

ХІРУРГІЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

УДК 616-001.4:002.3:089:615.246.2:276

Лінійні розміри компонентів грануляційної тканини за гнійних ран у коней

Стоцький О.Г.¹ , Білий Д.Д.² , Стоцький А.О.³ ¹ Сумський національний аграрний університет² Дніпровський державний аграрно-економічний університет³ Збройні сили України

E-mail: sog61@ukr.net



Стоцький О.Г., Білий Д.Д., Стоцький А.О.
Лінійні розміри компонентів грануляційної тканини за гнійних ран у коней.
Науковий вісник ветеринарної медицини,
2024, № 2. С. 124–141.

Stotskyi O., Bilyi D., Stotskyi A. Linear dimensions of granulation tissue components in purulent wounds in horses. *Nauk. visn. vet. med.*, 2024, № 2. PP. 124–141.

Рукопис отримано: 07.10.2024 р.

Прийнято: 22.10.2024 р.

Затверджено до друку: 28.11.2024 р.

Doi: 10.33245/2310-4902-2024-192-2-124-141

Випадкові гнійні рани у коней є досить розповсюдженою патологією, яка пов'язана із режимами утримання і експлуатації тварин. Частіше вони локалізуються в ділянці задніх кінцівок (41,7 %). Проблема лікування поранених тварин досить часто пов'язана із недостатньою ефективністю наявних схем. У зв'язку з цим метою досліджень було апробація ефективності розробленого комплексного засобу антимікробної та сорбційно-детоксикаційної дії Ксерофлорекс (у складі 2 % офлоксацину та 98 % гідрогелю метилкремніевої кислоти) за гнійних шкірно-м'язових ран у коней та вивчення динамічних змін у структурі грануляційної тканини (діаметра ядер ендотеліоцитів, товщини стінки судин, товщини фібрил, параметрів судинного русла та кількості клітин грануляційної тканини). Встановлено, що в процесі загоєння гнійних шкірно-м'язових ран у коней, формування грануляційної тканини проходить з вираженими стадійними змінами. Формування первинних компонентів грануляційної тканини відбувається вже на другу добу після травми в напрямку від периферійних ділянок до центру. Стадія дозрівання та утворення сполучної тканини спостерігається у різні терміни, залежно від обраного засобу у першу фазу ранового процесу. Отримано результати клінічної апробації розробленого комплексного лікарського засобу антимікробної та сорбційно-детоксикаційної дії Ксерофлорекс (до складу включено 2 % офлоксацину та 98 % гідрогелю метилкремніевої кислоти) за гнійних шкірно-м'язових ран у коней. Вибір як антибактеріального компоненту Офлоксацину обумовлений високою чутливістю до нього виділеної мікрофлори. За застосування Ксерофлорексу у першу фазу ранового процесу, починаючи із другої доби, реєстрували формування грануляційної тканини. Використання Ксерофлорексу, порівняно із Левомеколем, забезпечувало скорочення терміну загоєння випадкових шкірно-м'язових ран з 24–26 до 20 діб ($p < 0,001$), що пов'язано із більш раннім формуванням артеріоловеноулярного містка в грануляційній тканині, що супроводжувалося динамічним збільшенням діаметра ядер ендотеліальних клітин і товщини стінок судин, а також організації волокон сполучної тканини.

Ключові слова: коні, рана, ранова інфекція, лінійні розміри, ендотеліоцити, стінка судин, колагенові фібрили, лікування.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Проблема загоєння та лікування ран на сьогодні є досить актуальною, незважаючи на значну кількість запропонованих методів [1, 2].

У коней часто зустрічаються травматичні рани дистального відділу кінцівки. Ці рани здебільшого загоюються вторинним натягом через значний розрив тканини та забруднення. У коня загоєння ран вторинним натягом часто проблематичне, а рани супроводжуються утворенням надмірної грануляційної тканини, яка перешкоджає прогресуванню загоєння. Нині рекомендовано низку препаратів для покращення загоєння випадкових ран у коней, однак жоден з них не виявився панацеєю для лікування [3].

Загальноприйняті методи лікування шкірно-м'язових ран не зазнали істотних змін впродовж десятиліть. Однак у міру появи нових відомостей про механізми «нормального» загоєння шкірно-м'язових ран і можливі порушення цих процесів, які призводять до хронічного перебігу і утворення виразок, розробляють та оцінюють нові методи лікування, спрямовані на певні ланки регенеративних механізмів [4].

Наявні спостереження свідчать про те, що максимальний ефект лікування в клінічній практиці досягається за умови диференційованого підходу, оптимізації умов для кожного наступного етапу загоєння рани. Зокрема, вплив лікування на запальну реакцію має першорядне значення для інших фаз загоєння, що необхідно завжди враховувати за терапії рани. З метою оптимізації загоєння ран вторинним натягом слід стимулювати запалення до моменту заповнення рани грануляційною тканиною, а потім гальмувати [5].

Інфекційні чинники ранової поверхні можуть призводити до надмірного залучення запальних клітин, посилення виділення активних форм кисню, які пошкоджують тканини, а також можуть призвести до утворення біоплівки, які зумовлюють погане загоєння ран [6]. Тому місцеве використання за гнійних ран антибактеріальних засобів залишається необхідною складовою лікувальних схем.

Проте поточні дані, отримані в результаті методологічного аналізу якості, вказують на високий ризик упередженості, що пов'язано з неповною характеристикою плану експерименту та протоколу лікування, це погіршує відтворюваність досліджень. Хоча мета використання антибіотиків полягає в лікуванні або запобіганні інфекції, наразі немає згоди щодо ефективності цих препаратів [7].

Наразі актуальність клінічної проблеми лікування гнійних ран м'яких тканин у коней як в Україні, так і за її межами, зумовлена мультирезистентністю її збудників, зокрема: *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus spp.* (VRE), *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Крім того, за ранової інфекції в умовах ослабленої імунної системи антибіотикотерапія одноосібно не завжди є ефективною [8].

Відмінності в початковій запальній відповіді, які приводять до кращого місцевого антимікробного захисту, відрізняють перебіг гнійних ран у поні та коней [9], що обґрунтовує необхідність індивідуального підходу у розробці антибіотикотерапії у видовому аспекті.

Перспективним напрямом досліджень лікування гнійних ран у коней є комплексне використання антибактеріальних компонентів та поверхневих адсорбентів. Зокрема, пропонується застосування полімерних гідрогелевих мембран з лікувальними агентами (алоє справжнє, стеркулія/аравійська камедь) або антибіотиками [10]; наночастинок оксиду азоту (ZnO-NP) як ефективного адсорбенту і антибактеріального чинника [11].

Розробка ефективних методів впливу на репаративну регенерацію ран м'яких тканин можлива на основі розкриття механізмів загоєння, що обумовлює необхідність проведення досліджень як на оптичному, так і ультраструктурному рівнях [12]. Доцільність вивчення динаміки ранового процесу пов'язана з тим, що сучасне діагностичне обладнання та методики дозволяють більш детально вивчити участь клітинних елементів в процесах репаративної регенерації ран [13].

На тлі значної кількості публікацій, присвячених схемам лікування гнійних ран м'яких тканин у коней, недостатньо уваги приділено патогенетичному їх обґрунтуванню. Наразі доведено участь клітинних і позаклітинних структур «фізіологічної системи сполучної тканини» у загоєнні ранового дефекту, зокрема вплив на фагоцитарну та імунологічну активність [14]. Проте наявна інформація потребує деталізації.

Результатами наших попередніх досліджень доведено, що початкові етапи загоєння гнійних ран у коней за вторинним натягом характеризувались вираженою нейтрофільною запальною інфільтрацією тканин і гемодинамічною реакцією. В подальшому на тлі зниження інтенсивності запалення відбувалось збільшення сполучнотканинних компонентів (фібробласти і колагенові волокна) та їх дозрівання, що слугувало показником реконструкції тканин [15, 16].

Крім того, важливість досліджень в цьому напрямку обґрунтована потенційною можливістю використання коней як біологічних об'єктів за вивчення механізмів загоєння шкірних дефектів, зокрема за впливу бактеріальних агентів [17].

Отже, за гнійних ран м'яких тканин у коней актуальною залишається проблема адекватного місцевого лікування, а також використання специфічних предикторів для оцінки перебігу репаративної регенерації.

Метою дослідження було вивчення лінійних розмірів компонентів сполучної тканини за лікування гнійних шкірно-м'язових ран у коней з використанням різних схем лікування.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом для досліджень були біоптати грануляційної тканини гнійних шкірно-м'язових ран у коней української верхової породи та орловської рисистої, локалізованих в різних ділянках тіла (підгрудок, шия, плесно тощо) (рис. 1, 2, 3), загоєння яких проходило за вторинним натягом. Під час лікування поранених коней в першу фазу ранового процесу, у першій дослідній групі (11 коней) використовували синтезований нами сорбційний засіб Ксерофлоркс, у другій (6 тварин) – мазь Левомеколь.

У всіх випадках загоєння ран відбувалося за вторинним натягом. У подальшому, впродовж ранового процесу у фазу дегідратації

(8–10 доба), лікування ран у тварин в обох групах проводили лініментом бальзамічним (за Вишневським).

