

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Григорьян Арсен Юрьевич

«Концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с
применением многокомпонентных раневых покрытий
(экспериментально-клиническое исследование)»

диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

по шифру специальности

3.1.9. Хирургия

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор

А.И. Бежин

Курск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	28
1.1. Этиология, патогенез, клиника и морфология раневого процесса	28
1.2. Микробиологические аспекты развития раневой инфекции.....	35
1.3. Современное представление о лечении воспалительных процессов кожи и мягких тканей	43
1.4. Эволюция раневых покрытий	53
1.5. Современные способы мониторинга раны	67
1.6. Характеристика лекарственных средств, использованных в настоящем исследовании	72
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
2.1. Материалы экспериментального раздела исследования.....	82
2.2. Материалы (пациенты) клинического раздела исследования	87
2.3. Методы экспериментального раздела исследования	90
2.4. Методы клинического раздела исследования	95
2.5. Статистический анализ.....	97
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	100
3.1. Определение спектра противомикробного действия разработанных комбинаций	100
3.2. Определение местной анестезирующей активности разработанных раневых покрытий, содержащих анестетик	107
3.3. Определение эффективности разработанных раневых покрытий (мазей) в лечении гнойных ран	111
3.4. Определение эффективности разработанных раневых покрытий (пленок) в лечении гнойных ран	135
3.5. Определение эффективности хитозанколлагеновых раневых покрытий в лечении ран	159
3.5.1. Оценка течения раневого процесса при лечении чистой раны хитозанколлагеновым комплексом с серебром.....	160

3.5.2. Оценка течения раневого процесса при лечении инфицированной раны хитозан-коллагеновым комплексом с диоксидином и лидокаином .	174
3.5.3. Оценка течения раневого процесса при лечении гнойно-некротической раны хитозан-коллагеновым комплексом с серебром и химотрипсином	194
3.6. Применение перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией (ПМЦИ) в эксперименте на модели гнойной раны.....	216
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	222
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	239
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	263
ВЫВОДЫ.....	264
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	268
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	272

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

ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей

КГЛ – контрольная группа левомеколь

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза

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

Ми-НаКМЦ – 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-НаКМЦ – 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, 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

ПУО – процент уменьшения объема ран

ПУП – процент уменьшения площади ран

ПЭО – полиэтиленоксид

СЗ – скорость заживления ран

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

ВВЕДЕНИЕ

Частота гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей достигает 30-35% в структуре стационаров хирургического профиля [1, 14, 194, 240]. Кроме того, нагноение ран после плановых операций встречается в 2-5% случаев [65, 79, 86, 165, 298]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35-60% [73, 92, 106].

Гнойно-воспалительные заболевания, по данным 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Spain, 2018), составляют 30-40% среди всей хирургической патологии. По данным Р.С. Козлова и соавт., 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 [106, 121, 293], подавляющее большинство которых (более 75%) - это люди трудоспособного возраста. Срок потери трудоспособности при амбулаторном лечении, по данным Н.Н. Хачатрян и соавт., составляет 13,6-17,6 суток, а при стационарном лечении – 18,5-23,8 суток. Установлено, что в травматологических стационарах уровень послеоперационных гнойно-септических осложнений составляет от 12 до 31% [149, 161, 298].

Ретроспективный анализ структуры медицинской помощи гражданам по полису одной из крупнейших западных страховых компаний в 2018 году выявил, что раны мягких тканей или хирургические инфекции имели место почти у 15% застрахованных лиц (8,2 миллиона человек). Хирургические инфекции были самой распространенной патологией (4,0%), второе место занимал синдром диабетической стопы (3,4%). При этом расходы на лечение острых и хронических ран достигли 96,8 миллиарда долларов, причем расходы на амбулаторное лечение выше по сравнению со стационарным [52, 61, 217, 270, 296, 308].

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%. В свою очередь, распространенность длительно незаживающих гнойных ран (ДНГР) мягких тканей составляет 2,21 на 1000 населения. При этом частота гнойно-некротического воспаления достигает 45% от общего числа кожных ран хирургического профиля, приводя к инвалидности и летальности от 25% до 50% [35, 69, 180, 243, 299].

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 [27, 107, 147, 169].

С момента открытия антибиотиков прошло почти 100 лет, при этом многолетний опыт антибиотикотерапии не смог предотвратить рост удельного веса местного гнойно-воспалительного процесса мягких тканей, не сократил сроки лечения гнойных ран. Наоборот, повсеместное бесконтрольное применение антибиотиков привело к появлению возбудителей инфекций с множественной антибиотикорезистентностью [45, 92, 161, 283].

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 [79, 181, 325].

Известно, что около 70% возбудителей гнойной инфекции послеоперационных ран приходится на стафилококковую флору, кишечную, синегнойную палочки, протей, неклостридиальную анаэробную флору. Они обладают высокой скоростью изменчивости и способны быстро адаптироваться, развивать невосприимчивость к антибактериальным

препаратам, в связи с чем, лечение инфицированных ран только с помощью антибиотиков не оказывает необходимого эффекта [41, 70, 117, 180, 307].

Последнее десятилетие характеризуется существенными изменениями в этиологической структуре грамотригативных микроорганизмов у пациентов с гнойными ранами, находящимися на лечении в стационаре. Произошло достоверное увеличение веса нозокомиальных возбудителей (*K. pneumoniae* и *A. baumannii*) и их резистентности к карбапенемам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам [42, 154].

В качестве комплексного подхода в местной терапии гнойных ран необходимо использовать лекарственные препараты, которые обладают не только активностью в отношении часто встречающихся возбудителей раневой инфекции, но и антигрибковым эффектом. На этапе своевременного хирургического и медикаментозного лечения адекватно подобранными лекарственными препаратами для местной терапии ран возможно добиться локализации гнойного процесса и избежать распространения инфекции [14, 86, 156, 181].

Следует разрабатывать новые комбинации лекарственных средств для одномоментного воздействия на различные структуры микробной клетки для ее уничтожения. Помимо бактерицидного воздействия, современные многокомпонентные лекарственные композиции должны обладать также сорбционными, анальгезирующими свойствами, стимулировать регенерацию тканей [17, 21, 28, 37, 53, 55, 64, 76, 122, 137, 171, 181, 242].

В сегодняшнем многообразии препаратов для лечения ран нет универсального средства, при выборе лекарственного средства необходимо помнить о смене фаз в течении раневого процесса. Важную роль играет основа препарата, которая должна обладать сорбционными свойствами, и при этом в ране должна сохраняться влажная среда для оптимального заживления; наиболее часто используемыми основами являются полиэтиленоксид, производные целлюлозы, хитозан, хитин, коллаген, гиалуроновая кислота, полиакриловая кислота, полиуретаны, альгинаты,

полиэтиленгликоль, полиэферы. Они имеют широкое применение благодаря их биосовместимости, хорошим механическим свойствам, способности к биодegradации [72, 76, 82, 168, 262]. Раневые покрытия в виде пленок и губок наиболее полно отвечают всем требованиям, дополнительным плюсом служит возможность моделирования раневого покрытия в соответствии с формой раневого дефекта.

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 [241, 263, 284]. 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

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

воздействию на раневой 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 хорошо зарекомендовавший себя бактерицидный 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

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

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

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-NaКМЦ (*патент РФ на изобретение 2542376*); бензалкония хлорид-NaКМЦ; бензалкония хлорид-полиэтиленоксид (ПЭО); бензалкония хлорид-полиметилсилоксана полигидрат (ПП); бензалкония

хлорид-метронидазол-NaKMЦ; бензалкония хлорид-метронидазол-ПЭО (патент РФ на изобретение 2542373); бензалкония хлорид-метронидазол-ПП), пленок (бензалкония хлорид-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-глицерин-диметилсульфоксид-NaKMЦ (патент РФ на изобретение 2603490); хлоргексидина биглюконат-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-метилурацил-глицерин-ПЭО-NaKMЦ (патент РФ на изобретение 2601897); мирамистин-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-глицерин-диметилсульфоксид-NaKMЦ (патент РФ на изобретение 2605343); диоксидин-метронидазол-лидокаина гидрохлорид-метилурацил-глицерин-ПЭО-NaKMЦ (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-NaKMЦ) 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-NaКМЦ, бензалкония хлорид-метронидазол-ПЭО, мирамистин-метронидазол-NaКМЦ.

В клиническом исследовании определены оптимальные показатели pH 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, диоксидина, 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 pH 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 pH раневой среды с 6,8 с дальнейшим увеличением яркости окраски при изменении pH 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.

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%.

Реализация и 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».

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 XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых

исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, СПбГУ, 2013 г.), VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, КГМУ, 2013 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной памяти академика М.И. Перельмана (Ярославль, ЯГМА, 2014 г.), 36-й итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, МГМСУ, 2014 г.), XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, СПбГУ, 2014 г.), IX Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Казань, КГМА, 2015 г.), Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, КемГМА, 2015 г.), XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, СПбГУ, 2015 г.), Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и Здоровье», посвященной памяти, д.м.н., профессора Д.Р. Мусинова (Республика Казахстан, Семей ГМУ, 2016 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Экспериментальная и клиническая хирургия: проблемы и решения» (Курск, КГМУ, 2016 г.), сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине - 2016» (Республика Беларусь, БГМУ, 2016 г.), седьмой международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине» (Курск, КГМУ, 2016 г.), XVI международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Республика Беларусь,

ВГМУ, 2016 г.), X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, КГМУ, 2016 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии» (Пятигорск, ПМФИ - филиал ВолгГМУ, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Медицинские импланты» (Курск, КГМУ, 2016 г.), 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, БГМУ, 2017 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» и 27-й итоговой сессии Гомельского государственного медицинского университета (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.), 83-й Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 83-летию КГМУ и 85-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН профессора А.В. Завьялова (Курск, КГМУ, 2018 г.), V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, ИвГМА, 2019 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. Гирголова (Москва, РОО «Хирургическое Общество - Раны и Раневые Инфекции», 2021 г.), Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, КГМУ, 2022 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной микробиологии: теория, методология, практика, инноватика» (Курск, КГМУ, 2022 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения ран мягких тканей» (Курск, КГМУ, 2022 г.), Международной научно-практической конференции «Эксперимент в хирургии и онкологии» (Курск, КГМУ, 2023 г.), Международной научно-практической конференции «Хирургические импланты и изделия медицинского назначения» (Курск, КГМУ, 2023 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/>

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: 1) патент № 2542373 «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»; 2) патент № 2542376 «Средство для лечения гнойно-

воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»; 3) патент № 2601897 «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»; 4) патент № 2603490 «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»; 5) патент № 2605343 «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»; 6) патент № 2626352 «Способ получения кислотно-основного индикатора для создания гибких рН-чувствительных систем»; 7) патент № 2646462 «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»; 8) патент № 2808365 «Способ местного лечения гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей»; 9) патент № 2814373 «Способ прогнозирования нагноения ран кожи и мягких тканей».

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология, патогенез, клиника и морфология раневого процесса

Существуют различия в терминологии и классификациях инфекций кожи и мягких тканей в различных странах. Российское общество хирургов (РОХ) и Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) пользуются термином «хирургические инфекции кожи и мягких тканей» [156]. По определению FDA (Food and Drug Administration) в США принято название «инфекции кожи и кожных структур» [209, 217, 245, 297].

В европейских странах пользуются классификацией С. Eckmann [220]. Инфекции кожи и мягких тканей разделяют на три формы в зависимости от хирургической тактики: не требующие хирургического вмешательства, требующие хирургического вмешательства и требующие неотложного хирургического вмешательства (некротизирующий фасциит).

В современной литературе широко используется также классификация хирургических инфекций мягких тканей по D.H. Ahrenholz, в которой выделяют уровни поражения мягких тканей, а не вид и форму отделяемого при инфекционном процессе [175].

В связи с существованием множества классификаций и терминологических несоответствий, специалисты РАСХИ предложили объединенную классификацию инфекций кожи и мягких тканей с учетом различных критериев. В основе классификации лежит самостоятельность заболевания, анатомический уровень глубины поражения и наличие отягощающих обстоятельств в виде некрозов (более характерно для первичных инфекций), нарушения иннервации и кровоснабжения (более характерно для вторичных инфекций) [156].

