

МАКРОЛИДЫ: НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ КОЖНЫХ РАН У КРЫС НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

© А.В. Федосеев¹, Р.В. Сифоров², С.Ю. Муравьев¹, А.С. Инютин¹, С.Н. Лебедев¹

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация (1)

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Рязань,
Российская Федерация (2)

Обоснование. Большая микробная обсемененность раны и угнетение фагоцитарной активности, снижение антиинфекционной резистентности, незавершенного фагоцитоза побудило изучение применения антибактериальных препаратов, в том числе оказывающих взаимодействие с нейтрофилами, представляется перспективным.

Цель. Оценить фагоцитарную активность и кислородзависимую биоцидность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в зависимости от подхода к антибактериальной терапии.

Материалы и методы. У 75 крыс были сформированы модели аллоксанового диабета и полнослойной плоскостной кожной раны спины. Группа 1 – контрольная, группа 2 – опытная, в качестве лечения животные получали инъекции препарата цефтриаксон, группа 3 – опытная 2, крысы получали инъекции препарата кларитромицин. Исследование функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, проводилось по рекомендациям И.В. Нестеровой и соавт. (1996). Оценка кислородзависимой биоцидности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови крыс была проведена с помощью NBT-теста.

Результаты. У животных на контрольной группы и крыс, получавших цефалоспорины, 10-е сутки наблюдения было подавление фагоцитарной активности НГ. Однако имелся рост показателей фагоцитарной активности крови крыс опытной группы, что снизило риски вторичного инфицирования ран. Результаты NBT-теста показали более адекватное реагирование на бактериальный агент нейтрофильных гранулоцитов крови у крыс получавших макролиды.

Заключение. Комбинированная антибактериальная терапия с включением препарата группы макролидов эффективна в терапии гнойно-воспалительного процесса на фоне сахарного диабета

Ключевые слова: аллоксановый сахарный диабет, кларитромицин, нейтрофильные гранулоциты, модель полнослойной плоскостной кожной раны.

MACROLIDES: NON-ANTIBACTERIAL EFFECTS IN THE TREATMENT OF FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS IN RATS ON THE BACKGROUND OF ALLOXAN DIABETES

A.V. Fedoseev¹, R.V. Siforov², S.Yu. Muraviev¹, A.S. Inutin¹, S.N. Lebedev¹

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation (1)

City Clinical Emergency Hospital, Ryazan, Russian Federation (2)



Background. It seems promising to study the use of antibacterial drugs that interact with neutrophils taking into account the specific features of the wound process in patients with diabetes mellitus, namely, inhibition of phagocytic activity, a decrease in anti-infective resistance, incomplete phagocytosis, and high microbial contamination of the wound surface,

Aim. To evaluate phagocytic activity and oxygen-dependent biocidal activity of neutrophilic granulocytes (NG), depending on the approach to antibacterial therapy.

Materials and Methods. This goal models of alloxan diabetes and full-layer planar skins of back injury are formed in 75 Wistar rats. All animals are divided into 3 equal groups. Group 1 – control, group 2 – experimental, the animals receive injections of ceftriaxone as treatment, group 3 – experimental 2, the rats receive injections of the drug clarithromycin.

The study of the functional activity of neutrophilic granulocytes is carried out in accordance with the methodological recommendations of Nesterova I.V., et al. (1996).

An assessment of the oxygen-dependent biocidal activity of neutrophil granulocytes in peripheral blood of rats is carried out using a classical NBT test.

Results. Analyzing the obtained results, it should be concluded that suppression of the phagocytic activity of NG takes place in animals of the control group and rats receiving cephalosporin, it is evidenced by a decrease in the absorptivity and a decrease in the index and the percentage of digestion of the bacterial agent, which are maximally expressed on the 10th day of observation. However, taking into account the indices of the phagocytic activity in the blood of the rats of the experimental group, the animals of which receive clarithromycin injections, a statistically reliable trend is observed in the growth of these indices, which reduces the risks of secondary infection of wounds and creates conditions for the reparative process. Estimating the results of the NBT test, we can speak about a more adequate response of neutrophilic granulocytes of blood of rats, that receive injections of macrolide, onto the bacterial agent.