Розроблений нами лікарський засіб містить антимікробний компонент – 2 % офлоксацину та 98 % препарату сорбційної дії – ксерогель метилкремніевої кислоти (ентеросгель). Він, крім протимікробного ефекту, попереджає всмоктування в організм токсичних продуктів некротичного розпаду та нормалізує в рані осмотичний тиск, у такий спосіб знижуючи рівень деструкції тканин і прискорюючи перехід першої фази ранового процесу в другу.

Сорбційно-детоксикаційні властивості препарату ентеросгель обумовлені наявністю пористої глобулярної структури (переважно з порами середнього діаметра) – це дозволяє зв'язувати і виводити токсичні речовини з молекулярною масою 70–1000 Да (продукти розпаду білка, білірубін, холестерин, сечовину, креатинін).

У контрольній групі, у першу фазу ранового процесу використовували мазь Левомеколь, яка має протизапальні властивості та сприяє стимуляції ангиогенезу й утворенню грануляцій, а антимікробний компонент Левоміцетин пригнічує розвиток гнійної мікрофлори.

У подальшому, впродовж ранового процесу у фазу дегідратації (8–10 доба), лікування ран у тварин в обох групах проводили лініментом бальзамічним (за Вишневським).



Рис. 1. Гнійна рана в ділянці шії. Перша експериментальна група тварин (Сумська ДЮСШ).



Рис. 2. Рана в ділянці груднини. Друга дослідна група тварин (Сумська ДЮСШ).



Рис. 3. Гнійна рана латеро-плантарної ділянки скакального суглоба. Друга дослідна група тварин (1-й Сумський племінний кінний завод, с. Патріотіка).

Відбір біопсійного матеріалу проводили на 2, 5, 9, 14 і 20 добу лікування. Тканинний матеріал після відбору фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну. У подальшому біоптати промивали у воді, зневоднювали,

просвітляли у спирт-ксилоловому розчині, заливали у парафінові блоки та виконували серію гістологічних зрізів на санному мікромомі МС-2. Фарбування препаратів проводили гематоксилін-еозином. Дослідження

зрізів проводили на електронному мікроскопі «Bresser Biolux LCD Touch 5 MP HDMI 30x-1200x» (Німеччина) з використанням комп'ютерної програми «Програмне забезпечення обробки зображень SEO ImageLab (SEO ImageLab Bio; SEO ImageLab Met; SEO ImageLab EM)» (авторське право на твір № 27335, автор Ведмеденко М.Ю.), в центрі морфологічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили із використанням програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA, 2011). Для визначення вірогідності різниці між виборками застосовували ANOVA із поправкою Бонферроні.

Результати дослідження. Результати проведених досліджень показують різноманітність локалізації випадкових шкірно-м'язових ран у коней, яка корелювала із умовами утримання та експлуатації (табл. 1).

Більш ніж у половині випадків їх діагностували в ділянці кінцівок (58,4 %). Зокрема задні кінцівки уражувались в 2,5 рази частіше, порівняно із передніми (41,7 % проти 16,7 %). У чверті випадків (25 %) рани розташовувались в ділянці плесни, 11,1 % – передпліччя і стегна. Частота локалізації випадкових шкірно-м'язових ран в ділянці голови та тулуба суттєво не відрізнялась – становила 19,5 і 22,2 %, відповідно.

Частота виникнення механічних пошкоджень шкіри і м'язів залежала від сезону року та, відповідно, умов утримання. Найбільш широкого поширення патологія набувала в теплий період року (насамперед, влітку) під час вигулу у табунах (близько 80 % випадків). Взимку ризик травмування суттєво знижувався (в 4 рази). Його основною причиною було недотримання вимог утримання (скупченість) та перегону тварин до левад.

Клінічні особливості шкірно-м'язових ран пов'язані із характеристикою травмуючого предмета, а також їх локалізацією (біологічними властивостями і співвідношенням тканин у цій ділянці).

Одним із головних етапів досліджень була верифікація збудників гнійного запалення і визначення їх антибіотикочутливості (табл. 2). Слід вказати суттєві відмінності щодо потенційної ефективності антибактеріальних препаратів восьми фармакологічних груп. Зокрема, серед групи антибіотиків пеніцилінового ряду, до ампіциліну мікрофлора проявляла різну чутливість, діаметр зон затримки росту становив до 15 мм за виділення кишкової палички з диплококами (зразок 1), та за її асоціації із стафіло- та стрептококами (зразок 2), тимчасом за виділення кокової мікрофлори чутливість відсутня (зразки 3, 4, 5), як і за наявності кишкової палички (зразок 7), вказуючи на середню та високу резистентність мікрофлори до препарату. Деяко вищу чутливість проявляла мікрофлора до оксациліну, діаметр зон затримки росту становив від 20 до 30 мм за різної асоціації мікрофлори в рані, та повна відсутність чутливості в зразках 1, 2. До пеніциліну мікрофлора ран мала середню чутливість (затримка росту 20–23 мм) зразки 4–7, за відсутність чутливості в зразках 8–10. Серед групи лінкозамідів, до антибіотику лінкоміцину мікрофлора, за будь-якої її асоціації в досліджуваних зразках, була нечутлива до нього, про що свідчить відсутність зони затримки росту культури. У групі макролідів, до еритроміцину найбільш чутливими виявились культури мікроорганізмів: *Diplococcus*, асоціації *E. coli* + *Diplococcus* та *Sph. saprophiticus* + *Staphylococcus* + *Diplococcus*. Зони затримки росту становили 16, 30 та 32 мм, відповідно.

Таблиця 1 – Анатомо-топографічна локалізація ран у коней

Локалізація рани, ділянка		Кількість випадків			
		n	%	загалом, %	
Голова	лобна	3	8,3	19,5	
	верхньощелепової пазухи та масетеру	2	5,6		
	підборіддя	2	5,6		
Тулуб	бічної грудної стінки	3	8,3	22,2	
	холки	2	5,6		
	бічної черевної стінки	3	8,3		
Кінцівки	передні	передпліччя	4	11,1	16,7
		п'ястка	2	5,6	
	задні	плесни	9	25,0	41,7
		путового суглоба	2	5,6	
		стегна	4	11,1	
Всього		36	100		

Таблиця 2 – Чутливість мікрофлори гнійних ран коней до антибіотиків

№ з/п	Антибіотик	№ проби та виділені збудники									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		<i>E. coli, Dipl.</i>	<i>E. coli, Sph. saprophitica</i>	<i>Sph. saprophitica, Staphyl., Dipl.</i>	<i>Sph., Staphyl., Dipl.</i>	<i>Sph., Staphyl., Dipl.</i>	<i>E. coli, Sph. saprophitica</i>	<i>E. coli</i>	<i>Sph. saprophitica, Staphyl., Dipl.</i>	<i>Dipl.</i>	<i>E. coli, Dipl.</i>
Діаметр зон затримки росту (мм)											
Група пеніциліни											
1	Ампіцилін	15	15	0	0	0	-	0	-	-	-
2	Оксацилін	0	0	30	-	-	-	-	-	20	25
3	Пеніцилін	-	-	-	23	20	22	22	0	0	0
Група макроліди											
1	Еритроміцин	0	0	32	0	-	-	-	0	16	30
Група лінкозаміди											
1	Лінкоміцин	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0
Група фторхінолони											
1	Офлоксацин	27	27	35	-	-	-	-	0	0	0
2	Левовфлоксацин	0	0	35	-	-	20	-	0	15	0
3	Ципрофлоксацин	-	-	-	0	0	20	0	-	-	-
4	Енрофлоксацин	-	-	-	23	27	23	23	-	-	-
5	Норфлоксацин	-	-	-	-	0	0	-	0	26	-
Група тетрацикліни											
1	Доксіциклін	0	0	30	28	27	28	28	23	0	23
2	Тетрациклін	0	0	15	15	-	-	-	23	0	23
Група цефалоспорици											
1	Цефатоксім	25	17	25	29	-	-	-	-	-	-
2	Цефазолін	17	17	30	-	-	-	-	0	0	-
3	Цефалексін	0	0	0	0	27	27	27	-	0	0
Група аміноглікозиди											
1	Гентаміцин	0	0	25	27	26	27	27	0	0	0
2	Амікацин	-	-	-	30	32	30	28	-	-	-
3	Канаміцин	0	0	0	0	-	-	-	0	0	0
Група стрептоміцини											
1	Стрептоміцин	-	-	-	-	20	22	22	0	0	0

Слід зазначити, що виділена мікрофлора проявляла різну чутливість до антибіотиків групи фторхінолонів. Зокрема, диски, просочені розчином офлоксацину зумовлювали діаметр зон затримки росту від 27 до 35 мм, а в пробах 8, 9, 10 мікрофлора була резистентна до нього. До іншого препарату цієї групи, левофлоксацину, в пробах 1, 2, 8 та 10 мікрофлора виявилася нечутливою до препарату, в інших зразках коливалася від високої в третій, до середньої в 6-й і 9-й. Нечутливою була мікрофлора до ципрофлоксацину в трьох пробах і в одному випадку – середньою, затримка росту становила 20 мм. Більш виражену чутливість мікрофлори