Раневым процессом принято называть совокупность биологических явлений, последовательно развивающихся в тканях раны [123]. Поскольку повреждение тканей тела является обычным явлением, организм хорошо

приспособлен к использованию механизмов восстановления и защиты, чтобы вызвать процесс заживления. Первый этап процесса заживления, гемостаз, начинается сразу после травмы и направлен на остановку кровотечения и ограничение распространения микроорганизмов внутри раны [9, 56, 193, 246, 335, 336].

Во время этого процесса тромбоциты выделяют несколько факторов роста, включая трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF1) и фактор роста тромбоцитов (PDGF), которые отвечают за активацию фибробластов, эндотелиальных клеток и макрофагов в окружающей среде [9, 227, 269, 313]. Факторы роста, такие как TGF- β , PDGF, фактор роста фибробластов и EGF, играют важную роль в коммуникации между клетками и их внеклеточным матриксом (extracellular matrix, ECM), стимулируя пролиферацию, морфогенез и дифференциацию [218, 227, 246, 252].

Воспалительная фаза, протекающая одновременно с гемостазом, характеризуется высвобождением нескольких провоспалительных цитокинов, катионных пептидов и факторов роста, позволяя очистить рану. Ранний воспалительный ответ начинается в конце фазы коагуляции. Химиопривлекающие агенты, TGF- β , компоненты комплемента, такие как C3a и C5a, несут ответственность за доставку нейтрофилов к месту травмы. Этот процесс происходит через 24-36 ч после травмы [171, 244, 331].

После кровотечения процесс заживления включает в себя миграцию и проникновение воспалительных клеток в рану. На этом этапе нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты отвечают за несколько функций, включая стимулирование воспалительного ответа, торможение проникновения экзогенного микроорганизма(ов), уничтожение микробов и стимуляцию кератиноцитов, фибробластов и ангиогенез [246, 331]. Попадая в раневую среду, нейтрофилы выделяют протеолитические ферменты и свободные кислородные радикалы, тем самым убивают и фагоцитируют бактерии [269].

Что касается поздней фазы воспаления, миграция макрофагов

определяется хемокинами. У них большая продолжительность жизни, и они могут работать в среде с низким рН. Эти клетки являются резервуаром для фактора роста ($TGF\beta$), медиаторов ($TGF\alpha$ и FGF) и активации кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. Лимфоциты, привлекаемые ИЛ-1, попадают последними в воспалительную фазу. ИЛ-1 играет важную роль в регуляции коллагена, ремоделировании и формировании внеклеточного матрикса [244, 252].

Пролиферативная фаза начинается через 3 суток после травмы и длится 2 недели. После травмы фибробласты и миофибробласты пролиферируют в местной раневой среде, и стимулированные $TGF\beta$ и PDGF мигрируют в зону травмы на третьи сутки, где они обильно разрастаются [233].

Как только кровотечение и воспаление остановлены, эпителиальные клетки и фибробласты мигрируют к поврежденной области, стимулируют рост капилляров, синтез коллагена и образование новой ткани [171, 268].

Грануляционная ткань образуется в результате роста капилляров и лимфатических сосудов из существующих сосудов, присутствующих в месте травмы (неоваскуляризация). Наконец, при созревании или ремоделировании новая ткань непрерывно реконструируется до тех пор, пока ее состав и свойства не станут близки к здоровым тканям. Окончательная цель процесса заживления ран – регенерация поврежденной кожи без образования рубцов [225].

В работе А.А. Андреева и соавторов в экспериментальном исследовании было показано, что применение 0,9% раствора натрия хлорида с рН 5,0 в первую фазу раневого процесса уменьшает воспаление, при этом увеличивается секреторная активность фибробластов кожи и ускоряется процесс образования коллагена [56], таким образом кислая среда в ране благоприятно влияет на течение раневого процесса в первую фазу.

Многочисленные факторы, влияющие на заживление ран, могут нарушить весь процесс. В целом, эти факторы классифицируются как местные и системные [246]. Местные факторы, оксигенация и инфекция, напрямую влияют на лечение раны. Кислород имеет решающее значение для

клеточного метаболизма, производства энергии и для всех фаз заживления ран. Производство супероксида для окислительного уничтожения патогенных микроорганизмов лейкоцитами зависит от уровня кислорода. В раненой области сосудистые нарушения вызывают истощение кислорода, приводящее к гипоксии [200].

Временная гипоксия замедляет заживление ран, а хроническая гипоксия значительно задерживает процесс. Гипоксия привлекает макрофаги, фибробласты и кератиноциты для производства цитокинов и факторов роста, имеет решающее значение для миграции клеток, хемотаксиса и ангиогенеза при заживлении ран. Воспаление – важная часть заживления раны, однако неадекватное удаление бактерий из раны приводит к длительному повышению провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ. Несбалансированное производство протеазы разрушает факторы роста, позволяя бактериям образовывать биопленку. Инфицированные раны изобилуют золотистым стафилококком (*S. aureus*), синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*) и β -гемолитическим стрептококком [244, 246, 268, 289].

Одним из неблагоприятных факторов, способствующих распространению в человеческой популяции длительно незаживающих ран, является сахарный диабет. Люди, страдающие сахарным диабетом, склонны к образованию диабетической язвы стопы (ДЯС), что в конечном итоге может приводить к ампутации нижней конечности в 80% случаев. ДЯС сопровождается гипоксией, которая вызывает недостаточный ангиогенез и усиливает раннее воспаление и повышенный уровень кислородных радикалов. Гипергликемия повышает уровень активных форм кислорода (АФК), усиливая окислительный стресс. Уровень матриксных металлопротеиназ (ММП) при ДЯС в 60 раз выше, чем при острой ране, что деформирует ткани и препятствует заживлению ран. Уровень нейропептидов (важны для хемотаксиса, роста клеток и их распространения) существенно снижается, что влияет на процесс заживления ран [13, 47, 61, 144, 225, 255, 308].

Клинические и экспериментальные данные показали, что

диабетические язвы и другие типы хронических ран отклоняются от нормального пути заживления, при этом обнаруживается, что разные участки язвы находятся в разных фазах заживления, теряя синхронизированный путь событий, который позволяет быстро приводить к заживлению ран [47, 91, 217, 255, 282, 296, 333].

Ожирение также является основным фактором риска для бесчисленных болезней и состояний здоровья, которые влияют на процесс заживления. Сообщается о высоких показателях инфицирования среди людей с ожирением, лиц, перенесших бариатрические операции. Гиповаскуляризация в области ранения способствует нарушению заживления. Жировая ткань и макрофаги внутри содержат биоактивные адипокины, которые отрицательно влияют на процесс заживления ран [306].

Клинические данные и экспериментальные исследования показывают, что алкоголь является фактором риска, нарушающим заживление ран. Воздействие алкоголя нарушает защитный механизм, делая рану уязвимой для дальнейшего заражения. Значительное нарушение связано со снижением ангиогенеза. Как и употребление алкоголя, курение оказывает вредное действие на заживление ран. Никотин вызывает вазоконстрикцию и снижает перфузию крови. Монооксид углерода снижает потребление кислорода. Однако, несмотря на общий негативный результат, недавние исследования показали, что низкие дозы никотина стимулируют ангиогенез [192, 193].

Существуют также особенности течения раневого процесса в условиях адаптации к высокогорью, микрогравитации. Установлено, что при длительном нахождении на высоте более 3200 метров гиполейкоцитарная и гипомакрофагальная реакции в условиях высокогорья тормозят развитие анаболических процессов, замедляют развитие системного ответа на раневой процесс. Еще более тяжелым является процесс деадаптации, являющийся выражением обратимости любой долговременной адаптации, создавая необходимую предпосылку для формирования новых адаптационных реакций организма в соответствии с требованиями среды, следовательно,

процесс течения заживления раны утяжеляется за счет реакции организма на адаптацию к новым условиям [75].

Основным фактором, препятствующим нормальному течению заживления раны является ее колонизация микроорганизмами. Недавние исследования по оценке микробиоты хронических ран различной этиологии показали, что они колонизируются множеством видов бактерий, в том числе наиболее часто *Staphylococcus spp.* и *Pseudomonas spp.* [319, 323].

Внутри ран бактерии преимущественно принимают способ роста, известный как биопленка [248, 289]. В отличие от своих планктонных форм, микроорганизмы, происходящие из биопленки, обладают отличительным фенотипом в отношении метаболической активности и экспрессии генов, что придает врожденную устойчивость к антимикробным агентам, что делает лечение инфекций, связанных с биопленкой, чрезвычайно трудным [178, 212, 234, 260, 279, 330].

Существует множество классификаций для описания динамики раневого процесса (табл. 1).

Таблица 1

Классификации раневого процесса

№ п/п	Авторы	Фазы/стадии
1	С.С. Гирголав (1956) и R. Ross (1968) [25, 33]	1. Фаза воспаления (подготовительный период). 2. Фаза регенерации (пролиферации). 3. Фаза оформления (реорганизации) рубца.
2	В.И. Стручков и соавт. (1975) [63, 148]	1. Стадия воспаления. 2. Стадия образования и созревания грануляционной ткани. 3. Стадия заживления (эпителизации).
3	Б.М. Даценко и соавт. (1985) [37, 40]	1. Гнойно-некротическая фаза (наличие в ране некротических тканей и гнойного содержимого). 2. Фаза грануляций (очищение раны от гнойно-некротического секвестра и образование грануляционной ткани). 3. Фаза эпителизации (эпителизация раневой поверхности и реорганизация рубца).
4	М.И. Кузин (1990) [123]	1. Фаза воспаления (разделена на два периода: период сосудистых изменений и период очищения

		раны). 2. Фаза регенерации (образование и созревание грануляционной ткани). 3. Фаза образования и реорганизации рубца.
5	Г.И. Назаренко с соавт. (2002) [25, 88]	1. Стадия воспаления (включает фазы альтерации, экссудации и вторичной деструкции, в результате чего происходит очищение раны). 2. Стадия репарации (включает фазы образования грануляций и их организации, в результате чего рана заполняется новообразованной соединительной тканью). 3. Стадия ремоделирования (включает фазы эпителизации рубца и его реорганизации, завершается восстановлением утраченных тканей).
6	Комитета по уходу за кожей и ранами провинции Британская Колумбия (2011) [179, 247]	1. Фаза гемостаза. 2. Воспалительная фаза. 3. Пролиферативная фаза. 4. Фаза созревания (ремоделирования).

По мнению Г.И. Назаренко с соавт. [25, 88], если рана начинает заживать с момента ее нанесения, то до начала сосудистых изменений проходит какое-то время, в течение которого происходят определенные подготавливающие сосудистые реакции, биохимические и морфологические изменения. Таким образом, название второго периода в классификации М.И. Кузина «фазу регенерации» правильно называть стадией репаративной регенерации или репарации. Кроме того, в третьем периоде, при первичном заживлении, вначале, происходит эпителизация рубца, а затем его реорганизация.

На наш взгляд, классификация М.И. Кузина является наиболее детальной. Разделение фазы воспаления на два периода акцентирует патогенетическую направленность лечебных мероприятий в первой фазе раневого процесса – купирование воспалительных изменений и ускорение очищения раны. Реорганизация рубца и эпителизация являются основными компонентами, завершающими течение раневого процесса. В настоящем исследовании особенности течения раневого процесса будут описаны в соответствии с классификацией М.И. Кузина.

1.2. Микробиологические аспекты развития раневой инфекции

Как известно, основополагающая роль в развитии инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) принадлежит антибактериальной резистентности макроорганизма. Кожный покров обладает защитными факторами, которые предохраняют организм от проникновения микроорганизмов. Механическому удалению микроорганизмов с поверхности кожи способствует сдвигание верхних слоев эпидермиса. Кроме того, внешняя поверхность микробной клетки имеет положительный заряд, так же как и кожа, что способствует очищению кожи от микроорганизмов. Кислотность кожи (в среднем рН кожи составляет 3,5-6,7) оказывает неблагоприятное воздействие на мультипликацию микроорганизмов. Биохимический состав и количество секрета потовых и сальных желез регулируется ЦНС и ВНС, эндокринными железами и другими органами [156, 183].

