакторі була виготовлена нестандартна лінійка загальною довжиною 8 см із 12 поділками та ціною поділки 3.333 мм у періоді. Роздрукована таким чином лінійка складена із двох листів паперу для жорсткості мала досить високу точність та була перевірена за допомогою більш точних лінійок за допомогою калібрування шляхом виміру геометричних фігур які мали відому площу (квадрати у 1 см², 2 см² тощо).

Крупна ціна поділки лінійки задумувалась для можливості напівавтоматичної обробки зображень програмними засобами, так як мілкі відстані у 1 мм при автоматичній обробці зображень давали похибку. Додатково на лінійці було передбачено зазначення групи досліджуваних тварин, порядковий номер тварини в групі, та день. Для нанесення на лінійку та зручного їх стирання лінійка була обгорнута у прозору клейку стрічку (скотч) для зручного нанесення та стирання тимчасових даних таких як порядковий номер групи тварини та дня. Для вимірювання площі рани передбачалось як

ручні так і автоматичні засоби із автоматичним масштабуванням по лінійці.

Автоматичні засоби вимірювання площі рани, що передбачали попередню обробку, зокрема контрастування зображення та підрахунок контрастованих темних пікселів (для чорно-білих зображень) чи пікселів із червоним чи коричневим відтінком (для кольорових зображень), давали значну похибку у результатах вимірювання хоч і передбачали точність початково). При вимірюванні площі автоматичним програмним продуктом вносились дуже значні похибки до результатів вимірювання: значно збільшувалися або зменшувалися площі рани за рахунок створення додаткових білих або темних пікселів навіть при повністю вибраній шерсті тварини.

Білі пікселі утворювалися через потрапляння перев'язочного матеріалу в рану, відкладення фібрину в рані, «блікування» рани у світлі коли були наявні водянисті виділення рани. При повній автоматичній обробці ділянки рани такі пікселі не вважаються раною та результат потребував ручної корекції.

Темні пікселі, які не належали до площі рани теж вносили значні хиби у результати вимірювань — це ділянки сухої крові на шерсті, нерівномірні виходи струпу за контури рани, засохлий гній чи інші виділення біля рани. Фальшивими ділянками рани також виступали частини які починали заростати ніжною рубцевою тканиною на якій ще не з'являлася шерсть. Ці тонкі шкірні покриви були досить прозорими, але все ж таки темними, які б давали автоматичне спрацювання, де площа рани (в деяких випадках) могла виглядати із похибкою результату у $\pm 50\%$ (рис. 2).

На рис. 2 чітко показано результати порівняння рани виміру площі та невідповідність її оригінальним межам при найменших спробах зміни гистограми розподілу сірих пікселів у чорно-білому сприйнятті при спробах автома-

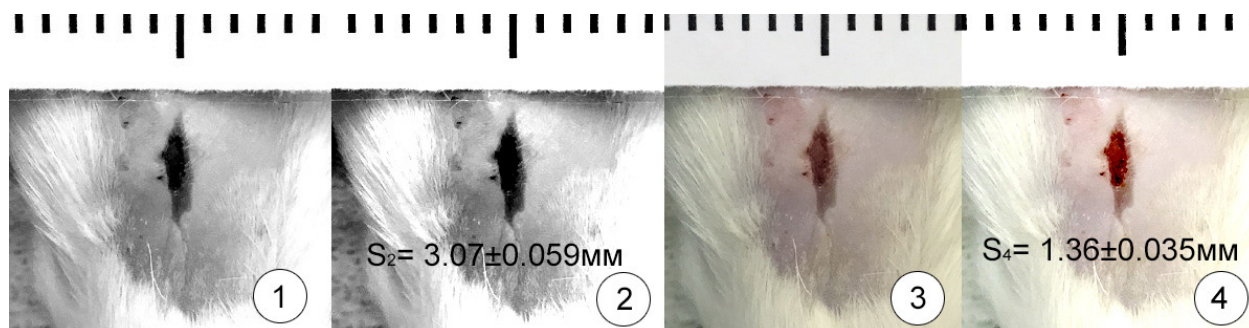


Рис. 2 Варіанти достовірності площі рани при різних способах автоматичної обробки зображення, де: 1) Чорно-білий фільтр, контраст - 60 (GD фільтр у PHP процесорі); 2) те саме зображення при зміні гистограми свічення пікселів на додаткові 5-10% і втрата площі рани; 3) оригінальне необроблене фото; 4) оригінальне фото при зміні гистограми свічення пікселів з 255 на 250 (у редакторі Photoshop) для наочної демонстрації реальної площі рани

тичної обробки зображення (при чорно-білому спектрі $S = (3.07 \pm 0.059) \text{ mm}$, а при оригінально-му – $S = (1.36 \pm 0.035) \text{ mm}$).