реєстрували до іншого препарату цієї групи – енрофлоксацину, зумовлюючи діаметр зон затримки росту в 3-х зразках 23 мм, а в зразку 5 – навіть 27 мм. До норфлоксацину в зразках 5, 6, 8 асоціація мікроорганізмів не проявляла чутливості і лише за наявності диплококів та поодиноких коків зумовила діаметр зон затримки росту в межах 26 мм. До препарату тетрациклінової групи, доксіцикліну, асоціація мікроорганізму у зразках 1, 2 та 9 була нечутлива, в інших зразках від середньої – проби 8, 10 до високої – в решті проб. До тетрацикліну чутливість мікрофлори коливалася від нульової в пробах 1, 2 та 9, до середньої – в 3, 4, 8 та 10. Чутливість

мікрофлори до антибіотиків групи цефалоспоринів, зокрема до цефатоксіму, в 4-х пробах діаметр зон затримки росту становив від 17 в 2-й до 25 мм – в 1-й і 3-й, а в 4-й – 29 мм. До цефазоліну мікрофлора проявляла середню чутливість в зразках 1 та 2, високу – в 3-му і відсутня у 8- та 9-й пробах. Високу чутливість мікрофлора за діаметра зон затримки росту в 27 мм проявляла до цефалексіну в пробах 5, 6 та 7, тимчасом в 1–4 та 8–10 – чутливість була відсутня.

Серед групи аміноглікозидів слід виділити амікацин, до якого мікробіота проявляла високу чутливість, тимчасом до канаміцину була нечутливою. До гентаміцину в п'яти випадках мікрофлора мала високу чутливість (проби 3–7), в інших була нечутливою. Затримка росту за стрептоміцину, препарату з групи стрептоміцинів, в 5, 6, 7 зразках була середньою (діаметр зон затримки росту 20–22 мм), а в 8, 9 та 10 – взагалі відсутньою.

Отже, серед препаратів, чутливість до яких визначали, слід відмітити препарати фторхінолонової та тетрациклінової груп, до яких мікробіота була найбільш чутливою. Антибіотикограма стала підґрунтям для включення до складу розробленого нами лікарського засобу протимікробного компонента Офлоксацину у вигляді порошку кристалічного (субстанції).

Клінічна оцінка перебігу загоєння у тварин засвідчила достовірне ($p < 0,001$) скорочення термінів репаративної регенерації шкірно-м'язових ран у дослідній групі, порівняно із контрольною, на 5 ± 1 діб (рис. 4, 5, 6).

Результати морфометричних досліджень компонентів сполучної тканини в процесі загоєння вторинним натягом представлені в таблиці 3. Як видно з даних таблиці, їх розміри зазнали змін у процесі загоєння шкірно-м'язових ран. На 2-гу добу лікування спостерігали утворення фібрил, товщина яких зазнає динамічної зміни в напрямку росту в процесі загоєння у тварин першої дослідної групи (рис. 7). На 5-ту добу лікування після дворазового нанесення Ксерофлюксу товщина фібрил збільшилася (невірогідно) в 1,76 рази (рис. 8).

Подальший процес формування і дозрівання грануляційної тканини на 9-ту добу характеризувався потовщенням фібрил у 2,02 рази порівняно з 5-ю добою та в 3,55 рази – із 2-ю добою. На 14-ту добу спостереження товщина фібрил збільшилася менш виражено, лише на 0,17 мкм. У момент повного загоєння ран товщина фібрил досягла найвищого показника: на 20-ту добу вона зросла в 1,31 рази порівняно з 14-ю добою і перевищила показник 2-ї доби у 4,92 рази, 5-ї доби – у 2,79 рази, 9-ї – в 1,38 рази (рис. 9).



Рис. 4. Епітелізація ранової поверхні в ділянці ший на 14-ту добу лікування. Перша експериментальна група тварин (Сумська ДЮСШ).

За дослідження товщини фібрил грануляційної тканини 2-ї дослідної групи коней зафіксували подібну тенденцію зміни досліджуваного показника. Зокрема, на 2-гу добу лікування невизначена сума перевищувала аналог першої дослідної групи тварин на 0,09 мкм. На 5-ту добу лікування товщина

фібрил невизначено збільшилася в 1,5 рази, але була меншою, ніж у 1-ї дослідної групи на 0,07 мкм. На 14 і 20-ту добу спостереження товщина фібрил збільшилася в 1,05 і 1,28 рази відповідно, а показники були меншими, ніж у першій дослідній групі на 0,11 мкм (рис. 10).



Рис. 5. Епітелізація ранової поверхні в ділянці груднини на 16-ту добу лікування. Друга дослідна група тварин (Сумська ДЮСШ).



Рис. 6. Епітелізація ранової поверхні латеро-плантарної ділянки скакального суглоба на 17-ту добу лікування. Друга дослідна група тварин (1-й Сумський кінний завод, с. Патріотівка).

Таблиця 3 – Лінійні показники компонентів грануляційної тканини в динаміці загоєння гнійних шкірно-м'язових ран у коней

Доба лікування	Перша дослідна група тварин		Друга дослідна група тварин	
	кількість промірів	лінійні розміри (мкм)	кількість промірів	лінійні розміри (мкм)
Діаметр ядер ендотеліальних клітин				
2-га	–	–	–	–
5-га	6	2,62±1,13	10	2,77±0,98
9-га	11	3,25±0,52	18	3,25±0,66
14-га	10	3,25±0,74	23	3,28±0,54
20-га	11	3,49±0,77	17	3,37±0,47
Товщина стінок судин				
2-га	–	–	–	–
5-га	21	3,09±0,83	14	3,12±0,73
9-га	36	4,52±0,89	26	4,19±0,58
14-га	23	4,52±0,92	22	4,41±0,76
20-га	22	5,74±1,12	19	5,63±0,89
Товщина фібрил/волокон*				
2-га	47	0,83±0,27	31	0,92±0,33
5-га	21	1,46±0,36	23	1,39±0,44
9-га	36	2,95±0,56	27	3,08±0,61
14-га	23	3,12±0,57	26	3,22±0,63
20-га	22	4,08±0,69	25	4,19±0,59

Примітка: * – починаючи з 5-ї доби – товщина волокнистих структур сполучної тканини, утворених фібробластами.

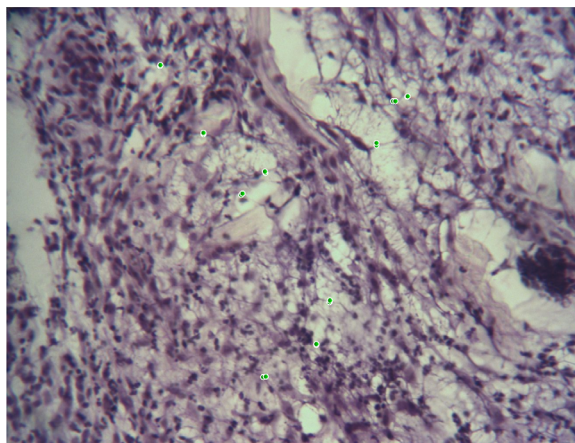


Рис. 7. Товщина фібрил на 2-гу добу лікування у першої дослідної групи тварин. Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

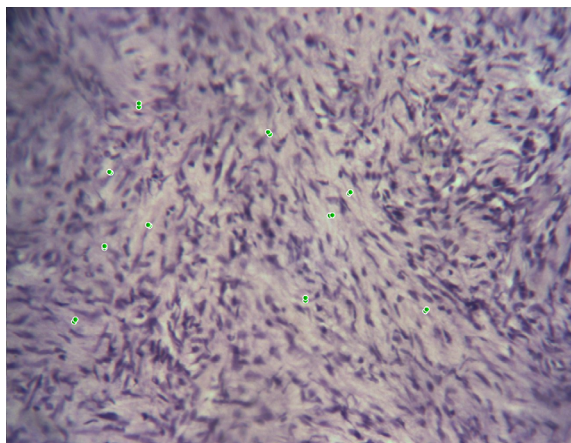


Рис. 8. Товщина фібрил на 5-ту добу лікування у першої дослідної групи тварин. Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

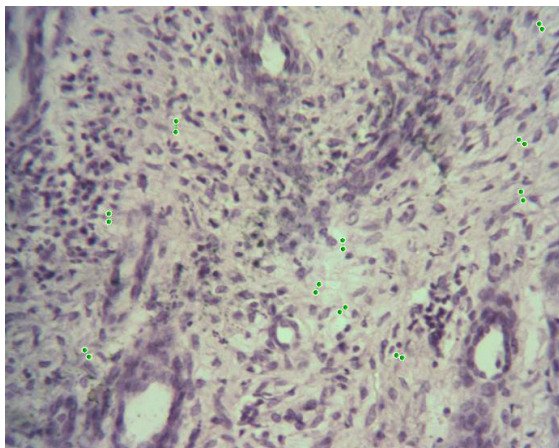


Рис. 9. Товщина волокнистих структур на 20-ту добу лікування у першій дослідній групі тварин. Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