Еще один аргумент в пользу гипотезы о том, что быстрое восстановление нормальной кислой среды кожи положительно влияет на заживление ран, то, что при этом происходит улучшение снабжения тканей кислородом [197, 322].

Обоснование этого заключается в том, что, помимо ингибирования микробной колонизации, низкое значение рН также приводит к так называемому эффекту Бора, т.е. увеличению количества доступного для клеток кислорода. Эффект Бора впервые описан датским физиологом Кристианом Бором в 1904 г., является результатом снижения связывающей емкости гемоглобина в условиях снижения рН и/или повышения уровня CO_2 в тканях. Это приводит к высвобождению кислорода, обычно все еще связанного с гемоглобином. Благодаря этому эффекту, доступная тканям концентрация кислорода на краю раны (т.е. на границе мигрирующего эпителия) увеличивается, что является благоприятным фактором для заживления ран [275].

Кислая среда в ране поддерживает большинство аспектов естественного процесса заживления. Такая среда подавляет рост бактерий, снижает протеолитическую активность, усиливает рост фибробластов, приводит к большему снабжению кислородом тканей и является показателем успешного самозаживления ран [22, 197].

Исследование G. Stüttgen и H. Schaefer показали, что pH нормальной кожи становится более щелочной из-за бактериальной колонизации [318]. Восстановление естественной кислотной среды на коже помогает уменьшить микробную нагрузку на ее поверхность, даже если микроорганизмы полирезистентны к антибиотикам. Интервенционное клиническое исследование подтвердило этот взгляд, показав, что местное применение мазей с кислым значением pH у диабетиков и больных, перенесших инсульт, значительно снижает бактериальную нагрузку на поверхность кожи [261].

К микроорганизмам с доказанной этиологической значимостью, способным вызывать гнойно-воспалительный процесс мягких тканей, относят *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Они продуцируют токсины и гидролитические ферменты (факторы вирулентности), которые определяют поражение тканей. Большинство неосложненных хирургических ИКМТ, такие как: фурункул, гидраденит, карбункул, неосложненный абсцесс, флегмона, целлюлит и рожа, являются примерами мономикробной этиологии, где основным патогеном являются грамположительные кокки (*S. aureus* и *S. pyogenes*) [18, 156], на их долю в микробном пейзаже может приходиться до 50% случаев [317]. Осложненные ИКМТ: некротический целлюлит и фасциит, инфицированные трофические язвы, укусы человеком и животными, пролежни, инфекции при синдроме диабетической стопы, а также некоторые неосложненные ИКМТ специфической локализации (перианальная область) являют собой примеры с полимикробной этиологией. В этом случае разнообразные комбинации грамположительных кокков, энтеробактерий, анаэробов вызывают различные по тяжести состояния, требующие своевременного и агрессивного

хирургического вмешательства. Особого внимания заслуживает *P. aeruginosa*, частота выделения которой может достигать 11%. В настоящее время актуально широкое распространение штаммов *S. aureus* с множественной устойчивостью к антибиотикам (MRSA) [13, 121, 156]. В частности, в США частота выделения MRSA среди амбулаторных больных составляет 48%, среди госпитализированных – 60% [310].

В последнее время часто в раневом отделяемом выделяют *Enterococcus* spp. (в основном *Enterococcus faecalis*), а также коагулазонегативные стафилококки. Данные виды бактерий в основном выделяют в составе различных ассоциаций и крайне редко - в виде монокультуры [156].

У амбулаторных и стационарных пациентов довольно часто из ран высеваются представители семейства *Enterobacteriaceae* (60,8%). Среди них кишечная палочка встречается примерно в 30,6% случаев, клебсиелла – в 25,7% [154].

Зачастую, в результате пребывания пациента в стационаре, может происходить смена грампозитивной флоры на грамотрицательную, удельный вес которой может достигать 70% [316].

Также инфекционный процесс в мягких тканях может быть вызван анаэробными микроорганизмами при резком снижении оксигенации пораженных тканей, так возбудителями газовой гангрены и сходных заболеваний являются *C. novyi*, *C. perfringens*, *C. histolyticum*, *C. septicum*, *C. bifermentans*. Перечисленные микроорганизмы способны вызывать также некротизирующие инфекции подкожной клетчатки (целлюлиты) [156].

При поражении кожи и подкожной клетчатки, помимо *S. aureus* и *S. pyogenes*, растет роль *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*. При более глубоком поражении (фасции, мышцы, кости, суставы) круг этиологических агентов значительно увеличивается. В пределах приведенных анатомических образований, помимо типичных клинических форм инфекций (флегмоны, абсцессы и др.), могут развиваться некротизирующие формы инфекций, характеризующиеся крайне тяжелым течением [156].

При трофических язвах в отделяемом из раны, как правило, высеваются сообщества аэробов и анаэробов, наиболее часто это *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp. и *P. aeruginosa* [78, 156].

Укусы собак осложняются инфекционным поражением кожи и мягких тканей в 20% случаев, так, по данным ВОЗ, в США около 4,5 миллиона человек ежегодно подвергаются укусам со стороны собак, в Италии укусам кошек подвергается 18 на 100 000 человек, инфекционный процесс развивается в 30-50% случаев, кроме того, в Индии на укусы обезьян приходится 2-21% травм (ВОЗ), что также приводит к нагноению ран [152]. При укусах человека человеком процент нагноения ран наблюдается в 70-80%, основная этиологическая роль приходится на обитателей ротовой полости (*Staphylococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Pasteurella multocida* и др.) [78, 202].

За последние 20 лет сформировалось новое представление об особенностях существования микроорганизмов в теле человека. Основные открытия в этой области связаны с изучением биопленок [176]. Биопленки являются основным фактором, который способствует увеличению численности гнойно-воспалительных заболеваний [183, 289, 290].

На сегодняшний день до 80% бактериальных инфекций, поражающих людей в западных странах, вызваны полимикробными биопленками [23], в то время как 10 лет назад сообщалось, что до 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок [7, 251]. Другими авторами показано, что от 60 до 90% инфекций у человека вызываются микроорганизмами в составе биопленок [162, 190].

Биопленка связывает микробные клетки, неорганические и органические субстраты, повышает адгезию бактерий к эпителию и защищает их от воздействия антибактериальных и антисептических препаратов, вследствие чего процесс заживления ран замедляется [110]. В биоматериале хронических ран биопленки обнаруживаются в 60%, а в

свежих ранах - лишь в 6% случаев. Биопленки могут быть разрушены при механическом воздействии, но спустя сутки из оставшихся колоний в ране вновь может сформироваться новая биопленка. Биопленки могут уменьшать восприимчивость микроорганизмов к антибиотикам в 100-1000 раз [81, 237, 296].

В исследовании S.L. Percival было доказано, что при моделировании у свиней раневого инфекционного процесса образование зрелых биопленок происходило через 48 ч после контаминации [291]. Созревание биопленки и последующее распространение микроорганизмов с кровотоком приводят к генерализации инфекционного процесса, развитию тяжелых осложнений (эндокардит, плевропневмония, сепсис, менингоэнцефалит и др.), что повышает риск смертности и инвалидизации пациентов [208, 257].

Учитывая, что микроорганизмы в ране могут существовать в различных фенотипических формах (биопленочной и планктонной), антимикробные препараты для лечения и/или профилактики ран должны оказывать влияние на обе их формы [41, 86, 110].

Доказано, что образование биопленки запрограммировано и регулируется через синтез компонентов внеклеточного матрикса микроорганизмами, входящими в состав биопленки [23, 213].

В связи с тем, что в составе биопленок микроорганизмы находятся в выделяемом ими полисахаридном матриксе, они становятся максимально невосприимчивы к воздействию бактерицидных средств и иммунной системы макроорганизма [170].

Полисахаридный матрикс составляет 80-90% массы биопленки, а бактерии – 10-20%. В процессе деления микроорганизмов образуются микроколонии, объединенные полисахаридным матриксом, который является основным признаком зрелости и выраженности биопленки. Питательной средой для микроорганизмов служат имеющиеся нежизнеспособные ткани в ране, что и содействует образованию биопленки [167, 290].

Как было показано в исследованиях M. Fazli и соавторов, полисахаридный матрикс препятствует проникновению антител, других

крупных молекул, а также клеток воспаления в биопленку. Также было обнаружено, что скопление бактерий происходило возле участков некроза тканей и гноя, а образованные в ране биопленки окружены клетками иммунной системы, преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, при этом их пенетрация в биопленку не происходила [301].

С помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии в исследованиях V. Carvalhais и соавторов было установлено, что структура биопленки представляет собой не гомогенный монослой микроорганизмов, а сложную трехмерную биологическую структуру высшей организации жизнедеятельности микроорганизмов, напоминающую многоклеточный организм, который способен противостоять ультрафиолетовому излучению, дегидратации, дезинфектантам, антибиотикам и факторам иммунной защиты человека [71, 177]. В экспериментах S. Mulla и соавторов была показана устойчивость бактерий в биопленочной форме, при воздействии на них антибиотиков в концентрациях, превышающих стандартные терапевтические дозировки [250, 280].

Некоторые авторы отмечают наличие эффекта синергизма между различными видами микроорганизмов в биопленке, который обуславливает вирулентность биопленки и ключевой патогенетический эффект в развитии хронической раны [237, 264].

В работе В.К. Окулич установлено, что в биоматериале ран у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями синегнойная палочка по сравнению с золотистым и эпидермальным стафилококком является более высоким продуцентом матрикса биопленки [98].

Отмечается, что не все виды бактерий в равной степени способны образовывать полимикробную биопленку, так, например, *P. aeruginosa* часто образует биопленку с метициллинрезистентным *S. aureus* (MRSA), тогда как *E. coli* чаще ассоциируется с группой микроорганизмов, не продуцирующих биопленку [201].

Предполагается, что размещение бактерий-продуцентов в ране

происходит неслучайно. В исследованиях с применением технологии гибридизации *in situ* PNA-FISH (Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridisation) и количественной ПЦР было обнаружено, что биопленка *P. aeruginosa* находится в ране глубже, чем биопленка *S. aureus*. Замечено, что микроорганизмы располагаются близко друг другу, но при этом не перемешиваются. Авторы сделали вывод о том, что возможно та биопленка, которая находится глубже в тканях раны, вызывает торможение процесса заживления и переводит воспаление в хроническую форму [332].

В сообществах микроорганизмы приобретают иные патогенные свойства. В работах Н. Flemming и соавт. была обнаружена положительная корреляционная связь между возможностью микроорганизмов к образованию биопленки и уровнем их вирулентности [235].

Бактерии в составе биопленки, которые имеют устойчивость к антибиотикам, могут выделять специальные защитные вещества, которые оберегают соседние чувствительные к антибиотикам микроорганизмы. Кроме того, они могут транслировать другим микроорганизмам (даже другого вида) гены, ответственные за антибиотикорезистентность [167, 258].

Еще причиной лекарственной полирезистентности может быть то, что в биопленке находятся бактерии с неодинаковыми защитными характеристиками, которые дополняют друг друга. К примеру, некоторые бактерии в составе биопленки могут производить β -лактамазу, тем самым способствуя защите других бактерий [199, 250].

Примером же антагонизма представляется способность у ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* производить бактериоцины, которые подавляют рост кожной и кишечной микробиоты. В исследованиях N. Nair и соавторов демонстрируется анализ наблюдений *in vitro* и *in vivo*, где *S. aureus* показывает кооперативные взаимоотношения с *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* и *Haemophilus influenzae* и конкурентные отношения с *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. Несмотря на имеющиеся оба типа взаимоотношений, *E. faecalis*, *P.*

aeruginosa, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *C. albicans* могут восстановить свои патогенные свойства при помощи *S. aureus* [254].

В связи с тем, что планктонные культуры микроорганизмов непосредственно контактируют с антибактериальным и/или антисептическим веществом, они обладают меньшей резистентностью к ним, по сравнению с культурами в составе биопленок, где подобному тесному контакту препятствует матрикс биопленки [280].

