

На правах рукописи

Григорьян Арсен Юрьевич

**КОНЦЕПЦИЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РАН
КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.9. Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

КУРСК – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Бежин Александр Иванович**

Официальные оппоненты:

Сергеев Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Андреев Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Нузова Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Частота гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей достигает 30-35% в структуре стационаров хирургического профиля. Кроме того, нагноение ран после плановых операций встречается в 2-5% случаев. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35-60% (Морозов А.М. и соавт., 2021; Каторкин С.Е. и соавт., 2019; Golan Y., 2019; Гидирим Г.П. и соавт., 2018; Kollef M.H., 2018; Лазаренко В.А. и соавт., 2017; Сергеев А.Н., 2017; Балин В.Н. и соавт., 2017).

В структуре нозокомиальных инфекций распространенность хирургических инфекций кожи и мягких тканей (постманипуляционные, послеоперационные, постинъекционные осложнения) достигает 36%. В поликлиниках по поводу гнойных заболеваний кожи и мягких тканей ежегодно лечатся около 2 миллионов больных, подавляющее большинство которых (более 75%) – это люди трудоспособного возраста. Срок потери трудоспособности при амбулаторном лечении составляет 13,6-17,6 суток, а при стационарном лечении – 18,5-23,8 суток. Так установлено, что в травматологических стационарах уровень послеоперационных гнойно-септических осложнений составляет от 12 до 31% (Шастина В.Р. и соавт., 2021; Каторкин С.Е. и соавт., 2019; Shukla S.K. и соавт., 2019; Шибаев Е.Ю. и соавт., 2018; Григорьевская З.В. и соавт., 2017).

Анализ литературы, проведенный на основе глобальных региональных и национальных исследований более чем из 195 стран мира, показал, что частота поражения кожи и подкожной клетчатки различной этиологии составляет 8,24%. При этом частота гнойно-некротического воспаления достигает 45% от общего числа кожных ран хирургического профиля, приводя к инвалидности и летальности от 25% до 50% (Глухов А.А. и соавт., 2019; Martinengo L. и соавт., 2019).

По мнению многих авторов, несмотря на наличие в арсенале у врача современных способов для локального физического и механического воздействия на гнойную рану, лечение ран под повязкой является актуальной задачей, особенно на догоспитальном этапе (Нузова О.Б. и соавт., 2022; Архипов Д.В. и соавт., 2020; Павлов А.В., 2018; Размахнин Е.В. и соавт., 2017).

Распространение резистентных штаммов микроорганизмов в стационарах приводит к внутригоспитальному инфицированию с развитием тяжелых осложнений. В настоящее время такие микроорганизмы, как *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* отличаются полирезистентностью к антибиотикам, включая препараты из группы резерва (Шастина В.Р. и соавт., 2021; Морозов А.М. и соавт., 2021; Федянин С.Д. и Окулич В.К., 2020; Ибрагимова Р.Р. и соавт., 2017; Краснолуцкая В.Н. и Сесорова Д.В., 2017; Jasemi S. и соавт., 2016).

На этапе своевременного хирургического и медикаментозного лечения адекватно подобранными лекарственными препаратами для местной терапии ран возможно добиться локализации гнойного процесса и избежать распространения инфекции (Блатун Л.А., 2020, Sarheed O. и соавт., 2016). Помимо бактерицидного воздействия современные многокомпонентные лекарственные композиции также должны обладать сорбционными, анальгезирующими свойствами, стимулировать регенерацию тканей (Легонькова О.А. и соавт., 2022; Морозов А.М. и соавт., 2020; Goossens A., 2020; Бесчастнов В.В. и соавт., 2019; Гостищев В.К. и соавт., 2017; Быстров С.А. и соавт., 2017; Fox S.J. и соавт., 2016).

Важным аспектом в лечении раны является ее мониторинг, для этих целей разрабатываются биосенсоры и нанодатчики, обеспечивающие непрерывное наблюдение за физико-химическими и биологическими процессами,

происходящими в ране (Jiang L. et al., 2021; Zhou Q. et al., 2020; Sun Y. et al., 2020; Chen J. et al., 2017; Saha K. et al., 2015). Чаще всего, чтобы оценить состояние раны необходимо снять повязку, что приводит к дополнительной травматизации раневой поверхности. В связи с этим большой интерес представляют способы неинвазивного мониторинга раны, основанные на применении современных перевязочных материалов, которые способны реагировать изменением цвета в ответ на изменения, происходящие в ране, что в свою очередь будет способствовать обоснованию кратности смены повязки при гнойно-воспалительных процессах кожи и мягких тканей.

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на то, что разработано множество способов профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, данная проблема продолжает оставаться актуальной. Связано это с многообразием и способностью микроорганизмов (возбудителей раневой инфекции) адаптироваться к тем методам и лекарственным препаратам, которые используются в хирургической практике для подавления их мультипликации и уничтожения.

Проблема неуклонного роста антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов диктует необходимость постоянной разработки новых многокомпонентных лекарственных средств, которые при местном воздействии на раневую процесс оказывали бы не только мощное противомикробное действие, но и стимулировали процессы регенерации тканей, сохраняя при этом рану во влажной среде.

На наш взгляд, перспективными являются комбинации, включающие в себя антисептик (мирамистин, бензалкония хлорид, хлоргексидина биглюконат, диоксидин), в качестве противомикробного средства – метронидазол (для профилактики анаэробной инфекции), анестетик и стимуляторы регенерации тканей. Несмотря на то, что предложенные компоненты хорошо известны, нет данных об изменении спектра и мощности их противомикробной активности, их влиянии на течение первой и второй фазы раневого процесса при совместном применении. Также необходимо создавать средства для местного лечения ран в различных формах, таких как мази, пленки, губки, так как они находят свое применение в различные фазы раневого процесса и при разной выраженности (интенсивности) фазы экссудации.

Следует отметить, что при многообразии способов и методов местного лечения ран нет концептуального подхода, который бы на основании определенных маркеров, отражающих патогенетические процессы, происходящие в ране, помогал в выборе направления лечебных мероприятий.

Важным аспектом при местном лечении ран кожи и мягких тканей является мониторинг раны, для которого хирургу приходится порой совершать ненужные, несвоевременные перевязки, тем самым лишняя раз травмируя раневую поверхность.

В отечественной и зарубежной литературе нет описания действенного метода мониторинга раневого процесса, основанного на оценке колебаний кислотно-щелочного состояния раны. Существующие методики основаны на применении нанодатчиков и биосенсоров, выполненных из драгоценных металлов, включенных в перевязочный материал, а также использовании оборудования для электроимпедансометрии. Их применение ограничивают существенные недостатки: отсутствие возможности стерилизации нанодатчиков и использование дорогостоящих материалов и приборов. В связи с этим, на наш взгляд, перспективным методом мониторинга ран является рН-метрия раневой поверхности, которая может осуществляться за счет применения перевязочного

материала с реверсивной цветовой индикацией, способного менять цвет в зависимости от кислотности раневой среды.

Разработке новых многокомпонентных лекарственных средств, перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией для мониторинга ран, концепции местного лечения острых ран кожи и мягких тканей, направленной на осуществление персонализированного подхода к лечению пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей, и посвящено наше исследование.

Цель исследования.

Улучшение результатов местного лечения острых ран кожи и мягких тканей путем разработки концепции, основанной на применении новых многокомпонентных лекарственных средств и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией.

Задачи исследования.

1. Изучить *in vitro* особенности изменения противомикробной активности разработанных многокомпонентных лекарственных средств в зависимости от их состава.

2. В эксперименте *in vivo* изучить местный анестезирующий эффект разработанных многокомпонентных раневых покрытий в виде пленок, содержащих в своем составе анестетик лидокаин.

3. Изучить в эксперименте *in vivo* особенности течения раневого процесса при применении разработанных многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) и определить их эффективность в различные фазы раневого процесса в сравнительном аспекте с официальными препаратами.

4. Определить корреляционные взаимосвязи показателей, изучаемых при оценке эффективности течения раневого процесса при использовании разработанных многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки).

5. Объективизировать метод оценки динамики воспалительного процесса кожи и мягких тканей на основе применения перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией для контроля изменения рН в ране.

6. В клиническом исследовании определить взаимосвязь уровня рН ран с частотой обнаружения патогенных микроорганизмов в ране.

7. На базе отделения гнойной хирургии областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» провести клиническую апробацию и доказать эффективность сочетанного применения мирамистина, метронидазола и раневого покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в сравнении с использованием официального препарата в лечение больных с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей с учетом фаз раневого процесса.

8. Сформулировать концепцию местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением новых многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией, основываясь на результатах, полученных в экспериментальном и клиническом исследовании.

Научная новизна исследования.

Впервые разработаны, запатентованы и предложены для лечения ран кожи и мягких тканей многокомпонентные лекарственные средства в виде *мазей* (мирамистин-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ); мирамистин-

метронидазол- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$ (*патент РФ на изобретение 2542376*); бензалкония хлорид- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$; бензалкония хлорид-полиэтиленоксид (ПЭО); бензалкония хлорид-полиметилсилоксана полигидрат (ПП); бензалкония хлорид-метронидазол- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$; бензалкония хлорид-метронидазол-ПЭО (*патент РФ на изобретение 2542373*); бензалкония хлорид-метронидазол-ПП), пленок (бензалкония хлорид-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-глицерин-диметилсульфоксид- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$ (*патент РФ на изобретение 2603490*); хлоргексидина биглюконат-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-метилурацил-глицерин-ПЭО- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$ (*патент РФ на изобретение 2601897*); мирамистин-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-глицерин-диметилсульфоксид- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$ (*патент РФ на изобретение 2605343*); диоксидин-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-метилурацил-глицерин-ПЭО- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$ (*патент РФ на изобретение 2646462*)), губок (хитозан-коллаген-серебро; хитозан-коллаген-диоксидин-лидокаина гидрохлорид; хитозан-коллаген-серебро-химотрипсин).

Впервые изучена и доказана противомикробная активность разработанных многокомпонентных лекарственных средств в виде мазей, пленок, губок в отношении *S. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027. Доказано, что при введении в разработанные лекарственные комбинации метронидазола происходит увеличение их противомикробного эффекта.

Впервые изучены показатели продолжительности местноанестезирующего эффекта разработанных многокомпонентных раневых покрытий в виде пленок, содержащих анестетик лидокаина гидрохлорид. Доказано, что максимальная продолжительность местноанестезирующего эффекта достигнута при использовании комбинации «пленка с диоксидином» (диоксидин-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-метилурацил-глицерин-ПЭО- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$) по сравнению с другими разработанными нами пленками и официальным препаратом «Геликаин».

В экспериментальном исследовании впервые проведена апробация и доказана эффективность разработанных многокомпонентных раневых покрытий (мази, пленки, губки) на модели чистой, инфицированной, гнойной и гнойно-некротической раны и определена их преимущественная активность в первую и/или вторую фазу раневого процесса в сравнении с лечением официальными препаратами. Укорочение срока течения первой фазы раневого процесса обнаружено при использовании комбинации бензалкония хлорида, иммобилизованного на основе полиэтиленоксида, бензалкония хлорида и метронидазола, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, бензалкония хлорида и метронидазола, иммобилизованных на основе полиэтиленоксида, раневых покрытий в виде пленок с бензалкония хлоридом, мирамистином, хлоргексидина биглюконатом, хитозан-коллагенового раневого покрытия с диоксидином и лидокаином.

Укорочение срока течения второй фазы раневого процесса обнаружено при использовании комбинации мирамистина, иммобилизованного на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, мирамистина и метронидазола, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, раневого покрытия в виде пленки с диоксидином, хитозан-коллагенового раневого покрытия с серебром и химотрипсином.

Предложен и запатентован способ местного лечения гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей (*патент РФ на изобретение 2808365*), где определены временные диапазоны максимальной эффективности при применении разработанных многокомпонентных лекарственных средств: бензалкония хлорид-метронидазол- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$, бензалкония хлорид-метронидазол-ПЭО, мирамистин-метронидазол- $\text{NaKM}\ddot{\text{U}}$.

В клиническом исследовании определены оптимальные показатели рН ран, при которых наиболее часто в раневом отделяемом обнаруживались грамположительные (7,61-7,80) и грамотрицательные (7,41-7,60) микроорганизмы – возбудители раневой инфекции.

Впервые изучена и доказана в клиническом исследовании эффективность сочетанного применения мирамистина, метронидазола и раневого покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при лечении больных с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей, применение данного способа лечения сокращало в 1,3 раза срок пребывания пациентов в стационаре по сравнению с контрольной группой.

В процессе лечения ран разработанными многокомпонентными лекарственными средствами впервые были определены корреляционные взаимосвязи между исследуемыми признаками, такими как: площадь и объем ран, скорость заживления, степень обсемененности ран, морфометрические показатели ран, клеточный индекс, рН ран, концентрация гидроксипролина ран.

Разработан и запатентован индикаторный дисазокраситель, способный при фиксации его на перевязочном материале реагировать изменением цвета с розово-желтого на малиновый в ответ на колебания рН раневой среды, что было апробировано и доказано в экспериментальном исследовании на модели гнойной раны в качестве неинвазивного метода мониторинга раны (*патенты РФ на изобретение 2626352 и 2814373*).

Разработана концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением разработанных многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией с учетом фазы течения раневого процесса, выраженности экссудации и значения рН раны.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Данные, полученные при реализации настоящего исследования, позволили углубить знания о развитии и течении раневого процесса. Выявленные корреляционные взаимосвязи между площадью и объемом ран, степенью микробной обсемененности ран, уровнем рН ран, скоростью заживления, уровнем клеток фибробластического ряда, уровнем гидроксипролина в тканях раны, определение нелинейной связи рН раневой поверхности с частотой обнаружения патогенных микроорганизмов в ране позволили заложить фундамент для разработки концепции местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением разработанных многокомпонентных лекарственных средств и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией.

Суть разработанной концепции заключается в использовании разработанных многокомпонентных лекарственных средств для лечения ран кожи и мягких тканей (мази, пленки, губки), в основе которых лежит применение мирамистина, бензалкония хлорида, хлоргексидина биглюконата, диоксида, метронидазола в сочетании с анестетиком (лидокаин), протеолитическим средством (химотрипсин), стимулятором регенерации тканей (метилурацил), иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленоксида, полиметилсилоксана полигидрата, хитозан-коллагенового аэрогеля в различные фазы раневого процесса и при разной выраженности (интенсивности) фазы экссудации, причем определение рН раны позволяет рекомендовать использовать средства с преимущественной активностью против грамположительных или грамотрицательных бактерий.

Использование разработанных многокомпонентных лекарственных средств по сравнению с лечением официальными препаратами позволяет улучшить

результаты местного лечения воспалительных процессов кожи и мягких тканей (преимущественно за счет сокращения первой фазы раневого процесса) вследствие эффективного снижения обсемененности ран патогенными микроорганизмами, очищения раны от гнойно-некротического детрита, сокращения периода проявления местных признаков воспаления, стимуляции процессов пролиферации фибробластов, ускорения краевой эпителизации раневой поверхности, что приводит к быстрому сокращению площади и объема раны и, в конечном итоге, восстановлению целостности кожного покрова. Применение в работе факторного анализа позволяет объединить все изучаемые параметры, снизить их размерность и сгруппировать в зависимости от значимости их вклада в изучение процесса заживления раны, кроме того, ранжирование нормированных переменных позволяет выстроить применяемые методы лечения от более действенного к менее эффективному.