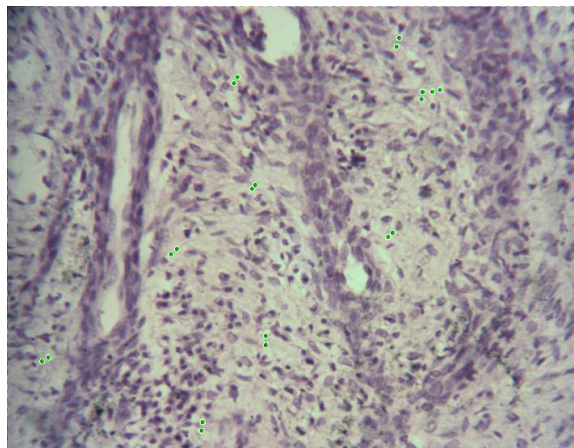


Рис. 10. Товщина волокнистих структур на 20-ту добу лікування у другій дослідній групі тварин. Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

Інші досліджувані компоненти грануляційної тканини (діаметр ядер ендотеліальних клітин і товщина стінок судин) змінювали свої показники за лікування та загоєння ран в обох дослідних групах коней. Із 5-ї доби лікування в грануляційній тканині з'явилися мікросудини, які характеризуються зміною діаметра ядер ендотеліальних клітин. Зокрема, на 9-ту добу спостереження їх діаметр збільшився в 1,24 рази порівняно з попередньою добою. У подальшому, на 14-ту добу лікування діаметр ядер ендотелію залишився на попередньому рівні, а на 20-ту добу його показник збільшився в 1,07 рази. За дослідження діаметра ядер ендотеліальних клітин грануляційної тканини тварин 2-ї дослідної групи зафіксували подібну тенденцію щодо їх показників. На 5-ту добу спостереження діаметр ядер перевищував показник першої групи на 0,15 мкм. На 9-ту добу діаметр ендотеліальних клітин збільшувався в 1,17 рази з аналогічним показником 1-ї дослідної групи тварин. Надалі, на 14-ту добу лікування діаметр ядер ендотеліальних клітин невірогідно збільшився на 0,03 мкм від показника 9-ї доби першої дослідної групи та перевищив діаметр їх ядер у 1,18 рази відносно 5-ї доби. Діаметр ядер мав показник недостовірно вищий на 0,03 мкм у порівнянні з першою експериментальною групою. На 20-ту добу лікування характерно подальше невірогідне збільшення діаметра ядер ендотеліальних клітин у 1,03 рази та зменшення їх величини на 0,12 мкм порівняно з 1-ю дослідною групою.

Оцінка динаміки товщини судинних стінок засвідчила, що на 5-ту добу лікування показник товщини стінок судин у біоптатах грануляційної тканини був невірогідно підвищений до 9-ї доби в 1,38 рази в першій дослідній групі (рис. 11, 12). На 14-ту добу спостереження їх товщина зростає менш виражено, лише на 0,27 мкм, а на 20-ту добу – в 1,27 рази (рис. 13). Слід зазначити, що збільшення товщини стінок судин було невірогідним у процесі повного загоєння ран за лікування тварин.

За дослідження товщини стінок судин грануляційної тканини 2-ї дослідної групи зареєстровано подібну тенденцію їх величини, яка несумісна між собою впродовж усього періоду спостереження. Зокрема, на 9-ту добу лікування товщина стінок судин невизначено збільшилася в 1,34 рази. На 14-ту добу спостереження їх товщина невизначено зростає порівняно з 9-ю добою в 1,05 рази, а з 5-ї доби – в 1,75 рази. На 20-ту добу лікування відбулося подальше збільшення товщини фібрил у 1,28 рази, що незначно відрізняється від показника 9- та 5-ї доби (рис. 14).

Отже, утворення артеріоловенулярного містка в грануляційній тканині супроводжувалося динамічним збільшенням діаметра ядер ендотеліальних клітин і товщини стінок судин. Із 5-ї доби спостереження починається процес утворення молоді грануляційної тканини, що характеризується наявністю значної кількості мікросудин і безладним розташуванням волокнистих структур сполучної тканини, утворених фібробластами.

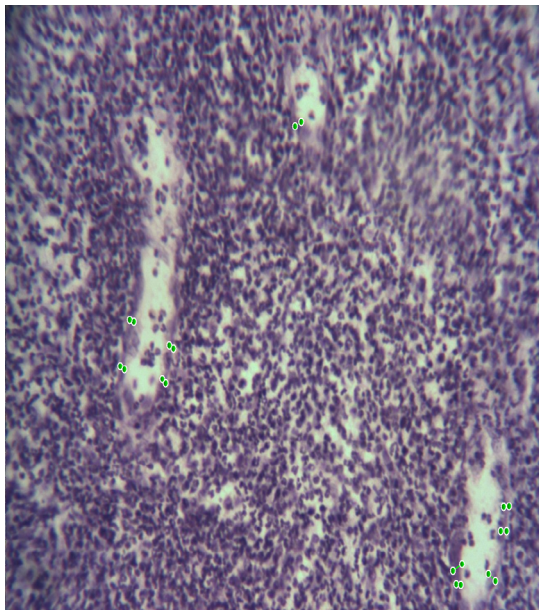


Рис. 11. Товщина стінок судин на 5-ту добу лікування у першій дослідній групі тварин.
Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

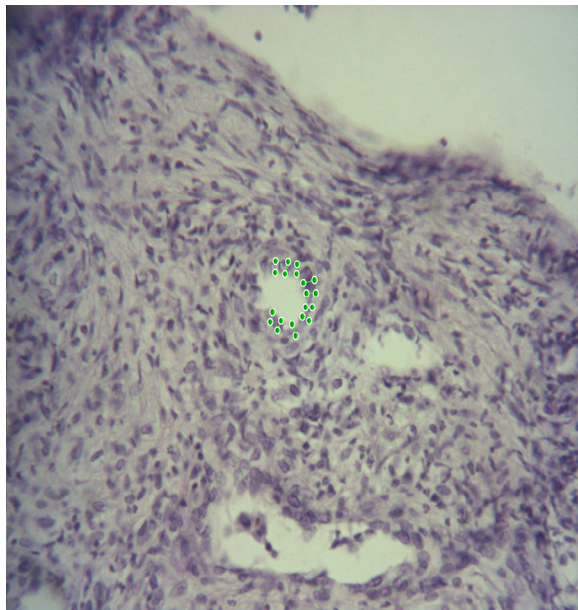


Рис. 12. Товщина стінок судин на 14-ту добу лікування у першій дослідній групі тварин.
Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

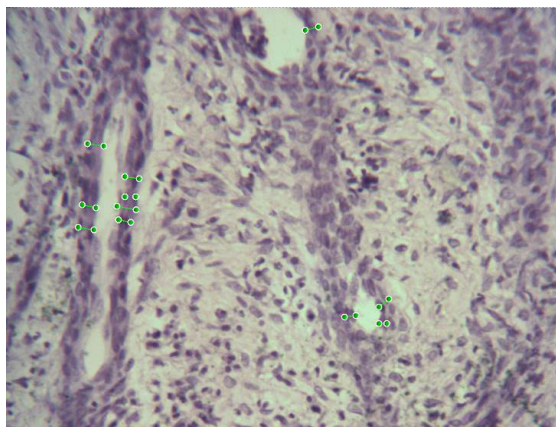


Рис. 13. Товщина стінок судин на 20-ту добу лікування у першій дослідній групі тварин.
Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

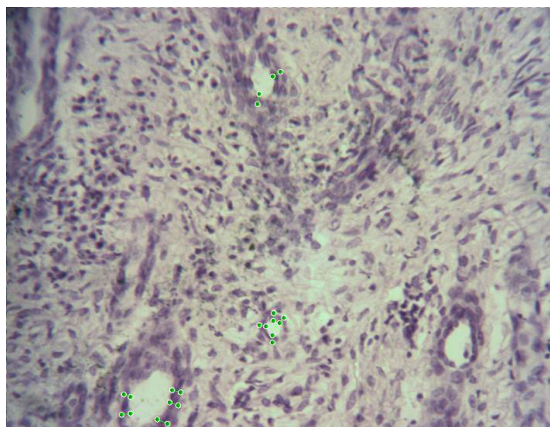


Рис. 14. Товщина стінок судин на 20-ту добу лікування у другій дослідній групі тварин.
Фарбування гематоксилін+еозин. 36×400.

Це процес організації волокон, які спрямовані паралельно одне одному відповідно до поверхні шкіри (табл. 4). Слід зазначити, що порядок розташування волокон відрізняється від інтактних ділянок, що свідчить про формування рубцевої тканини. Із 5- до 20-ї доби спостереження відбувається зміна кількості судин у новоутвореному тканинному регенераті. Зокрема, на 9-ту добу лікування кількість судин у полі зору збільшується в 1,75 рази ($p < 0,01$). У подальшому (14-та доба) їх кіль-

кість, ймовірно, зменшиться ($p < 0,001$) лише до 48 % від попереднього показника. На 20-ту добу лікування спостерігалось подальше вірогідне зменшення ($p < 0,05$) кількості судин грануляційної тканини, причому їх кількість була найнижчою за весь період спостереження.