Conclusion. Combined antibacterial therapy with the inclusion of a macrolide drug is effective in the treatment of purulent-inflammatory process on the background of diabetes mellitus

Keywords: *alloxan diabetes, clarithromycin, neutrophil granulocytes, model of a full-layer planar skin wound.*

Распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается во всех странах мира, а хирургические заболевания, развивающиеся на его фоне, остаются одной из актуальных проблем. Гнойно-воспалительные заболевания развиваются у 10-25% больных СД, а летальность от них в 3 раза выше, чем у пациентов без диабета [1-3].

У данной категории больных снижена антиинфекционная резистентность организма, чему способствует нарушение местных тканевых реакций, угнетение фагоцитарной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов, незавершенный фагоцитоз, сниженный хемотаксис, высокая микробная обсемененность раневой поверхности [4].

Немало важной проблемой в лечении пациентов с гнойно-воспалительными процессами на фоне СД является недоста-

точно высокая эффективность антибактериальной терапии [5,6].

Учитывая особенности течения раневого процесса у пациентов с СД, а также рост высоко устойчивых штаммов микроорганизмов [7,8], представляется перспективным изучение применения антибактериальных препаратов с положительным влиянием на функциональную активность нейтрофилов.

Макролиды, история клинического применения которых насчитывает не один десяток лет, представляет собой один из перспективных классов антибиотиков [9]. Определенное значение для макролидов имеет их взаимодействие с нейтрофилами. Благодаря своей способности проникать внутрь нейтрофилов и создавать в них высокие концентрации, многие макролиды позитивным образом модифицируют

функции данных клеток, влияя, в частности, на хемотаксис, активность фагоцитоза и киллинга [10].

Цель – оценить фагоцитарную активность и кислородзависимую биоцидность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в зависимости от подхода к антибактериальной терапии.

Материалы и методы

Опыты проведены на 75 белых крысах-самцах, линии Wistar, массой 200-220 г, содержащихся согласно правилам GLP в виварии ЦНИЛ Рязанского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России). Все процедуры и эвтаназию осуществляли с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) [10].

Лабораторным животным были сформированы модели сахарного диабета и модель полнослойной плоскостной кожной раны спины. На всем протяжении эксперимента рана оставалась открытой, местное лечение раны не проводилось. Животные содержались в индивидуальных клетках. В связи с поставленной целью крысы были разделены на три равные группы: 1 – группа контрольная – самостоятельное заживление раневого дефекта (общего и местного лечения не проводилось); 2 – группа опытная 1, животные получали внутримышечные инъекции препарата кларитромицин (Клацид, Abbott France (Франция)) по установленной схеме (150 мг/кг/сут. в течение 10 суток). 3 – группа опытная 2, крысы которой получали внутримышечные инъекции препарата цефтриаксон (ЦефтриаксонКаби, Фрезениускаби (Португалия)) по схеме 50 мг/кг/сут. в течение 10 суток. Инфицирование раны происходило самостоятельно в ходе нахождения животного в клетке.

Аллоксановый СД моделировали однократным внутрибрюшным введением раствора аллоксана гидрата (Индия) в 0,4 мл цитратного буфера в дозе 170 мг/кг массы тела.

Определение глюкозы производили стандартным электрохимическим методом с помощью глюкометра «One Touch Ultra Easy» (Life Scan Johnson&Johnson, США).

В качестве анестезии применяли золитил – ксилазиновый наркоз.

У крыс в асептических условиях под наркозом после сбривания шерсти в области спины, по специальному трафарету, паравертебрально ножницами формировали полнослойную кожную рану прямоугольной формы до фасции, размерами 2*2 см., площадью 400 мм². Операционное поле последовательно обрабатывали однократно 5% спиртовым раствором йода и 70% этиловым спиртом, после чего на всем протяжении эксперимента рана оставалась открытой.

Оценка микробной обсемененности раны проводилась при помощи световой микроскопии мазков-отпечатков на 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки эксперимента. Идентификация и определение антибиотикорезистентности микроорганизмов проводились на автоматизированном микробиологическом анализаторе «iEMS-Reader» («TERMO-Labsystems», Финляндия) с использованием системы мультимикротестов, программных продуктов «ВАСТ» и «IDENT», «Журнал микробиолога».