Мониторинг рН раны также позволяет прогнозировать степень обсемененности раны, а также определять тенденцию течения раневого процесса. Разработанный перевязочный материал, способный реагировать изменением цвета в ответ на изменение рН раневой среды с 6,8 с дальнейшим увеличением яркости окраски при изменении рН до 9,0, позволяет проводить неинвазивный мониторинг раны, что может быть использовано для определения кратности смены повязки.

Методология и методы исследования.

План диссертационного исследования составлялся с соблюдением правил лабораторной практики РФ и в соответствии с требованиями регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

На *первом этапе* в эксперименте *in vitro* в сравнительном аспекте был изучен спектр противомикробной активности разработанных многокомпонентных лекарственных средств (мазей, пленок, губок) стандартным диско-диффузным методом.

На *втором этапе* методом Ренье на 80 половозрелых кроликах породы «Шиншилла» была исследована местноанестезирующая активность раневых покрытий (пленок), содержащих в своем составе анестетик.

На *третьем этапе* эксперимент *in vivo* был выполнен на 924 крысах-самцах породы «Вистар» на модели чистой, инфицированной, гнойной и гнойно-некротической раны. Третий этап состоял из четырех блоков исследования оценки эффективности течения раневого процесса при применении разработанных многокомпонентных лекарственных средств в виде *мазей* (первый блок), *пленок* (2-й блок), *губок* (3-й блок), *перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией* (4-й блок). Во всех группах (за исключением моделей) проводили ежедневные перевязки с исследуемой комбинацией или официальным препаратом. Динамика течения раневого процесса оценивалась следующим образом: визуальный осмотр, планиметрический метод, микробиологическое исследование обсемененности раны, описательная микроскопия микропрепаратов ран, морфометрический метод, рН-метрия ран, термометрия ран, гематологическое исследование, определение концентрации гидроксипролина в тканях раны.

На *четвертом этапе* в клиническом исследовании (60 человек) проведена оценка эффективности применения мирамистина и метронидазола в комбинации с раневым покрытием на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в сравнительном аспекте с лечением официальным препаратом. Динамика течения раневого процесса в клиническом исследовании оценивалась следующим образом: визуальный осмотр, планиметрический метод, микробиологическое исследование (определение вида возбудителя в ране), рН-метрия ран, термометрия ран,

биохимическое и гематологическое исследования, определение лейкоцитарных индексов, количество койко-дней.

В последующем во всех группах проводился статистический анализ полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Разработанные нами многокомпонентные лекарственные средства обладают выраженной противомикробной активностью. Отмечается увеличение зон задержки роста в отношении исследуемых тест-штаммов микроорганизмов при введении метронидазола в состав лекарственной комбинации.

2. Раневое покрытие в виде пленки, содержащее в своем составе 1% раствор диоксидина, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, метилурацил, глицерин, полиэтиленоксид молекулярной массой 400, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, обладает максимальным по продолжительности местноанестезирующим эффектом в сравнении с остальными разработанными раневыми покрытиями в виде пленок и официальным препаратом «Геликаин».

3. Применение разработанных нами мазевых комбинаций мирамистина и метронидазола, иммобилизованных на натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, бензалкония хлорида и метронидазола, иммобилизованных на полиэтиленоксиде, раневых покрытий в виде пленок (всех разработанных образцов), а также раневых покрытий в виде хитозан-коллагеновых губок привело к статистически значимому сокращению сроков течения раневого процесса при сопоставлении с контрольными группами.

4. Установлена положительная (прямая) корреляционная связь между площадью ран и уровнем обсемененности ран, между уровнем рН и показателями площади ран, уровнем микробной обсемененности ран, между уровнем гидроксипролина и уровнем фибробластов. Показатель клеточного индекса и уровень фибробластов находятся в отрицательной (обратной) корреляционной связи с показателями рН ран, площадью ран, степенью обсемененности ран, также отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь установлена между уровнем гидроксипролина и показателями площади ран и уровня обсемененности ран.

5. Разработанный перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией, окрашенный галохромным красителем $C_{26}H_{18}N_4S_2O_{10}Na_2$, реагирует изменением цвета при показателе рН раны выше 6,8.

6. Уровень рН ран находится в нелинейной связи с частотой обнаружения патогенных микроорганизмов в ране.

7. Лечение пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей местной аппликацией мирамистина, метронидазола и раневого покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы приводит к статистически значимому сокращению сроков течения раневого процесса и госпитализации по сравнению с применением традиционного метода лечения.

8. На основании результатов, полученных в экспериментальном и клиническом исследованиях, разработана концепция, которая определяет стратегию применения разработанных нами многокомпонентных лекарственных средств и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией для местного лечения острых ран кожи и мягких тканей в зависимости от фазы течения раневого процесса, выраженности экссудации и значения рН раны.

Степень достоверности и апробация результатов работы.

В ходе проведенного экспериментального исследования получен большой объем данных, которые были подвергнуты статистической обработке. Для оценки

достоверности полученных результатов между двумя группами применен U критерий Манна-Уитни, при сравнении показателей трех и более групп применен Kruskal-Wallis test с дальнейшим сравнением средних рангов по группам, при сравнении между собой качественных признаков применяли двусторонний критерий Фишера, при работе с относительными величинами для определения статистически значимых различий между показателями применяли t-критерий (двусторонний вариант), в связи с большим числом измеряемых параметров (более 9) при изучении экспериментальных и клинических данных был также применен факторный анализ для снижения размерности, корреляционный анализ был проведен с применением коэффициент r-Спирмена, критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05.

Материалы диссертации были представлены и доложены на Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, СПбГУ, 2013, 2014, 2015 гг.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной памяти академика М.И. Перельмана (Ярославль, ЯГМА, 2014 г.), XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2017 г.), III Международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, СГМУ, 2017 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Республика Беларусь, ГГМУ, 2017 г.), XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году молодежи» (Республика Таджикистан, ТГМУ, 2017 г.), Международной научно-практической конференции «Хирургическая обработка и биофизические методы лечения ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Москва, РОО «Хирургическое Общество – Раны и Раневые Инфекции», 2021 г.), 5-м Международном научно-практическом конгрессе «Раны и раневые инфекции», посвященном 140-летию академика С.С. Гирголава (Москва, РОО «Хирургическое Общество – Раны и Раневые Инфекции», 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения ран мягких тканей» (Курск, КГМУ, 2022 г.), Всероссийской научно-практической конференции хирургов «Актуальные вопросы лечения ран и профилактики раневой инфекции» (Тверь, Тверской ГМУ, 2023 г.).

Работа выполнялась в рамках гранта Президента РФ № МК-5245.2016.7 для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Конкурс – МК-2016). В части изучения перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00021, <https://rscf.ru/project/23-25-00021/>

Апробация работы состоялась 27 октября 2023 года на совместном заседании кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии, общей хирургии, хирургических болезней № 1, хирургических болезней № 2, хирургических болезней ИНО, детской хирургии и педиатрии ИНО, гистологии, эмбриологии, цитологии, патологической анатомии, акушерства и гинекологии, патофизиологии, нормальной физиологии, анатомии человека, фармакологии, фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования.

Материалы диссертации внедрены и используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора А.Д. Мясникова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре госпитальной хирургии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», на кафедре общей хирургии и анестезиологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», в работе общества с ограниченной ответственностью «Эверс» (г. Дубна, Московская область), отделения гнойной хирургии областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Личный вклад автора.

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработаны план и дизайн исследования, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, написан обзор литературы по изучаемой проблеме, разработаны составы раневых покрытий, выполнено экспериментальное исследование на 924 крысах породы «Вистар», 80 кроликах породы «Шиншилла», выполнено клиническое исследование при участии 60 пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей. Совместно с соответствующими специалистами автор принимал участие в проведении фармакотехнологических, микробиологических, гистологических и клинических исследований. Автор систематизировал полученные данные, провел их анализ и статистическую обработку, подготовил публикации и материалы для практического внедрения. Доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 80-90%, в анализе и обобщении результатов работы – 85-90%.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.9. Хирургия. Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют пункту 4 направления исследований: экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации автора.

По результатам исследования автором опубликована 41 работа, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для опубликования результатов диссертационных исследований, 6 работ – в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus и Web of Science, получено 9 патентов РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 300 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 167 отечественных и

170 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 86 таблицами, 78 рисунками, включая макрофотографии, микрофотографии и диаграммы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили разработанные совместно с кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой, д.фарм.н., профессор Т.А. Панкрушева) многокомпонентные мази и пленки (составы 1-12), раневые покрытия в виде губок (составы 13-15), разработанные совместно с ООО «Эверс Груп Рус» (г. Москва), перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией (состав 16), разработанный совместно с сотрудниками НИИ Органического синтеза ФГБОУ ВО КГУ (г. Курск) (с.н.с., доцент Т.Н. Кудрявцева, с.н.с. С.А. Ефанов) (табл. 1).

Таблица 1

Разработанные многокомпонентные лекарственные средства и перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией

Порядковый номер состава	Состав	Условное обозначение
Мази		
Состав 1	раствор мирамистина 0,01% – до 100,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г	Ми- NaКМЦ
Состав 2 (патент РФ на изобретение 2542376)	раствор мирамистина 0,01% – до 100,0 г; метронидазол – 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г	Ми-М- NaКМЦ
Состав 3	бензалкония хлорид – 0,02 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г	БАХ- NaКМЦ
Состав 4	бензалкония хлорид – 0,02 г; полиэтиленоксид М.м. 400 : полиэтиленоксид М.м. 1500 (8:2) – до 100,0 г	БАХ-ПЭО
Состав 5	бензалкония хлорид – 0,02 г; полиметилсилоксана полигидрат – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г	БАХ-ПП
Состав 6	бензалкония хлорид – 0,02 г; метронидазол – 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г	БАХ-М- NaКМЦ
Состав 7 (патент РФ на изобретение 2542373)	бензалкония хлорид – 0,02 г; метронидазол – 1,0 г; полиэтиленоксид М.м. 400 : полиэтиленоксид М.м. 1500 (8:2) – до 100,0 г	БАХ-М- ПЭО
Состав 8	бензалкония хлорид – 0,02 г; метронидазол – 1,0 г; полиметилсилоксана полигидрат – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г	БАХ-М- ПП

Пленки		
Состав 9 (патент РФ на изобретение 2603490)	бензалкония хлорид – 0,02 г; метронидазол – 1,0 г; лидокаина гидрохлорид – 2,0 г; глицерин – 1,0 г; диметилсульфоксид – 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 1,75 г; вода очищенная – 93,23 г	ПлБАХ
Состав 10 (патент РФ на изобретение 2601897)	раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% – 91,25 г; метронидазол – 1,0 г; лидокаина гидрохлорид – 2,0; метилурацил – 2,0 г; глицерин – 1,0; полиэтиленоксид М.м. 400 – 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 1,75 г	ПлХГ
Состав 11 (патент РФ на изобретение 2605343)	раствор мирамистина 0,01% – 93,25 г; метронидазол – 1,0 г; лидокаина гидрохлорид – 2,0 г; глицерин – 1,0 г; диметилсульфоксид – 1,0; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 1,75 г	ПлМи
Состав 12 (патент РФ на изобретение 2646462)	раствор диоксидина 1% – 91,25 г; метронидазол – 1,0 г; лидокаина гидрохлорид – 2,0 г; метилурацил – 2,0 г; глицерин – 1,0 г; полиэтиленоксид М.м. 400 – 1,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 1,75 г	ПлД
Губки		
Состав 13	хитозан/коллаген 2:1, массовая доля коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра 0,3%	ХКК-С
Состав 14	хитозан/коллаген 2:1, массовые доли диоксидина и лидокаина 0,5% и 2,0% соответственно	ХКК-ЛД
Состав 15	хитозан/коллаген 2:1, массовая доля коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра 0,3%, ферментативная активность химотрипсина 15 БТЕ/мг	ХКК-СХ
Перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией		
Состав 16 (патент РФ на изобретение 2626352)	индикаторный дисазокраситель, состав которого характеризуется химической формулой $C_{26}H_{18}N_4S_2O_{10}Na_2$, иммобилизованный на текстильном целлюлозном материале (медицинский бинт)	ПМЦИ