В клиническом отношении, если возбудитель инфекции способен формировать биопленку, то достоверно увеличиваются сроки очищения раны, появления грануляций и начала краевой эпителизации, следовательно, увеличивается и продолжительность госпитализации [98, 229]. Таким образом, существует гипотеза о том, что хронический воспалительный ответ «выгоден» биопленке. Индуцируя непродуктивный воспалительный ответ, биопленка защищает образующие ее бактерии и увеличивает выработку экссудата, который является для нее источником питания [237, 332].

Значимость биопленки в патогенезе раневого процесса обуславливает необходимость применения методов ее определения для обоснования тактики лечения. Однако до настоящего времени нет актуальных, неинвазивных, высокоточных методов определения биопленки, которые могли быть доступные для клинического применения [190].

Учитывая важность фенотипа биопленки в патогенезе раны и ограничения обычных противомикробных препаратов против этого фенотипа, необходимы новые стратегии для лечения ран покрытых биопленкой [105, 271].

Таким образом, современная стратегия лечения ран предусматривает использование методов, направленных на удаление биопленки, а также обеспечивающих активацию иммунных механизмов репарации.

1.3. Современное представление о лечении воспалительных процессов кожи и мягких тканей

По данным Российских национальных рекомендаций «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей», для лечения ран с гнойно-некротическим процессом в первой фазе рационально проводить лечение мазями на ПЭО основе (левосин, левомеколь, 10% мазь мафенида ацетата, 1% йодопириновая мазь, нитацид и др.) (табл. 2) [156].

Таблица 2

Лекарственные препараты, применяемые для лечения ран у больных с инфекциями кожи и мягких тканей

I фаза раневого процесса	II фаза раневого процесса
Мази на полиэтиленоксидной (ПЭО) основе (при аэробной микрофлоре): левосин; левомеколь; 0,5% хинифурил; 1% йодопириновая мазь; йодметриксилен; 0,5% мирамистиновая мазь; 1% повидон-йод.	Мази: метилдиоксидин; сульфаргин; аргосульфат; фузимет; стизамет; 2% фузидина гель; 5 или 10% биопин.
Мази на ПЭО основе (при анаэробной микрофлоре): нитацид; стрептонитол; диоксиколь; 10% мазь мафенида ацетата.	Гидроколлоиды: галагран; галактон.
Для очищения ран от некротических тканей: стрептолавен (мазь); протогентин (мазь); диовин; диотевин (сорбент); анилодиотевин (сорбент); колласорб (сорбент); колладиасорб (сорбент); коллавин; колладиавин; аквацель с серебром (раневого покрытия); целосорб с серебром (раневого покрытия).	Раневые покрытия: альгипор; альгимаф; урготюль с серебром; дигиспон-А; альгикол; альгикол-ФА; коллахит; коллахит-ФА; коллахит-Ш; анишиспон; воскопран с мазями на ПЭО основе.

Антисептики: 1% повидон-йод; 0,01% мирамистин; 0,2% фурагин-калий; 1 или 2% лавасепт.	Гелевые повязки: Апполо ПАК-АМ; Апполо ПАК-АИ; Апполо ПАА-АМ; Апполо ПАА-АИ.
	Масла: масло облепихи; масло шиповника; милиацил (просяное масло).
	Пено- и пленкообразующие аэрозоли: диоксизоль; гентазоль; сульфодовизоль; цимизоль; гипозоль-АН.

В связи с возрастанием числа антибиотикорезистентных микроорганизмов, общепризнанным направлением в последнее время является увеличение интереса к антисептикам. Однако применение антибиотиков и антисептиков имеет как преимущества, так и недостатки [113, 283, 295].

Преимущества антисептиков: 1) высокая концентрация антисептика в очаге инфекции; 2) относительно малое количество антисептика; 3) минимальное системное антибактериальное и токсическое действие; 4) возможность применения препаратов, недоступных для системной терапии; 5) широкий спектр антимикробной активности; 6) высокая активность в присутствии органических соединений; 7) способность проникать через биопленки, некротические ткани, струп; 8) положительная динамика заживления ран путем препятствования распространению воспаления; 9) хорошая переносимость пациентами; 10) невысокая стоимость; 11) низкий риск развития резистентности при применении официальных лекарственных форм (повязки с иммобилизованным препаратом, мази); 12) дополнительное внимание к ране; 13) простота в использовании, что позволяет применять их в амбулаторных условиях; 14) повышение приверженности к лечению у некоторых категорий пациентов

(дети).

Недостатки антисептиков: 1) небольшой выбор эффективных антисептиков для местного применения; 2) ограниченность местного применения некоторых антисептиков при инфекциях глубоких тканей в связи с низкой проникающей способностью через ткани; 3) возможность системного эффекта препарата при нанесении на большую площадь; 4) риск развития аллергической реакции со стороны окружающих тканей; 5) сложность дозирования; 6) необходимость многократного применения; 7) возможность контаминации резервуара с препаратом при длительном применении.

Оптимальными антисептическими препаратами с позиции безопасности и эффективности принято считать хлоргексидин, мирамистин, препараты йода и серебра, которые проявляют выраженные противомикробные свойства, вызывая при этом минимальное повреждение тканей [2, 46, 58, 77, 113, 125, 207, 305, 337].

Препараты повидон-йода оказывают выраженное бактерицидное действие на микроорганизмы при отсутствии резистентности, проникают через биопленки в сочетании с низкой частотой развития нежелательных реакций, его рекомендуют применять как в первую, так и во вторую фазу раневого процесса [15, 129].

Многокомпонентный антисептик для обработки кожи, состоящий из изопропанола, n-пропанола, алкилдиметил-бензиламмония хлорида и раствор для промывания ран, состоящий из 0,1% ундециленовой амидопропил-бетаин (сурфактант), 0,1% полиаминопропил бигуанид (полигесанид) и очищенной воды, обладают губительным действием на планктонную форму микроорганизмов, а на биопленочную – лишь ингибирующим [23].

Известно, что при обработке раневой поверхности папаином наступает лизис биопленок, которые образованы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, и, в меньшей степени, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* [126].

По данным исследований, проведенных в Московском госпитале ветеранов войн № 2, где в 2020 году проходили лечение больные в возрасте от 55 до 97 лет с гнойно-некротическими процессами (гнойный артрит, остеомиелит, ранние и поздние инфекционные послеоперационные осложнения), было выявлено, что степень микробной обсемененности тканей составляла 10^6 - 10^9 КОЕ/г, наиболее часто высевались: *S. aureus*, *S. pyogenes*, энтеробактерии. У больных, в лечении которых использовался антисептик «МестаМидин-сенс» (комбинация октенидина дигидрохлорида с феноксиэтанолом), в более короткие сроки удалось купировать острый гнойный процесс и выполнить этапные хирургические вмешательства [161].

Также в качестве средств для местного воздействия на раневой процесс широко используются продукты растительного и животного происхождения, так, например, клиническое подтверждение эффективности имеет противомикробное действие меда и лекарственные средства на его основе. Прошедший гамма-облучение отфильтрованный мед является безопасным для человека и оказывает хороший бактерицидный эффект, кроме того, у него отсутствует цитотоксическое действие [114, 142, 232].

Российская фармацевтическая компания ООО «БИОТЕКФАРМ» производит атравматичные повязки на основе полиэфирной матрицы, которая покрыта пчелиным воском (ВоскоСорб, ВоскоПран, ПараПран и др.). Повязка ВоскоПран представляет собой сетчатую повязку с пропиткой пчелиным воском, выпускается также с мазевой пропиткой («Диоксидин 5%», «Левомеколь», «Повидон-Йод», «Метилурацил 10%»). ВоскоСорб состоит из сетчатого материала, который пропитан пчелиным воском, второй слой представлен сорбционным нетканым полотном из вискозы и хлопка. Покрытие ПараПран также в качестве основы имеет хлопчатобумажную марлю, которая пропитана композицией с парафином. ПараПран выпускается с различными пропитывающими его лечебными субстанциями (химотрипсин, хлоргексидин, лидокаин). Различные клинические исследования и наблюдения по применению данных раневых покрытий

показали их эффективность в отношении лечения больных с инфицированными ранами по сравнению с использованием традиционных препаратов для местного воздействия на раневой процесс [16].

В работе О.Б. Нузовой и соавторов дана оценка эффективности лечения гнойных ран при местном сочетанном использовании милиацила и КВЧ-терапии у больных с сахарным диабетом. Показано, что в результате проведенного лечения у пациентов основной группы наблюдали более выраженное увеличение уровня цитокинов (ИФН γ , ИЛ-4) и снижение содержания цитокинов (ИЛ-10, ФНО α), по сравнению с пациентами контрольной группы. На 7-е сутки лечения гнойных ран милиацилом наблюдалось значительное снижение воспалительных процессов. На поверхности ран наблюдался регенерирующий эпителий, созревающая грануляционная ткань. Таким образом, использование милиацила и КВЧ-терапии позитивно влияло на ход репаративных процессов в раневых дефектах [62, 91, 144].

Саннтибиотики – вещества, полученные из лишайников, примером является усниновая кислота (УК), обладающая противовоспалительным, антимикробным, анальгезирующим и ранозаживляющим эффектами. Доказано, что она активна против *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. vulgaris*, *E. coli*, β -гемолитического стрептококка группа D, *Enterococcus faecalis*, действует на метициллин-устойчивый золотистый стафилококк, чувствительные и устойчивые штаммы *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм антибиотической активности УК связан с остановкой окислительного фосфорилирования у микроорганизмов. Обнаружено, что у крыс, получавших мазь, приготовленную с использованием экстрактов исландского мха, сфагнум и прополис, значительно ($p < 0,05$) ускорялось купирование воспалительного процесса, и преобладали процессы регенерации, что указывало на ранний переход первой фазы раневого процесса во вторую [215].

По данным В.Д. Луценко и соавторов, при использовании гелиевой и сухой форм фитоминералсорбента (модифицированной экстрактом *Thymus*

serpyllum монтмориллонит содержащей глины) заживление гнойных ран шло наиболее активно, при этом сроки лечения сократились на семь суток. При этом перевязки с использованием гелиевой формы фитоминералсорбента в период терапии обеспечивали образование менее грубого рубца [94].

Личинки двукрылых семейства каллифорид обладают антимикробной активностью и способностью стимулировать заживление ран после хирургической обработки. Гидрогелевая повязка на основе поливинилового спирта, которая содержит *Lucilia sericata* larvae ES способна модулировать поведение фибробластов и эпителиальных клеток. Наличие высокой концентрации выделений личинок в культуральных средах увеличивало скорость закрытия раны за счет стимуляции миграции фибробластов, максимальный эффект наблюдался после 12 часов инкубации, что свидетельствует о положительном влиянии личинок в процессе заживления ран [292].

Пиявочная терапия или гирудотерапия – это альтернативное терапевтическое лечение кожных заболеваний. Применялась гирудотерапия в пластической и реконструктивной хирургии, лечении ран, в том числе, при венозных трофических язвах, она способствует заживлению пересаженных свободных лоскутов, лоскутов на ножке и др. [221, 272, 312].

Механизм действия нелекарственной пиявки основан на секреции сложной смеси соединений (вазодилататоры, антикоагулянты, анестетики и анальгетики) с соответствующими биологическими и фармакологическими свойствами из слюнных желез в очаг поражения, локально стимулирующий процесс заживления. Гирудин также действует как бактериостатический и бактериоцидный агент [224, 312].

Насекомые выделяют антимикробные пептиды, которые обладают выраженным губительным эффектом на клеточные мембраны бактерий, при этом не повреждая клетки человека. Примечательно, что у микроорганизмов еще не выработались механизмы резистентности, а полирезистентные штаммы являются к ним чувствительными. Исследования по синтезу данного нового

вида противомикробных соединений активно развиваются [259].

Так называемый дебридмент раны является одним из наиболее эффективных методов борьбы с образованием биопленки. Удаление из раны некротических тканей и гноя создает благоприятные условия для активизации процессов заживления [57, 107, 112, 160, 205].

Для адекватной санации гнойного очага и удаления биопленок, а также препятствия их восстановления в настоящее время можно проводить обработку раневой поверхности гидрохирургическим скальпелем [57, 81].