На рис. 3 наведено загальну пляму (зліва) та натуральний дефект тканин, тобто залишки рани (справа).

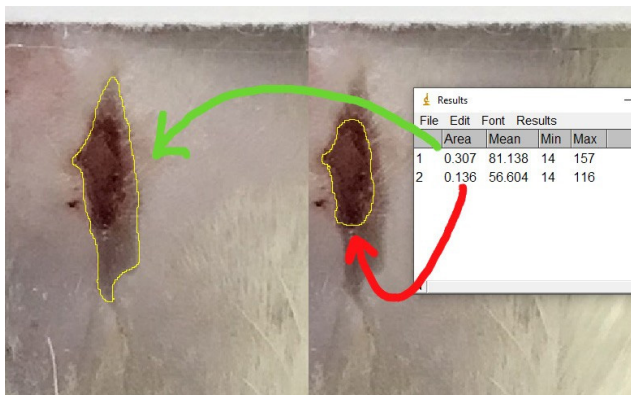


Рис. 3 Загальна пляма (зліва) та натуральний дефект тканин, тобто залишки рани (справа)

На рис. 3 показана попередня рана та результат вимірювання двох плям рани у програмі ImageJ на необробленому зображенні. Обґрунтовано точність ручного вимірювання — показано їх площу у вікні програми у cm^2 , які можливо розрізнити лише при ручному вимірюванні.

Напівавтоматичний спосіб. Отже через велику кількість перерахованих похибок, які передбачають автоматичні способи, було вирішено застосувати напівавтоматичний спосіб який передбачав ручне окреслення контурів рани перед тим як отримати площу плями рани. При

найвньому струпі який виходив за межі рани це дозволило передбачити межі рани та окреслити рану по видимим ділянкам. Отримані результати заносились у таблиці.

Результати досліджень та їх обговорення

Як відомо варіабельність стану рани та її площа мають велике значення в оцінці усього ранового процесу (особливо в експериментальних умовах). Після проведення математичних обчислень площі ран усіх тварин усереднюючі результати було занесено в узагальнюючу таблицю (табл. 1).

Як видно із табл. 1, площа ран починаючи з першого дня і до 14-го зменшувалась в усіх групах. Тут слід було б додати те, що тварини першої групи на протязі 1-5 днів почували себе гірше ніж тваринки інших груп. У них виявлялась гіподинамія, знижена реакція на звуки та світло, а також пригнічений апетит. У тварин 2-6 груп, в цілому апетит був хорошим, а поведінка щурів у клітках була жвава.

На основі отриманих результатів побудували графік лінійної регресії (рис. 4).

Як видно із діаграми на рис. 4, що введена в іншому графічному редакторі, умовна вісь у яка показує перетин із регресіями та відповідає за кількість днів, які проходять для заживлення рани певного розміру. По вісі відкладена міра площі рани яка нанесена. Промені регресій рухаються у коридорах похибок, тому очікувано, що вони не перетнулись точно в одному пікселі на вісі у.

Таким чином, з графіка видно, що контрольна («не лікована») група, яка позначена цифрою

Таблиця 1

Площа ран у тварин різних груп з 1 по 14 день експерименту

Групи:	1	2	3	4	5	6
1 день	2.24±0.0483	2.319±0.029	2.896±0.180	2.738±0.089	1.811±0.033	1.560±0.155
3 день	2.19±0.0700	2.009±0.012	2.522±0.041	2.005±0.054	1.396±0.045	1.306±0.03
5 день	1.666±0.075	1.455±0.015	1.769±0.286	1.509±0.024	1.027±0.028	1.189±0.032
7 день	1.086±0.075	0.916±0.011	1.048±0.045	0.629±0.014	0.604±0.021	0.579±0.016
9 день	—	—	0.523±0.162	0.376±0.017	0.148±0.003	0.362±0.012
10 день	0.740±0.033	0.300±0.009	0.361±0.022	0.196±0.013	0.115±0.004	0.178±0.008
12 день	0.309±0.086	0.0347±0.009	0.074±0.004	0±0	0±0	0.129±0.0128
14 день	0.316±0.062	0.0962±0.004	0±0			0.0374±0.003