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

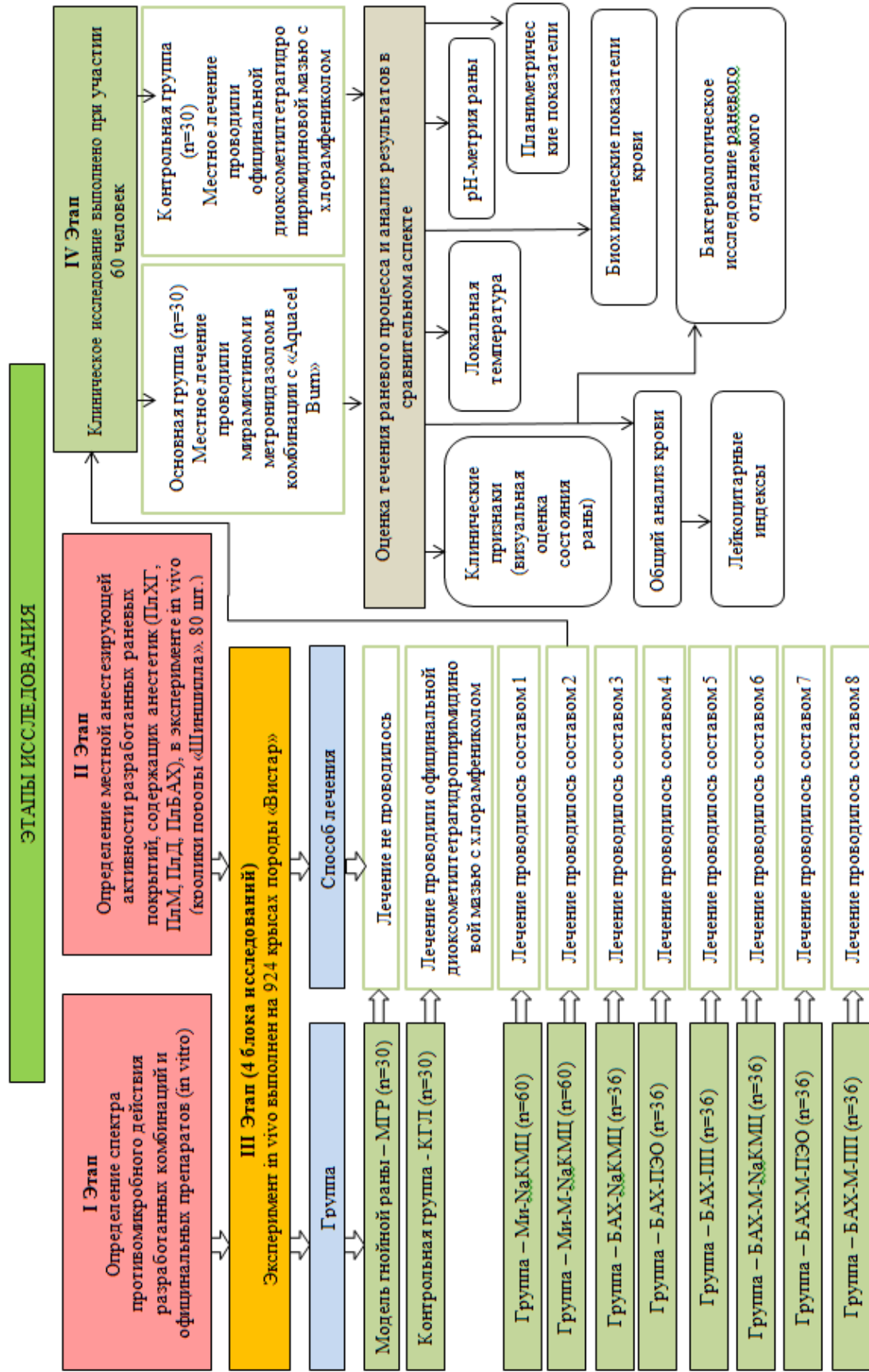


Рис. 1. Дизайн исследования

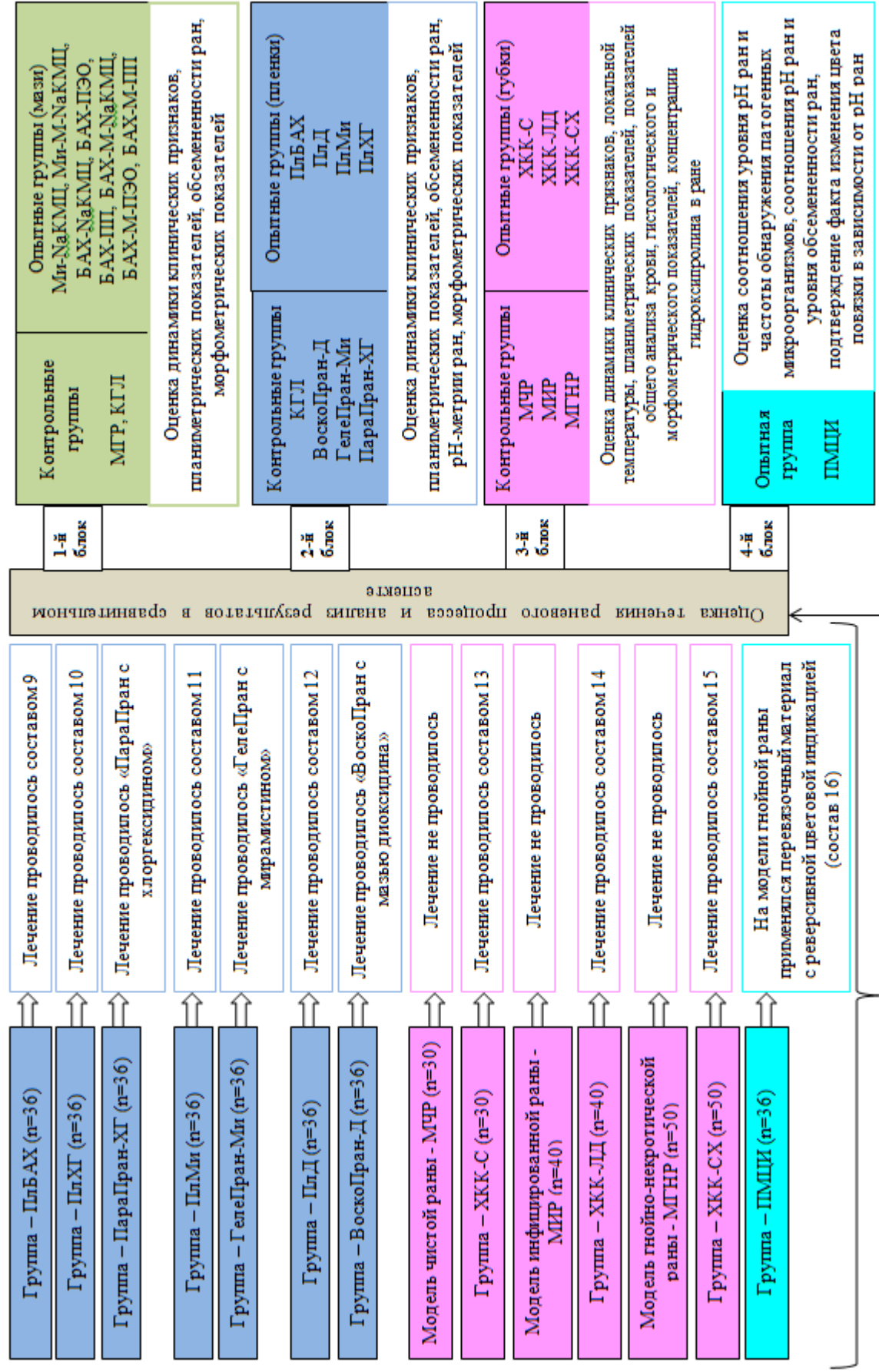


Рис. 1. Дизайн исследования (продолжение)

Материалы экспериментального раздела исследования

В эксперименте *in vitro* был изучен спектр антимикробного действия как разработанных нами, так и официальных, взятых в качестве контроля, лекарственных средств в отношении тест-штаммов микроорганизмов *St. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, было выполнено по 6 определений с каждым лекарственным средством в отношении каждого тест-штамма микроорганизмов.

Экспериментальная часть исследования была выполнена на 924 крысах породы «Вистар», массой 180-200 г, а также на 80 половозрелых кроликах породы «Шиншилла» в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123. Исследование было одобрено и выполнялось под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 05.11.2013 г.). Для исследования отбирали животных без внешних признаков заболевания, прошедших карантин в виварии экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г. Курск). Все животные содержались в одинаковых условиях на стандартном пищевом рационе.

Моделирование ран проводилось в стерильных условиях под ингаляционным масочным наркозом изофлураном 2,5 об.% со скоростью потока 0,8 л/мин (R540, RWD Life Sciences) следующим образом:

1. Чистая рана: на предварительно выбритом участке спины крысы иссекался кожно-подкожный лоскут размером 16x16 мм (таким образом площадь раны составляла $250,4 \pm 4,3$ мм²), лечение начинали сразу после моделирования путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой. Животных выводили из эксперимента на 5-е, 10-е и 15-е сутки.

2. Инфицированная рана: на предварительно выбритом участке спины крысы иссекался кожно-подкожный лоскут размером 16x16 мм (таким образом площадь раны составляла $250,4 \pm 4,3$ мм²), в полученную рану вводили марлевый шарик, содержащий 1 млн. на 1 мл микробных тел суточной культуры *Staphylococcus aureus* 592, после чего рану укрывали пластырной повязкой, лечение начинали на 4-е сутки после моделирования путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой. Животных выводили из эксперимента на первые, 5-е, 10-е и 15-е сутки.

3. Гнойная рана: животным моделировалась гнойная рана по методике П.И. Толстых (1976). Для этого на выбритом от шерсти участке спины, обработанном антисептиком, иссекали кожу с подкожной клетчаткой размером 16x16 мм (таким образом площадь раны составляла $250,4 \pm 4,3$ мм²). В полученную рану вводили марлевый шарик, содержащий 1 млрд. на 1 мл микробных тел суточной культуры *Staphylococcus aureus* 592 и рану ушивали. На 3-и сутки (через 48 ч.) после моделирования у всех животных формировался абсцесс со всеми характерными признаками воспаления. После снятия швов края раны разводили, марлевый шарик удаляли, эвакуировали гной. Для стандартизации условий лечения, предупреждения деформации раны, а также для предупреждения высыхания, загрязнения раневой поверхности и укусов другими животными над раной подшивали к коже «Устройство для защиты ран». Животных выводили из эксперимента на первые, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки.

4. Гнойно-некротическая рана: на предварительно выбритом участке спины крысы иссекался кожно-подкожный лоскут размером 16x16 мм (таким образом площадь раны составляла $250,4 \pm 4,3$ мм²), далее с 4-х сторон раны производилась

инъекция в подкожный слой 0,1 мл 10% кальция хлорида, затем в рану вносился марлевый шарик, пропитанный 1 мл, содержащий 1 млрд. микробных тел суточной культуры взвеси следующих тест-штаммов микроорганизмов: E. coli, St. aureus, Pseudomonas aeruginosa, после чего к ране подшивали устройство для защиты ран. Лечение начинали на 4-е сутки после моделирования путем наложения раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой (при этом устройство для защиты ран удалялось). Животных выводили из эксперимента на первые, 5-е, 10-е, 15-е и 21-е сутки.

В третьем блоке третьего этапа исследования, где эксперимент проводили на модели чистой, инфицированной и гнойно-некротической ран с применением хитозан-коллагеновых комплексов, проводили оценку уровня гидроксипролина в качестве маркера интенсивности образования коллагена, в связи с чем сроки выведения животных из эксперимента в данном блоке отличались от первого и второго блока исследования.

Эксперимент был выполнен на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии при НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г. Курск). Выведение животных из эксперимента осуществляли CO₂-индуцированной эвтаназией. Распределение экспериментальных групп представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение экспериментальных животных по группам

№ п/п	Название группы	Способ лечения	Количество экспериментальных животных в группе
Мази			
1	Модель гнойной раны – МГР	Лечение не проводилось	30 крыс
2	Контрольная группа – КГЛ	Лечение проводили официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом (коммерческое название «Левомеколь», АО «Нижфарм»)	30 крыс
3	Опытная группа – Ми-NaКМЦ	Лечение проводилось комбинацией мирамистина на основе 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (состав 1)	60 крыс
4	Опытная группа – Ми-М- NaКМЦ	Лечение проводилось комбинацией мирамистина и метронидазола на основе 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (состав 2)	60 крыс
5	Опытная группа – БАХ- NaКМЦ	Лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида на основе 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (состав 3)	36 крыс

6	Опытная группа – БАХ-ПЭО	Лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида на полиэтиленоксидной основе (состав 4)	36 крыс
7	Опытная группа – БАХ-ПП	Лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида на основе полиметилсилоксана полигидрата (состав 5)	36 крыс
8	Опытная группа – БАХ-М-НаКМЦ	Лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида и метронидазола на основе 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (состав 6)	36 крыс
9	Опытная группа – БАХ-М-ПЭО	Лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида и метронидазола на полиэтиленоксидной основе (состав 7)	36 крыс
10	Опытная группа – БАХ-М-ПП	Лечение проводилось комбинацией бензалкония хлорида и метронидазола на основе полиметилсилоксана полигидрата (состав 8)	36 крыс
Пленки			
11	Опытная группа – ПлБАХ	Лечение проводилось раневым покрытием в виде пленки с бензалкония хлоридом (состав 9)	36 крыс 20 кроликов
12	Опытная группа – ПлХГ	Лечение проводилось раневым покрытием в виде пленки с хлоргексидина биглюконатом (состав 10)	36 крыс 20 кроликов
13	Контрольная группа – ПараПран-ХГ	Лечение проводилось раневым покрытием «ПараПран с хлоргексидином» (ООО «Биотекфарм»)	36 крыс
14	Опытная группа – ПлМи	Лечение проводилось раневым покрытием в виде пленки с мирамистином (состав 11)	36 крыс 20 кроликов
15	Контрольная группа – ГелеПран-Ми	Лечение проводилось раневым покрытием «ГелеПран с мирамистином» (ООО «Биотекфарм»)	36 крыс
16	Опытная группа – ПлД	Лечение проводилось раневым покрытием в виде пленки с диоксидином (состав 12)	36 крыс 20 кроликов
17	Контрольная группа – ВоскоПран-Д	Лечение проводилось раневым покрытием «ВоскоПран с мазью диоксида» (ООО «Биотекфарм»)	36 крыс
Губки			
18	Модель чистой раны – МЧР	Лечение не проводилось	30 крыс
19	Опытная группа –	Лечение проводилось раневым покрытием в виде хитозан-коллагеновой губки (аэрогель) с	30 крыс

	ХКК-С	включением коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра (состав 13)	
20	Модель инфицированной раны – МИР	Лечение не проводилось	40 крыс
21	Опытная группа – ХКК-ЛД	Лечение проводилось раневым покрытием в виде хитозан-коллагеновой губки (аэрогель) с включением диоксидина и лидокаина (состав 14)	40 крыс
22	Модель гнойно-некротической раны – МГНР	Лечение не проводилось	50 крыс
23	Опытная группа – ХКК-СХ	Лечение проводилось раневым покрытием в виде хитозан-коллагеновой губки (аэрогель) с включением коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра и химотрипсина (состав 15)	50 крыс
Перевязочный материал			
24	Опытная группа – ПМЦИ	На модели гнойной раны без лечения использовали перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией (состав 16)	36 крыс

В контрольных группах для лечения использовали официальные лекарственные средства, наиболее часто применяемые в клинической практике, а также раневые покрытия, в состав которых входили основные действующие компоненты разработанных нами многокомпонентных лекарственных средств (мирамистин, диоксидин, хлоргексидин). Лекарственного препарата для лечения ран кожи и мягких тканей с действующим веществом бензалкония хлорид нами не было обнаружено, в связи с этим в качестве контроля применяли официальную диоксометилтетрагидропиримидиновую мазь с хлорамфениколом.

Материалы (пациенты) клинического раздела исследования.

Клинический раздел исследования выполнен на базе отделения гнойной хирургии областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ОБУЗ «КГКБСМП»). Исследование было проведено с соблюдением этических норм в рамках действующих нормативных актов регулирующих этические аспекты клинических исследований (Региональный этический комитет при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Протокол № 10 от 12.12.2016 г.) В клиническом экспериментальном контролируемом рандомизированном исследовании приняли участие 60 пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей первого и второго уровня поражения по D.H. Ahrenholz, находившиеся на лечении в 2016 и 2017 гг. Рандомизация проводилась таким образом, что пациенты

со схожими размерами ран распределялись в разные клинические группы. В исследование были включены больные с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей старше 18 лет после их письменного добровольного согласия, не страдающие тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Из исследования исключали пациентов, страдающих сахарным диабетом и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Всем больным проводили хирургическое лечение – частичную хирургическую обработку гнойно-воспалительного очага с последующей стандартной медикаментозной терапией (антибактериальной, дезинтоксикационной, общеукрепляющей, симптоматической).

Пациенты были разделены на две группы по 30 человек в каждой. В первой группе (контрольная) местное лечение проводили диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с антибиотиком хлорамфениколом (коммерческое название «Левомеколь»), а во второй (основная) – с применением мирамистина и метронидазола в комбинации с зарегистрированным раневым покрытием на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы «Aquasel Burn» (таким образом, состав получался аналогичным разработанной нами комбинации с мирамистином, патент РФ на изобретение 2542376).

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 3.