Исследование функциональной активности НГ, а также поглотительную способность и завершенность фагоцитарного акта нейтрофильных гранулоцитов у экспериментальных животных проводилось в соответствии с методическими рекомендациями И.В.Нестеровой и соавт. (1996).

Определяли следующие показатели: процент фагоцитоза – процент НГ, поглотивших микробы (%ФАН), из общего числа посчитанных нейтрофилов; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число фагоцитированных микробов, приходящееся на 1 «активный» НГ (ФАН); фагоцитарный интегральный индекс (ФИ) – среднее число фагоцитированных микробов, деленное на 100 НГ;

$$\text{процент переваривания (\%П)} = \frac{M_{уб} * 100}{\%ФАН}$$

где $M_{уб}$ – среднее число убитых микробов на 1 посчитанный НГ (т.е. на 100);

$$\text{индекс переваривания (ИП)} = \frac{M_{уб}}{100}$$

Оценка кислородзависимой биоцидности НГ периферической крови крыс была проведена с помощью классического NBT-теста, где в качестве дополнительной антигенной нагрузки в стимулированном его варианте были использованы штаммы *Staphylococcus aureus* (штамм 209). При этом как в спонтанном, так и в стимулированном тесте определяли процентное содержание формазан-позитивных клеток (%ФПКсп., %ФПКст.) по принципу Karlow L.S. (1955), и рассчитывали коэффициент мобилизации (КМ) по отношению %ФПК в стимулированном и спонтанном NBT-тесте.

Забор крови производился из кончика хвоста на 3-е, 7-е и 10-е сутки эксперимента.

Анализ течения раневого процесса в данной работе не учитывался, так как не входил в цель исследования.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) и пакета программного обеспечения «Microsoft Excel 2007». Для анализа нормальности распределения применяли критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Для проверки значимости различий в группах применялся F-критерий в процедуре дисперсионного анализа ANOVA.

В случае распределений отличающихся от нормального, применяли U-критерий Манна-Уитни. Значимость различий качественных признаков в независимых группах оценивали по критерию хи-квадрата Пирсона.

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При введении диabetогенных доз аллоксана уровень глюкозы крови повышался уже с первых суток. Однако на протяжении эксперимента уровень глюкозы крови был различен, так у 17,3% животных глюкоза крови не превышала 9,0 ммоль/л ($8,78 \pm 0,21$). У оставшейся части средние показатели были на уровне $28,15 \pm 3,39$ ммоль/л.

При изучении качественного состава микрофлоры в ранах животных был выделен 91 штамм микроорганизмов. На первом месте располагалось семейство Enterococcaceae с представителем *Enterococcus faecalis* 40 (43,9%) штаммов. Второе место занимает семейство Enterobacteriaceae 32 (35,2%) штамма, которые включали следующие виды: *Enterobacter cloacae* 26 (28,6%), *Escherichia coli* 4 (4,4%), *Klebsiella oxytoca* 2 (2,2%). Третье место – семейство Staphylococcaceae 19 (20,9%), с представителями *Staphylococcus aureus* 11 (12,1%), *Staphylococcus haemolyticus* 8 (8,8%).

Изучая чувствительность к антимикробным препаратам выделенных штаммов, обращает на себя внимание высокий уровень резистентности микроорганизмов к кларитромицину.

Таблица 1

Чувствительность представителей микрофлоры ран животных к антибактериальным препаратам в эксперименте, (%)

Антибактериальный препарат	Enterococcaceae n=40	Enterobacteriaceae n=32	Staphylococcaceae n=19
Кларитромицин	7,2%	0%	57,9%
Цефтриаксон	64,6%	77,4%	100%

Из таблицы 1 видно, что чувствительность к макролиду выявлена лишь у 7% штаммов семейства Enterococcaceae,

что составило 3 микроорганизма, в группе энтеробактерий чувствительных штаммов выделено не было. В группе грамположи-

тельных бактерий чувствительность к кларитромицину была выше 50%, за счет высокой активности в отношении золотистого стафилококка, резистентных штаммов которого выделено не было.

При анализе мазков-отпечатков на микрофлору статистически значимых изменений в анализируемых группах на 3-е сутки эксперимента получено не было ($p=0,67$). Цитограмма ран животных как контрольной так и опытных групп характеризовалась наличием немногочисленных микробных тел в большинстве полей зрения.