Такі показники кількості судин свідчать про формування молодої грануляційної тканини до 9-ї доби з наступним її перетворенням у зрілу сполучну тканину до закінчення дослідного періоду.

Таблиця 4 – Показники судинного русла та кількості клітин грануляційної тканини в динаміці загоєння шкірно-м'язових гнійних ран у коней (1 дослідна група тварин, n=11)

Показник	5-та доба	9-та доба	14-та доба	20-та доба
Кількість судин в полі зору	7,3±1,2	12,8±0,9*	6,2±1,1****	3,5±0,5***
Середній діаметр судин, мкм	11,7±1,7	12,9±0,7 недостовірно	17,5±1,3**	21,3±2,1 недостовірно
Площа судин у полі зору, мкм ²	784,3±56,5	1672,44±89,4****	1490,48±121,6 недостовірно	1246,49±96,7 недостовірно
Щільність клітин, 100 мкм ²	86,8±1,7	72,5±2,7*	56,4±1,2****	47,2±1,6*

Примітка: *p<0,01; ** p<0,02; *** p<0,05; **** p<0,001, відносно 5-ї доби лікування.

Результати аналізу показують, що середній діаметр кровоносних судин під час лікування мав циклічні зміни (табл. 5). Зокрема, на 9-ту добу лікування середній діаметр судинної зони збільшився в 1,1 раза порівняно з попередньою добою, на 14-ту добу показник достовірно зріс у 1,36 раза (p<0,02). 20-та доба характеризувалася подальшим незначним збільшенням середнього діаметра судин у 1,22 раза. Слід зазначити, що середній діаметр судини був достовірно вищим, ніж на 5- та 9-ту добу лікування. Збільшення середнього діаметра на тлі зменшення кількості судин свідчить про утворення артеріол і артерій у зрілій сполучній тканині, на відміну від ювенільних капілярів у новоутвореній грануляційній тканині. Це підтверджується показниками судин в полі зору.

Зокрема, на 9-ту добу спостереження площа судин вірогідно збільшується у 2,13 раза (p<0,001). Згодом площа судин незначно зменшується на 14-ту добу на 10,9 %, а на 20-у добу – на 16,4 % порівняно з попередньою добою. Слід зазначити, що площа судин у полі зору була значно більшою, ніж на 5-ту добу лікування.

Товщина стінки судини також збільшується з 5 до 20 доби спостереження.

Щодо дослідження клітинної щільності, то у полі зору спостерігалось поступове зменшення клітин. Це пов'язано зі зниженням інтенсивності запалення і зменшенням запальної інфільтрації, формуванням зрілої сполучної тканини з переважанням фіброзного компонента. Ми пояснюємо це зниженням інтенсивності запалення та зменшенням запальної інфільтрації, формуванням зрілої сполучної тканини з переважанням фіброзного компонента.

Зафіксовано певні відмінності параметрів судинного русла та кількості клітин грануляційної тканини під час загоєння шкірно-м'язових ран у тварин другої дослідної групи.

У 2-й дослідній групі за можливого збільшення кількості судин у полі зору в 1,87 рази (p<0,01) їх показник на 9-ту добу перевищував аналогічний показник першої групи тварин на 0,7 %. У подальшому в першій дослідній групі кількість судин у полі зору до 14-ї доби лікування характеризувалась зменшенням на 51,6 % (p<0,001).

Таблиця 5 – Показники судинного русла та кількості клітин грануляційної тканини в динаміці загоєння шкірно-м'язових гнійних ран у коней (2 дослідна група тварин, n=6)

Показник	5-та доба	9-та доба	14-та доба	20-та доба
Кількість судин у полі зору	7,22±0,99	13,5±1,2*	8,67±1,34****	5,06±0,48****
Середній діаметр судин, мкм	11,3±1,23	11,96±0,67 недостовірно	18,1±1,13*	21,5±1,21 недостовірно
Площа судин в полі зору, мкм ²	791,3±48,4	1763,11±54,6****	1565,16±69,7 недостовірно	1321,12±49,4**
Щільність клітин на 100 мкм ²	86,4±1,48	67,1±2,24****	54,8±1,33*	45,12±1,22****

Примітка: * p<0,01; ** p<0,02; *** p<0,05; **** p<0,001, порівняно із показниками 5-ї доби лікування.

Уповільнення процесу утворення грануляційної тканини у 2-й дослідній групі, порівняно з 1-ю, характеризувалося більшою кількістю судин у полі зору з вірогідним зменшенням порівняно з попередньою добою на 41,7 % ($p < 0,01$).

За визначення середнього діаметра судин грануляційної тканини у тварин другої дослідної групи достовірної різниці в показниках з першою не спостерігали. Зокрема, їх величина з 5 до 9-ї доби зросла незначно в 1,05 рази; із 9 до 14-ї – середній діаметр судин достовірно збільшився в 1,51 рази ($p < 0,01$), а з 14 до 20-ї – незначно в 1,9 рази.

Через уповільнення процесу загоєння рани у тварин 2-ї дослідної групи площа судин у полі зору залишалася більшою порівняно з першою. За потенційного збільшення площі судин у 2,23 рази ($p < 0,001$) порівняно з 5-ю добою їх діаметр був значно більшим, на 90,67 мкм² на 9-ту добу лікування ніж у першій групі. Зменшення площі судин грануляційної тканини в полі зору на 11,3 % на 14-ту добу лікування перевищувало показник на 74,68 мкм², порівняно з першою дослідною групою тварин. 20-та доба лікування супроводжувалася достовірним зменшенням площі судин на 15,6 % ($p < 0,02$) порівняно з 14-ю добою і невизначено більше на 74,68 мкм², ніж у першій дослідній групі.

За дослідження щільності судин на площі 100 мкм виявили, що в процесі лікування цей показник зменшувався. Зокрема, на 9-ту добу лікування їх щільність достовірно зменшилася на 22,4 % ($p < 0,02$), порівняно з 5-ю добою. На 14-ту добу спостереження зниження клітинної щільності було більш достовірним і становило 77,8 % ($p < 0,001$) від попереднього показника. На 20-ту добу лікування відбулося подальше зниження їх щільності на 16,4 % ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що у тварин другої дослідної групи щільність клітин грануляційної тканини була незначно меншою за 100 мкм² порівняно з першою. У процесі загоєння третім натягом реєстрували достовірне зниження клітинної щільності ($p < 0,001$) з 5 до 20-ї доби у тварин другої дослідної групи з меншою невизначеною сумою першої групи.

Обговорення. Лікування ран у коней є досить актуальною проблемою для ветеринарної медицини. Незважаючи на значне поширення ран у коней, більшість запропонованих протоколів лікування не мають патогенетичного обґрунтування та кореляції із стадіями загоєння. Рани у коней, залежно від господарського їх використання, можуть локалізуватися в різних ділянках тіла тварин (частіше – дистальні

відділи кінцівок), що обумовлює певні особливості у розробці протоколу лікування [18].

Загоєння ран є життєво важливим процесом для здоров'я тварин, однак може бути пов'язане з певними ускладненнями. У коней шкірні рани трапляються досить часто і здебільшого потребують дорогого й тривалого лікування, оскільки багато з них не піддаються первинному закриттю через масивну втрату тканин, надмірний натяг шкіри, екстремальне забруднення або втрачений час, що минув після травми [19].

Рани у коней також мають тенденцію до інфікування через різні чинники навколишнього середовища, такі як забруднення фекаліями, бруд і залишки рослин, а також сторонні тіла. Через ризик інфікування основною метою обробки рани є зменшення кількості бактерій на тканинах, що загоюються, і для досягнення цього загальними методами лікування рани є промивання, обробка рани та використання захисної пов'язки [8]. За даними деяких авторів, лікування ран у коней може бути ускладненим через широкі варіації у типі, локалізації та тяжкості різних ран, а також через відсутність об'єктивних доказів ефективності методів лікування [20].

Загоєння ран вторинним натягом у коней часто пов'язане з видоспецифічними проблемами, такими як надмірна грануляційна тканина і подальше уповільнення епітелізації та скорочення, особливо коли рани розташовані в дистальному відділі кінцівок [21].

Патофізіологія утворення патологічних грануляцій у коней вивчена недостатньо, однак було описано кілька сприяючих чинників, таких як анатомія, зони інтенсивного руху, недостатній доступ кисню, хронічне забруднення, концентрація факторів росту, переважанням деградації колагену над його синтезом і хронічне запалення [22–24].

За даними інших авторів, перев'язування ран кінцівок у коней призводить до утворення патологічної грануляційної тканини, яка уповільнює загоєння через тривале запалення, аномальну васкуляризацію та сповільнену епітелізацію, така тканина не спостерігається, якщо рани не забруднені або коли рани знаходяться на тулубі [25].

За дослідженням біоптатів грануляційної тканини в процесі лікування поранених коней встановлено, що за ексудації у першу фазу ранового процесу переважає набряк. Тимчасом у фазу проліферації значний відсоток становлять елементи сполучної тканини, набряк не виявляли, що є характерним для загоювання ран вторинним натягом [26].