Таблица 3

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Контроль- ная группа (n=30)		Основная группа (n=30)		Всего (n=60)		Уровень р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Пол							
Мужской	8	26,7	11	36,7	19	31,7	0,41
Женский	22	73,3	19	63,3	41	68,3	0,41
Возраст, годы							
18-44	7	23,3	7	23,3	14	23,3	1,0
45-59	11	36,7	9	30	20	33,3	0,58
60 и старше	12	40	14	46,7	26	43,4	0,60
Нозологические формы							
Флегмоны различной локализации	3	10	7	23,3	10	16,7	0,17
Нагноившиеся кисты, атеромы, гематомы	4	13,3	5	16,7	9	15	0,72
Подкожные парапроктиты	3	10	3	10	6	10	1,0
Абсцессы различной локализации (в том числе постинъекционные)	11	36,7	11	36,7	22	36,6	1,0

Инфицированные раны различной локализации	5	16,7	1	3,3	6	10	0,09
Другие формы	4	13,3	3	10	7	11,7	0,69
Локализация гнойно-воспалительного процесса							
Шея	-	-	1	3,3	1	1,7	0,31
Верхняя конечность	3	10	6	20	9	15	0,28
Нижняя конечность	11	36,6	9	30	20	33,3	0,58
Грудная стенка (молочные железы)	2	6,7	-	-	2	3,4	0,15
Стенки живота	8	26,7	9	30	17	28,3	0,77
Промежность	5	16,7	3	10	8	13,3	0,45
Копчиковый отдел области позвоночника	1	3,3	2	6,7	3	5	0,55
Возбудители воспалительного процесса							
Staphylococcus epidermidis	10	33,3	9	30	19	31,7	0,78
Staphylococcus aureus	7	23,3	5	16,7	12	20	0,52
Streptococcus pyogenes	2	6,7	4	13,3	6	10	0,39
Escherichia coli	3	10	2	6,7	5	8,3	0,64
Staphylococcus saprophyticus	3	10	1	3,3	4	6,7	0,30
Proteus mirabilis	2	6,7	2	6,7	4	6,7	1,0
Proteus vulgaris	2	6,7	1	3,3	3	5	0,55
Klebsiella oxytoca	1	3,3	1	3,3	2	3,3	1,0
Нет роста	-	-	5	16,7	5	8,3	0,02

Методы экспериментального раздела исследования.

Определение спектра антимикробного действия разработанных составов иммобилизованных лекарственных препаратов осуществляли в опытах *in vitro* методом диффузии в агар на плотных питательных средах с использованием тест-штаммов микроорганизмов St. aureus ATCC 6538-P, E. coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027. Измеряли зоны ингибирования роста тест-штаммов (мм). Полученные результаты обрабатывали статистически.

Течение раневого процесса у экспериментальных животных оценивали по внешнему состоянию раны, планиметрическим методом, микробиологическим, а также гистологическим с использованием морфометрии.

При визуальном осмотре ран обращали внимание на ее состояние и фиксировали сроки ликвидации отека окружающих тканей, сроки полного очищения, начала появления грануляций, начала краевой эпителизации и полного заживления раны.

Планиметрический метод исследования. Для объективной оценки скорости заживления раны по изменению ее площади использовали метод Л.Н. Поповой. Площадь ран определяли следующим образом: на рану накладывали прозрачную

пленку, на которую черным маркером наносили ее контур (данную процедуру выполняли поочередно всем исследуемым животным). Определив площадь ран у экспериментальных животных в каждой группе, вычисляли: процент уменьшения площади ран от исходного размера (т.е. процент заживления раны), скорость заживления ран (т.е. процент уменьшения площади за сутки).

Микробиологическое исследование включало количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата по следующей методике. После выведения животного из эксперимента в стерильных условиях осуществляли забор участка инфильтрата раны массой 0,1-0,5 г, взвешивали и вычисляли коэффициент пересчета на 1 г ткани (К). Затем участок инфильтрата раны растирали в стерильной ступке и суспензировали в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 1:10. Далее делали десятикратные разведения суспензии в изотоническом растворе натрия хлорида до 10^{-3} , а при необходимости и более. Из каждого разведения производили посев 0,1 мл суспензии в чашки Петри с плотной питательной средой (агар). Посевы инкубировали в термостате при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 20 ч., затем 1 сутки выдерживали при комнатной температуре. После этого производили подсчет колоний, выросших на чашке, и делали соответствующий пересчет на 1 г ткани. Подсчет колоний производили на тех чашках, где колонии росли изолированно, и их количество не превышало 300.

Количество микроорганизмов на 1 г ткани вычисляли по формуле: $N = n \times 10 \times 10$ (или 100, или 1000) $\times K$, где N – количество микроорганизмов в 1 г биоптата, n – количество микроорганизмов, выросших на чашке, 10 – пересчет на 1 г суспензии, 10, 100 или 1000 – разведение материала, засеянного на чашку, с которой ведут подсчет колоний, K – коэффициент пересчета навески на 1 г биоптата.

Гистологическое изучение микропрепаратов раны производили после выведения подопытного животного из эксперимента. Забор материала осуществляли путем иссечения участка мягких тканей дна и прилежащего края раны лезвием. Взятый материал сразу фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой по восходящим спиртам и заливкой в парафин по стандартной методике. Гистологическое изучение препаратов ран проводили путем изготовления срезов кожи толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и/или по методу Ван-Гизон. Световая микроскопия осуществлялась на микроскопе Leica CME на увеличениях $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$. Микрофотографирование производилось с использованием окуляр камеры DCM-510. При оценке гистологических срезов обращали внимание на выраженность воспалительных реакций, сроки появления грануляционной ткани, возникновение краевой эпителизации, а также структурную полноценность вновь образованного эпителия.

Морфометрическое исследование заключалось в следующем: подсчет клеточного компонента (клетки нерезиденты: гранулоциты и лимфоциты; клетки резиденты: макрофаги и клетки фибробластического ряда) проводился на 100 клеток в 10 непересекающихся полях зрения при увеличении $\times 400$, полученные данные были выражены в условных единицах. Для объективизации течения раневого процесса рассчитывали клеточный индекс по формуле:

Клеточный индекс = (клетки резиденты)/(клетки нерезиденты). Клетки, расположенные в числителе, характеризуют репаративные процессы, а в знаменателе – выраженность воспалительных процессов. При значении клеточного индекса <1 делали вывод о преобладании воспалительных изменений, характерных для первой фазы течения раневого процесса, при значении >1 делали вывод о преобладании пролиферативных процессов, характерных для второй фазы.

Для определения способности разработанных раневых покрытий оказывать *местное анестезирующее действие* использовали *метод Ренье* (с увеличением количества определений с 13 (75 минут) до 19 (105 минут)). Исследуемое вещество закладывали в конъюнктивальный мешок глаза кролика породы Шиншилла. Первое определение поверхностной, аппликационной анестезии проводили в течение 1 минуты и повторяли на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105 минутах опыта. В итоге было проведено 19 определений. Во всех опытах записывали наименьшее число прикосновений одинаковой силы и частоты, которые приводили к смыканию век кролика. За индекс Ренье, который характеризует степень анестезии, принимали усредненную величину, которая вычислялась как сумма величин, полученных при апробации исследуемой субстанции в течение 105 минут.

Отсутствие смыкания век в течение одной минуты (100 прикосновений) расценивали, как признак полной анестезии. Максимально возможный индекс Ренье – 1900, минимальный – 19. Исходя из полученных данных, отражающих изменение чувствительности роговицы глаза кролика, определяли начало, длительность полной (100% анестезии), общую длительность анестезии (до момента пока первое прикосновение приводило к смыканию век).

pH-метрический метод применяли для измерения кислотности раневой поверхности с помощью pH-метра PH 98110 «Kelilong» (Китай) путем фиксации показателя pH-метра при контакте рабочей поверхности электрода с поверхностью раны.

Гематологические исследования проводились автоматическим гематологическим анализатором «RT-7600S» (версия для ветеринарии) производства компании RAYTO LIFE AND ANALYTICAL SCIENCES CO Ltd. Китай (выпуск 2017 г., ввод в эксплуатацию 2017 г.) серийный № 8021906002 IEQXN. Определяли в крови количество лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрита.

Для *определения концентрации гидроксипролина* в тканях раны использовали колориметрический метод определения продуктов реакции окисленного гидроксипролина и реактив Эрлиха.

Методы клинического раздела исследования.

При *визуальном анализе* течения раневого процесса обращали внимание на наличие отека тканей вокруг раны, характер отделяемого из раны (гнойное, серозно-гнойное, серозное, отсутствие отделяемого), срок появления грануляций и наличие зрелых грануляций, а также начало краевой эпителизации.

Также применяли *pH-метрический метод* – для измерения кислотности раневой поверхности, с помощью pH-метра РН 98110 «Kelilong» (Китай) и *локальную термометрию ран* (термометр В. Well WF-5000).

Планиметрическое исследование помимо измерения площади ран, процента уменьшения площади и скорости заживления было дополнено измерением процента уменьшения объема ран.

В условиях бактериологической лаборатории ОБУЗ «КГКБСМП» было проведено *бактериологическое исследование* раневого отделяемого, при котором определяли видовой состав возбудителей раневой инфекции.

В условиях клинико-диагностической лаборатории ОБУЗ «КГКБСМП» определяли показатели *общего анализа крови* с последующим определением *индекса Гаркави, лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ), индекса алергизации (ИА)*.

Индекс Гаркави = Л/СЯ,

ЛИИ = $((4 \times M + 3 \times MM + 2 \times PJ + 1 \times SY) \times (PK + 1)) / ((M_{ц} + L) \times (E + 1))$,

ИА = $((L + 10 \times (E + 1))) / (PJ + SY + M_{ц} + B)$,

где М – миелоциты, ММ – метамиелоциты, ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы, СЯ – сегментоядерные нейтрофилы, ПК – плазматические клетки, Мц – моноциты, Л – лимфоциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы.

В условиях клинико-диагностической лаборатории ОБУЗ «КГКБСМП» определяли *биохимические показатели крови* (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ).

Кроме того, фиксировали количество *койко-дней*, проведенных пациентом в стационаре.

Статистический анализ.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica версия 13 (TIBCO Software Inc., 2017 г.). Основываясь на опыте проведенных пилотных исследований, а также литературных данных, был определен объем выборки в соответствии с изучаемыми параметрами для каждой группы, кроме того, рассчитанный с помощью программы Statistica объем выборки, который основывался на уже имеющихся средних величинах по каждому изучаемому параметру, показал, что минимальный объем должен составлять от 17 до 60 наблюдений. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова проводили контроль на соответствие полученных данных нормальному распределению. Учитывая, что для изучения гистологических и микробиологических показателей экспериментальных животных необходимо было эвтаназировать, на каждом этапе из эксперимента выводили по 6-10 животных, таким образом, данная выборка трактовалась как «малая» и не подвергалась анализу на нормальность распределения. В связи с этим было принято решение о применении непараметрических методов статистического анализа. Количественные признаки описывали как медиану, 25 и 75 перцентили (Me (25;75)). Для отражения статистически значимых различий между количественными показателями в двух сравниваемых группах применен непараметрический U критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей трех и более групп был применен Kruskal-Wallis test с дальнейшим

сравнением средних рангов по группам. При сравнении между собой качественных признаков применяли двусторонний критерий Фишера. При работе с относительными величинами для определения статистически значимых различий между показателями применяли t-критерий (двусторонний вариант), учитывая объем выборки, критические значения t определяли по таблице с учетом числа степеней свободы.

Критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05. Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента г-Спирмена, корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

В связи с большим числом измеряемых параметров (более 9), при изучении экспериментальных и клинических данных был также применен факторный анализ для снижения размерности. При факторном анализе в один фактор объединялись сильно коррелирующие между собой переменные, как следствие происходило перераспределение дисперсии между компонентами и получалась простая и наглядная структура факторов. Для выявления, изменялись ли выделенные факторы в течение эксперимента (лечения), полученные данные подвергались факторному анализу на всех сроках измерения параметров. Определение наиболее значимых факторов проводилось с применением метода главных компонент, при котором происходила замена коррелированных параметров некоррелированными факторами, данный метод позволял также ограничиться наиболее значимыми компонентами и устранить остальные из анализа. Для построения матрицы нагрузок проводилось вращение факторов методом варимакс, который максимизировал разброс квадратов нагрузок для каждого фактора, что приводило к увеличению больших и уменьшению малых значений факторных нагрузок, в результате чего получали матрицу повернутых компонент. При проведении факторного анализа ориентировались на показатель меры адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина, величина более 0,5 говорила о целесообразности проведения дальнейшего анализа.

В последующем переменные, полученные в ходе факторного анализа, подвергались нормированию с ранжированием на 4 четверти (по 25% значений, от минимума до 25%, от 26 до 50%, от 51 до 75% и от 76 до 100%), таким образом, можно было ранжировать испытуемых, а именно их показатели, входящие в каждый фактор, на 4 категории: неудовлетворительный, удовлетворительный, хороший, отличный результат лечения.

При этом не всегда включение показателя в четвертую четверть рассматривалось как отличный результат, и, наоборот, включение показателя в первую четверть – неудовлетворительный. Анализ полученного результата следовало проводить с поправкой на значение показателей, отнесенных в макрофактор (прямая или обратная корреляционная взаимосвязь между показателями в пределах макрофактора и отрицательное или положительное влияние они имеют на результат лечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе в результате определения спектра противомикробной активности были получены следующие результаты, все разработанные многокомпонентные лекарственные средства и исследуемые официальные препараты обладали противомикробной активностью в отношении исследуемых тест-штаммов микроорганизмов и были распределены от максимальных к минимальным величинам зон задержки роста. После суммирования рангов, полученных в отношении каждого тест-штамма, лекарственные средства были распределены от меньшей суммы рангов (лучший результат) к большей (худший результат) в следующем порядке: ПлМи (состав 11), ПлД (состав 12), ПлБАХ (состав 9), ПлХГ (состав 10), Ми-М-НаКМЦ (состав 2), ГелеПран-Ми (контроль), ВоскоПран-Д (контроль), Левомеколь (контроль), БАХ-М-ПЭО (состав 7), ПараПран-ХГ (контроль), БАХ-М-ПП (состав 8), ХКК-ЛД (состав 14), Ми-НаКМЦ (состав 1), БАХ-М-НаКМЦ (состав 6), ХКК-СХ (состав 15), БАХ-ПЭО (состав 4), БАХ-ПП (состав 5), ХКК-С (состав 13), БАХ-НаКМЦ (состав 3). Обнаружено, что при добавлении к мазевым комбинациям (Ми-НаКМЦ, БАХ-ПЭО, БАХ-ПП, БАХ-НаКМЦ) метронидазола происходило увеличение зоны задержки роста в отношении *S. aureus* на 21-46% и в отношении *E. coli* на 14,6-39% (больше при сочетании с мирамистином), т. е. происходило потенцирование эффекта. Из литературных источников известно, что метронидазол не обладает противомикробной активностью в отношении исследуемых нами микроорганизмов. Механизм данного эффекта не был изучен нами подробно, так как целью данного метода исследования было лишь определение противомикробной активности у разработанных нами многокомпонентных лекарственных средств.