На 7-е сутки эксперимента в мазках-отпечатках ран животных группы цефтриаксон определялись единичные микроорганизмы в различных местах препарата, в ряде препаратов микрофлора не обнаруживалась, что говорит о высокой активности антибактериального агента в отношении бактериальной флоры ран животных. В группе крыс получавших кларитромицин, во всех препаратах, выявляются разрозненные микроорганизмы в большинстве полей зрения. В мазках-отпечатках группы контроля, на 7-е сутки, обильная микрофлора равномерно покрывающая весь препарат. Данные наблюдения нашли свое статистическое подтверждение при уровне значимости 5%:

$p_1=0,28$ (p -value опыт1/контроль), $p_2=0,016$ (p -value опыт1/опыт2).

На 14-е сутки, что составило 96 часов после прекращения введения антибактериальных препаратов в опытных группах, микробиологическая картина в мазках-отпечатках была следующая: в группе цефтриаксона определялись единичные микроорганизмы, как и в контрольной группе, у животных группы кларитромицин в большей части препаратов флоры не выявлено ($p_1=0,0011$ (p -value контроль/опыт 1), $p_2=0,0016$ (p -value опыт1/опыт2)). Такая тенденция сохранилась и в других более поздних сроках наблюдения.

Анализируя общеклинические параметры крови экспериментальных животных, отмечено достоверное увеличение числа лейкоцитов у крыс контрольной группы во все сроки наблюдения. При этом относительное содержание НГ находилось в пределах показателей опытных групп ($p<0,05$). Изучая показатели абсолютного содержания нейтрофилов в группах животных отмечено их увеличения в группе крыс получавших цефалоспорины с 7-х суток эксперимента, приобретая достоверные статистические значения (в сравнении с крысами получавшими макролиды) на 10-е сутки наблюдения ($p=0,0012$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови ($M \pm m$)

Сутки	Группа	Нейтрофильные гранулоциты			Функциональная активность НГ	
		Лейкоциты	%НГ	НГаbc	%ФАН	ФАНabc
3-е	Контрольная	15,64±1,12	23,51±1,44	3,34±0,30	55,28±1,27	1,94±0,11
	Опыт 1	10,50±0,89*	23,61±1,61	3,76±0,39	59,44±1,53	1,73±0,09
	Опыт 2	9,28±0,59	24,41±0,87	3,77±0,40	50,21±2,39	1,88±0,07
7-е	Контрольная	21,95±1,86	23,87±1,31	3,91±0,44	53,62±2,07	1,49±0,09
	Опыт 1	14,32±1,36*	20,52±0,82	2,12±0,22	51,87±2,32	1,84±0,06
	Опыт 2	12,44±1,02	22,31±1,32	4,01±0,31	49,31±1,78	1,53±0,14
10-е	Контрольная	19,42±1,12	32,43±0,74	3,12±0,22	48,12±2,59	1,44±0,12
	Опыт 1	10,33±0,44*	31,64±0,54	3,14±0,11	51,21±1,05	2,58±0,20
	Опыт 2	11,21±1,20	31,10±0,44	5,75±0,35**	48,69±2,31	2,06±0,20

p^* – группа опыт 1/ контроль

p^{**} – группа опыт 1/ опыт 2

При анализе функциональной активности НГ у животных экспериментальных групп отмечено, что у крыс контрольной группы (без лечения) и опыт 2 (терапия цефтриаксоном) имеется тенденция к снижению числа активно-фагоцитирующих клеток (%ФАН) на 4-е сутки наблюдения, относительно животных получавших антибактериальный препарат кларитромицин. Снижение %ФАН наблюдается также на 7-е и 10-е сутки эксперимента, приобретающая характер достоверной количественной

депрессии к концу наблюдения. Однако ФАНабс (абсолютное содержание активно-фагоцитирующих клеток) не подвержено изменениям в ранние сроки наблюдения, за счет увеличения общего числа лейкоцитов и числа НГ в микролитре крови. На 10-е сутки эксперимента показатели ФАНабс в группе животных получавших кларитромицин были в 1,8 раза выше контрольной группы ($p=0,022$) и в 1,2 раза выше таковой группы крыс получавших цефалоспорины ($p=0,034$) (табл. 2).