Водночас, за лікування поранених коней рееструють динамічні зміни у формуванні грануляційної тканини. В першу фазу ранового процесу переважали дегенеративно-дистрофічні зміни із проліферацією клітин як пошкоджених тканин, так і мігруючих з розширених судин. Надалі у міру затухання запальної реакції починають переважати регенеративні процеси, з'являються сполучнотканинні компоненти (фіброласти та колагенові волокна). Загоювання ранового дефекту супроводжується формуванням рубцевої тканини [27].

У подальшому проведеними гістологічними дослідженнями біоптатів грануляційної тканини не було встановлено відмінностей у перебігу загоєння гнійних ран залежно від їх локалізації, хоча за даними деяких авторів є високий ризик формування гіпертрофованої грануляційної тканини за ушкодження в ділянці кінцівок, що подовжувало тривалість лікування [28].

Встановлено, що процес загоєння гнійних шкірно-м'язових ран починався з росту фіброblastів та утворення попереднього позаклітинного матриксу грануляційної тканини периферичних ділянок на 2-гу добу після травми. Кінцевий період утворення сполучної тканини настає до 20-ї доби в першій групі та до 24–26-ї доби у 2-й дослідній групі тварин зі зменшенням кількості капілярів і клітинного компонента на тлі росту діаметра судини. Клінічна значимість визначених термінів формування грануляційної тканини пов'язана із тим, що поширеним ускладненням загоєння ран вторинним натягом на кінцівках коней є утворення надмірного об'єму грануляційної тканини. Серед значної кількості сприяючих чинників, хронічне запалення є головним і часто залишається нерозпізнаним через слабкий клінічний прояв його ознак [29, 30].

Контроль за перебігом ранового процесу через дослідження змін компонентів грануляційної тканини має важливе значення в управлінні процесами гранулювання, епітелізації та рубцювання, що узгоджується із даними інших дослідників [31–33].

Наразі відсутня можливість проведення об'єктивної оцінки представлених нами даних щодо величини лінійних розмірів компонентів грануляційної тканини за гнійних ран у коней. Опублікована іншими дослідниками інформація щодо морфологічних особливостей перебігу процесів репаративної регенерації за гнійних ран у коней стосується механізмів загоєння ран, а не промірів структурних складових грануляційної тканини [34, 35]. Зокрема основну увагу приділено вивченню особли-

востей кровопостачання новоутвореної грануляційної тканини: формуванню судинної сітки, стану мікросудин (вимірювання діаметрів просвіту мікросудин і площі поверхні ендотеліальних клітин, співвідношення ендотеліальних клітин до перицитів) [36, 37].

Нашими дослідженнями встановлено, що в процесі загоєння шкірно-м'язових ран у коней рееструють динамічні зміни у структурі грануляційної тканини. Розуміння структурної та морфологічної організації грануляційної тканини у коней за випадкових ран за гістологічного дослідження зразків в процесі лікування поранених коней в різні терміни відбору біоптатів важливе для контролю перебігу регенеративної регенерації з метою його оптимізації [38, 39].

Висновки. Процес загоєння гнійних шкірно-м'язових ран починався з утворення первинних структурних компонентів грануляційної тканини периферичних ділянок на 2-гу добу після травми. Запропоноване нами застосування експериментального засобу Ксерофлоркс у першу фазу ранового процесу скорочує термін лікування тварин на 4–6 діб порівняно із застосуванням мазі Левомеколь: стадія дозрівання та утворення сполучної тканини завершується до 20-ї доби, порівняно із 24–26-ю добою за використання Левомеколу, на фоні більш динамічного зменшення кількості капілярів і клітинного компонента та росту діаметра судин. Прискорення перебігу першої фази ранового процесу за гнійних ран у коней за використання Ксерофлорксу, порівняно із Левомеколем, відбувається на тлі відсутності безпосереднього впливу на розміри структурних компонентів грануляційної тканини.

Відомості про дотримання біоетичних норм. Процедури, що передбачають експерименти на тваринах, проводили із дотриманням біоетичних норм відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), згідно з основними принципами «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986), декларації «Про гуманне ставлення до тварин» (Гельсінкі, 2000) і резолюції Національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Відомості про конфлікт інтересів. Автори статті (Стоцький О.Г., Білий Д.Д., Стоцький А.О.) заявляють про відсутність потенційного конфлікту інтересів у представлений роботі щодо результатів дослідження, їх внеску та авторства.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fighting off wound pathogens in horses with honeybee lactic acid bacteria / T.C. Olofsson et al. *Current Microbiology*. 2016. Vol. 73. P. 463–473. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-016-1080-2>
2. Ludwig E.K., van Harreveld P.D. Equine wounds over synovial structures. *Veterinary Clinics: Equine Practice*. 2018. Vol. 34. No 3. P. 575–590. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749073918300439?via%3Dihub>
3. McIver V.C. Studies on the effect of various topical agents on second intention wound healing of the equine distal limb (Doctoral dissertation). 2020. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/404687842.pdf>
4. Harman R.M., Theoret C.L., Van de Walle G.R. The horse as a model for the study of cutaneous wound healing. *Advances in Wound Care*. 2021. Vol. 10. No 7. P. 381–399. DOI:10.1089/wound.2018.0883
5. Wilmlink J.M. Differences in wound healing between horses and ponies. *Equine wound management*. 2016. P. 14–29. DOI:10.1002/9781118999219.ch2
6. Alhadj M., Goyal A. Physiology, granulation tissue. In *Stat Pearls*. Stat Pearls Publishing. 2021. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk554402#free-full-text>
7. Does antibiotic use accelerate or retard cutaneous repair? A systematic review in animal models / L.S. Altoé et al. *PloS one*. 2019. Vol. 14. No 10. DOI:10.1371/journal.pone.0223511
8. Orsini J.A. Update on Managing Serious Wound Infections in Horses: Wounds Involving Soft Tissues. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2017. Vol. 55. P. 18–26. DOI:10.1016/j.jevs.2017.01.012
9. Wilmlink J.M., van Hertzen J., van Weeren P.R., Barneveld A. Retrospective study of primary intention healing and sequestrum formation in horses compared to ponies under clinical circumstances. *Equine veterinary journal*. 2002. Vol. 34. No 3. P. 270–273. DOI:10.2746/042516402776186047
10. Kamoun E.A., Kenawy E.R.S., Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of advanced research*. 2017. Vol. 8. No 3. P. 217–233. DOI:10.1016/j.jare.2017.01.005
11. Batool M., Khurshid S., Qureshi Z., Daoush W.M. Adsorption, antimicrobial and wound healing activities of biosynthesised zinc oxide nanoparticles. *Chemical Papers*. 2021. Vol. 75. No 3. P. 893–907. DOI:10.1007/s11696-020-01343-7
12. Стоцький О.Г. Зміни температури поверхні ранового ложа в процесі загоєння гнійних шкірних язв у коней. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2017. № 1. С. 31–35.
13. Ruzickova P., Trencart P., Laverty S. Spontaneous hoof capsule loss following lacerations of the equine distal limb. *Equine Veterinary Education*. 2017. Vol. 29. No 9. P. 472–477. DOI:10.1111/eve.12597
14. Karagianni A.E., Lisowski Z.M., Hume D.A., Scott Pirie R. The equine mononuclear phagocyte system: The relevance of the horse as a model for understanding human innate immunity. *Equine veterinary journal*. 2021. Vol. 53. No 2. P. 231–249. DOI:10.1111/evj.13341
15. Lux C.N. Wound healing in animals: a review of physiology and clinical evaluation. *Veterinary dermatology*. 2022. Vol. 33. No 1. P. 91–127. DOI:10.1111/vde.13032
16. Fingerhut L., Dolz G., de Buhr N. What is the evolutionary fingerprint in neutrophil granulocytes?. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21. No 12. 4523 p. DOI:10.3390/ijms21124523
17. An equine wound model to study effects of bacterial aggregates on wound healing / E. Jørgensen et al. *Advances in wound care*. 2019. Vol. 8. No 10. P. 487–498. DOI:10.1089/wound.2018.0901
18. Ribeiro G., Carvalho L., Borges J., Prazeres J. The Best Protocol to Treat Equine Skin Wounds by Second Intention Healing: A Scoping Review of the Literature. *Animals: an open access journal from MDPI*. 2024. Vol. 14. No 10. 1500 p. DOI:10.3390/ani14101500
19. Du Cheyne C., Martens A., De Spiegelaere W. High numbers of cd163-positive macrophages in the fibrotic region of exuberant granulation tissue in horses. *Animals*. 2021. Vol. 11. No 9. 2728 p. DOI:10.3390/ani11092728
20. BEVA primary care clinical guidelines: Wound management in the horse / S.L. Freeman et al. *Equine veterinary journal*. 2021. Vol. 53. No 1. P. 18–29. DOI:10.1111/evj.13289.
21. Theoret C.L., Barber S.M., Moyana T.N., Gordon J. R. Expression of transforming growth factor β 1, β 3, and basic fibroblast growth factor in full-thickness skin wounds of equine limbs and thorax. *Veterinary Surgery*. 2001. Vol. 30. No 3. P. 269–277. DOI:10.1053/jvet.2001.23341.
22. Growth characteristics of fibroblasts isolated from the trunk and distal aspect of the limb of horses and ponies / C.B. Miller et al. *Veterinary Surgery*. 2000. Vol. 29. No 1. P. 1–7. DOI:10.1111/j.1532-950x.2000.00001.x.
23. Differences in wound contraction between horses and ponies: the in vitro contraction capacity of fibroblasts / J.M. Wilmlink et al. *Equine veterinary journal*. 2001. Vol. 33. No 5. P. 499–505. DOI:10.2746/042516401776254817
24. Comparative study on microvascular occlusion and apoptosis in body and limb wounds in the horse / É. Lepault et al. *Wound repair and regeneration*. 2005. Vol. 13. No 5. P. 520–529. DOI:10.1111/j.1067-1927.2005.00073.x.
25. Treatment of limb wounds of horses with orf virus IL-10 and VEGF-E accelerates resolution of exuberant granulation tissue, but does not prevent its development / L.M. Wise et al. *PloS one*. 2018. Vol. 13. No 5. DOI:10.1371/journal.pone.0197223
26. Стоцький О. Г. Мікробний пейзаж гнійних ран у коней залежно від їх анатомо-топографічної локалізації. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Ветеринарна медицина*. 2012. Vol. 1. P. 137–140. URL: http://visnyk.snau.edu.ua/sample/files/snau_2012_1_vet_30/JRN/40.pdf