На втором этапе исследования при определении показателей *местноанестезирующей активности* было выявлено, что многокомпонентные лекарственные средства в виде пленок (ПлБАХ (состав 9), ПлХГ (состав 10), ПлМи (состав 11), ПлД (состав 12)) обладали примерно одинаковой длительностью общей и полной анестезии, которые превосходили по своей продолжительности показатели официального препарата («Геликаин»), очевидно за счет основ, на которых были иммобилизованы лекарственные компоненты, что приводило к пролонгированному выделению лидокаина. Максимальные показатели фиксировались при использовании ПлД (состав 12), в отношении индекса Ренье и длительности полной анестезии различия были достоверны по сравнению с ПлБАХ (состав 9) и ПлХГ (состав 10). Самые слабые показатели были у ПлБАХ (состав 9), видимо, вследствие того, что в данном составе основным растворителем выступила вода очищенная, в то время как в составах 10-12 в роли растворителя были непосредственно антисептики (хлоргексидина биглюконат, мирамистин, диоксидин, соответственно). При этом концентрация диоксидина (1%) в составе 12 была больше, чем концентрация мирамистина (0,01%) в составе 11 и концентрация хлоргексидина биглюконата (0,05%) в составе 10. Кроме того, в составе 12 (ПлД) присутствовало сразу две основы,

ПЭО и NaKMЦ, что, на наш взгляд, и повлияло на продолжительность выделения лидокаина, и, как следствие, на пролонгацию местноанестезирующего эффекта.

В первом блоке третьего этапа исследования при проведении эксперимента *in vivo* на модели гнойной раны с применением *мазевых комбинаций* с мирамистином и бензалкония хлоридом было выявлено, что добавление в эти комбинации метронидазола благоприятно сказывалось на течении раневого процесса. При сопоставлении исследуемых групп между собой отмечено, что наименее позитивные результаты были в группах, где применяли бензалкония хлорид без и с метронидазолом на основе полиметилсилоксана полигидрата (БАХ-ПП (состав 5) и БАХ-М-ПП (состав 8)). На наш взгляд, это может быть связано с тем, что полиметилсилоксана полигидрат является гидрофобной основой, в то время как ПЭО и NaKMЦ – гидрофильными.

В группах Ми-М-NaKMЦ (состав 2), БАХ-М-NaKMЦ (состав 6) и БАХ-М-ПЭО (состав 7) к 15-м суткам *площадь ран* сократилась более чем на 90%, а в группе БАХ-М-ПП (состав 8) менее чем на 80%. Максимальная *скорость заживления* на 1-3-и сутки отмечена в группе БАХ-М-NaKMЦ (состав 6), на 3-5-е сутки в группе БАХ-М-ПЭО (состав 7), на 5-8-е и 8-10-е сутки в группе Ми-М-NaKMЦ (состав 2).

При определении *уровня обсемененности ран* было выявлено, что к десятым суткам в группе БАХ-М-ПЭО (состав 7) показатель снизился в 14343 раза по сравнению с первыми сутками, в группе Ми-М-NaKMЦ (состав 2) – в 12166 раз, в группе БАХ-М-NaKMЦ (состав 6) – в 5640 раз, а в группе БАХ-М-ПП – лишь в 153 раза.

Анализируя *состав клеточных элементов* при микроскопии микропрепаратов ран было выявлено, что в процессе заживления раны во всех группах происходило увеличение относительного количества клеток фибробластического ряда, уменьшение числа гранулоцитов. Максимальный рост клеток фибробластического ряда наблюдался в группе БАХ-М-ПЭО (состав 7) и Ми-М-NaKMЦ (состав 2). Оценка динамики *клеточного индекса* (КИ) показала, что к 3-м суткам лишь в группе Ми-М-NaKMЦ (состав 2) КИ был равен 1, в остальных группах КИ был больше 1 на 5-е и последующие сутки, причем максимальное значение КИ на 5-е сутки было в группе БАХ-М-ПЭО (состав 7).

Таким образом, нами установлено, что иммобилизация бензалкония хлорида на основе ПЭО и NaKMЦ проявляет выраженную антимикробную активность к бактериям и позитивно влияет на течение раневого процесса. Наши данные соотносятся с исследованиями В.И. Сенишиной (2016), Л.Н. Ерофеевой (2017), Н.И. Безусовой (2019), где показана выраженная антимикробная активность подобных препаратов в отношении штаммов микроорганизмов, что объясняется достаточно высоким высвобождением бензалкония хлорида из основы мази и выраженным бактерицидным действием последнего.

В свою очередь, мирамистин является одним из эффективных препаратов, который обладает широким спектром противомикробной активности, включая госпитальные штаммы, резистентные к антибиотикам, и обладает способностью разрушать биопленку, образованную микроорганизмами.

В исследованиях Т.А. Бредихиной и соавторов подтверждено, что оптимальными основами для иммобилизации мирамистина являются метилцеллюлоза и NaKMЦ, которые обеспечивают оптимальные органолептические показатели и не препятствуют высвобождению мирамистина из состава лекарственной формы.

Применение мирамистина в клиническом исследовании при лечении рожистого воспаления в исследованиях И.В. Сергеевой оказывало выраженный

положительный клинический эффект, характеризующийся достоверным сокращением по сравнению с контрольной группой продолжительности лихорадки, интоксикационного синдрома, периода разрешения местного воспалительного и буллезного процесса, сроков госпитализации на 2,3 дня.

Разработанный L.L. Brkich и соавторами ранозаживляющий гель с мирамистином на основе хитозана показал эффективность в заживлении ран на экспериментальной модели, а также широкий спектр противомикробной активности.

В нашем экспериментальном исследовании мы показали, что применение иммобилизованных форм мирамистина и метронидазола на основе NaКМЦ приводило к быстрому заживлению гнойных ран.

Известно, что метронидазол широко используется в хирургической практике (при перитонитах, гангренах, послеоперационных гнойных осложнениях) в качестве профилактики и лечения анаэробной инфекции, особенно при полимикробных инфекциях. По данным статистического анализа многопрофильных стационаров, по затратам на антибактериальные препараты метронидазол стабильно входит в топ самых востребованных.

Многие авторы при выборе основы для будущих лекарственных препаратов останавливаются на полиэтиленоксидных сплавах, карбоксиметилцеллюлозе или ее натриевой соли, пропиленгликоле, поливиниловом спирте. Мы в нашем исследовании использовали, помимо традиционных основ (полиэтиленоксид и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы), еще и полиметилсилоксана полигидрат, сведения о его применении в комбинации с антисептиком бензалкония хлоридом и противомикробным препаратом метронидазолом отсутствуют, следует отметить, что данное сочетание показало наименее позитивные результаты, очевидно за счет гидрофобности данной основы.

Следует отметить, что комбинации лекарственных средств на полиэтиленоксиде и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы показали более стабильный результат на протяжении всего срока наблюдения и лечения. Применение факторного анализа с ранжированием нормированных переменных позволило нам рекомендовать следующий способ лечения (*патент РФ на изобретение 2808365*): при наличии в ране преимущественно *грамположительной* микрофлоры следует на 1-3-и сутки лечения использовать комбинацию БАХ-М-NaКМЦ (состав 6), на 4-е и 5-е сутки – БАХ-М-ПЭО (состав 7), начиная с 6-х суток – Ми-М-NaКМЦ (состав 2). При наличии в ране преимущественно *грамотрицательной* микрофлоры предпочтение следует отдавать комбинации Ми-М-NaКМЦ (состав 2). Нами были получены результаты, свидетельствующие, что комбинации с бензалкония хлоридом проявляли преимущественную активность в отношении *грамположительной* микрофлоры, а с мирамистином – в отношении *грамотрицательной* микрофлоры. Кроме того, рекомендации по временным диапазонам для использования предложенных лекарственных средств продиктованы результатами измерения скорости заживления ран в экспериментальном исследовании. Наличие метронидазола в комбинациях обусловлено необходимостью профилактики анаэробной инфекции, которая, как правило, присутствует на раневой поверхности.

Во втором блоке третьего этапа исследования на модели гнойной раны были апробированы разработанные нами многокомпонентные раневые покрытия в виде *пленок* (с бензалкония хлоридом (ПлБАХ, состав 9), с хлоргексидином (ПлХГ, состав 10), с мирамистином (ПлМи, состав 11), с диоксидином (ПлД, состав 12)). Во всех опытных группах к 15-м суткам процент уменьшения площади ран составил более 98%, максимальный показатель был обнаружен в группе ПлД (состав 12) на 10-е (94,2 (93,7; 94,8)%) и 15-е сутки (99,4 (98,8; 99,6)%), данное

различие было статистически достоверным по сравнению с остальными группами на 10-е сутки наблюдения.

Максимальная скорость заживления на 1-3-и сутки отмечалась в группе ПлМи (состав 11) (22,8 (19,2; 25,5)%/сутки), на 3-5-е сутки – в группе ПлД (состав 12) (14,8 (13,8; 15,2)%/сутки), что указывало на преимущественную эффективность разработанных раневых покрытий в первые пять суток лечения.

При определении *уровня обсемененности* ран было выявлено, что к 10-м суткам в группе ПлМи (состав 11) показатель снизился в 2346 раз по сравнению с первыми сутками, в группе ПлХГ (состав 10) и ПлБАХ (состав 9) – в 2251 раз, в группе ПлД (состав 12) – в 2025 раз. При попарном сравнении опытных групп с их контрольными группами между всеми парами были выявлены достоверные различия на 8-е сутки наблюдения в пользу опытных групп.

При определении *pH ран* в процессе лечения было выявлено, что во всех группах происходило снижение этого показателя, который к 15-м суткам приближался к исходным показателям pH неповрежденной кожи (5,4 (5,2; 5,9)). В опытных группах преодоление нейтрального значения pH с последующим переходом в кислую сторону наблюдалось на 3-и сутки эксперимента, а в контрольных группах данный переход происходил ближе к 5-м суткам наблюдения.

При анализе *состава клеточных элементов* на микропрепаратах раневых срезов была отмечена идентичная закономерность, во всех группах с течением времени происходил прирост клеток фибробластического ряда и снижение числа гранулоцитов, при этом макрофаги уступали первенство лимфоцитам. Различия по уровню клеток фибробластического ряда между опытными группами и их контрольными группами были статистически достоверными (в парах ПлБАХ (состав 9) и КГЛ (контрольная группа «Левомеколь»), ПлХГ (состав 10) и ПараПран-ХГ (контроль), ПлД (состав 12) и ВоскоПран-Д (контроль) на протяжении всего срока наблюдения, а в паре ПлМи (состав 11) и ГелеПран-Ми (контроль) различия были достоверны, начиная с 5-х суток эксперимента).

Оценка динамики *клеточного индекса* (КИ) показала, что КИ на 3-и сутки был выше 1 только в группе ПлБАХ (состав 9), в остальных группах КИ был больше 1 на 5-е сутки наблюдения, а в группе ВоскоПран-Д – на 8-е сутки. Показатель КИ больше 1 свидетельствовал о преобладании пролиферативных процессов, характерных для второй фазы раневого процесса.

Результаты, полученные при экспериментальной апробации разработанных нами многокомпонентных раневых покрытий (*пленок*) на модели гнойной раны, соотносились с данными литературы, так в опытах Е.А. Штанюк и соавторов при исследовании антибактериальной активности мази с диоксидином на ПЭО основе и на полоксамерной основе наблюдались достоверно большие зоны задержки роста относительно штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853, штаммы *S. aureus* чувствительны, а штаммы *E. coli* высокочувствительны к образцам мазей с диоксидином в различных концентрациях, особенно с добавлением 10% фармасолва.

В работе Т.Л. Юркштович и соавт. была получена композиция карбоксиметилцеллюлоза-диоксидин и изучены ее структурно-морфологические и реологические характеристики, определена способность пролонгированного выделения диоксида из разработанной композиции.

Также в работах Н.Д. Олтаржевской и соавт. указывается на эффективность применения в первую фазу раневого процесса комбинации полисахаридов с диоксидином и лидокаином, применение данной комбинации в клинической практике приводило к сокращению срока пребывания пациентов в стационаре. Эффективность применения диоксида в местном лечении инфицированных ран

отражена также в работах Ф.В. Галимзянова и М.И. Прудкова, отмечено, что при лечении диоксицином создается возможность целенаправленного воздействия на раневую инфекцию, применение диоксицина во время перевязок помогает наилучшим образом подготовить их к раннему закрытию.

Таким образом, проведя комплексную оценку течения раневого процесса при применении разработанных раневых покрытий в виде пленок на модели гнойной раны, а также их сравнение с официальными препаратами, можно сделать вывод о том, что максимально стабильный результат был показан в группе ПЛД (состав 12), данное раневое покрытие показало оптимальный результат на всех сроках наблюдения. Что касается покрытий ПЛБАХ (состав 9) и ПЛМи (состав 11), их преимущественная активность наблюдалась в *первые трое суток лечения*. Наименее позитивные результаты были получены при применении покрытия ПЛХГ (состав 10). Учитывая лекарственную форму в виде *пленки*, разработанные нами многокомпонентные раневые покрытия можно рекомендовать для лечения ран со скудным раневым отделяемым или без отделяемого. На основании факторного анализа и ранжирования нормированных переменных можно рекомендовать применение раневого покрытия ПЛД (состав 12) как в первую, так и во вторую фазу раневого процесса, а раневые покрытия ПЛБАХ (состав 9) и ПЛМи (состав 11) – преимущественно в первую фазу раневого процесса.

В третьем блоке третьего этапа исследования были изучены особенности течения раневого процесса при использовании *хитозан-коллагеновых аэрогелей* с включением коллоидного серебра (на модели чистой раны), диоксицина с лидокаином (на модели инфицированной раны) и коллоидного серебра с химотрипсином (на модели гнойно-некротической раны).

При использовании хитозан-коллагенового комплекса с включением коллоидного серебра (ХКК-С, состав 13) на модели *чистой раны* было отмечено, что *процент уменьшения площади ран* на 15-е сутки наблюдения составлял 96 (94,4; 96,4)%, что в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе (различия статистически значимы). Максимальный показатель *скорости заживления ран* в опытной группе был отмечен на 1-5-е сутки наблюдения (9,9 (7,7; 12)%/сутки), а в контрольной группе – на 5-10-е сутки (6,1 (5,6; 6,4)%/сутки), на этих же сроках различия между группами были статистически значимы в пользу опытной группы. При *морфометрическом исследовании* было выявлено, что в опытной группе на 5-е сутки относительное количество макрофагов и гранулоцитов суммарно превосходило остальные клеточные элементы, к 15-м суткам картина менялась, и, наряду со снижением количества макрофагов и гранулоцитов, происходил прирост лимфоцитов и клеток фибробластического ряда. В контрольной серии, вплоть до 10-х суток, относительное количество гранулоцитов превосходило все остальные клеточные элементы (различия с опытной группой были статистически значимы), а на 15-е сутки отмечался прирост клеток фибробластического ряда на фоне снижения гранулоцитов (различия между группами статистически значимы).

Изучение динамики *клеточного индекса (КИ)* в опытной и контрольной группах показало, что в опытной группе на 5-е сутки он выше 1, а в контрольной группе КИ преодолевал данный порог лишь к 15-м суткам, что говорило о задержке перехода во вторую фазу раневого процесса в контрольной группе.