Таблица 3

Показатели поглотительной способности и завершенности фагоцитарного акта НГ периферической крови экспериментальных животных ($M \pm m$)

Сутки	Группа	Поглотительная способность НГ		Завершенность фагоцитарного акта	
		ФЧ	ФИ	%П	ИП
3-е	Контрольная	2,34±0,18	1,03±0,11	63,81±1,61	0,74±0,05
	Опыт 1	2,79±0,08	0,93±0,08	60,27±1,84	0,45±0,05
	Опыт 2	2,39±0,10	1,08±0,06	59,35±1,25	0,88±0,06
7-е	Контрольная	2,25±0,12	1,35±0,09	46,54±1,48	0,96±0,20
	Опыт 1	2,41±0,33*	1,43±0,07	41,65±1,93	0,85±0,05
	Опыт 2	2,31±0,16	1,21±0,07	47,58±1,47	0,91±0,12
10-е	Контрольная	2,17±0,18	1,16±0,07	34,50±1,77	0,53±0,05
	Опыт 1	3,79±0,08*	1,48±0,05*	48,21±2,31*	1,04±0,03*
	Опыт 2	2,29±0,09**	1,12±0,08**	47,19±2,39	0,68±0,05

p^* – группа опыт 1/ контроль

p^{**} – группа опыт 1/ опыт 2

Из таблицы 3 видно, что в группе крыс получавших макролидный антибактериальный препарат привело не только к увеличению числа активно-фагоцитирующих клеток, но и к увеличению их поглотительной способности, о чем свидетельствует рост фагоцитарного индекса (ФИ) относительно других групп животных, наиболее выраженный на 10-е сутки эксперимента (группа опыт1/контроль $p=0,026$; группа опыт1/опыт2 $p=0,039$). Переваривающая способность фагоцитов в группах животных, в ранние сроки наблюдения, не была подвержена достоверным изменениям, однако на 10-е сутки имела место выраженная тенденция к увеличению индекса (ИП) и процента (%П) переваривания бактериального агента относительно таковых контрольной группы и опытной 2. При этом показатели индекса переварива-

ния в группе крыс получавших кларитромицин были в два раза выше животных контрольной группы и в 1,5 раза выше, чем в группе опыт 2 (табл. 3).

Оценка результатов оксидазной биоцидности НГ периферической крови в спонтанном NBT-тесте не выявила отличий в группах животных во все сроки наблюдения ($p<0,05$). При дополнительной антигенной нагрузке со *Staphylococcus aureus* (штамм 209) *in vitro* отчетливо прослеживается депрессия показателей оксидазной биоцидной системы у животных контрольной группы и группы опыт 2 по отношению к крысам получавшим кларитромицин. Наиболее значимые результаты были получены на 10-е сутки эксперимента, что составило: %ФПКст=1,60±0,08 в группе контроля против 2,75±0,25 в опытной группе ($p=0,0011$) и 1,90±0,12 в

группе опыт 2 против $2,75 \pm 0,25$ ($p=0,0026$). Данное снижение %ФПКст обуславливает и снижение величины коэффициента мобилизации (КМ), что составило $1,61 \pm 0,19$

в контроле, $1,88 \pm 0,14$ – в группе крыс получавших цефтриаксон и $2,54 \pm 0,12$ у животных получавших кларитромицин (табл. 4).

Таблица 4

Показатели микробицидной функции НГ периферической крови экспериментальных животных ($M \pm m$)

Сутки	Группа	%ФПКсп	%ФПКст	КМ
3-е	Контрольная	$2,41 \pm 0,21$	$2,05 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,07$
	Опыт 1	$2,80 \pm 0,22$	$2,24 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,09$
	Опыт 2	$2,94 \pm 0,31$	$2,31 \pm 0,08$	$0,79 \pm 0,07$
7-е	Контрольная	$0,99 \pm 0,05$	$1,97 \pm 0,02$	$1,98 \pm 0,12$
	Опыт 1	$1,11 \pm 0,18$	$2,58 \pm 0,27$	$2,22 \pm 0,18$
	Опыт 2	$0,99 \pm 0,06$	$2,01 \pm 0,03$	$2,03 \pm 0,20$
10-е	Контрольная	$0,99 \pm 0,07$	$1,60 \pm 0,08$	$1,61 \pm 0,19$
	Опыт 1	$1,04 \pm 0,06$	$2,75 \pm 0,25^*$	$2,54 \pm 0,12^*$
	Опыт 2	$1,01 \pm 0,04$	$1,90 \pm 0,12^{**}$	$1,88 \pm 0,14^{**}$