27. Стоцький О.Г., Погорелов М.В. Структурна та морфологічна організація грануляційної тканини у коней за випадкових ран. Науковий вісник Білоцерківського НАУ. 2010. Т. 4. Вип. 76. С. 146–151.

28. Kayode O.A. Epidemiological study on wound distribution pattern in horses presented at two veterinary clinics in south west, Nigeria between 2007–2010. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*. 2017. Vol. 5. No 4. DOI:10.15406/jd-var.2017.05.00148

29. Theoret C., Wilmink J.M. Exuberant granulation tissue. *Equine wound management*. 2016. P. 369–384. DOI:10.1002/9781118999219.ch15

30. Common superficial and deep cutaneous bacterial infections in domestic animals: A review / M. Faccin et al. *Veterinary pathology*. 2023. Vol. 60. No 6. P. 796–811. DOI:10.1177/03009858231176558

31. Wilmink J.M., Archer D.C. Complications of excessive granulation tissue. *Complications in Equine Surgery*. 2021. P. 204–211. DOI:10.1002/9781119190332.ch19

32. Dahlgren L.A. Regenerative medicine therapies for equine wound management. *Veterinary Clinics: Equine Practice*. 2018. Vol. 34. No 3. P. 605–620. DOI:10.1016/j.cveq.2018.07.009

33. Cardona-Álvarez J., Vargas-Vilória M., Patarroyo-Salcedo J. Pythiosis cutaneous in horses treated with triamcinolone acetonide. *Histological and histochemical description*. *Revista MVZ Córdoba*. 2017. Part 2. Vol. 22. No 1. P. 5638–5652. DOI:10.21897/rmvz.924

34. Berry D.B., Sullins K.E. Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 2003. Vol. 64. No 1. P. 88–92. DOI:10.2460/ajvr.2003.64.88

35. Regional disturbances in blood flow and metabolism in equine limb wound healing with formation of exuberant granulation tissue / M.A. Sørensen et al. *Wound Repair and Regeneration*. 2014. Vol. 22. No 5. P. 647–653. DOI:10.1111/wrr.12207

36. Comparative study on microvascular occlusion and apoptosis in body and limb wounds in the horse / É. Lepault et al. *Wound repair and regeneration*. 2005. Vol. 13. No 5. P. 520–529. DOI:10.1111/j.1067-1927.2005.00073.x

37. Dubuc V., Lepault É., Theoret C.L. Endothelial cell hypertrophy is associated with microvascular occlusion in horse wounds. *Canadian journal of veterinary research*. 2006. Vol. 70. No 3. 206 p. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1477938/>

38. Effect of gallium maltolate on a model of chronic, infected equine distal limb wounds / S.P. Lawless et al. *PloS one*. 2020. Vol. 15. No 6. DOI:10.1371/journal.pone.0235006

39. Dart A.J., Sole-Guitart A., Stashak T.S., Theoret C. Management practices that influence wound infection and healing. *Equine wound management*. 2016. P. 47–74. DOI:10.1002/9781118999219.ch4

REFERENCES

1. Olofsson, T.C., Butler, E., Lindholm, C., Nilsson, B., Michanek, P., Vásquez, A. (2016). Fighting off wound pathogens in horses with honeybee lactic acid bacteria. *Current Microbiology*, Vol. 73, pp. 463–473. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-016-1080-2>

2. Ludwig, E.K., van Harreveld, P.D. (2018). Equine wounds over synovial structures. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, Vol. 34, no. 3, pp. 575–590. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749073918300439?via%3Dihub>

3. McIver, V.C. (2020). Studies on the effect of various topical agents on second intention wound healing of the equine distal limb (Doctoral dissertation). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/404687842.pdf>

4. Harman, R.M., Theoret, C.L., Van de Walle, G.R. (2021). The horse as a model for the study of cutaneous wound healing. *Advances in Wound Care*, Vol. 10, no. 7, pp. 381–399. DOI:10.1089/wound.2018.0883

5. Wilmink, J.M. (2016). Differences in wound healing between horses and ponies. *Equine wound management*, pp. 14–29. DOI:10.1002/9781118999219.ch2

6. Alhadj, M., Goyal, A. (2021). Physiology, granulation tissue. In *Stat Pearls*. Stat Pearls Publishing. Available at: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk554402#free-full-text>

7. Altoé, L.S., Alves, R.S., Sarandy, M.M., Moraes-Santos, M., Novaes, R.D., Gonçalves, R.V. (2019). Does antibiotic use accelerate or retard cutaneous repair? A systematic review in animal models. *PloS one*, Vol. 14, no. 10. DOI:10.1371/journal.pone.0223511

8. Orsini, J.A. (2017). Update on Managing Serious Wound Infections in Horses: Wounds Involving Soft Tissues. *Journal of Equine Veterinary Science*, Vol. 55, pp. 18–26. DOI:10.1016/j.jevs.2017.01.012

9. Wilmink, J.M., van Herten, J., van Weeren, P.R., Barneveld, A. (2002). Retrospective study of primary intention healing and sequestrum formation in horses compared to ponies under clinical circumstances. *Equine veterinary journal*, Vol. 34, no. 3, pp. 270–273. DOI:10.2746/042516402776186047

10. Kamoun, E.A., Kenawy, E.R.S., Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of advanced research*, Vol. 8, no. 3, pp. 217–233. DOI:10.1016/j.jare.2017.01.005

11. Batool, M., Khurshid, S., Qureshi, Z., Daoush, W.M. (2021). Adsorption, antimicrobial and wound healing activities of biosynthesised zinc oxide nanoparticles. *Chemical Papers*, Vol. 75, no. 3, pp. 893–907. DOI:10.1007/s11696-020-01343-7

12. Stotskyi, O.H. (2017). Zminy temperatury poverkhni ranovoho lozha v protsesi zahoiennia hniinykh shkirno-miazovykh ran u konei [Changes in wound bed surface temperature during the healing process of purulent cutaneous-muscular wounds in horses]. *Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny*

[Scientific Bulletin of Veterinary Medicine]. Vol. 1, pp. 31–35. (In Ukrainian).

13. Ruzickova, P., Trencart, P., Laverty, S. (2017). Spontaneous hoof capsule loss following lacerations of the equine distal limb. *Equine Veterinary Education*, Vol. 29, no. 9, pp. 472–477. DOI:10.1111/eve.12597

14. Karagianni, A.E., Lisowski, Z.M., Hume, D.A., Scott Pirie, R. (2021). The equine mononuclear phagocyte system: The relevance of the horse as a model for understanding human innate immunity. *Equine veterinary journal*, Vol. 53, no. 2, pp. 231–249. DOI:10.1111/evj.13341

15. Lux, C.N. (2022). Wound healing in animals: a review of physiology and clinical evaluation. *Veterinary dermatology*, Vol. 33, no. 1, pp. 91–127. DOI:10.1111/vde.13032

16. Fingerhut, L., Dolz, G., de Buhr, N. (2020). What is the evolutionary fingerprint in neutrophil granulocytes?. *International journal of molecular sciences*, Vol. 21, no. 12, 4523 p. DOI:10.3390/ijms21124523

17. Jørgensen, E., Bay, L., Skovgaard, L.T., Bjarnsholt, T., Jacobsen, S. (2019). An equine wound model to study effects of bacterial aggregates on wound healing. *Advances in wound care*, Vol. 8, no. 10, pp. 487–498. DOI:10.1089/wound.2018.0901

18. Ribeiro, G., Carvalho, L., Borges, J., Prazeres, J. (2024). The Best Protocol to Treat Equine Skin Wounds by Second Intention Healing: A Scoping Review of the Literature. *Animals: an open access journal from MDPI*, Vol. 14, no. 10, 1500 p. DOI:10.3390/ani14101500

19. Du Cheyne, C., Martens, A., De Spiege-laere, W. (2021). High numbers of cd163-positive macrophages in the fibrotic region of exuberant granulation tissue in horses. *Animals*, Vol. 11, no. 9, 2728 p. DOI:10.3390/ani11092728

20. Freeman, S.L., Ashton, N.M., Elce, Y.A., Hammond, A., Hollis, A.R., Quinn, G. (2021). BEVA primary care clinical guidelines: Wound management in the horse. *Equine veterinary journal*, Vol. 53, no. 1, pp. 18–29. DOI:10.1111/evj.13289.