Уровень *гидроксипролина* в тканях раны в опытной группе на 10-е и 15-е сутки достоверно преобладал над показателями контрольной группы. Кроме того, в опытной группе была обнаружена отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь между уровнем гидроксипролина и площадью ран ($r=-0,858$) и положительная (прямая) корреляционная взаимосвязь между уровнем гидроксипролина и уровнем клеток фибробластического ряда ($r=0,718$), на

основании этого, и учитывая, что гидроксипролин является основным компонентом коллагена, по изменению его уровня в тканях можно судить об интенсивности коллагенообразования и динамике раневого процесса в целом.

При оценке течения раневого процесса при использовании хитозан-коллагенового комплекса ХКК-ЛД (состав 14) на модели *инфицированной раны* было отмечено, что в данной группе на 10-е сутки поверхность раны у экспериментальных животных была полностью эпителизирована в отличие от животных контрольной группы, где только начиналась краевая эпителизация.

Процент уменьшения площади ран в опытной группе на 15-е сутки составлял 98,8 (98,8; 99,2)%, что было в 1,4 раза больше, чем в контрольной группе ($p=0,000011$). *Скорость заживления* в опытной группе была максимальной на 1-5-е сутки наблюдения и составляла 16,9 (16,5; 17,8)%/сутки, что в 3 раза превосходило скорость заживления контрольной группы ($p=0,000001$). При определении *степени обсемененности* ран статистически значимые различия между группами были обнаружены на 15-е сутки наблюдения (опытная группа – $17,4 (14,3; 19,2) \times 10^3$ КОЕ/г, контрольная группа – $2,3 (1,9; 2,9) \times 10^6$ КОЕ/г, $p=0,002$).

По результатам *морфометрического исследования* микропрепаратов ран выявлено, что на первые сутки в обеих группах преобладали гранулоциты, в дальнейшем их количество снижалось, а количество клеток фибробластического ряда нарастало и к 15-м суткам в опытной группе достигало 78 (75; 81) условных единиц, а в контрольной – лишь 47 (41; 48,5) условных единиц, различия статистически достоверны ($p=0,0007$).

При определении *клеточного индекса* было выявлено, что в опытной группе уже на 5-е сутки показатель был выше 1, что указывало на преобладание пролиферативных процессов, характерных для второй фазы раневого процесса, в то время как в контрольной группе КИ достигал 1 лишь к 15-м суткам наблюдения, что указывало на задержку перехода во вторую фазу раневого процесса в контрольной группе.

Показатель уровня *гидроксипролина* в тканях раны в опытной группе статистически достоверно преобладал над контрольной группой на 5-15-е сутки наблюдения и находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи с процентом уменьшения площади ран ($r=0,885$) и уровнем клеток фибробластического ряда ($r=0,771$), а также в отрицательной (обратной) взаимосвязи с уровнем гранулоцитов ($r=-0,865$) и уровнем обсемененности ран ($r=-0,624$).

В свою очередь, применение хитозан-коллагенового комплекса ХКК-СХ (состав 15) на модели *гноино-некротической раны* приводило к полному заживлению раны в опытной группе к 21-м суткам эксперимента, в то время как в контрольной группе на данном сроке раны хотя и были покрыты эпителием, но площадь ран все еще составляла 15-30% от исходного значения.

Оценка *планиметрических показателей* выявила, что в опытной группе уже к 15-м суткам площадь ран сократилась на 90%, а в контрольной – на 70% ($p=0,00001$). Максимальная *скорость заживления* в опытной группе была на сроке 5-10-е и 10-15-е сутки, показатели статистически достоверно отличались от таковых в контрольной группе ($p=0,0002$ и $p=0,04$ соответственно), что говорило о преимущественной активности хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами коллоидного серебра и химотрипсином во вторую фазу раневого процесса.

При изучении микропрепаратов ран было выявлено, что в процессе лечения в опытной группе нарастало количество клеток фибробластического ряда (максимальный прирост был на 15-е и 21-е сутки, различия с контрольной группой статистически достоверны, $p=0,008$), при определении *клеточного индекса*

обнаружено, что в опытной группе он был выше 1, начиная с 5-х суток эксперимента, а в контрольной – с 10-х суток.

Концентрация *гидроксипролина* в тканях раны в опытной группе возросла с первых по 21-е сутки наблюдения в 2,5 раза, а в контрольной группе увеличение этого показателя было в 1,8 раза, различия между группами были статистически достоверны на 5-е, 10-е, 15-е и 21-е сутки наблюдения в пользу опытной группы ($p=0,00001$, $p=0,002$, $p=0,029$ и $p=0,029$ соответственно).

Подводя итог под блоком оценки особенностей течения раневого процесса при применении *хитозан-коллагеновых комплексов*, можно заключить, что их комплексное применение в качестве основы для раневого покрытия обеспечивало оптимальные условия для заживления раны. В ходе поглощения раневого отделяемого исследуемые покрытия переходили в гелеобразное состояние, что способствовало пролонгированному выделению в рану иммобилизованных компонентов (коллоидного серебра, диоксида, лидокаина, химотрипсина), а также поддерживало влажную среду и защищало поверхность раны от дальнейшего загрязнения.

Известно, что хитозан стимулирует процесс пролиферации, воздействуя на фактор роста эндотелия сосудов и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а коллаген уменьшает активность протеолитических ферментов в ране и таким образом способствует формированию грануляционной ткани, являясь матрицей для ее роста, что было подтверждено нами гидроксипролиновым тестом.

В нашем исследовании при описании гистопрепаратов кожи и анализе морфометрических данных было установлено, что пролиферативные процессы в опытных группах наступали раньше по сравнению с контрольными группами.

В результате проведенного комплексного анализа (факторный анализ с последующим ранжированием данных), можно сделать заключение, что на всех сроках наблюдения показатели группы ХКК-С (состав 13) и ХКК-ЛД (состав 14) всегда попадали в группу с отличным и хорошим результатом (50/50), а в группе ХКК-СХ (состав 15) в группу с отличным и хорошим результатом на всем сроке эксперимента входили от 70% до 100% наблюдений. Следует отметить, что хитозан-коллагеновые комплексы, в состав которых входило коллоидное серебро, не показали выраженной противомикробной активности, в отличие от комплекса с включением диоксида и лидокаина, который показал высокую эффективность при лечении инфицированной раны.

В четвертом блоке третьего этапа исследования, с целью неинвазивного мониторинга течения раневого процесса, был разработан перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией, который способен под действием pH раневого отделяемого изменять цвет с розово-желтого на малиновый. Данный переход возникал при значении диапазона pH 6,5-9,0, интенсивность окраски увеличивалась с увеличением значения pH.

Известно, что заживление неосложненных ран кожного покрова и подлежащих тканей происходит эффективнее в условиях слабокислой раневой среды, что является дополнительным защитным фактором от микробной контаминации, а также увеличивает количество доступного для клеток кислорода. В случае же защелачивания раны создаются благоприятные условия для мультипликации патогенных микроорганизмов в ране, что приводит к нагноению раны, увеличению срока заживления, переходу острой раны в хроническую.

В условиях отделения гнойной хирургии ОБУЗ «КГКБСМП» г. Курска нами было выполнено 166 измерений pH раневой поверхности с параллельным забором раневого отделяемого для верификации возбудителя воспалительного процесса в условиях бактериологической лаборатории стационара. Диапазон показателя pH

раневого поверхности составлял от 6,2 до 8,9, было обнаружено, что с увеличением рН раны до интервала 7,6-7,8 происходил прирост частоты обнаружения патогенных микроорганизмов в ране, при больших значениях рН происходило снижение частоты обнаружения патогенных микроорганизмов в ране. При этом грамположительная микрофлора обнаруживалась в 4,7 раза чаще, чем грамотрицательная. Максимальное число обнаружения в ране грамположительной микрофлоры приходилось на значение рН 7,6-7,8, а грамотрицательной – при рН 7,4-7,6.

В экспериментальном исследовании на модели гнойной раны для мониторинга раны был апробирован перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией (рис. 2).

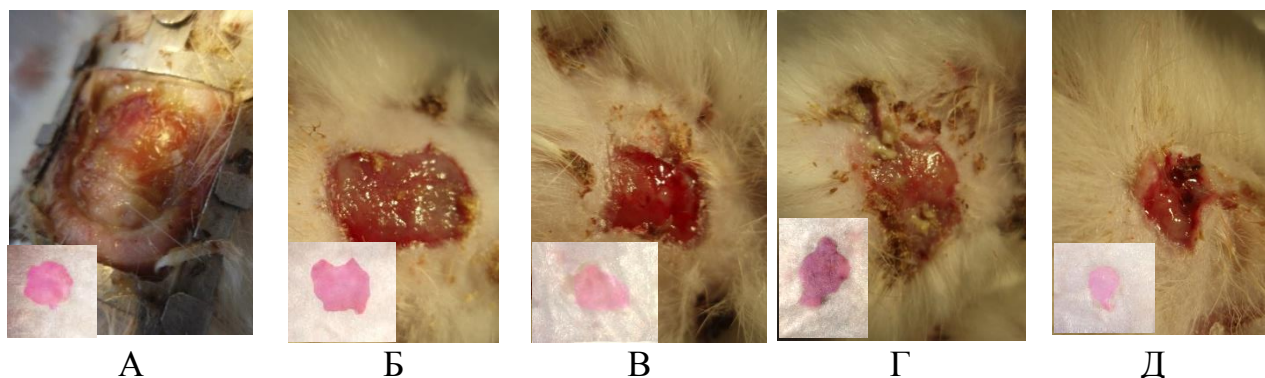


Рис. 2. А – 3-и сутки эксперимента (вокруг раны рамка от устройства для защиты ран), рН 7,64. Б – 5-е сутки, рН 7,59. В – 8-е сутки, рН 7,39. Г – 10-е сутки, рН 7,39. Д – 15-е сутки, рН 7,12.

Было показано, что при значениях рН раневого поверхности 6,8-8,2 перевязочный материал реагировал изменением цвета с розово-желтого на малиновый, время рН-отклика составляло не более 20 секунд). В эксперименте на модели гнойной раны во всех группах, где проводилось измерение рН ран, была обнаружена положительная (прямая) корреляционная связь рН со степенью обсемененности ран.

Таким образом, рН раны можно рассматривать как объективный источник информации о развитии инфекционного процесса, который позволяет осуществить персонализированный подход к лечению, своевременно обратить внимание лечащего врача на пациента и принять соответствующие меры по профилактике нагноения раны, замене лекарственного препарата для местного воздействия на раневого процесс.

На четвертом этапе в *клиническом исследовании*, которое было проведено при участии 60 пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии ОБУЗ «КГКБСМП», пациенты были разделены на 2 группы (по 30 человек в каждой), сопоставимые по полу, возрасту, площади и объему раны. В контрольной группе местное лечение проводили диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с антибиотиком хлорамфениколом (коммерческое название «Левомеколь»), а в основной – с применением мирамистина и метронидазола в комбинации с зарегистрированным раневым покрытием на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы «Aquasel Wipn» (таким образом, состав получался аналогичным разработанной нами комбинации с мирамистином, *патент РФ на изобретение 2542376*).

На первые сутки в основной и контрольной группах при бактериологическом исследовании раневого отделяемого в большинстве случаев были обнаружены *Staphylococcus epidermidis* (9 и 10 наблюдений соответственно)

и *Staphylococcus aureus* (5 и 7 наблюдений соответственно). В процессе лечения бактериологическое исследование повторяли каждые 3-4 дня, в результате в основной группе патогенные микроорганизмы были обнаружены в 74 (52,9%) посевах из 140, а в контрольной – в 119 (77,3%) из 154, разница составила в 1,6 раза.

Процент уменьшения площади и объема ран на всех сроках наблюдения были достоверно выше в основной группе ($p \leq 0,0382$). *Скорость заживления* была максимальной в основной группе и достоверно отличалась от показателя контрольной группы на отрезке 1-3-и сутки ($p = 0,0017$). Изучение динамики клинических признаков показало, что все изучаемые явления (исчезновение отека, отсутствие отделяемого, наличие зрелых грануляций и начало краевой эпителизации) наступали в основной группе раньше, чем в контрольной (данные различия были статистически достоверны).

При проведении *pH-метрии ран* было отмечено, что исходные средние значения в обеих группах были в пределах 7,5-7,6. В последующем в процессе лечения в основной группе наблюдалось снижение этого показателя (достигал нейтральных значений), а в контрольной группе отмечалось его увеличение до 8-8,2 с последующим снижением при завершении наблюдения. В основной группе наблюдалась отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь между значением pH и процентом уменьшения площади ран ($r = -0,355$), а также между pH и процентом уменьшения объема ран ($r = -0,290$), в контрольной группе данная взаимосвязь отсутствовала.

Объективизируя показатели общего анализа крови, отслежена динамика лейкоцитарных индексов (индекс Гаркави, лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ), индекс алергизации (ИА)). Было отмечено, что средние показатели ИА в обеих группах был в пределах нормы (до 1,1 условных единиц), повышение индекса Гаркави в контрольной группе наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем в основной, что можно трактовать, как разбалансировку между звеньями клеточного и гуморального иммунитета, а по уровню ЛИИ между группами не отмечалось достоверных различий.

Количество койко-дней, проведенных в стационаре, составляло в основной группе 11 (11; 14), а в контрольной – 14 (13,3; 15), различия между группами были статистически достоверны ($p = 0,0002$).

При ранжировании нормированных переменных (по итогам факторного анализа) в группу с отличным и хорошим результатом на всем сроке эксперимента из опытной групп входили от 46,6% до 83,3% наблюдений, в свою очередь, в контрольной группе данный показатель был от 16,6% до 53,3%, что в абсолютном выражении составило 303 наблюдения в опытной группе и 207 в контрольной (из 510 возможных), разница была в 1,46 раза, что говорило о более эффективном течении раневого процесса в опытной группе по сравнению с контрольной.

Таким образом, подводя итог клиническому исследованию, можно отметить, что результаты, полученные в эксперименте на модели гнойной раны по оценке особенностей течения раневого процесса и эффективности применения комбинации мирамистина и метронидазола, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, нашли свое отражение и в клиническом исследовании в сравнении с контрольной группой (применение диоксометилтетрагидропиримидиновой мази с хлорамфениколом «Левомеколь»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящего экспериментально-клинического исследования была проведена оценка особенностей течения раневого процесса и эффективность применения разработанных многокомпонентных лекарственных средств в виде мазей, пленок, хитозан-коллагеновых губок (аэрогелей), содержащих в своем составе антисептики, анестетики, стимулятор регенерации, противомикробные и протеолитические компоненты, иммобилизованные на таких основах, как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленоксид, полиметилсилоксана полигидрат, полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу и сравнению с официальными современными раневыми покрытиями. Полученные результаты позволили нам сформулировать концепцию местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением новых многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией, основываясь на результатах, полученных в экспериментальном и клиническом исследованиях (рис. 3).

При определении рН раны параллельно со стандартным обязательным бактериологическим исследованием следует судить о преимущественной контаминации раны грамположительной или грамотрицательной микрофлорой и рекомендовать к использованию соответствующие лекарственные средства с преимущественной активностью против грамположительных или грамотрицательных бактерий. При грамположительной микрофлоре наибольшей эффективностью обладают: ПлМи (состав 11), ПлБАХ (состав 9), ПлД (состав 12), БАХ-М-ПЭО (состав 7), Ми-М-NaKMЦ (состав 2). При грамотрицательной микрофлоре более показаны: ПлМи (состав 11), ПлД (состав 12), Ми-М-NaKMЦ (состав 2).