В работах О.В. Рыбальченко и соавторов показано, что применение холодной плазменной струи атмосферного давления на основе гелия способствовало ускорению эпителизации раневой поверхности вследствие деструкции бактериальных клеток и предотвращения развития биопленок на поверхности раны. Вероятно, усиление регенерации кожи возникало вследствие непосредственного действия плазменной струи на клетки нарастающего эпидермиса [26].

Применение низкочастотного ультразвука способствует эффективному удалению некротических тканей, снижает контаминацию, стимулирует привлечение в рану новых клеток, активизирует макрофаги, а также процессы ангиогенеза и образования коллагена [155, 160, 239].

Как показано в работе И.А. Чекмаревой и соавторов, ультразвуковая кавитация (УЗК) с 0,2% раствором лавасепта эффективно очищает раны от микробного и клеточного детрита, разрушает клеточные мембраны микроорганизмов и биопленки с микроорганизмами, предотвращая их повторное образование и реинфицирование ран [83].

Комбинированное применение УЗК и биопластического материала «Коллост» способствует ускорению процессов очищения ран от некротизированных тканей и предупреждает вторичное инфицирование. Использование УЗК и биопластического материала «Коллост» значительно улучшает цитологическую картину ран, влияющую на ускорение репаративных процессов и сроков эпителизации [120].

Применение вакуум-терапии способствует устранению избыточного отделяемого из ран, что приводит к снижению межклеточного давления, перифокального интерстициального отека, усилению местного лимфо- и кровообращения, как следствие улучшается питание тканей и ускоряется процесс формирования грануляций [44, 60, 66, 174, 222].

Комплексное использование антиоксидантной терапии и гипербарической оксигенации положительно влияет на течение раневого процесса, в результате чего происходит снижение уровня перекисного окисления липидов и увеличение интенсивности антиоксидантной защиты. В работе О.С. Олифиновой и соавторов было доказано, что включение в комплексное лечение антиоксидантов в виде препарата «Лавитол-В» и порошка дигидрокверцетина в сочетании с гипербарической оксигенацией способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов и продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с ранами различного генеза [99].

В настоящее время активно разрабатываются средства и методики, направленные на использование фотодинамической терапии (ФДТ). Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и распространяется даже на антибиотикорезистентные формы микробов, в том числе, на золотистый стафилококк и кишечную палочку [51, 100, 141, 146, 182].

ФДТ гнойных ран мягких тканей с применением фотосенсибилизатора фотодитазина, иммобилизованного на амфифильных полимерах в гелевой или микрокапсулированной формах, высокоэффективен и значительно превосходит традиционные методики лечения, что подтверждено данными клинических, гистологических, цитологических и бактериологических исследований [5, 51, 141].

В исследовании Р.Д. Сагдиева было показано, что применение ФДТ приводило к быстрой ротации первой и второй фаз воспаления, ускорялись сроки очищения ран от гнойного отделяемого с $5,8 \pm 0,5$ до $3,1 \pm 0,3$ суток,

резко снижалась бактериальная обсемененность раневой поверхности. Применение ФДТ в комплексном лечении гнойных ран позволяло ускорить эпителизацию ран с $10,4 \pm 0,6$ до $8,2 \pm 0,7$ суток [130].

В работе А.Д. Абидовой и соавторов лечение экспериментальных гнойных ран путем применения псоралена, выделенного из *Ficus carica* L. (инжир дикий), введенного *ex situ* в состав коллагеновой пленки в комплексе с фотодинамической терапией, способствовало ускорению заживления ран в 1,38 раза быстрее по сравнению с контрольной группой (рана без лечения), а использование представленных раневых покрытий в комплексе с УФ облучением в щадящем режиме приводило к ускорению регенерации ран в 1,49 раза [116].

Имеются сведения о бесконтактных тепловых повязках, которые прошли испытания и могут применяться в качестве вспомогательного элемента для заживления ран. Данные повязки состоят из блока питания и нагревательного элемента, который прикреплен между двумя слоями из полимерной пленки. В повязке имеется окно для визуальной оценки состояния раны, которое становится доступным при снятии нагревательного элемента. Исследования были проведены на овцах, которым моделировалась экспериментальная кожная рана с внесением в нее *Staphylococcus aureus*. Отмечено, что использование местного теплового излучения предотвращало распространение инфекции и ускоряло заживление ран. Это можно объяснить тем, что применение местного нагревания раны, как известно, увеличивает напряжение кислорода, тем самым повышается сопротивляемость к инфекции [321].

Физические методы лечения раны (вакуумная обработка ран, ультразвуковая кавитация, обработка ран пульсирующей струей и т.п.) способствуют положительному результату лечения. Однако даже при использовании всех этих передовых методов лечение гнойных и инфицированных ран никогда не может быть эффективным без применения повязки на рану [4, 66, 73, 87, 134, 155, 288].

Анализ клинических данных показал, что применение озонированных растворов в комплексе с раствором декасана и последующим использованием повязок левомеколь и/или левосин достоверно ускоряет процесс очищения раны, купирования болевого синдрома, а также образование грануляций и эпителизации, что приводит к сокращению сроков стационарного лечения [59, 155].

В исследованиях В.Н. Краснолуцкой и Д.В. Сесоровой отмечено, что использование озонированных растворов и растворов декасана в комплексе с инфракрасным облучением является перспективной методикой, которую рекомендуется использовать в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей. По результатам исследования было отмечено, что рана очищалась быстрее, раньше образовывались грануляции, сокращалась площадь раневой поверхности и быстро снижалась обсемененность [70].

После удаления биопленки с помощью механического дебридмента возможно ее восстановление вследствие роста оставшихся фрагментов биопленки, размножения планктонных форм микроорганизмов, которые высвободились из остатков биопленки, а также за счет вновь поселившихся в ране микроорганизмов. В связи с этим процедура лечения ран должна быть направлена на предотвращение восстановления биопленки и повторной контаминации раны. Таким образом, необходимо, помимо механического дебридмента, применять местные антисептические препараты, направленные на уничтожение микроорганизмов, в особенности, учитывая полимикробный состав биопленок. В последнее время особой рекомендации заслуживают препараты серебра, хлоргексидина, мирамистина, диоксидина, бензалкония хлорида, метронидазола [2, 58, 159, 167, 176, 207, 305, 337].

1.4. Эволюция раневых покрытий

Невзирая на развитие биологических и физических методов лечения ран, до настоящего времени главная роль принадлежит использованию раневых покрытий и лекарственных средств для наружного применения в связи с тем, что они широко доступны, просты в применении, их использование не требует наличия особых навыков и специального оборудования [131, 139].

Работы по созданию новых или модификации существующих перевязочных средств направлены на получение материала, действующего с учетом особенностей генеза раны и специфики заживления ран в ранние сроки после их возникновения, накладываемого на рану с целью оптимизации условий ее заживления [143, 184, 198, 210].

В настоящее время в мире насчитывается более 350 видов раневых покрытий: мазей, паст, пленок, губок, гелей, сухих дисперсных форм, не считая более традиционных перевязочных средств, созданных на основе природных и синтетических нитей по тканевым и нетканым технологиям, а также их различных комбинаций и сочетаний [139].

К раневым покрытиям предъявляется ряд требований:

- 1) они должны поддерживать оптимальный микроклимат в ране (поддерживать влажную среду за счет проницаемости для паров воды, но при этом не высушивать рану) и обеспечивать скорейшую эвакуацию экссудата, т.е. отличаться мощной сорбционной активностью;
- 2) раневые покрытия должны препятствовать проникновению микроорганизмов в рану, т.е. не допускать вторичное инфицирование раневой поверхности;
- 3) они не должны вызывать аллергические, токсические, раздражающие реакции;
- 4) быть эластичными для возможности моделирования на ранах со сложным рельефом, но в то же время довольно прочными.

Кроме того, существуют социально-экономические требования: покрытия должны быть недорогими, простыми в обращении как для пациента, так и для медперсонала, не

вызывать дискомфорта при использовании, не прилипать к раневой поверхности, что существенно облегчает смену повязки [53, 72, 76, 192, 274, 309, 326, 334].

Среди распространенных синтетических и природных полимеров (а также их смесей и производных), которые используются в качестве матриц, можно выделить: хитозан, хитин, целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, желатин и коллаген, гиалуроновую кислоту, полиакриловую кислоту, полимолочную кислоту, полигликолевую кислоту, полиуретаны, альгинаты, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полиэфиры. Они имеют широкое применение благодаря их биосовместимости, хорошим механическим свойствам, способности к биодegradации [67, 72, 76, 82, 168, 262].

Ниже приведены варианты классификаций существующих материалов для закрытия ран [12, 39, 103, 108, 157, 285]: по целевому назначению (в спорте, медицине и т.д.); по характеру действия (пассивные или инертные, интерактивные и биоактивные); по основным функциональным свойствам (сорбционные или сорбционно-аппликационные, сорбирующие, дренирующие, защитные, содержащие лекарственные препараты, атравматичные и др.); по форме и структуре (тканые, волокнистые, пленочные, нетканые, порошкообразные, пены, губчатые, аэрозоли, мази, комбинированные); по фазам раневого процесса; по природе и составу применяемого для их изготовления сырья (синтетические полимеры, композиционные материалы, природные, искусственные, биологически активные и др.); по степени потенциального риска их применения.

Согласно классификации А. Goossens [242] в модификации Д.В. Шаблина и соавторов [138], представленные в Государственном реестре медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>), раневые покрытия можно разделить на следующие группы: кремнезольевые покрытия; гидрогелевые

покрытия; на основе макропористых гидрогелей поливинилового спирта; гели на лавсановой подложке; покрытия на основе белково-полисахаридных комплексов; комплексы из коллагена и хитозана; покрытия на основе липосомальных гелей.

Средства, относящиеся к гидрофильным сорбентам, обладают многими положительными свойствами, которые благоприятствуют их применению в лечении ран. Так, они характеризуются высокой осмотической активностью, необратимым поглощением токсинов и бактерий, а также уменьшают степень отека тканей. Сорбенты, которые не представляют собой раневое покрытие («Гелевин», «Deshisan», «Debrisan», «Sorbilex»), должны использоваться с марлевой салфеткой (повязкой). В свою очередь, в качестве гидрофобных сорбентов используются некоторые углеродные материалы, такие как: сферический карбонит насыщенный (СКН), «Ваулен», повязка «Ресорб», адсорбент углеволокнистый тканевый медицинский (АУТ-М) и др. Как правило, они имеют текстильную структуру, сорбционно-дренажное устройство из углеволокнистого сорбента (например «Карбопон-В-Актив»), что дает им некоторое преимущество перед традиционными методами дренирования абсцессов и гнойных ран. Применение подобных сорбентов предрасполагает к скорейшему очищению ран от гнойного отделяемого, снижает интоксикацию и сокращает срок лечения [151, 315].

Такой вид повязок как окклюзионные характеризуется тем, что они сохраняют влажную среду в ране, таким образом, рана защищена от высыхания и дальнейшего повреждения тканей от воздействия окружающей среды. Высыхание раны мешает миграции эпителиальных клеток к поврежденному участку. Поскольку эпителиальные клетки играют ключевую роль в заживлении ран, этот параметр следует учитывать при создании раневых покрытий. Предотвращение высыхания раны приводит к образованию электрического потенциала между влажной средой в ране и более сухим участком окружающей ткани. Это стимулирует миграцию эпителиальных клеток по направлению к месту раны, что способствует ее

заживлению [333].

Синтетические полимерные повязки могут классифицироваться как пассивные и интерактивные. Пассивные синтетические повязки (неокклюзионные) используются для укрытия раны и способствуют восстановлению функции под полимерной пленкой. Примерами таких пассивных синтетических полимеров являются марля и тюль. Интерактивные синтетические полимерные повязки (окклюзионные или полуокклюзионные) создают барьер против бактериального проникновения в рану. Они могут быть в виде пленок, пены, гидрогеля или гидроколлоида. Полимерные пленки задерживают экссудат, обеспечивая тем самым влажную среду в ране [216, 309].

Современные интерактивные окклюзирующие гидрогелевые покрытия представляют собой сорбционный гель, который зафиксирован на полупроницаемой прозрачной мембране из полиуретана (ПУ) [12, 87, 267].