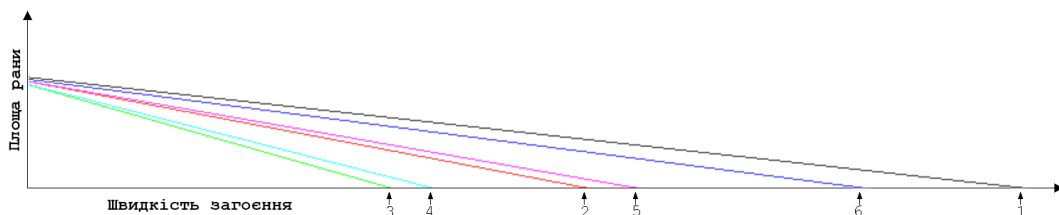


Рис. 4 Графічне зображення швидкості зменшення площі ран по групам



«1» має найдовший термін загоєння. Найкоротший виявився у групі «3», де бластомуніл застосовувався лише місцево. Приблизно такий самий результат, а точніше у 1,12 разів показало застосування декасану місцево. Така груба оцінка ефективності розрахована за емпіричною формулою:

$$E_f = \frac{x_0 x_4}{x_0 x_3} \approx 1,12, \quad (1)$$

де $x_0 x_3$ кількість часу на заживлення стандартизованої рани у 3 групі у відношенні до 4 групи $x_0 x_4$

Тобто, припускаємо, що з певною імовірністю відхилень в межах квадратів похибок бластомуніл у даному експерименті показав на ~10.7% ефективнішу дію, ніж декасан. Комбінації декасану та бластомунілу, які показали дещо антагоністичний ефект на загоєння рани, так і ін'єкції бластомунілу в/м показали позитивний ефект, але були менш ефективними за місцево застосування бластомунілу.

Щодо наявності лікування бластомунілом місцево, використавши згадане вище відношення

$$E_f = \frac{x_0 x_1}{x_0 x_3} \approx \frac{25}{9,1} \approx 2,75 \quad (2)$$

можна побачити, що лікування ран з місцевим застосуванням бластомунілу у 2,75 раз пришвидшує загоєння рани у порівнянні з контрольною групою.

Результати підрахунку кількості формених елементів крові було визначено у всіх групах. Оскільки результати лейкоцитарних індексів інтоксикації практично були в нормі у всіх групах та статистично не відрізнялись – наводити їх тут не має сенсу. Однак нами була замічена

цікава тенденція відносно індексу зсуву (I3) (тобто співвідношення суми всіх лейкоцитарних форм до рівня сегментоядерних нейтрофілів, який у нормі становить від $(1,53 \pm 0,07)$ до $(1,99 \pm 0,15)$ ум. од.). Графічні показники індексу зсуву лейкоцитів представлено на рис. 5.

Як видно із діаграми на рис. 5 показники зсуву лейкоцитів варіювали від 1,12 до 2,3 у.о. Однак явно прослідковується тенденція до збільшення показників I3 в усіх групах (у порівнянні з контрольною) починаючи з 3-го дня експерименту. Ці показники збільшуються особливо у 3,5 та 6-й групах, тобто у тих групах де використовувався «Бластомуніл» для місцевого лікування ран, що в свою чергу говорить про те, що «Бластомуніл» проявляв імуностимулюючу дію, пришвидшуючи, таким чином, швидкість заживлення ран.

Таким чином в результаті дослідження можна заключити те, що імуномодулятор «Бластомуніл» позитивно діє на рановий процес при місцевому застосуванні при інфікованих ранах, значно пришвидшуючи заживлення ран, що підтверджується у 2,75 рази швидшим зменшенням площі рани, ніж у тварин не лікованої групи. Позитивний ефект також виявлено при внутрішньо м'язовому уведенні препарату та у його комбінації із Декасаном, хоча швидкість загоєння ран дещо повільніша.

Висновок

Таким чином, встановлено позитивний вплив імуномодулятора «Бластомуніл» на рановий процес, проявляючи імуномодулюючу дію та пришвидшення заживлення рани у порівнянні з контрольною групою тварин у 2,75 рази.

