

УДК 616.5-001.4:579.861.2]-085.281

## Новый природный антисептик галенофиллипт для лечения стафилококковой локализованной инфекции в кожно-мышечной ране у белых мышей

Г.Е. Афиногенов<sup>1</sup>, И.К. Лебедева<sup>1</sup>, Е.Н. Даровская<sup>1</sup>, А.Г. Афиногенова<sup>1</sup>, М.Ю. Зайцева<sup>1</sup>, Б.Л. Молдавер<sup>2</sup>, Т.А. Балаев<sup>2</sup>, Т.Я. Богданова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург, Россия

Галенофиллипт – новый антисептик природного происхождения для внутреннего и наружного применения, аналогичен коммерческому препарату Хлорофиллипту. Оба препарата, будучи природными антисептиками, перспективны для применения в лечебной практике в силу низкой токсичности в сочетании с высокой антимикробной активностью. В настоящей публикации приведены результаты сравнительного исследования активности указанных препаратов *in vitro* на штаммах тест-микроорганизмов и *in vivo* на модели стафилококковой локализованной инфекции в кожно-мышечной ране у белых мышей. Проведенные исследования позволили сделать заключение о том, что антимикробная активность и спектр действия обоих препаратов *in vitro* сопоставимы; применение Хлорофил-

липта и Галенофиллипта, по сравнению с контролем (без лечения), способствует более быстрому освобождению глубоких слоев раны от микробов и отграничению очага воспаления грануляционной тканью, причем динамика этих показателей более выражена у Галенофиллипта, применение которого стимулировало макрофагальную реакцию в более ранние сроки. Результаты проведенных исследований послужили основанием для регистрации Галенофиллипта Фармакологическим Комитетом ГУККЛС и МТ в качестве лекарственного средства.

**Ключевые слова:** галенофиллипт, хлорофиллипт, антимикробная активность, стафилококковая инфекция, модель кожно-мышечной раневой инфекции.

Контактный адрес:

Геннадий Евгеньевич Афиногенов  
195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д.8  
ФГУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена Росмедтехнологий»  
Тел.: (812) 556-06-08

## A New Natural Antiseptic «Galenophyllipt» for the Treatment of Staphylococcal Skin-Muscle Wound Infection in White Mice

G.E. Afinogenov<sup>1</sup>, I.K. Lebedeva<sup>1</sup>, E.N. Darovskaya<sup>1</sup>, A.G. Afinogenova<sup>1</sup>, M.Yu. Zaitseva<sup>1</sup>, B.L. Moldaver<sup>2</sup>, T.A. Balaev<sup>2</sup>, T.Ya. Bogdanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Pharmaceutical Factory, Saint-Petersburg, Russia

Galenophyllipt is a new natural antiseptic for oral administration and topical use that is similar to commercially available medicinal product Chlorophyllipt. The both products are promising agents for clinical use because of their low toxicity and high antimicrobial activity. This paper describes a comparative study of these products *in terms* of their *in vitro* activity against reference strains and on *in vivo* model of staphylococcal skin-muscle wound infection in white mice. Results of this study showed that the both products have comparable *in vitro* activity and antimicrobial spectrum. Topical application of Chlorophyllipt and Galenophyllipt resulted in a more

rapid microbial decontamination of deep wound layers and delimitation of inflammatory site with granulation tissue compared to control animals (without treatment). The dynamics of these changes was more significant, and macrophage reaction was stimulated earlier with the use of Galenophyllipt compared to Chlorophyllipt. Results of this study became a basic part of marketing authorization approval for Galenophyllipt drug product.

**Key words:** Galenophyllipt, Chlorophyllipt, antimicrobial activity, staphylococcal infection, skin-muscle wound infection model.

### Введение

Арсенал антисептических средств природного происхождения, производимых в России, ограничен. Галенофиллипт – новый лекарственный препарат, аналогичный Хлорофиллипту (1% спиртовой раствор). Он обладает противомикробными свойствами и предназначен для местного лечения ожогов, трофических язв и эрозии шейки матки.

Сырьём для обоих препаратов являются листья эвкалипта прутовидного, настоянные на 95–96% этиловом спирте. Галенофиллипт содержит фенолоальдегиды, цинеол, пинены и медные аналоги хлорофилла.