С учетом выраженности фазы экссудации следует рекомендовать разработанные нами многокомпонентные лекарственные средства в виде мазей или гелей (при наличии обильного отделяемого из раны) или пленок (при отсутствии отделяемого или наличии скудного отделяемого из раны), при этом нами определены временные интервалы для их использования. В свою очередь, хитозан-коллагеновые аэрогели стимулируют процесс заживления раны и могут быть использованы на разных по степени бактериального загрязнения ранах, при этом контакт с раневым отделяемым способствует переходу аэрогеля (губки) в гелеобразное состояние, тем самым создавая оптимальные условия для заживления раны.

Применение перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией позволяет своевременно выявить признаки неблагоприятного течения раневого процесса (увеличение уровня контаминации раны, следовательно, тенденцию к нагноению), кроме того, наложенный поверх лекарственного средства перевязочный материал изменением цвета может сигнализировать об истощении ресурса лекарственного средства, тем самым определяя кратность смены повязки.

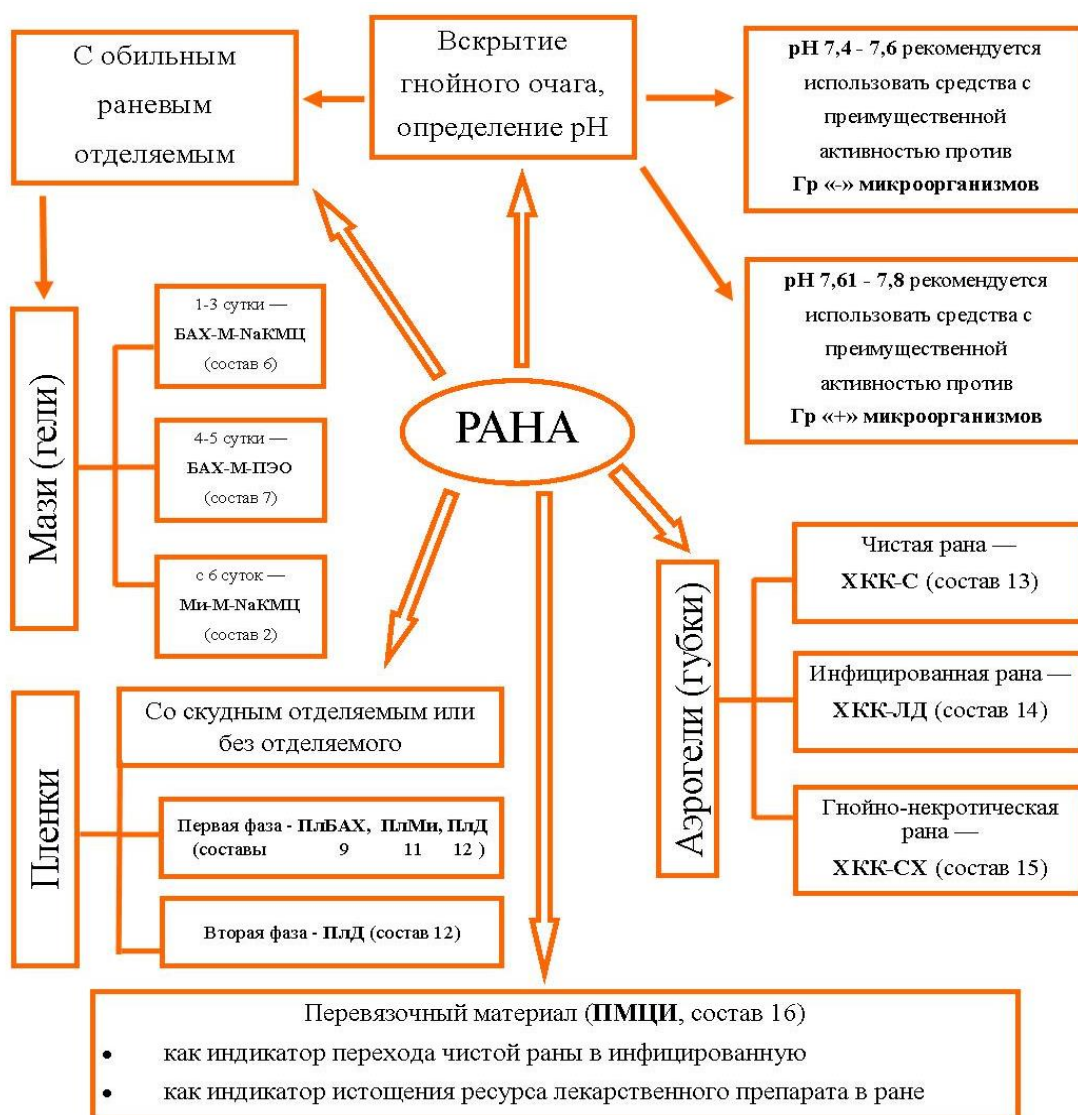


Рис. 3. Концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей.

Таким образом, разработанная нами концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей позволяет осуществить персонализированный подход к лечению пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей первого и второго уровня поражения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, могут послужить основанием для дальнейшей разработки и усовершенствования средств для местного лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей. Особенно перспективным видится применение мирамистина и диоксидина в сочетании с анестетиком (лидокаин) и стимулятором регенерации (метилурацил) на различных основах, таких как полиэтиленоксид, производные метилцеллюлозы и хитозан-коллагеновые аэрогели. Необходимо также изучить особенности течения раневого процесса при комбинированном применении разработанных раневых покрытий с физиотерапевтическими методами воздействия на рану, такими как магнитотерапия, ультразвуковая терапия, лазеротерапия.

Необходимо продолжить исследования по изучению способов неинвазивного мониторинга ран, которые могут быть основаны на изменении не только кислотности раневой поверхности, но и на изменении биохимических показателей раневого отделяемого, изменении физических показателей поврежденных тканей.

Перспективной видится разработка перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией, который мог бы реагировать изменением цвета повязки не только при изменении рН в интересующем диапазоне, но и в ответ на развитие определенных видов микроорганизмов, основываясь на реакции с их специфическими продуктами жизнедеятельности (ферментами и т.п.), что позволило бы, не теряя времени на бактериологические исследования по верификации вида патогенного микроорганизма, начинать специфическое лечение.

ВЫВОДЫ

1. При введении метронидазола в разработанные нами лекарственные комбинации в виде мазей с мирамистином и бензалкония хлоридом (составы 2, 6, 7 и 8) происходит увеличение зон задержки роста в отношении тест-штаммов микроорганизмов *St. aureus* и *E. coli* в среднем на 30% по сравнению с комбинациями без метронидазола (составы 1, 3, 4 и 5).

2. Разработанные раневые покрытия в виде пленок (составы 9-12), которые содержат в своем составе анестетик лидокаин, обладают доказанным местоанестезирующим эффектом, превосходящим препарат сравнения («Геликаин») в 1,3 раза по силе и в 1,4 раза по продолжительности, за счет пролонгированного выделения лидокаина из основы (полиэтиленоксид и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы), при этом максимальный эффект отмечен у комбинации «пленка с диоксидином» (состав 12).

3. Применение комбинаций «мирамистин-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (состав 2) и «бензалкония хлорид-метронидазол-полиэтиленоксид» (состав 7) в виде *мазей* способствует сокращению площади ран к 15-м суткам более чем на 94%, снижению уровня обсемененности ран в среднем в 13000 раз по сравнению с исходным значением, увеличению уровня клеток фибробластического ряда в среднем в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). На основании факторного анализа максимально эффективный результат обнаружен в группах, где применяли составы 2 и 7.

4. Применение раневых покрытий в виде *пленок* с бензалкония хлоридом (состав 9), хлоргексидином (состав 10), мирамистином (состав 11), диоксидином (состав 12) способствует сокращению площади ран к 15-м суткам более чем на 98%, показатель рН ран достигает значений неповрежденной кожи, а уровень клеток фибробластического ряда нарастает быстрее, различия с контрольными группами статистически значимы. На основании факторного анализа максимально эффективный результат лечения обнаружен в группах, где применяли пленку с диоксидином (состав 12) и пленку с мирамистином (состав 11).

5. Применение *хитозан-коллагеновых комплексов* с наночастицами серебра (состав 13) в лечении чистой раны, с лидокаином и диоксидином (состав 14) в лечении инфицированной раны, с наночастицами серебра и химотрипсином (состав 15) в лечении гнойно-некротической раны способствует сокращению срока заживления ран в 1,3-1,4 раза, в том числе за счет созревания коллагена в 1,4-1,7 раза быстрее по сравнению с контрольными группами животных, различия статистически значимы. Факторный анализ показал, что их применение эффективно в 70-100% случаев.

6. В экспериментальном исследовании установлена сильная положительная (прямая) корреляционная связь между площадью ран и уровнем обсемененности ран ($r=0,878$ и более), уровнем рН и показателями площади ран ($r=0,916$ и более), уровнем микробной обсемененности ран ($r=0,915$ и более), между уровнем гидроксипролина и уровнем фибробластов ($r=0,718$ и более). Показатель клеточного индекса и уровень фибробластов находятся в сильной отрицательной (обратной) корреляционной связи с показателями рН ран ($r=-0,841$ и $r=-0,862$ и более, соответственно), площадью ран ($r=-0,740$ и $r=-0,770$ и более, соответственно), степенью обсемененности ран ($r=-0,748$ и $r=-0,711$ и более, соответственно), также сильная отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь установлена между уровнем гидроксипролина и показателями площади ран ($r=-0,858$ и более) и уровня обсемененности ран ($r=-0,706$ и более).

7. Перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией, окрашенный галохромным красителем $C_{26}H_{18}N_4S_2O_{10}Na_2$, реагирует изменением цвета с розово-желтого на малиновый при значении рН экспериментальной гнойной раны в диапазоне 6,8-8,2.

8. Уровень рН ран находится в нелинейной связи с частотой обнаружения патогенных микроорганизмов в ране. Максимальная частота обнаружения микроорганизмов в раневом отделяемом приходится на значение рН ран в диапазоне 7,61-7,80 (различия статистически значимы при сравнении с остальными диапазонами, $p<0,05$), в то же время грамотрицательная микрофлора наиболее часто обнаруживается при значении рН в диапазоне 7,41-7,60.

9. В клиническом исследовании при использовании мирамистина и метронидазола в комбинации с раневым покрытием на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей первого и второго уровня поражения сокращение площади и объема ран происходит в среднем в 1,3 раза быстрее, чем в контрольной группе ($p<0,05$). В основной группе нормализация показателя рН раневой поверхности происходит достоверно быстрее, очищение раны, созревание грануляций и начало краевой эпителизации наступает в 1,2 раза раньше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), а количество проведенных в стационаре койко-дней в основной группе в среднем в 1,3 раза меньше по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Факторный анализ показал, что эффективность лечения предложенным способом достигает 83,3%.

10. Разработанная концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей позволяет осуществить *персонализированный подход* к лечению пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей первого и второго уровня поражения путем применения разработанных нами многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) с учетом фазы раневого процесса и выраженности фазы экссудации, причем рН-метрия раны позволяет рекомендовать к использованию средства с преимущественной активностью против *грамположительных* или *грамотрицательных* бактерий, а применение перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией позволяет своевременно выявить признаки неблагоприятного течения раневого процесса и определить кратность смены повязки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные комбинации в виде *мазей* «бензалкония хлорид-метронидазол-полиэтиленоксид» (состав 7) и «бензалкония хлорид-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (состав 6) следует рекомендовать для проведения клинических испытаний в качестве средств для местного воздействия

на гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей преимущественно в *первую фазу* раневого процесса. Лечение следует начинать с промывания раны растворами антисептиков. Затем на рану накладывается разработанная комбинация «бензалкония хлорид-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (состав 6) (в течение первых трех суток), а комбинация «бензалкония хлорид-метронидазол-полиэтиленоксид» (состав 7) в течение последующих трех суток или до перехода раны во вторую фазу раневого процесса и фиксируется асептической повязкой. Перевязки осуществляют ежедневно.

2. Разработанную комбинацию «мирамистин-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (состав 2) следует рекомендовать для проведения клинических испытаний в качестве средства для местного воздействия на гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей преимущественно во *вторую фазу* раневого процесса. Лечение следует начинать с промывания раны растворами антисептиков. Затем на рану накладывается разработанная комбинация «мирамистин-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» и фиксируется асептической повязкой. Перевязки осуществляют ежедневно.

3. При наличии в ране преимущественно *грамотрицательной* микрофлоры предпочтение следует отдавать мази, содержащей комбинацию «мирамистин-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (состав 2), а в случае колонизации раны преимущественно *грамположительной* микрофлорой следует рекомендовать применение мази, содержащей «бензалкония хлорид-метронидазол-полиэтиленоксид» (состав 7) и «бензалкония хлорид-метронидазол-натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (состав 6).

4. Разработанные комбинации в виде *пленок* с диоксидином (состав 12), мирамистином (состав 11) и бензалкония хлоридом (состав 9) следует рекомендовать для проведения клинических испытаний в качестве средств для местного воздействия на гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей, причем пленки с мирамистином и бензалкония хлоридом преимущественно в *первую фазу* раневого процесса (первые трое суток лечения), а пленку с диоксидином – как в *первую*, так и во *вторую фазу* течения раневого процесса. Данные раневые покрытия эффективнее использовать при отсутствии обильного отделяемого из раны. Лечение следует начинать с промывания раны растворами антисептиков. Затем на рану накладывается раневое покрытие, которое можно моделировать в соответствии с формой и рельефом раневой поверхности, раневое покрытие обладает эластичностью и хорошими адгезивными свойствами. Наложение асептической повязки. Перевязки осуществляют ежедневно.

5. Использование *губок*, содержащих хитозан-коллагеновый комплекс с включением коллоидного серебра (состав 13), следует рекомендовать для проведения клинических испытаний в качестве средства профилактики инфицирования чистых ран кожи и мягких тканей. Покрытие обладает хорошими адгезивными и сорбционными свойствами. Лечение следует начинать с промывания раны растворами антисептиков. Затем на рану накладывается раневое покрытие и фиксируется асептической повязкой. Смена повязки по мере биодеградации раневого покрытия.

6. Применение *губок*, содержащих хитозан-коллагеновый комплекс с лидокаином и диоксидином (состав 14), следует рекомендовать для проведения клинических испытаний в качестве средства для местного воздействия на инфицированные раны кожи и мягких тканей преимущественно в *первую фазу* раневого процесса. Покрытие обладает хорошими адгезивными и сорбционными свойствами. Лечение следует начинать с промывания раны растворами

антисептиков. Затем на рану накладывается раневое покрытие и фиксируется асептической повязкой. Смена повязки по мере биодеградации раневого покрытия.