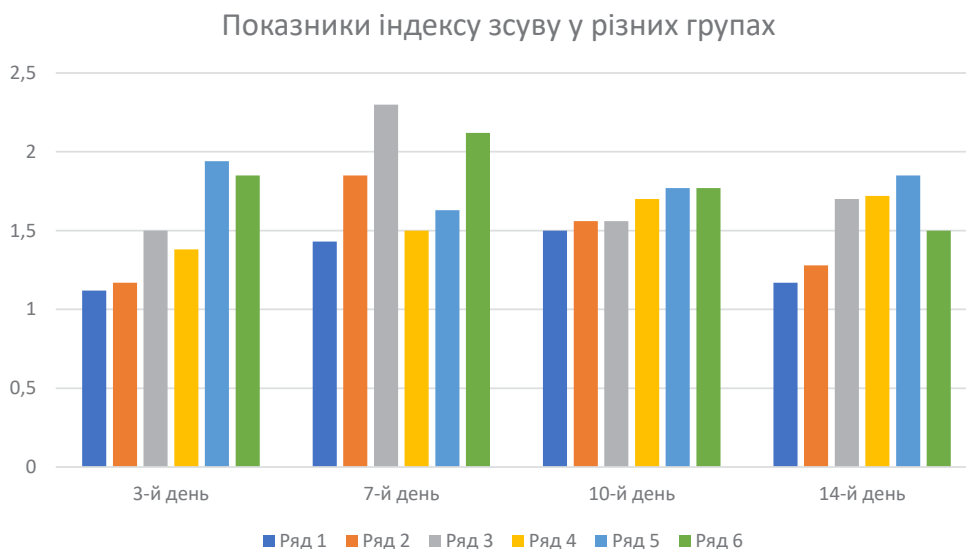


Рис. 5 Графічні показники індексу зсуву лейкоцитів

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Martin C. Robson. WOUND INFECTION: A Failure of Wound Healing Caused by an Imbalance of Bacteria. *Surgical Clinics of North America*, 1997, Jun., 1, Vol. 77 (3). - P. 637-650. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70572-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70572-7).
2. Chandan K. Sen. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. May 2021; 10(5): 281–292. Published online 2021 Mar 31. doi: 10.1089/wound.2021.0026.
3. Xiaotong Ding, Qinghan Tang, Zeyu Xu, Ye Xu, Hao Zhang, Dongfeng Zheng, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma*. 2022; 10: tkac014. Published online 2022 May 21. doi: 10.1093/burnst/tkac014 PMID: PMC9123597 PMID: 35611318.
4. Greenhalgh D.; Gamelli R. Immunomodulators and Wound Healing. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 27(5):p 510-514, May 1987. https://journals.lww.com/jtrauma/abstract/1987/05000/immunomodulators_and_wound_healing.9.aspx.
5. Нагайчук В.І., Чернопищук Р.М., Хімич С.Д., Назарчук О.А., Бурковський М.І., Бобело А.С. Імунологічні критерії ефективності системного використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду при лікуванні хворих з опіками. *Харківська хірургічна школа*.- 2021, № 2(107). С.72-79 DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.14>.
6. Foyez Mahmud, Ruchi Roy, Mohamed F. Mohamed, Anahita Aboonabi, Mario Moric, Kamran Ghoreishi, et al. Therapeutic Evaluation of Immunomodulators in Reducing Surgical Wound Infection. https://www.researchgate.net/publication/357076097_Therapeutic_evaluation_of_immunomodulators_in_reducing_surgical_wound_infection. Published in final edited form as: *FASEB J*. 2022 January ; 36(1): e22090. doi:10.1096/fj.202101019R.
7. Ленік Р. Г., Савицький І. В., Ціповяз С. В., Защук Р. Г., М'ястківська І. В. Дослідження динаміки лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в патогенезі експериментального перитоніту. *Український журнал медицини, біології та спорту*.-2019. – Том 4, № 5 (21). – С. 57-31. DOI: 10.26693/jmbs04.05.057.
8. Рекалова, О. М., Панасюкова, О. Р., Коваль, Н. Г. (2017). Застосування лейкоцитарних індексів при імунологічній оцінці активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*.-2017.- (1), 27-33.