В настоящей работе приведены результаты сравнительного исследования противомикробной активности указанных препаратов *in vitro* на штаммах тест-микробов и *in vivo* на модели стафилококковой локализованной инфекции в кожно-мышечной ране у белых мышей.

Для достижения этой цели необходимо было решить следующие задачи:

- сравнить биоцидное действие исследуемых препаратов на штаммы микроорганизмов разных таксономических групп;
- изучить влияние местного применения Галенофиллипта на скорость заживления кожно-мышечной раны у экспериментальных животных;
- определить сроки микробной деkontаминации раны;
- проследить динамику морфологических изменений в ране.

Работа проводилась в соответствии с современными требованиями, указаниями и рекомендация-

ми нормативных документов по изучению противомикробной активности фармакологических средств [1–4].

Полученные данные подвергали математической обработке с расчетом средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки средней арифметической и доверительного интервала [5].

Результаты проведенного исследования послужили основанием для регистрации Галенофиллипта Фармакологическим Комитетом ГУККЛС и МТ в качестве лекарственного средства.

### Материал и методы исследования

**Животные и препараты.** Испытания сравнительной химиотерапевтической эффективности Хлорофиллипта и Галенофиллипта проводили на беспородных белых мышках-самцах массой 18–20 г. У каждой особи по единой методике формировали рану. Всего было использовано 66 животных, 3 группы по 22 мыши: 1-я – контрольная (без лечения), 2-я – контрольная (лечение Хлорофиллиптом) и 3-я – опытная (лечение Галенофиллиптом). Объективность результатов исследования достигали одинаковыми для всех животных условиями их содержания, лечения и единой методикой оценки полученных данных [5].

Для лечения животных использовали препарат Галенофиллипт, настойка спиртовая (серия 130306) производства ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга», а также препарат сравнения – Хлорофиллипт, раствор спиртовой 1% (серия 071205) производства ЗАО «ВИФИТЕХ» (г. Оболенск, ГНЦ ПМ).

Для определения сравнительной эффективности данных препаратов при местном применении готовили лекарственные формы в виде суспензий в соответствии с рекомендациями, разводя цельные препараты 0,25% раствором новокаина 1:5, получали мутную взвесь. По истечении 10 мин после приготовления рабочего раствора суспензия Галенофиллипта расслаивалась, что требовало ее встряхивания перед аппликацией животным. Прозрачный исходный раствор Хлорофиллипта после разведения новокаином также превращался в суспензию, хотя и был более гомогенным, но по истечении 10 мин также расслаивался, при этом на поверхность раствора поднимались нерастворимые хлопья ярко-зеленой окраски.

Полученным раствором пропитывали стерильные марлевые тампоны и фиксировали их на ране коррафиксом (липкой «дышащей» пленкой, разрешенной к применению в медицине).

Длительность лечения и наблюдения за животными составляла 10 дней. После снятия струпа, а также на 3-й, 5-й и 10-й дни у всех экспериментальных животных проводили замеры площади ран, а у 4 из каждой группы определяли микробную обсемененность ран и забирали материал для последующего гистологического изучения процесса заживления раны.

Предварительно на беспородных белых мышах была изучена токсичность Галенофиллипта. Максимально переносимая доза (МПД) составила 7062 мг/кг веса, значение  $LD_{50}$  –  $14500 \pm 3200$  мг/кг, что позволяет отнести препарат к IV классу опасности (по ГОСТу 12.1.007–76). Терапевтическая доза составила 5000 мг/кг, что свидетельствует о высоком терапевтическом индексе Галенофиллипта.

**Методика оценки биоцидного действия изучаемых препаратов *in vitro*.** Испытания проводили на культурах тест-микроорганизмов чашечным методом оценки активности дезинфектантов и антисептиков [3]. В качестве тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* 209-P «Оксфорд», *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 15. Микробные нагрузки составляли по  $10^5$  КОЕ/мл, экспозиция – 30 и 60 мин.

**Моделирование стафилококковой локализованной инфекции в кожно-мышечной ране.** Для воспроизведения стафилококковой локализованной инфекции использовали коллекционный штамм *Staphylococcus aureus* 209-P «Оксфорд», полученный из ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Культуру выращивали в течение 24 ч на мясо-пептонном агаре при  $37^\circ\text{C}$ , затем на 0,9% растворе хлорида натрия по стандарту мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича 10 ед готовили заражающую взвесь микробов. По результатам кон-

трольного посева определяли фактическое содержание живых микробных клеток возбудителя во взвеси, которое составило  $0,6 \times 10^9$  КОЕ/мл.