Полиуретан используется во многих полупроницаемых повязках из-за его способности обеспечивать хороший барьер, но, в то же время, проницаемость для кислорода. В одном из экспериментов синтетические полиуретановые пленки были подвергнуты анализу как потенциальные полимерные повязки на рану в сравнении с контрольной повязкой Tegaderm™. На ранах, покрытых полиуретановыми пленками, образовывался более тонкий струп, инфильтрация воспалительными клетками была ниже. Исследование также показало более раннее образование грануляционной ткани и организацию эпителиальных клеток по сравнению с Tegaderm™, который использовался в качестве контроля [170].

Несмотря на то, что повязка PolyMem (полиуретановая мембрана) действительно разделяет функцию сохранения баланса влажности с гидроактивными повязками, существует и много значительных различий. В дополнение к преимуществам для гидроактивных повязок можно добавить еще одно: полимерные мембранные повязки можно использовать на инфицированных ранах, и они обладают доказанной способностью

непрерывно очищать раны, увлажнять сухие раны, фокусировать воспаление в месте повреждения и снимать боль, взаимодействуя с ноцицепторной системой [188].

Еще одной суперабсорбирующей гидроактивной повязкой является повязка HydroClean, которая, за счет уникального механизма промывания и абсорбции, быстро и бережно удаляет омертвевшие ткани, оптимально поддерживая механизм аутолитического очищения раны. Основа превосходного результата дебридмента повязками HydroClean – впитывающая сердцевина из суперабсорбирующего полимера, пропитанная раствором Рингера. Раствор длительно поступает в рану, что приводит к размягчению, расщеплению и удалению некротических тканей [135].

Другой класс окклюзионных полимерных повязок включает поролоновые повязки. Пены имеют широкие преимущества перед традиционными марлевыми повязками, поскольку они могут быть оставлены на несколько дней в ране без риска мацерации [171]. Пленочная повязка из пенополиуретана обеспечивает эффективность в профилактике бактериального инфицирования и обезвоживания. Меньший размер пор с отличной однородностью улучшает способность удерживать/впитывать жидкость. Об использовании полиуретана сообщалось во многих биомедицинских исследованиях. Благоприятные результаты были замечены в отношении оценки качества жизни пациентов, у которых при лечении ран применяли пенополиуретановые покрытия, пропитанные обезболивающим компонентом, как следствие пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома, который приводит к сужению периферических артериол и уменьшению притока кислорода к ране, что замедляет процесс заживления и повышает восприимчивость к инфекциям. Пенные повязки, выделяющие серебро, были протестированы в открытых рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты показали меньшую мацерацию тканей у пациентов, получавших повязки с серебром, по сравнению с теми, у кого повязки были без серебра [106, 122, 139, 171, 223, 254, 267, 321].

Раневое покрытие на пенной основе с технологией гидрофайбер способна переходить в состояние геля при контакте с раневым отделяемым, она абсорбирует и фиксирует внутри волокон большое количество раневого отделяемого и бактерии. При использовании повязок, изготовленных с использованием данной технологии, статистически достоверно отмечается сокращение продолжительности воспалительного процесса в окружающих тканях и ране, достоверно сокращаются сроки очищения и микробной деконтаминации в гнойном очаге [21, 226].

По данным О.А. Парамоновой и соавторов, современные высокоэффективные методы местного лечения с применением комбинаций раневых покрытий «Аквасель Ag + повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» и «Грануфлекс» позволяют в ранние сроки купировать гнойно-воспалительный процесс, наложить вторичные швы и сократить сроки лечения пациентов [136].

Гидроколлоиды – это полимеры с гидрофильными свойствами из-за наличия гидроксильных групп. Поскольку гидроколлоидные повязки являются окклюзионными, они поддерживают гипоксическую среду, которая приводит к разжижению некротической ткани и помогает при аутолитической санации раны. В исследовании S. Das и соавторов наблюдалось формирование здорового грануляционного слоя после наложения гидроколлоидной повязки на открытую рану, дном которой являлась кость (без надкостницы), хотя обычно подобные раны требуют реконструктивного хирургического вмешательства, так как при этом ложе раны плохо васкуляризовано [304, 309].

Парамилон (резервный полисахарид простейшего жгутикового организма *Euglena gracilis*) регулирует чрезмерную иммунную реакцию, приводящую к ускоренному заживлению ран на коже при использовании в качестве пленочной повязки. Было показано, что парамилоновая пленка β -глюкана ускоряет заживление ран кожи на животной модели, сопровождаемое умеренным увеличением воспалительных цитокинов [172].

В отличие от остальных гидроколлоидов, получаемых из растений, желатин – это особый вид гидроколлоидов, который получают из животного белка под названием коллаген. Инкапсулирующие свойства гидроколлоидов дают возможность решать задачи по пролонгации высвобождения или массовом высвобождении лекарственного вещества, а разные типы гидроколлоидных гелей с различной структурой гелеобразования дают возможность гидроколлоидным повязкам контролировать процесс высвобождения лекарств [195, 267, 304].

Кроме того, гидроколлоидные повязки содержат гелеобразователи, которые крепятся на гибких и водонепроницаемых слоях. Примеры коммерчески доступных продуктов: «Duoderm» и «Granuflex» (Convatec), «Комфил» (Колопласт). Клейкая сторона повязки прилипает к влажной и сухой коже, но не прилипает к ложу раны. Повязка впитывает жидкость из раны и образует вязкий гель, который обеспечивает влажную среду, снижает рН в ране. Гидроколлоидные повязки предназначены для лечения ран в течение длительного периода (более 1 недели) [12, 103, 171, 216].

Одними из наиболее перспективных и активно изучаемых раневых покрытий являются повязки на основе гидрогелей [267], которые представляют собой трехмерную гидрофильную полимерную сеть, способную поглощать большое количество воды или биологических жидкостей [195].

Гидрогели не растворяются в воде и имеют свойство набухать при контакте с водой. В тканях раневого дефекта, покрытых гидрогелем, одновременно происходит с одной стороны процесс гидратации некротических тканей, с другой – поглощение раневого экссудата. Кроме того, созданная в области нанесения гидрогеля микросреда привлекает клетки, участвующие в заживлении ран, ингибирует рост бактерий и способствует неоангиогенезу в области раны [28].

Гидрогели имитируют естественную живую ткань более точно, чем любой другой класс синтетических биоматериалов. Физико-химические

свойства гидрогеля позволяют загружать лекарственные вещества в его матрицу и затем высвобождать через гелевую сеть со скоростью, зависящей от коэффициента диффузии конкретной молекулы [189].

Были проведены исследования противомикробных препаратов *in vitro*, сравнивали три типа повязок, сереброгидрогелевая повязка, повязка из полимерной пленки и полимерная поролоновая повязка. Антимикробная активность сереброгидрогелевой повязки превосходила две другие повязки, несмотря на сравнительно одинаковое содержание серебра во всех трех повязках. Наиболее часто для приготовления гидрогелевых раневых покрытий используют хитозан и поливиниловый спирт [217, 276, 300, 303, 337].

В последнее время в практике общей хирургии для лечения различного рода повреждений используются фосфатидилхолиновые липосомы, которые положительно влияют на процессы заживления. Использование липосомальных растворов антибиотиков в комплексном лечении инфицированных и гнойных ран у детей приводит к усилению репаративных процессов в области раны, ускоряет образование грануляционной ткани и процессов репаративной регенерации тканей [85, 140].

В исследовании Х.А. Абдувосидова и соавторов показано, что применение инновационного препарата – гелевого раневого покрытия «Фламена®» у больных пожилого возраста при местном лечении венозных язв в фазе грануляции и эпителизации способствовало полной санации раны, улучшало бактериологический фон и стимулировало репаративные процессы. В свою очередь это позволяло добиться высокой клинической эффективности лечения язв венозной этиологии, уменьшая сроки госпитализации и улучшая качество жизни пациентов. На 22-й день после применения препарата отмечалось уменьшение язвенных дефектов на 25% за счет выраженной краевой эпителизации [101].

Смесь полимолочной кислоты (PLA) и полигликолевой кислоты (PGA) приводит к образованию сополимера, называемому Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA). Этот сополимер имеет много важных свойств, такие как

биосовместимость, механическая прочность и простота манипуляции с желаемыми формами и размерами. Успех процесса заживления зависит от скорости эпителизации, которая синхронизируется со скоростью разложения PLGA, приводящей к завершению заживления в заданный период времени [168, 171, 267].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) – гидрофильный, биосовместимый, неиммуногенный, гибкий полимер на основе простого эфира. Улучшение механических, термических и кристаллических свойств ПЭГ достигается путем смешивания полимера с хитозаном и PLGA. Такие повязки помогают заживлению ран через инициацию роста клеток кожи и их разрастание вместе с отложением коллагена [262].

Поликапролактон (PCL) подходит для лечения острых и хронических ран, он имитирует волокнистую структуру внеклеточного матрикса. Использование материала PCL ограничено его слабыми антимикробными свойствами. Включение наночастиц серебра в матрицу PCL обеспечивает его устойчивость к микробной инвазии. Кроме того, он поглощает достаточное количество экссудата из раны и удерживает влагу. PCL-коллагеновая матрица действует как отличная основа, которая запускает передачу сигналов для стимуляции роста фибробластов, чем инициирует заживление ран [77].

В работе F. Nogueira и соавторов была осуществлена ковалентная иммобилизация бактериофага на наноструктурированном носителе в виде нетканого нановолокнистого материала из поликапролактона. При этом иммобилизованные бактериофаги были ориентированы таким образом, что их расположение позволяло им эффективно воздействовать на бактерии: капсид прочно связан с носителем, а хвост оставался свободным [54, 253].

Альгинатные повязки в основном используются для лечения инфицированных послеоперационных ран и язв нижних конечностей. Одна из основных причин использования альгинатов в перевязочных материалах – это их кровоостанавливающая способность. В исследовании H.C. Segal и соавторов коагуляционные эффекты цинка в повязке из альгината кальция

сравнивались с неальгинатными повязками. Было обнаружено, что альгинатные повязки были более эффективны по сравнению с неальгинатными. Альгинатные повязки, как правило, остаются гелеобразными дольше по сравнению с гидроколлоидами. Альгинатные гели способны впитывать жидкость примерно в 20 раз больше своего веса. Тем не менее, в альгинате могут оставаться различные примеси, так как он получен из природных источников. Эти примеси могут быть разных типов, таких как эндотоксины, тяжелые металлы, протеины и фенольные соединения, которые могут вызывать иммуногенные реакции в месте имплантации. Альгинатные гели также могут использоваться для доставки лекарств, имеющих низкую молекулярную массу, которые быстро диффундируют через альгинатные гели [110, 191, 230, 293].

В исследовании D. Voggione и соавторов, была показана возможность сохранения жизнеспособности бактериофагов в геле на основе альгината кальция до 21 суток [230].

По данным С.Е. Каторкина и соавторов, применение современной повязки из волокон кальция-альгината Sorbalgon® способствует повышению качества лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей, уменьшает вероятность вторичного инфицирования при сравнении с традиционными препаратами местного применения за счет снижения микробного обсеменения, ускорения процессов очищения раны от гнойного содержимого, а также вследствие увеличения временного промежутка между перевязками, что играет важную роль, особенно для трудоспособного населения [106, 173].

Фукоидан – сульфатный полисахарид. Он представляет интерес в биомедицинской промышленности из-за своего антикоагулянтного свойства, подобного гепарину. Помимо этого, он обладает другими важными свойствами, такими как противовоспалительные, противовирусные, антитромбические и противоопухолевые эффекты, что позволяет использовать его при лечении ран и ожогов [29].

Шелковый серицин является производным *Bombyx mori* (Тутовый шелкопряд) и представляет собой биосовместимый белок. Его используют в перевязочных материалах для ран, так как он обладает положительным влиянием на образование коллагена в области раны за счет увеличения роста фибробластов. Проведенные исследования показали его эффективность в лечении ран и ожогов [103, 188].