p^* – группа опыт 1/ контроль

p^{**} – группа опыт 1/ опыт 2

Анализируя полученные результаты исследования фагоцитарной функции и кислородзависимой биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, следует заключить, что у животных контрольной группы и крыс получавших цефалоспорин имеет место подавление фагоцитарной активности НГ, о чем свидетельствует снижение поглотительной способности, и снижение индекса и процента переваривания бактериального агента, максимально выраженные на 10-е сутки наблюдения, вследствие иммунодепрессивного воздействия диабетогенных доз аллоксана и формирование модели инфицированной полнослойной кожной раны спины. Однако, учитывая показатели фагоцитарной активности крови крыс опытной группы, животные которой получали инъекции кларитромицина, статистически достоверно прослеживается тенденция к росту данных показателей, что снижает риски вторичного инфицирования ран и создает условия для репаративного процесса. Нельзя не отметить о росте абсолютного содержания НГ в крови у крыс группы опыт 2, в поздние

сроки наблюдения, что по нашему мнению, связано с активацией компенсаторных механизмов, как следствие недостаточности фагоцитарной активности НГ.

При изучении оксидазной биоцидности НГ периферической крови крыс наибольший интерес представляли данные в условиях дополнительной антигенной нагрузки (стимулированный NBT-тест), что позволяет выявить скрытые нарушения оксидазной биоцидности клеток. При этом статистически доказано, что в поздние сроки ответ на антигенную нагрузку (*Staphylococcus aureus* (штамм 209)), оцениваемый по коэффициенту мобилизации, был более высоким в группе животных получавших инъекции антибактериального препарата группы макролидов, что говорит о более адекватном реагировании нейтрофильных гранулоцитов крови крыс на бактериальный агент.

Выводы

1. Применение кларитромицина позволило нивелировать подавление фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов крови крыс, максимально вы-

раженную на 10-е сутки наблюдения.

2. Ответ на антигенную нагрузку нейтрофильных гранулоцитов крови крыс, получавших кларитромицин, был более высоким, чем в других группах животных.

3. Учитывая изменения функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови крыс, комбинирована антибактериальная терапия с включением препарата группы макролидов может иметь успех в терапии гнойно-воспалительного процесса на фоне сахарного диабета.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

Участие авторов:

Автор идеи и общее руководство проектом – Федосеев А.В.

Проведение экспериментального исследования, статистический анализ результатов, их описание – Сифоров Р.В.

Составление протокола исследования, составление таблиц – Муравьев С.Ю.

Подготовка обзора литературы – Инютин А.С.

Проведение экспериментального исследования, перевод на английский язык – Лебедев С.Н.

Литература

1. Абдуллоев Д.А., Набиев М.Х., Билолов М.К., и др. Предотвращение ампутации у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №4. С. 50-55.
2. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №5. С. 56-57.
3. Skoff T.H., Farley M.M., Petit S., et al. Increasing Burden of Invasive Group B Streptococcal Disease in Nonpregnant Adults, 1990-2007 // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. Vol. 49, №1. P. 85-92. doi:10.1086/599369
4. Кочоров О.Т., Чынгышпаев Ш.М., Турсунов Р.А. Современное состояние вопроса хирургического лечения ран и раневой инфекции // Вестник Авиценны. 2011. №1. С. 22-25.
5. Кудыкин М.Н. Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., и др. Пути совершенствования помощи пациентам с синдромом диабетической стопы // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2015. №2. С. 5-8.
6. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю., и др. Современные взгляды на патогенез и лечение гнойных ран // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. №5. P. 72-77.
7. Агарков А.А., Попова Т.Н., Матасова Л.В., и др. Оценка степени фрагментации ДНК, активности аконитатгидратазы и уровня цитрата при сахарном диабете 2 типа у крыс и введении мелатонина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №3. С. 21-26.
8. Dave K.R., Katyare S.S. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyryl choline esterase in the rat // *Journal of Endocrinology*. 2002. Vol. 175, №1. P. 241-250. doi:10.1677/joe.0.1750241
9. Федосеев А.В., Сифоров Р.В., Инютин А.С., и др. Особенности микробного пейзажа раневой поверхности у больных с синдромом диабетической стопы // Антибиотики и химиотерапия. 2016. №61, №5-6. С. 21-24.
10. Labro M.T., Babin-Chevaye C.J. Synergistic interaction of josamycin with human neutrophils bactericidal function in vitro // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1989. Vol. 24, №5. P. 731-740. doi:10.1093/jac/24.5.731