REFERENCES

1. Martin C. Robson. WOUND INFECTION: A Failure of Wound Healing Caused by an Imbalance of Bacteria. *Surgical Clinics of North America*, 1997, Jun., 1, Vol. 77 (3). - P. 637-650. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70572-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70572-7).
2. Chandan K. Sen. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. May 2021; 10(5): 281–292. Published online 2021 Mar 31. doi: 10.1089/wound.2021.0026.
3. Xiaotong Ding, Qinghan Tang, Zeyu Xu, Ye Xu, Hao Zhang, Dongfeng Zheng, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma*. 2022; 10: tkac014. Published online 2022 May 21. doi: 10.1093/burnst/tkac014 PMID: PMC9123597 PMID: 35611318.
4. Greenhalgh D.; Gamelli R. Immunomodulators and Wound Healing. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 27(5):p 510-514, May 1987. https://journals.lww.com/jtrauma/abstract/1987/05000/immunomodulators_and_wound_healing.9.aspx.
5. Nagaychuk V.I., Chornopyschuk R.M., Khimich S.D., Nazarchuk O.A., Burkovskiy M.I., Bobelo A.S. Immunological criteria for the effectiveness of systemic use of the muramylpeptide immunomodulator in the treatment of patients with burns. *Kharkivska khirurgichna shkola*.- 2021, № 2(107). С.72-79 DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.14> [In Ukr].
6. Foyez Mahmud, Ruchi Roy, Mohamed F. Mohamed, Anahita Aboonabi, Mario Moric, Kamran Ghoreishi, et al. Therapeutic Evaluation of Immunomodulators in Reducing Surgical Wound Infection. https://www.researchgate.net/publication/357076097_Therapeutic_evaluation_of_immunomodulators_in_reducing_surgical_wound_infection. Published in final edited form as: *FASEB J*. 2022 January ; 36(1): e22090. doi:10.1096/fj.202101019R.
7. Lenik R.G., Savytskyi I.V., Tsyrovayaz S.V., Zashchuk R.G., Myastkivska I.V. Study of the dynamics of leukocyte and erythrocyte indices of intoxication in the pathogenesis of experimental peritonitis. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*.-2019. - Volume 4, No. 5 (21). - С. 57-31. DOI: 10.26693/jmbs04.05.057 [In Ukr].
8. Rekalova, O. M., Panasyukova, O. R., Koval, N. G. The use of leukocyte indices in the immunological assessment of the activity of the inflammatory process in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Asthma and allergy*.2017.1), 27-33 [In Ukr].



EXPERIMENTAL
JUSTIFICATION
OF THE EFFICIENCY
OF USING THE
IMMUNOMODULATOR
«BLASTOMUNIL»
IN THE TREATMENT
OF INFECTED WOUNDS

*O. S. Khimich, V. P. Rautskis,
S. D. Khimich, V. I. Pivtorak,
M. I. Kryvonos*

Abstract. Introduction. Infected and purulent wounds are quite common in medical practice. And despite the fact that many successes have been achieved in the treatment of patients with such wounds, their treatment is still far from ideal due to many factors. One of the factors that worsens wound healing is the poor state of immunity of the macroorganism.

Goal. To study the effectiveness of using the immunomodulator "Blastomunil" in the treatment of infected and purulent wounds.

Research materials and methods. For the study, 65 white rats with a body weight of 180-200 g were selected. To carry out the work, 6 research groups were formed, each with 10 animals. All animals of groups I-VI were initially subjected to "ketamine anesthesia" by intramuscular injection of ketamine at the rate of 15 mg/kg of rat body weight. Under anesthesia, the animals were fixed by their limbs on the work table for preparation of the operating field and application of reference wound surfaces. After that, the future wound was marked on the skin (1.5×1.5 cm), the skin was fixed, and the skin with the underlying tissues to the fascia was excised. After that, the future wound was marked on the skin (1.5×1.5 cm), the skin was fixed, and the skin with the underlying tissues to the fascia was excised. After inflicting a wound on animals of all groups, 0.2 ml of a microbial mixture including *S. Aureus* and *P. Aureginosa* was injected into the wound area and a waiting period of 30 seconds was maintained. The first group of animals (control) was not treated; The II group of animals was treated from the 2nd day by a single intramuscular injection of 0.12 mg of blastomunil; The III group of animals was treated by local application of 0.12 mg of blastomunil to the wound with application of a sterile gauze bandage; The IV group of animals was treated by local application of 0.02% decamethoxine (deccasan) with application of a sterile gauze bandage; The fifth group of animals was treated by local application of 0.02% decamethoxine in combination with blastomunil and also by applying a sterile gauze bandage; The VI group of animals was treated by a single intramuscular injection of 0.12 mg of blastomunil at the beginning of the experiment, followed by daily local treatment of a combination of 0.02% decamethoxine and blastomunil and application of a sterile gauze bandage. From the 1st to the 14th day, medical measures were carried out, T₀ of the body was measured, the condition of the wound was photographed with subsequent analysis, the behavior of the animals was studied, and blood sampling was carried out.

The results. The area of the wounds from the first day to the 14th decreased in all groups, however, the animals of the first group felt worse during the 1-5 days than the animals of the other groups. They showed hypodynamia, decreased response to sounds and light, as well as suppressed appetite. In animals of 2-6 groups, in general, the appetite was good, and the behavior of the rats in the cages was lively. can be seen, Treatment of wounds with topical blastomunil 2.75 times faster wound healing compared to the control group. "Blastomunil" also showed an immunostimulating effect.

Conclusion. Thus, a positive effect of the immunomodulator "Blastomunil" on the wound process was established, showing an immunomodulatory effect and a 2.75-fold acceleration of wound healing compared to the control group of animals.

Key words: *infected wounds, rats, experimental animals, blastomunil, immunomodulator, decamethoxine, wound treatment.*