На левом боку самцов белых мышей, ближе к позвоночнику, выщипывали шерсть на площади  $1,5 \times 1,5$  см. Инсулиновым шприцем вводили 0,4 мл приготовленной взвеси внутривенно и 0,3 мл подкожно. По истечении 3 суток на месте инъекции формировалась рана, покрытая струпом. У всех животных струп снимали пинцетом и осматривали рану. Во всех случаях наблюдали некротические изменения с гнойным содержимым.

**Методика оценки микробной обсемененности ран.** Оценку микробной обсемененности ран проводили сразу после снятия струпа и на 3-й, 5-й и 10-й дни у 4 мышей из каждой контрольной и опытной группы. Отобранных животных подвергали эвтаназии, пинцетом снимали струп и к ране прижимали стерильный диск из фильтровальной бумаги диаметром 6 мм. Пропитанный содержимым раны диск помещали в 1 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия, встряхивали и оставляли на 1 ч. Затем элюат разводили в 100 и 1000 раз и высевали по 0,1 мл на чашки Петри с желточно-солевым агаром, являющимся селективной средой для стафилококков. Чашки с посевами инкубировали 24 часа при  $37^\circ\text{C}$ , после чего подсчитывали количество выросших колоний с последующим перерасчетом на КОЕ/мл.

**Методика оценки морфологических изменений в тканях ран.** После исследования микробной обсемененности ран у каждого животного иссекали кожно-мышечный слой раны и фиксировали его в 10% растворе нейтрального формалина. Затем осуществляли традиционную проводку и заливку в парафин, изготавливали серийные срезы толщиной 8 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Микроскопическое исследование проводили с помощью светового микроскопа с увеличением в 28, 70, 140 и 280 раз.

Визуализацию, оптическое изображение и гистоморфометрический анализ микрообъектов производили с помощью аппаратно-программного комплекса «ВидеоТест-Морфология», в состав которого входят: микроскоп проходящего света, цветная система ввода высокого разрешения, компьютер и принтер, специализированное программное обеспечение.

В каждом исследуемом случае оценивали наличие лейкоцитарной инфильтрации, микробов, развитие грануляционной ткани, отграничивающей очаг воспаления, эпителизацию раневого дефекта.

## Результаты исследования

В табл. 1 приведены результаты оценки биоцидного действия изучаемого препарата Галенофиллипт и препарата сравнения Хлорофиллипт. Значение коэффициента редукции обоих препаратов оказалось больше 1, что свидетельствует о достаточной эффективности изучаемого антисептика, сопоставимой с контролем.

**Динамика заживления кожно-мышечной раны у мышей.** Поведенческие реакции (двигательная, пищевая активность) всех инфицированных животных соответствовали норме. Основное внимание было уделено оценке динамики местных изменений в кожно-мышечной ране.

Изучение динамики заживления кожно-мышечной раны на 3-й, 5-й и 10-й день наблюдения показало, что различия в размере площади ран у животных без лечения и леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом, недостоверны ( $p > 0,05$ ). Также недостоверны различия в скорости заживления ран между группами животных, леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом ( $p > 0,05$ ).

### Динамика микробной обсемененности ран.

Результаты, полученные при высевах из кожно-мышечных ран у животных контрольных и опытной групп, отражены в табл. 3. Из представленных в табл. 3 данных следует, что до начала лечения (0 дней) показатели обсемененности ран у животных всех групп были однородными и составляли