7. Применение *губок*, содержащих хитозан-коллагеновый комплекс с наночастицами серебра и химотрипсином (состав 15), следует рекомендовать для проведения клинических испытаний в качестве средства для местного воздействия на раны с целью лизиса нежизнеспособных тканей. Раневое покрытие следует укладывать непосредственно на область некроза, для лучшего эффекта, при отсутствии раневого отделяемого, раневое покрытие следует пропитать изотоническим раствором из расчета 0,1 мл раствора на 1 см² раневого покрытия, что способствует переходу раневого покрытия в гелеобразное состояние. Затем на рану накладывается асептическая повязка. Перевязки осуществляют ежедневно.

8. Показатели рН-метрии ран можно использовать в качестве дополнительного источника информации о колонизации раны микроорганизмами, при показателях рН 7,6-7,8 следует делать вывод о максимальной контаминации раны, при наблюдении тенденции к снижению показателя рН в процессе лечения можно делать вывод о положительной динамике проводимого лечения, при наблюдении тенденции к увеличению показателя рН в процессе лечения можно делать вывод об отрицательной динамике проводимого лечения и хронизации раневого процесса.

9. В качестве неинвазивного мониторинга течения раневого процесса можно применять разработанный перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией (состав 16), который можно использовать для укрытия чистой раны на неопределенный срок (при отсутствии изменения цвета смену повязки можно производить по мере загрязнения), в случае изменения цвета повязки с розово-желтого цвета на малиновый можно делать вывод об инфицировании раны. При наложении повязки поверх лекарственного средства, внесенного в инфицированную рану, по изменению цвета повязки можно судить о необходимости очередной перевязки, в связи с истощением лечебного действия внесенного средства и контактом раневого отделяемого с перевязочным материалом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белозерова, А.В. Бензалкония хлорид в лечении гнойных ран (экспериментальное исследование) / А.В. Белозерова, А.Ю. Григорьян // Экспериментальная и клиническая хирургия: проблемы и решения : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под редакцией В. А. Лазаренко [и др.]. – Курск : КГМУ, 2016. – С. 44-45.
2. Влияние хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами серебра на течение раневого процесса в эксперименте / А.И. Бежин, В.А. Липатов, Э.В. Фрончек, А.Ю. Григорьян [и др.]. – DOI 10.21626/vestnik/2019-2/01 // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 2. – С. 5-16.
3. Выбор оптимальной основы для комбинации с бензалкония хлоридом для лечения гнойных ран (экспериментальное исследование) / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.]. – DOI 10.24412/1609-2163-2021-2-35-39 // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 35-39.
4. Григорьян, А.Ю. Имобилизованные формы антисептиков в лечении гнойных ран в эксперименте / А.Ю. Григорьян, А.В. Белозерова // Экспериментальная и клиническая хирургия: проблемы и решения : материалы Всероссийской

- научно-практической конференции с международным участием / под редакцией В.А. Лазаренко [и др.]. – Курск : КГМУ, 2016. – С. 55-57.
5. Григорьян, А.Ю. Использование некоторых антисептиков в лечении экспериментальных гнойных ран / А.Ю. Григорьян, А.В. Белозерова // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 23-25.
 6. **Клиническое исследование эффективности применения комбинации антисептика и противомикробного препарата в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков. – DOI 10.17709/2410-1893-2021-8-2-5 // Исследования и практика в медицине. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 51-61.**
 7. Комбинированное применение мирамистина и метронидазола у пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей (клиническое исследование) / А.Ю. Григорьян, Б.С. Суковатых, С.И. Тиганов [и др.] // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета : в 2 т. – Курск : КГМУ, 2022. – Т. 1. – С. 203-206.
 8. **Лечение гнойных ран оригинальной комбинацией с мирамистином и метронидазолом / А.Ю. Григорьян, С.И. Тиганов, А.И. Бежин [и др.]. – DOI 10.24411/1609-2163-2020-16664 // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 42-46.**
 9. **Лечение инфицированных ран хитозан-коллагеновым комплексом с диоксидином и лидокаином в условиях эксперимента / А.И. Бежин, В.А. Липатов, Э.В. Фрончек, А.Ю. Григорьян, М.Д.З. Наимзада. – DOI 10.14300/mnnc.2019.14005 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1.2. – С. 159-163.**
 10. **Местная терапия гнойных ран раневыми покрытиями / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, Б.С. Суковатых. – DOI 10.17116/hirurgia202211142 // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 11. – С. 42-48.**
 11. Мирамистин и метронидазол в лечении ран в эксперименте // А.Ю. Григорьян, Е.С. Мишина, Л.В. Жилиева, М.С. Чекмарева // Инновации в медицине : сборник материалов восьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета / под редакцией В.А. Лазаренко, П.В. Ткаченко. – Курск : КГМУ, 2017. – С. 48-51.
 12. **Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2019-3-29-36 // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 29-36.**
 13. Морфологическая оценка течения раневого процесса при применении хитозан-коллагенового комплекса с серебром / А.И. Бежин, А.В. Иванов, В.А. Липатов, А.Ю. Григорьян // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 37.
 14. Морфологическая оценка эффективности применения хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами серебра и химотрипсином при гнойно-некротическом процессе в мягких тканях / А.И. Бежин, В.А. Липатов, Л.А. Блатун, Э.В. Фрончек, А.Ю. Григорьян, М.Д.З. Наимзада. – DOI 10.25199/2408-9613-2019-6-4-14-21 // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 14-21.
 15. **Новые способы местного медикаментозного лечения гнойных ран / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, Л.В. Жилиева. –**

- DOI 10.17709/2409-2231-2020-7-2-5 // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 2. – С. 56-63.**
16. Применение гелеобразных средств с антисептиками в лечении ран в эксперименте / А.Ю. Григорьян, Е.С. Мишина, Л.В. Жилиева, М.С. Чекмарева // *Инновации в медицине : сборник материалов восьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета / под редакцией В.А. Лазаренко, П.В. Ткаченко. – Курск : КГМУ, 2017. – С. 52-55.*
 17. **Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.]. – DOI 10.25207/1608-6228-2021-28-2-16-32 // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 16-32.**
 18. **Применение многокомпонентной пленки в лечении ран в эксперименте / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2019-2-60-68 // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 60-68.**
 19. Применение раневого покрытия с антисептиком в эксперименте / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян [и др.] // *Материалы Международной научно-практической конференции «Медицинские импланты» / под редакцией В.А. Лазаренко [и др.]. – Курск : КГМУ, 2016. – С. 41-42.*
 20. **Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином в лечении гнойно-некротических ран / А.И. Бежин, В.А. Липатов, Э.В. Фрончек, А.Ю. Григорьян, М.Д.З. Наимзада. – DOI 10.24411/1609-2163-2019-16419 // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 23-28.**
 21. Регенерация кожного дефекта при использовании многокомпонентных мазей на основе бензалкония хлорида / С.О. Пирогова, О.В. Скворцова, М.Ю. Ильин, Е.С. Мишина, А.Ю. Григорьян // *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2019. – С. 161-163.*
 22. Синтез нового азокрасителя для крашения текстильных материалов специального назначения / Т.Н. Кудрявцева, В.А. Гапеева, Л.В. Атрепьева, А.Ю. Григорьян // *Актуальные проблемы химии, химической технологии и химического образования : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования кафедры химии КГУ. – Курск, 2015. – С. 55-58.*
 23. **Суковатых, Б.С. Роль биопленки микроорганизмов в развитии раневого процесса / Б.С. Суковатых, А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин. – DOI 10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96 // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 92-96.**
 24. Фрончек, Э.В. Инновационные биологически активные ранозаживляющие и кровоостанавливающие средства на основе хитозана и коллагена: этапы разработки и медико-технические характеристики / Э.В. Фрончек, А.Ю. Григорьян, Л.А. Блатун. – DOI 10.25199/2408-9613-2018-5-4-14-21 // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 14-21.*
 25. Чернявская, А.В. Местное лечение экспериментальных гнойных ран / А.В. Чернявская, А.Ю. Григорьян // *Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 147-151.*

26. Экспериментальная оценка особенностей течения раневого процесса при использовании оригинального раневого покрытия / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 3. – С. 93-99.
27. Экспериментальное обоснование применения комбинированного средства с мирамистином в лечении гнойных ран / А.Ю. Григорьян, С.И. Тиганов, Л.В. Жилиева, Е.С. Мишина // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета : в 2 т. – Курск : КГМУ, 2020. – Т. 1. – С. 409-413.
28. Экспериментальное обоснование применения хлоргексидина при лечении ран / А.Ю. Григорьян, Е.С. Мишина, М.Ю. Дюмина, А.Г. Терехов // Молодежь – практическому здравоохранению : материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков. – Тверь, 2018. – С. 306-309.
29. Эффективность комбинации мирамистина с метронидазолом в лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, С.И. Тиганов, А.Ю. Григорьян [и др.]. – DOI 10.18499/2070-478X-2020-13-4-312-318 // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 312-318.
30. Эффективность применения комбинации мирамистина и метронидазола при местном лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей в зависимости от пола и возраста / А.Ю. Григорьян, С.И. Тиганов, Б.С. Суковатых [и др.]. – DOI 10.24412/2075-4094-2022-2-1-7. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 2. – Публикация 1-7.
31. PH-чувствительный перевязочный материал в мониторинге течения раневого процесса / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.]. – DOI 10.14300/mnnc.2023.18014 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 59-62.
32. Treatment of purulent wounds with an original combination with miramistin and metronidazolium / A.Yu. Grigoryan, L.V. Zhilyaeva, S.I. Tiganov [и др.] // Актуальные вопросы экспериментальной микробиологии: теория, методология, практика, инноватика : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию основания кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и 100-летию со дня рождения профессора Людвиги Микртычевны Закарян. – Курск : КГМУ, 2022. – С. 11-15.
33. Патент № 2542373 Российская Федерация, МПК А61К 31/14, А61К 31/4164, А61К 47/34, А61К 47/48, А61К 9/06, А61Р 31/04, А61Р 17/02. Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек : № 2013135817/15 : заявл. 30.07.2013 : опубл. 20.02.2015 / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 8 с.
34. Патент № 2542376 Российская Федерация, МПК А61К 31/165, А61К 31/4164, А61К 47/38, А61К 47/48, А61К 9/06, А61Р 17/02, А61Р 17/04. Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек : № 2013135821/15 : заявл. 30.07.2013 : опубл. 20.02.2015 / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 8 с.

35. Патент № 2601897 Российская Федерация, МПК А61К 31/4164, А61К 31/167, А61К 31/513, А61К 31/155, А61К 47/10, А61К 47/34, А61К 47/38, А61Р 17/02, А61Р 31/04, А61Р 23/02. Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек : № 2015151311/15 : заявл. 30.11.2015 : опубл. 10.11.2016 / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 9 с.
36. Патент № 2603490 Российская Федерация, МПК А61К 9/00, А61К 31/4164, А61К 31/167, А61К 31/14, А61К 47/10, А61К 47/38, А61К 47/20, А61Р 17/02. Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек : № 2015151315/15 : заявл. 30.11.2015 : опубл. 27.11.2016 / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 9 с.
37. Патент № 2605343 Российская Федерация, МПК А61К 9/00, А61К 31/4164, А61К 31/14, А61К 31/16, А61К 31/167, А61К 47/10, А61К 47/38, А61К 47/20, А61Р 17/02. Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек : № 2015151317/15 : заявл. 30.11.2015 : опубл. 20.12.2016 / А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.Ю. Григорьян [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 9 с.
38. Патент № 2626352 Российская Федерация, МПК С09D 5/00. Способ получения кислотно-основного индикатора для создания гибких рН-чувствительных систем : № 2015146720 : заявл. 29.10.2015 : опубл. 26.07.2017 / Т.Н. Кудрявцева, Л.В. Атрепьева, Е.В. Грехнева, А.Ю. Григорьян [и др.]. – 7 с.
39. Патент № 2646462 Российская Федерация, МПК А61К 31/4164, А61К 31/167, А61К 31/155, А61К 31/498, А61К 47/10, А61К 47/38, А61К 47/34, А61Р 17/02. Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек : № 2017112459 : заявл. 11.04.2017 : опубл. 05.03.2018 / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 9 с.
40. Патент № 2808365 Российская Федерация, МПК А61М 35/00, А61К 31/41, А61К 31/25, А61К 47/38, А61Р 17/02. Способ местного лечения гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей: № 2023101655 : заявл. 26.01.2023 : опубл. 28.11.2023 / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.] ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 8 с.
41. Патент № 2814373 Российская Федерация, G01N 33/48, G01N 33/84, А61В 5/00. Способ прогнозирования нагноения ран кожи и мягких тканей: № 2023117680 : заявл. 05.07.2023 : опубл. 28.02.2024 / А.Ю. Григорьян, Т.Н. Кудрявцева, С.А. Ефанов, Е.С. Мишина ; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 8 с.

Список сокращений

БАХ-НаКМЦ – состав 3 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, воду очищенную)
 БАХ-М-НаКМЦ – состав 6 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, воду очищенную)
 БАХ-М-ПП – состав 8 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, полиметилсилоксана полигидрат, воду очищенную)
 БАХ-М-ПЭО – состав 7 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, полиэтиленоксид молекулярной массой 400 и 1500 в соотношении 8:2)

БАХ-ПП – состав 5 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, полиметилсилоксана полигидрат, воду очищенную)

БАХ-ПЭО – состав 4 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, полиэтиленоксид молекулярной массой 400 и 1500 в соотношении 8:2)

ВоскоПран-Д – раневое покрытие «ВоскоПран с мазью диоксидина»

ГелеПран-Ми – раневое покрытие «ГелеПран с мирамистином»

ИА – индекс аллергизации

КГЛ – контрольная группа левомеколь

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа

Ми-NaКМЦ – состав 1 (мазь, содержащая 0,01% раствор мирамистина, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы)

МГНР – модель гнойно-некротической раны

МГР – модель гнойной раны

МИР – модель инфицированной раны

Ми-М-NaКМЦ – состав 2 (мазь, содержащая 0,01% раствор мирамистина, метронидазол, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы)

МЧР – модель чистой раны

ПараПран-ХГ – раневое покрытие «ПараПран с хлоргексидином»

ПлБАХ – состав 9 (пленка, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, глицерин, диметилсульфоксид, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, воду очищенную)

ПлД – состав 12 (пленка, содержащая 1% раствор диоксидина, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, метилурацил, глицерин, полиэтиленоксид молекулярной массой 400, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы)

ПлМи – состав 11 (пленка, содержащая 0,01% раствор мирамистина, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, бензалкония хлорид, глицерин, диметилсульфоксид, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы)

ПлХГ – состав 10 (пленка, содержащая 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, метилурацил, глицерин, полиэтиленоксид молекулярной массой 400, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы)

ПМЦИ – перевязочный материал с реверсивной цветовой индикацией

ХКК – хитозан-коллагеновый комплекс

ХКК-ЛД – состав 14 (губка, хитозан/коллаген 2:1, массовые доли диоксидина и лидокаина 0,5% и 2,0% соответственно)

ХКК-С – состав 13 (губка, хитозан/коллаген 2:1, массовая доля коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра 0,3%)

ХКК-СХ – состав 15 (губка, хитозан/коллаген 2:1, массовая доля коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра 0,3%, ферментативная активность химотрипсина 15 БТЕ/мг)

NaКМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 14.03.2024 г. Подписано в печать 15.03.2024 г.
Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,0.
Тираж 100 экз. Заказ № «А».

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3