Кератин – это природный биополимер, содержащийся в волосах, ногтях, рогах, перьях и эпителии позвоночных. Кератин помогает в процессе заживления за счет взаимодействия с полиэлектrolитной раневой средой. Он может удерживать большое количество воды, что делает его хорошей основой в качестве перевязочного материала [157, 168].

Примерами биоактивных материалов являются коллаген, хитозан, гиалуроновая кислота и пектин. Коллаген имеет хемотактиновые свойства, которые привлекают фибробласты и, таким образом, усиливают отложение новой ткани в процессе заживления ран. Антибактериальные агенты, такие как ципрофлоксацин с коллагеновыми двухслойными повязками, предотвращают распространение и проникновение бактерий в раны. Добавление антибиотика в повязку не мешает коллагену стимулировать формирование грануляционной ткани и способствовать закрытию раны [67, 82, 292].

Биосовместимые полимерные повязки на основе натуральных углеводов, включая хитозан, были изучены при кровотечениях в результате ранения бедренной кости. 14 экспериментов на животных (беспородные свиньи) показали превосходную способность хитозановой губки к гемостазу, в результате была выдвинута гипотеза о том, что хитозановые повязки могут подходить для лечения геморрагических ран на догоспитальном этапе. Ранее был изучен хитозан, усиленный ПЭГ, было показано, что он улучшает его механические свойства. Композитный биоматериал приобрел характеристики, которые отсутствовали у каждого из них по отдельности. В этом случае хитозан ингибировал инфильтрацию воспалительных клеток и

активизировал фибробласты, в то время как ПЭГ усиливал миграцию эпителиальных клеток. Результаты этого исследования доказали, что такая повязка была эффективна для ускорения заживления ран [6, 49, 143, 257].

Д.И. Ушмаров и соавторы провели многоэтапное исследование раневых покрытий на основе хитозана и подтвердили прогнозируемые при их разработке свойства: устойчивую адгезию к биологическим тканям, каркасную функцию и способность быть матрицей-носителем для лекарственного препарата, введенного в его структуру. Причем раневое покрытие с более рыхлой структурой за счет высокой пористости показало эффективность особенно в условиях чистой (асептической) экспериментальной раны на начальных этапах лечения. За счет усиленной адгезии к стенкам раневой полости проявлялся гемостатический эффект, пористая структура предохраняла стенки раны от механического повреждения, а более высокая скорость биodeградации такого образца обеспечивала требуемое дозированное местное действие лекарственного средства, введенного в его структуру [143].

Известно, что хитозановые пленки могут значительно ингибировать рост микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*), одновременно ускоряя заживление ран. Универсальный механизм, который обеспечивает селективное связывание хитозана с рецепторами сахара на клеточной мембране, оказывает бактериостатическое действие, которое останавливает инфекционный процесс [191, 265].

Основу раневого покрытия «Коллахит» составляет полиэлектrolитный комплекс коллагена (белок) и хитозана (полисахарид) заданного состава. Коллаген благотворно влияет на течение регенераторных процессов в ране, великолепно сочетается с антимикробными добавками, препаратами для стимуляции репаративного процесса, способствует росту грануляционной ткани. Хитозан является хорошей основой для роста клеток, он предотвращает развитие рубцовой ткани, но при этом стимулирует рост коллагеновых волокон, а также обладает обезболивающим эффектом [82, 124].

Двухслойное раневое покрытие «Биатравм» (ООО «Линтекс»), первый слой которого состоит из коллагена, борной кислоты и фурацилина, а второй – нетканый слой из лавсанового материала. По данным Лазаренко В.А. и соавторов, применение данного раневого покрытия в лечении гнойных ран способствует увеличению скорости заживления в 1,5-2 раза, сокращает течение стадий раневого процесса в 1,3-2,3 раза по сравнению с традиционным лечением мазью «Левомеколь» [74].

Использование композитного биodeградируемого материала «ЛитАр» (гидроксоапатит-коллагеновый композит) в комплексном лечении обширной гнойной раны стимулировало пролиферацию и цитодифференцировку клеточных элементов эпителия и фибробластического дифферона соединительной ткани, оптимизировало ангиогенез, что способствовало формированию органотипического регенерата кожи на месте раневого дефекта [84, 104, 127].

Хитозан в сочетании с гиалуроновой кислотой использовался для разработки повязки от кожных трофических язв. Добавление в повязку гиалуроновой кислоты уменьшало гидратирующие свойства повязки и приводило к модульному высвобождению лекарств [236].

В клиническом наблюдении у пациента с удалением опухоли при большом дефекте кожи лба после операции использовалась повязка из гиалуроновой кислотой, что способствовало хорошей васкуляризации и гранулированию, при этом не наблюдалось гипертрофии рубца после заживления [186].

Имеют место раневые покрытия, которые представляют собой по структуре фотонные кристаллы на основе чешуи рыбы, а также искусственные многослойные металлополимерные покрытия. Подобные слоисто-периодические композиции оказывают благоприятное действие на регенерацию кожи, их особенностью является способность к полному восстановлению толщины покровов при глубоких дефектах, а также отсутствие воспалительной реакции тканей на них [164].

Пектин – еще одна природная макромолекула, состоящая из туроновой кислоты и входящая в состав многих имеющихся повязок. Он используется вместе с целлюлозой и синтетическими полимерами. Кислая среда пектина может служить барьером для роста бактерий («Дуодерм» и «Комбидерм»). Альгинатные/пектиновые гидрогели также подходят в качестве средств доставки лекарств, обеспечивая пролонгированное высвобождение лекарственного средства [267, 288].

Целлюлоза и хитозан, являясь природными полимерами, обладают большим потенциалом в качестве раневой повязки, так как стимулируют процесс грануляции и эпителизации. Хитин – природный аминополисахарид, присутствующий у беспозвоночных в экзоскелете ракообразных и насекомых. Годовое производство хитина сопоставимо с производством целлюлозы. При совместном культивировании с кератиноцитами и фибробластами они служат пленками, гидрогелями и губками для ран и ожогов [82].

В настоящее время не существует одного перевязочного материала, который можно было бы применять для всех типов ран и в течение длительного периода. Помимо выбора типов перевязочного материала, еще одна серьезная проблема заключается в обеспечении безопасности материалов для перевязки ран, чтобы гарантировать, что используемые материалы и методы обработки физиологически совместимы, а все вопросы, связанные с токсичностью, были тщательно решены, то есть, цитотоксичность, системная токсичность и иммунологическое отторжение. Сложности, связанные с изготовлением многофункциональных устройств, часто усугубляют проблемы безопасности и биосовместимости [266].

1.5. Современные способы мониторинга раны

Раннее выявление бактериальных инфекций и отслеживание появления лекарственной устойчивости являются важными предпосылками для выбора схемы лечения. В аспекте обнаружения бактериальной инфекции источником для поиска может явиться уникальная микросреда бактерий (рН, токсины, ферменты и т.д.) [22, 90, 186, 204, 263]. Например, кислотность является результатом гликометаболизма большинства патогенов и широко используется для определения бактериальных инфекций [311, 329].

В работах немецких ученых (G.J. Mohr, S. Trupp, A. Schulz, T. Doussineau) представлены нанодатчики, обеспечивающие надежный и непрерывный мониторинг рН. Наносенсоры рН получены путем ковалентной иммобилизации индикаторных красителей на различных типах полимерных частиц. Дополнительные эталонные красители позволяют ратиометрически и количественно определять изменения сигнала [219, 284].

Для мониторинга лекарственной устойчивости в качестве маркеров часто рассматриваются специфические ферменты, которые активно продуцируются лекарственно-устойчивыми бактериями [228, 278].

Из-за наиболее широкого использования β -лактамных антибиотиков устойчивость к ним считается серьезной угрозой. Таким образом, β -лактамаза широко используется в качестве маркера для идентификации лекарственно-устойчивых бактерий [203].

Y. Sun с соавторами разработали лекарственно-устойчивый визуализирующий портативный пластырь на бумажной основе, который диктовал селективную антибактериальную стратегию после определения лекарственной устойчивости. Для бактерий, чувствительных к лекарствам, использовали кислотный характер бактериального микроокружения. С одной стороны, бромтимоловый синий реагировал на кислотную среду в инфекционных участках, что сопровождалось изменением цвета с зеленого на желтый. С другой стороны, наноматериалы, нагруженные ампициллином,

были покрыты хитозаном, чтобы привлечь отрицательно заряженные бактерии и добиться высвобождения лекарственного средства, тем самым убивая бактерии. Для лекарственно-устойчивых бактерий цвет нитроцефина изменялся с желтого на красный под действием β -лактамазы, которая секретировалась многими устойчивыми бактериями. Таким образом, стало возможным судить о существовании устойчивых бактерий по изменению цвета пластыря, что позволяло корректировать лечение [203].

Общие методы обнаружения и количественного определения бактерий включают традиционный подсчет на чашках Петри и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Подсчет на планшете позволяет оценить количество жизнеспособных бактерий в образце, в то время как ПЦР позволяет обнаруживать специфические ДНК или РНК, происходящие из бактериальных клеток-мишеней. Таким образом, стратегии обнаружения на основе биосенсоров являются многообещающим инструментом для удовлетворения описанных выше потребностей [241]. Производительность биосенсоров определяется временем отклика, динамическим диапазоном, пределом обнаружения, отношением одиночного сигнала к помехам и специфичностью. В настоящее время широкое внедрение биосенсоров в реальных образцах ограничивается этими факторами. Наноматериалы могут улучшить характеристики биосенсоров благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам. Наноматериалы, оснащенные элементами распознавания, обладают способностью создавать расширенные процессы распознавания и трансдукции, которые могут улучшить характеристики биосенсора. В частности, большая площадь поверхности наноматериалов может обеспечить более эффективный захват аналитов во время событий биосенсинга [263].

К. Saha с соавторами был изготовлен широкий спектр золотых наноматериалов различных размеров и форм (например, золотые наносферы (AuNP), золотые наностержни (AuNR), золотые нанопроволоки и золотые нанозвезды). Разные структуры приводят к настраиваемым

оптическим/плазмонным свойствам в диапазоне от видимого до ближнего инфракрасного диапазона, обеспечивая оптические сигналы для обнаружения бактериальных клеток. Сигналы можно наблюдать, отслеживая изменение локализованного поверхностного плазмонного резонанса (localized surface plasmon resonance - LSPR) в золотых наноматериалах [241].

Благодаря уникальным свойствам LSPR, наночастицы золота, модифицированные антителами, широко используются для разработки бактериальных биосенсоров. Изменение показателя преломления золотых наноматериалов, конъюгированных с антителами, вызывает сдвиг пиков спектра поглощения, что указывает на присутствие бактериальных клеток-мишеней [238, 328].

Поскольку бактериальная поверхность содержит множество возможных связывающих групп, таких как полисахариды и белки, Y.S. Kim с соавторами использовали смесь аптамеров с различными мишенями для обнаружения клеток *E. coli*. Смесь аптамеров дает более высокий сигнал флуоресценции, чем любой отдельный аптамер, что указывает на то, что смесь аптамеров может повысить чувствительность. При использовании смеси аптамеров для обнаружения бактериальных клеток *E. coli* был достигнут 18-кратный нижний предел обнаружения по сравнению с одним аптамером [185].

Заряженные лиганды на наноматериалах могут связываться с бактериальными клетками посредством электростатических взаимодействий, выступая в качестве элемента распознавания. В отличие от других элементов распознавания (например, антитела, аптамера и фага), процессы распознавания, основанные на электростатическом взаимодействии, обеспечивают альтернативную стратегию распознавания для бактериальных клеток, основанную на неспецифическом распознавании. Эти подходы, основанные на электростатическом взаимодействии, универсальны и могут предоставить сенсорную платформу для обнаружения широкого спектра

бактериальных штаммов или распознавания отдельных штаммов бактериальных клеток [196].

T. Duell с соавторами разработали высокочувствительный микродатчик для мониторинга ран. Датчик можно использовать для обнаружения крови под повязкой, что исключает необходимость снимать повязку, чтобы проверить процесс заживления (авторы исходят из того, что кровь является хорошей питательной средой для патогенов, тем самым, наличие крови в ране может усугубить течение раневого процесса). Поскольку наличие датчика исключает необходимость смены повязки с целью мониторинга раны, процесс заживления раны мог бы происходить быстрее [277].