Таблица 1. Результаты определения биоцидного действия Галенофиллипта в сравнении с Хлорофиллиптом чашечным методом оценки эффективности дезинфектантов и антисептиков

| Тест-штамм                                      | Экспозиция, мин | Хлорофиллипт |         |                  | Галенофиллипт |         |                  |
|---|-----------------|--------------|---------|------------------|---------------|---------|------------------|
|   |                 | $\lg N_0$    | $\lg N$ | $K_{\text{РЕД}}$ | $\lg N_0$     | $\lg N$ | $K_{\text{РЕД}}$ |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>209-Р «Оксфорд» | 30              | 8,45         | 2,9     | 5,55             | 8,45          | 3,77    | 4,68             |
|   | 60              | 8,45         | 2,1     | 6,35             | 8,45          | 3,73    | 4,72             |
| <i>Escherichia coli</i><br>ATCC 25922           | 30              | 9,34         | 2,97    | 6,37             | 9,34          | 3,21    | 6,13             |
|   | 60              | 9,34         | 2,92    | 6,42             | 9,34          | 2,99    | 6,35             |
| <i>Candida albicans</i><br>ATCC 15              | 30              | 9,13         | 3,35    | 5,78             | 9,13          | 3,68    | 5,46             |
|   | 60              | 9,13         | 3,70    | 5,43             | 9,13          | 3,55    | 5,58             |

**Примечание:**  $\lg N_0$  – логарифм реальной посевной дозы;

$\lg N$  – логарифм количества выживших микробных клеток после воздействия препаратом;

$K_{\text{РЕД}}$  – коэффициент снижения микробного числа бактерий на чашке, вычисляемый по формуле:  $K_{\text{РЕД}} = \lg N_0 - \lg N$  (эффективность антисептика считают достаточной при  $K_{\text{РЕД}} = 1,0$ ).

Таблица 2. Площадь кожно-мышечной раны у мышей контрольных и опытной групп

| Сроки обследования животных, сутки | n* | Контроль (без лечения)       |        | Контроль (лечение Хлорофиллиптом) |        | Опыт (лечение Галенофиллиптом) |        |
|------------------------------------|----|------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------------------|--------|
|                                    |    | ( $M \pm m$ ), $\text{cm}^2$ | p      | $M \pm m$ , $\text{cm}^2$         | p      | $M \pm m$ , $\text{cm}^2$      | p      |
| 0                                  | 22 | 0,37 $\pm$ 0,04              | <0,001 | 0,37 $\pm$ 0,04                   | <0,001 | 0,37 $\pm$ 0,04                | <0,001 |
| 3                                  | 18 | 0,18 $\pm$ 0,02              | <0,001 | 0,15 $\pm$ 0,02                   | <0,001 | 0,20 $\pm$ 0,03                | <0,001 |
| 5                                  | 14 | 0,12 $\pm$ 0,013             | <0,001 | 0,10 $\pm$ 0,01                   | <0,001 | 0,16 $\pm$ 0,04                | <0,001 |
| 10                                 | 10 | 0,02 $\pm$ 0,003             | <0,001 | 0,05 $\pm$ 0,01                   | <0,001 | 0,05 $\pm$ 0,01                | <0,001 |

**Примечание.** \*n – количество животных в каждой контрольной и опытной группе

Полученные в эксперименте данные замеров площадей ран у контрольных животных (без лечения), контрольных, леченных Хлорофиллиптом, и опытных, леченных Галенофиллиптом мышей, на разные сроки наблюдения приведены в табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что все группы животных изначально оказались достаточно однородными по площади сформировавшихся ран: во всех группах до лечения (0 дней) она составила  $0,37 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  ( $p < 0,001$ ).

$5,4 \times 10^6 - 0,7 \times 10^6$  КОЕ/мл ( $P < 0,001$ ). На 3-и и 5-е сутки обследования различия в показателях микробной обсемененности ран у контрольных животных без лечения и леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом были недостоверными ( $p > 0,05$ ). На 10-е сутки различия между показателями микробной обсемененности ран у мышей без лечения и леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом были достоверны ( $p < 0,001$ ) и после проведенного лечения снизились в 6 раз. Также следует отметить,