21. Theoret, C.L., Barber, S.M., Moyana, T.N., Gordon, J.R. (2001). Expression of transforming growth factor β 1, β 3, and basic fibroblast growth factor in full-thickness skin wounds of equine limbs and thorax. *Veterinary Surgery*, Vol. 30, no. 3, pp. 269–277. DOI:10.1053/jvet.2001.23341.

22. Miller, C.B., Wilson, D.A., Keegan, K.G., Kreeger, J.M., Adelstein, E.H., Ganjam, V.K. (2000). Growth characteristics of fibroblasts isolated from the trunk and distal aspect of the limb of horses and ponies. *Veterinary Surgery*, Vol. 29, no. 1, pp.1–7. DOI:10.1111/j.1532-950x.2000.00001.x.

23. Wilmink, J.M., Nederbragt, H., Van Weeren, P.R., Stolk, P.W.T., Barneveld, A. (2001). Differences in wound contraction between horses and ponies: the in vitro contraction capacity of fibroblasts. *Equine veterinary journal*, Vol. 33, no. 5, pp. 499–505. DOI:10.2746/042516401776254817

24. Lepault, É., Céleste, C., Doré, M., Martineau, D., Theoret, C. L. (2005). Comparative study

on microvascular occlusion and apoptosis in body and limb wounds in the horse. *Wound repair and regeneration*, Vol. 13, no. 5, pp. 520–529. DOI:10.1111/j.1067-1927.2005.00073.x.

25. Wise, L.M., Bodaan, C.J., Stuart, G.S., Real, N.C., Lateef, Z., Mercer, A.A., Riley, C.B., Theoret, C.L. (2018). Treatment of limb wounds of horses with orf virus IL-10 and VEGF-E accelerates resolution of exuberant granulation tissue, but does not prevent its development. *PloS one*, Vol. 13, no. 5. DOI:10.1371/journal.pone.0197223

26. Stotskyi, O.H. (2012). Mikrobnyi peizazh hniinykh ran u konei zalezno vid yikh anatomo-topografichnoi lokalizatsii [Microbial landscape of purulent wounds in horses depending on their anatomical and topographic localization]. *Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarynoho universytetu. Seriya: Vetrynarna medytsyna* [Bulletin of Sumy National Agrarian University. Series: Veterinary Medicine], Vol. 1, pp. 137–140. Available at: http://visnyk.snau.edu.ua/sample/files/snau_2012_1_vet_30/JRN/40.pdf

27. Stotskyi, O.H., Pohorielov, M.V. (2010). Strukturna ta morfolohichna orhanizatsiia hranuliat-siinoi tkanyiny u konei za vypadkovykh ran [Structural and morphological organization of granulation tissue in horses with accidental wounds]. *Naukovyi visnyk Bilotserkivskoho NAU* [Scientific Bulletin of the Bila Tserkva National Academy of Sciences], Vol. 4, no. 76, pp. 146–151.

28. Kayode, O.A. (2017). Epidemiological study on wound distribution pattern in horses presented at two veterinary clinics in south west, Nigeria between 2007–2010. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, Vol. 5, no. 4. DOI:10.15406/jd-var.2017.05.00148

29. Theoret, C., Wilmink, J.M. (2016). Exuberant granulation tissue. *Equine wound management*. pp. 369–384. DOI:10.1002/9781118999219.ch15

30. Faccin, M., Wiener, D.J., Rech, R.R., Santoro, D., Rodrigues Hoffmann, A. (2023). Common superficial and deep cutaneous bacterial infections in domestic animals: A review. *Veterinary pathology*. Vol. 60, no. 6, pp. 796–811. DOI:10.1177/03009858231176558

31. Wilmink, J.M., Archer, D.C. (2021). Complications of excessive granulation tissue. *Complications in Equine Surgery*. pp. 204–211. DOI:10.1002/9781119190332.ch19

32. Dahlgren, L.A. (2018). Regenerative medicine therapies for equine wound management. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, Vol. 34, no. 3, pp. 605–620. DOI:10.1016/j.cveq.2018.07.009

33. Cardona-Álvarez, J., Vargas-Vilória, M., Patarroyo-Salcedo, J. (2017). Pythiosis cutaneous in horses treated with triamcinolone acetonide. Part 2. Histological and histochemical description. *Revista MVZ Córdoba*, Vol. 22, no. 1, pp. 5638–5652. DOI:10.21897/rmvz.924

34. Berry, D.B., Sullins, K.E. (2004). Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses.

American Journal of Veterinary Research, Vol. 64, no. 1, pp. 88–92. DOI:10.2460/ajvr.2003.64.88

35. Sørensen, M.A., Petersen, L.J., Bundgaard, L., Toft, N., Jacobsen, S. (2014). Regional disturbances in blood flow and metabolism in equine limb wound healing with formation of exuberant granulation tissue. *Wound Repair and Regeneration*, Vol. 22, no. 5, pp. 647–653. DOI:10.1111/wrr.12207

36. Lepault, É., Céleste, C., Doré, M., Martineau, D., Theoret, C.L. (2005). Comparative study on microvascular occlusion and apoptosis in body and limb wounds in the horse. *Wound repair and regeneration*, Vol. 13, no. 5, pp. 520–529. DOI:10.1111/j.1067-1927.2005.00073.x

37. Dubuc, V., Lepault, É., Theoret, C.L. (2006). Endothelial cell hypertrophy is associated with microvascular occlusion in horse wounds. *Canadian journal of veterinary research*, Vol. 70, no. 3, 206 p. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1477938/>

38. Lawless, S.P., Cohen, N.D., Lawhon, S.D., Chamoun-Emanuelli, A.M., Wu, J., Rivera-Vélez, A., Whitfield-Cargile, C.M. (2020). Effect of gallium maltolate on a model of chronic, infected equine distal limb wounds. *PloS one*, Vol. 15, no. 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0235006

39. Dart, A.J., Sole-Guitart, A., Stashak, T.S., Theoret, C. (2016). Management practices that influence wound infection and healing. *Equine wound management*, pp. 47–74. DOI:10.1002/9781118999219.ch4

Linear dimensions of granulation tissue components in purulent wounds in horses

Stotskyi O., Bilyi D., Stotskyi A.

Accidental purulent wounds in horses are a fairly common pathology associated with the regimes of keeping and operating animals. More often they are localized in the area of the hind limbs (41.7%). The problem of treating wounded animals is quite often associated with the insufficient effectiveness of existing schemes. Due to this the purpose of our

research was to test the effectiveness of the developed complex agent of antimicrobial and sorption-detoxification action (consisting of 2% ofloxacin and 98% methyl silicic acid hydrogel) Xeroflox in purulent skin-muscular wounds in horses and to study dynamic changes in the structure of granulation tissue (diameter of endothelial cell nuclei, thickness of the vessel wall, thickness of fibrils, parameters of the vascular bed and the number of cells of granulation tissue). It was established that in the process of healing purulent skin-muscular wounds in horses, the formation of granulation tissue occurs with pronounced stage changes. The formation of the first components of granulation tissue is observed already on the second day after the injury in the direction from the peripheral areas to the center. The end of the formation of connective tissue is observed at different times depending on the selected agent in the first phase of the wound process. The results of clinical testing of the developed complex drug with antimicrobial and sorption-detoxification action Xeroflox (the composition includes 2% ofloxacin and 98% methylsilicic acid hydrogel) for purulent skin-muscular wounds in horses were obtained. The choice of Ofloxacin as an antibacterial component is due to the high sensitivity of the isolated microflora to it. When using Xeroflox in the first phase of the wound process, starting from the second day, the formation of granulation tissue was recorded. The use of Xeroflox, compared with Levomekol, provided a reduction in the healing time of accidental skin-muscular wounds from 24–26 to 20 days ($p < 0.001$), which is associated with an earlier formation of the arteriovenous bridge in the granulation tissue, which was accompanied by a dynamic increase in the diameter of the nuclei of endothelial cells and the thickness of the vessel walls, as well as the organization of connective tissue fibers.

Key words: horses, wound, wound infection, linear dimensions, endothelial cells, vessel wall, fibrils, treatment.



Copyright: Стоцький О.Г., Білий Д.Д., Стоцький А.О. © This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



ORCID iD:

Стоцький О.Г.

Білий Д.Д.

Стоцький А.О.

<https://orcid.org/0000-0001-5247-5268>

<https://orcid.org/0000-0003-3896-0384>

<https://orcid.org/0000-0003-0127-7397>