References

1. Abdulloev DA, Nabiev MH, Bilolov MK, et al. Complex treatment of the complicated forms of syndrome of diabetic foot. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015;(4):50-5. (In Russ).
2. Kadomtsev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG. Zoletil-xylazine anesthesia experiments in rats. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(5):56-7. (In Russ).
3. Skoff TH, Farley MM, Petit S, et al. Increasing Burden of Invasive Group B Streptococcal Disease in Nonpregnant Adults, 1990-2007. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(1):85-92. doi:10.1086/599369
4. Kochorov OT, Chyngyshpaev ShM, Tursunov RA. Current status of the issue surgical treatment of wounds and wound infections. *Bulletin of Avicenna*. 2011;(1):22-5. (In Russ).
5. Kudykin MN, Koreyba KA, Minabutdinov AR, et al. Ways to improve care for patients with diabetic foot syndrome. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl.)*. 2015;(2):5-8. (In Russ).
6. Lutsevich OE, Tamrazova OB, Shikunova AIu? Et al. Pathogenesis of septic wounds. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;(5):72-7. (In Russ).
7. Agarkov AA, Popova TN, Matasova LV, et al. Estimation of DNA fragmentation, aconitase activity and citrate level under type 2 diabetes at rat and introduction of melatonin. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;(3):21-6. (In Russ).

8. Dave KR, Katyare SS. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyryl cholines tases in the rat. *Journal of Endocrinology*. 2002;175(1):241-50.
9. Fedoseev AV, Siforov RV, Inyutin AS, et al. Features of Microbial Landscape of Wound Surface in Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016;61(5-6):21-4. (In Russ).
10. Labro MT, Babin-Chevaye CJ. Synergistic interaction of josamycin with human neutrophils bactericidal function in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1989;24(5):731-40. doi:10.1093/jac/24.5.731

Информация об авторах [Authors Info]

Федосеев Андрей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0002-6941-1997.

Andrey V. Fedoseev – MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-6941-1997.

Сифоров Руслан Владимирович – к.м.н., врач-хирург отделения гнойной хирургии, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 9799-8650, ORCID ID: 0000-0003-1851-6323.

Ruslan V. Siforov – PhD, Surgeon of the Department of Septic Surgery, City Clinical Emergency Hospital, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 9799-8650, ORCID ID: 0000-0003-1851-6323.

Муравьев Сергей Юрьевич – д.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: muravievsu@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2311-6834.

Sergey Yu. Muraviev – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: muravievsu@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2311-6834.

Инютин Александр Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 7643-9022, ORCID ID: 0000-0001-8812-3248.

Alexander S. Inyutin – PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 7643-9022, ORCID ID: 0000-0001-8812-3248.

Лебедев Сергей Николаевич – ассистент кафедры общей хирургии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 3482-3313, ORCID ID: 0000-0002-7139-7100.

Sergey N. Lebedev – Assistant of Department of General Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 3482-3313, ORCID ID: 0000-0002-7139-7100.

Цитировать: Федосеев А.В., Сифоров Р.В., Муравьев С.Ю., Инютин А.С., Лебедев С.Н. Макролиды: неантибактериальные эффекты в лечении полнослойных кожных ран у крыс на фоне аллоксанового диабета // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 97-105. doi:10.23888/HMJ20197197-105

To cite this article: Fedoseev AV, Siforov RV, Muraviev SYu, Inyutin AS, Lebedev SN. Macrolides: non-antibacterial effects in the treatment of full-thickness skin wounds in rats on the background of alloxan diabetes. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):97-105. doi:10.23888/HMJ20197197-105

Поступила / Received: 07.12.2018
Принята в печать / Accepted: 20.03.2019