Таблица 3. Динамика микробной обсемененности ран

| Сроки<br>обследования<br>животных, сутки | Контроль<br>(без лечения)             |        | Контроль<br>(лечение Хлорофиллиптом)  |        | Опыт<br>(лечение Галенофиллиптом)     |        |
|--|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
|  | M±m, КОЕ/мл                           | p      | M±m, КОЕ/мл                           | p      | M±m, КОЕ/мл                           | p      |
| 0  | $5,4 \times 10^6 \pm 0,7 \times 10^6$ | <0,001 | $5,4 \times 10^6 \pm 0,7 \times 10^6$ | <0,001 | $5,4 \times 10^6 \pm 0,7 \times 10^6$ | <0,001 |
| 3  | $5,3 \times 10^5 \pm 0,5 \times 10^5$ | <0,001 | $5,2 \times 10^5 \pm 0,8 \times 10^5$ | <0,01  | $4,9 \times 10^5 \pm 0,2 \times 10^5$ | <0,001 |
| 5  | $1,3 \times 10^5 \pm 0,5 \times 10^5$ | <0,05  | $2,7 \times 10^5 \pm 1,1 \times 10^5$ | <0,05  | $7,3 \times 10^4 \pm 0,4 \times 10^4$ | <0,001 |
| 10                                       | $1,7 \times 10^4 \pm 0,3 \times 10^4$ | <0,01  | $2,9 \times 10^3 \pm 0,1 \times 10^3$ | <0,001 | $3,0 \times 10^3 \pm 0,2 \times 10^3$ | <0,001 |

**Примечание.** 0 сут – до лечения обследовано 12 мышей; на 3-и, 5-е, 10-е сутки – по 4 мыши в каждой группе.

Таблица 4. Динамика морфологических изменений в кожно-мышечной ране

| Группы животных                   | Сроки наблюдения, сутки |     |     |     |   |    |     |     |    |     |   |    |   |     |
|-----------------------------------|-------------------------|-----|-----|-----|---|----|-----|-----|----|-----|---|----|---|-----|
|                                   | 0                       |     | 3   |     |   | 5  |     |     | 10 |     |   |    |   |     |
|                                   | л                       | к   | л   | к   | м | гр | л   | к   | м  | гр  | л | к  | м | гр  |
| Контроль (без лечения)            | +++                     | +++ | +++ | +++ | ± | ±  | +++ | +++ | ±  | +   | + | ++ | - | +   |
| Контроль (лечение Хлорофиллиптом) |                         |     | +++ | +++ |   | +  | +   | ++  | ±  | ++  | + | +  | + | ++  |
| Опыт (лечение Галенофиллиптом)    |                         |     | ++  | +   | + | +  | +   | +   | +  | +++ | ± | +  | + | +++ |

**Примечание.** +++ – выраженный уровень;

++ – умеренный уровень;

+ – незначительный уровень;

± – единичные в поле зрения;

л – лейкоциты, к – кокки, м – макрофаги, гр – грануляции

что на этот срок обследования (10-е сутки) различия в обсемененности ран между группами животных, леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом, оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ).

#### Динамика морфологических изменений в ране.

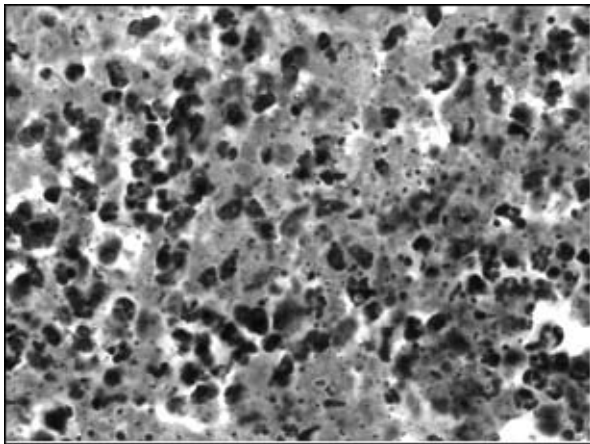
Результаты гистологического исследования динамики морфологических изменений в кожно-мышечной ране представлены в табл. 4. До начала лечения у всех животных контрольной группы был сформирован дефект эпидермиса и дермы, заполненный клеточно-тканевым детритом. В толще подкожно-жировой клетчатки имелся крупный очаг фибринозно-гнойного воспаления с густой лейкоцитарной инфильтрацией и большим количеством кокков, расположенных диффузно и образующих скопления. В прилежащей к очагу воспаления ткани на фоне лейкоцитарной инфильтрации наблюдалась пролиферация фибробластов.

На 3-й день после начала эксперимента у животных всех групп дефект распространялся на подкожно-жировую клетчатку и мышечную ткань. На поверхности дефекта сформировался струп из клеточно-тканевого детрита, под который с краев раны подрастал листок эпидермиса. Сформированный дефект был заполнен белковыми массами, густо инфильтрованными лейкоцитами. Во всех груп-

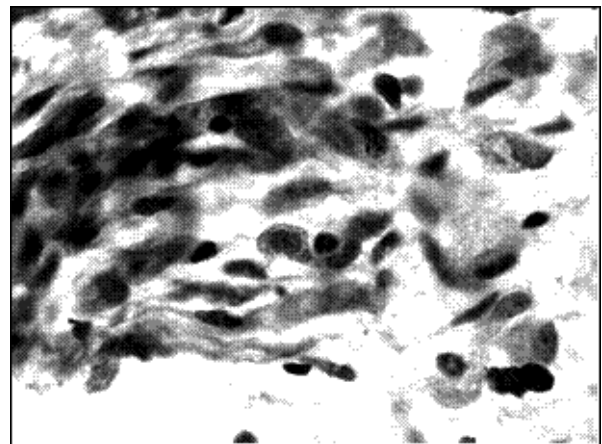
пах наблюдения в струпе и в очаге фибринозно-гнойного воспаления, расположенном в подкожно-жировой клетчатке, было обнаружено большое количество кокков, расположенных диффузно и скоплениями. В контрольной группе вокруг очага воспаления наблюдалось полнокровие сосудов и пролиферация фибробластов. В группах, леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом, очаг ограничивался молодой грануляционной тканью. Отличительной особенностью ран мышей, леченных Галенофиллиптом, было наличие в очаге воспаления и в окружающих грануляциях большого количества макрофагов с кокками в цитоплазме, что свидетельствует о выраженном фагоцитозе.

На 5-е сутки наблюдения у животных контрольной группы сохранялась выраженная лейкоцитарная инфильтрация зоны воспаления, ограничение ее молодыми грануляциями имело очаговый характер. Гнойное воспаление распространялось в толщу мышечной ткани, приобретая характер флегмонозного. В экссудате и в окружающих тканях обнаружено большое количество кокков, образующих скопления (рис. 1).

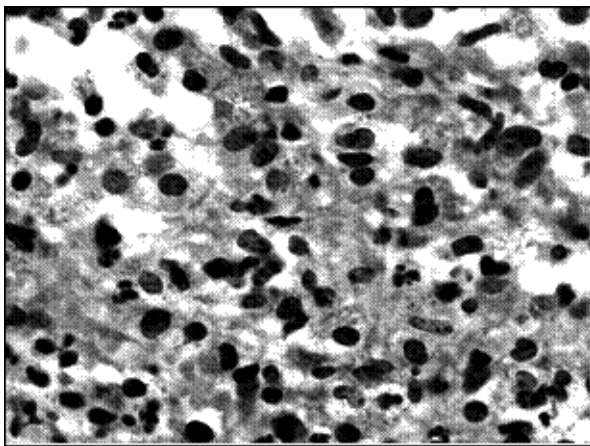
У животных, леченных Хлорофиллиптом, к этому сроку исследования происходила дальнейшая эпителизация участка воспаления, наблюда-



**Рис. 1.** Контроль без лечения. 5-е сутки исследования. Моделированную инфицированную кожно-мышечную рану заполняет клеточно-тканевой детрит с большим количеством свободно расположенных микробных тел. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 1000$



**Рис. 3.** Лечение Галенофиллиптом. 5-е сутки исследования. В моделированной инфицированной кожно-мышечной ране наблюдается активное развитие грануляций с большим количеством макрофагов и единичными микробными клетками в их цитоплазме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 1000$ .



**Рис. 2.** Лечение Хлорофиллиптом. 5-е сутки исследования. В моделированной инфицированной кожно-мышечной ране наблюдаются начальные признаки формирования грануляций, в цитоплазме макрофагов – значительное количество микробных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 1000$ .

лось снижение количества лейкоцитов в экссудате и отграничение очага созревающей грануляционной тканью. Кокки встречались не повсеместно, диффузно, в незначительном количестве (рис. 2).

У животных, леченных Галенофиллиптом, раневой дефект был заполнен созревающими грануляциями, в которых встречались единичные макрофаги с кокками в цитоплазме. По краям дефекта напоздали листки эпидермиса, почти полностью покрывавшие его поверхность (рис. 3).

Через 10 суток после начала эксперимента у животных контрольной группы (без лечения) происходило очищение очага воспаления через свище-

вой канал. В стенках свищевого канала, вскрывшего абсцесса и прилежащих тканях имелись мелкие очаговые скопления лейкоцитов и незначительное количество диффузно рассеянных кокков.

К этому сроку наблюдения у животных, леченных Хлорофиллиптом, сохранялись очаги воспаления, заполненные организующимися белковыми массами, в которых также встречались скопления лейкоцитов и небольшое количество кокков.

У животных, леченных Галенофиллиптом, через 10 дней наблюдалась почти полная эпителизация и замещение воспалительного дефекта созревающей грануляционной тканью, в которой встречались единичные макрофаги и кокки.

Результаты морфологического анализа свидетельствуют о том, что препараты Хлорофиллипт и Галенофиллипт способствуют более активному освобождению инфицированной раны от микробов и, тем самым, вызывают затухание острого гнойного воспаления и более раннее заживление раны по всей ее глубине, а не только кожи, чем у животных, которым не проводилось лечение. Препарат Галенофиллипт отличала способность к стимуляции макрофагальной реакции и функции макрофагов в плане усиления фагоцитоза. Уже на третий день исследования лейкоцитарная инфильтрация в очаге у животных, леченных Галенофиллиптом, была менее выражена, а макрофагальная реакция – значительно более выражена в окружающих тканях, чем у животных двух других групп. К пятым суткам у животных, леченных Галенофиллиптом и Хлорофиллиптом, происходило отграничение очага воспаления созревающей грануляционной тканью,

в то время как в контрольной группе без лечения наблюдалось распространение воспалительного процесса на окружающие ткани. При этом сроке исследования наблюдалось замещение очага воспаления грануляционной тканью, содержащей единичные макрофаги с кокками в цитоплазме, тогда как у животных, леченных Хлорофиллиптом, в ране сохранялись признаки затухающего фибринозного воспаления с умеренным содержанием кокков. На десятые сутки исследования у животных, леченных Галенофиллиптом и Хлорофиллиптом, происходило замещение очага воспаления созревающей грануляционной тканью без лейкоцитарной инфильтрации и с единичными кокками, в то время как у нелеченных животных сохранялись очаговые скопления лейкоцитов и небольшое количество кокков в стенках опорожненных абсцессов или очагах воспаления, а также – в окружавшей их грануляционной ткани.

### Выводы

1. В опытах *in vitro* Галенофиллипт, как и Хлорофиллипт, оказывал бактерицидное действие на клетки всех изученных тест-культур. Антимикробная активность и спектр действия

Галенофиллипта и Хлорофиллипта *in vitro* сопоставимы.

2. Скорость заживления кожного дефекта ран у животных с локализованной стафилококковой инфекцией достоверно не отличалась в группах животных без лечения и леченных Хлорофиллиптом и Галенофиллиптом.

3. Динамика микробных показателей в инфицированных ранах у экспериментальных животных на 3–5-е сутки наблюдения достоверно не отличалась в группах животных без лечения и леченных Хлорофиллиптом или Галенофиллиптом соответственно. На 10-е сутки наблюдения у мышей, леченных этими препаратами, микробная обсемененность ран снижалась в 6 раз по сравнению с контролем без лечения.

4. Применение препаратов Хлорофиллипт и Галенофиллипт, по сравнению с контролем без лечения, способствует более быстрому освобождению от микробов глубоких слоев раны и ограничению очага воспаления грануляционной тканью. Динамика этих показателей была более выражена у Галенофиллипта, его применение стимулировало макрофагальную реакцию в более ранние, чем у Хлорофиллипта, сроки (начиная с 3-х суток).

### Литература

1. «Деонтология медико-биологического эксперимента». Методические указания, Республиканский методический кабинет по высшему, среднему и специальному образованию Минздрава России. М., 1987.-76 с.
2. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения ран и ожогов. М.: Минздрав СССР.-1989.-48 с.

3. Методические рекомендации № 2003/17 «Чашечный метод оценки эффективности дезинфектантов и антисептиков». Санкт-Петербург, 2004.-13 с.
4. Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ. М.: «РосМедиум», 2000.-С. 264-274.
5. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1960.-№ 4.-С.76-85.