А.Н. Сергеев и соавторы в клиническом исследовании для оценки характера течения и прогнозирования течения раневого процесса регистрировали кожногальваническую реакцию краев послеоперационной раны методом электроимпедансометрии [90]. Авторами было установлено, что выраженность локальных воспалительных явлений с высокой информативностью может быть оценена путем регистрации кожногальванической реакции тканей методом электроимпедансометрии, что позволяет контролировать и прогнозировать развитие в ране воспалительного процесса.

В исследовании А.М Морозова и соавторов был использован температурный индекс кровообращения и определена его зависимость от показателей области хирургического вмешательства в послеоперационном периоде [150]. Установлена взаимосвязь температурного индекса кровообращения с уровнем гиперемии области послеоперационной раны, на основании чего можно прогнозировать начало развития воспалительного процесса в послеоперационной ране.

M.F. Fagooghi и A. Shamim разработали компактную беспроводную систему мониторинга ран в реальном времени, которую пациенты могут носить в повседневной жизни. Система имеет возможность заблаговременно предупреждать пациента о любых отклонениях в процессе заживления.

Пластыри чаще всего используются для защиты ран от внешней среды и способствуют быстрому заживлению. Система, названная «умной повязкой», состоит из датчиков, напечатанных на струйной печати, которые были реализованы на одноразовой повязке для контроля кровотечения, уровня pH и внешнего давления на рану. Система «умная повязка» может использоваться для наблюдения за любым типом раны, независимо от ее размера, так как размеры датчика масштабируемы [273].

В работе, опубликованной Q. Zhou с соавторами, модифицированный триптофаном триптофенальдегид (ЗТТ) в качестве нового фотосенсибилизатора был загружен в везикулы и включен в гелевый каркас для получения перевязочного материала для ран с визуализирующими и антибактериальными функциями. Везикулы могут лизироваться цитотоксинами, продуцируемыми патогенными бактериями, высвобождая тем самым светочувствительный антибактериальный агент. В проведенном исследовании везикулы ЗТТ в группе облученных светом продемонстрировали почти полный бактерицидный эффект при низкой плотности *P. aeruginosa*. Наблюдалось повреждение бактериальной клеточной стенки, которое было приписано образованию активной формы кислорода, генерируемого светочувствительными антибактериальными агентами [214].

1.6. Характеристика лекарственных средств, использованных в настоящем исследовании

Хлоргексидина биглюконат является одним из наиболее активных местных антисептических средств. Он оказывает быстрое и сильное бактерицидное влияние на грамположительные и грамотрицательные бактерии, не действует на вирусы и споры. Доказана его активность в присутствии крови, гноя. Механизм действия хлоргексидина заключается во взаимодействии с фосфатными группами на поверхности клетки, вследствие чего возникает смещение осмотического равновесия, нарушение целостности клетки и её гибель [58, 153, 305].

В экспериментах на подопытных животных хлоргексидин показал свою эффективность в отношении широкого спектра микроорганизмов, при этом токсический эффект проявлялся лишь при увеличении концентрации раствора выше 0,05% и был невыраженным [206, 207, 305].

В настоящее время 0,02% раствор хлоргексидина биглюконата и септомирин рассматриваются как высокоэффективные антисептические средства. Доказано, что обработка ран комбинацией септомирина с 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата приводит к скорейшему снижению микробной обсемененности по сравнению с отдельным применением данных лекарственных средств. В связи с этим рекомендовано их совместное применение для местного лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса [58, 125, 153].

Мирамистин относится к группе катионных антисептиков, поверхностно-активных веществ (четвертичные аммониевые соединения) и обладает противомикробным, противовоспалительным и местным иммуноадьювантным действием. Молекулы препарата воздействуют на наружную оболочку микробной клетки, что приводит к её разрушению и гибели [19, 80, 133].

В исследованиях также демонстрируется опыт применения мазей,

содержащих антисептик мирамистин. Мирамистин воздействует на липидный слой мембраны микроорганизма, что приводит к его деструкции. Он обладает выраженным бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Мирамистин активен в отношении ассоциаций микроорганизмов и полирезистентных внутрибольничных штаммов, в его присутствии также повышается чувствительность антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Широко применяется комбинация мирамистина с метилурацилом, так как метилурацил ускоряет процессы регенерации, стимулирует гуморальные и клеточные звенья иммунитета, оказывает противовоспалительный эффект, что в конечном итоге приводит к скорейшему заживлению раневой поверхности. Кроме того, высокая антибактериальная активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, гиперосмолярность и потенциальная безопасность для грануляций, свойственные мази «Метилурацил с мирамистином®», позволили в 72,7% наблюдений использовать ее во второй фазе раневого процесса при лечении осложненного синдрома диабетической стопы [93, 222, 258, 308].

Диоксидин является бактерицидным препаратом широкого спектра действия, механизм действия которого заключается в повреждении биосинтеза ДНК микробной клетки, что вызывает морфологические изменения клеточной стенки и генетического материала бактерий [42, 43].

Клиническое исследование А.Ю. Овчинникова и соавторов [96] продемонстрировало широкую противомикробную активность различных концентраций диоксидина в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, представителей грибковой флоры *Aspergillus* и *Candida*, его эффективность при местной терапии наружных и средних отитов.

В трудах Д.А. Попова и соавторов было исследовано 300 штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с нозокомиальными инфекциями, определено, что диоксидин в концентрациях от 2 до 1024 мкг/мл был активен

в отношении 279/300 (93%) исследованных штаммов, он подавлял рост всех грамотрицательных бактерий, наибольшая активность отмечена в отношении энтеробактерий, менее активен диоксидин был в отношении грамположительных бактерий и грибов [42].

В состав комбинированной мази «Диоксиколь» входит антисептик диоксидин, который в сочетании с ПЭО обеспечивает проведение вещества вглубь тканей, придавая ему свойства внутритканевого антисептика, антибактериальная активность которого усиливается в несколько раз [32, 48, 128].

Бензалкония хлорида (четвертичное аммониевое соединение) снижает поверхностное натяжение на границе раздела двух сред, притягивает отрицательно заряженные частицы, приводит к повреждению мембран клеток, денатурации внутриклеточных белков, нарушению процессов обмена веществ в клетках. Раствор с бензалкония хлоридом существенно снижает критическую концентрацию мицеллообразования, что позволяет ему проявлять высокую поверхностную активность при низких концентрациях и обеспечивать интимный контакт препарата с биологическими объектами за счет более эффективного смачивания и растекания [30, 158, 163].

В исследованиях Я.Л. Бутрина и соавторов [20] был апробирован биodeградируемый гидрогель «Аргакол», в состав которого входит бензалкония хлорид в комплексе с диоксидином и повииарголом, в клиническом исследовании при использовании гидрогеля «Аргакол» у пострадавших с глубокими ожогами лица авторы отмечали сокращение сроков формирования грануляций перед аутодермопластикой в отличие от контрольной группы (крем сульфадиазина серебра 1%), так же отмечали достоверное снижение обсемененности ран в сравнении с контролем.

Метронидазол - противопротозойный и противомикробный препарат. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-

нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведёт к гибели микроорганизмов. Активен в отношении облигатных анаэробов и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.) [36, 68].

Химотрипсин - протеолитическое средство белковой природы. Оказывает противовоспалительное действие, обладает специфической особенностью расщеплять некротизированные ткани и фибриновые образования, разжижает вязкий секрет, экссудат, сгустки крови. Для местной энзимотерапии гнойных ран нашли применение трипсин, химотрипсин, химопсин, террилитин и др. ферменты. Однако общим недостатком всех протеаз при местном применении является кратковременность их действия в гнойной ране; они быстро подвергаются расщеплению тканевыми и сывороточными ингибиторами крови и через 15-20 минут теряют свою активность [95, 123].

Серебро – противомикробное средство широкого спектра действия, которое используется при лечении заболеваний кожных покровов, в частности, ран и ожогов. Серебро - одно из наиболее часто применяемых противомикробных средств для ухода за ранами, доступное в качестве активных ингредиентов разнообразных продуктов, таких как растворы (серебра нитрат), кремы (*Silver Sulfadiazine (SSD)*), марлевые повязки (*Urgotul[®] SSD*), пены (*PolyMem[®] Silver*) и покрытия (*Acticoat[™]*). Среди большого разнообразия продуктов на основе серебра SSD является одним из самых используемых, считается золотым стандартом для местного лечения ран и ожогов [46, 77, 115, 281, 302, 324, 337].

Проведенные лабораторные исследования показали хорошую противомикробную активность средств на основе серебра против широкого спектра микроорганизмов, в том числе, в отношении грамотрицательных, грамположительных и антибиотикоустойчивых форм бактерий [231].

Исследования показывают, что механизмы, с помощью которых

серебро в ионной форме (Ag^+) мешает нормальному метаболизму бактерий, связаны с накоплением ионов серебра внутри клетки и их взаимодействием с отрицательно заряженными компонентами в белках и нуклеиновых кислотах, что приводит к денатурации белка и структурной модификации клеточных мембран [211, 327].

V. Poop и A. Burd [294] показали, что раствор серебра нитрата обладает дозозависимым токсическим эффектом для кератиноцитов и фибробластов в монослойной культуре. В то же время P.V. AshaRani и соавторы [211] сообщали об аналогичных результатах, о цитотоксическом эффекте наночастиц серебра, покрытых крахмалом, на клетки фибробластов легких.

Одним из современных перевязочных средств, обладающих мощным антибактериальным эффектом, которое создает в очаге инфекции условия для скорейшего очищения и эпителизации раны, а также снижает риск повторного инфицирования, является серебра сульфатазол. Механизм его противомикробного действия основан на конкурентном антагонизме с парааминобензойной кислотой и угнетении дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита – тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов клетки микроорганизма [115, 119].

Лидокаин - анестетик, производное ацетанилида. Обладает мембраностабилизирующей активностью. При местном применении расширяет сосуды, не оказывает местнораздражающего действия. Лидокаин входит в состав препаратов «Офломелид», «ГелеПран с лидокаином» и др., которые применяются для лечения ран кожи [14, 113].

Метилурацил относится к производным пиримидина. Он обладает анаболической и антикатаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации, ускоряет заживление ран, стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты, оказывает противовоспалительное действие. Применяют при ранах, ожогах, трофических язвах. Метилурацил входит в

состав лекарственных препаратов «Левомеколь», «Левосин» «Метилурациловая мазь», «Воскопран с Метилурациловой мазью» и др.

Подводя итог анализу отечественной и зарубежной литературы по проблеме лечения и мониторинга раневого процесса кожи и мягких тканей, можно констатировать, что данная проблема с позиции этиологии и патогенеза раневого процесса изучена достаточно широко. В то же время, ежедневно расширяется спектр патогенных и условнопатогенных микроорганизмов, способных контаминировать раневую поверхность кожи и мягких тканей, вызывать прогрессирование воспалительного процесса вследствие образования колоний и биопленок, это приводит к тому, что все чаще врачи встречаются с проблемой резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При всем многообразии современных методов лечения, нельзя обойтись без местного медикаментозного воздействия на раневой процесс, который является наиболее доступным, простым и дешевым методом. Данные обстоятельства диктуют необходимость разработки и внедрения в практику новых лекарственных комбинаций, компоненты которых способны одновременно воздействовать на разные звенья клеточной структуры, уничтожая патогенные микроорганизмы.

При анализе литературы было выявлено, что важным аспектом в лечении ран кожи и мягких тканей является неинвазивный мониторинг течения раневого процесса, для чего создаются различные приборы, датчики, встраиваемые в повязки, галохромные соединения, которыми окрашивается перевязочный материал. Подобные приспособления помогают, не снимая повязки и не травмируя раневую поверхность, контролировать (врачом и самим пациентом) течение раневого процесса и своевременно производить корректировку терапии, что особенно важно при амбулаторном лечении.

ГЛАВА 2. 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 НИЛ Органического синтеза ФГБОУ ВО КГУ (г. Курск) (с.н.с., доцент Т.Н. Кудрявцева, с.н.с. С.А. Ефанов) (табл. 3).

Таблица 3

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.

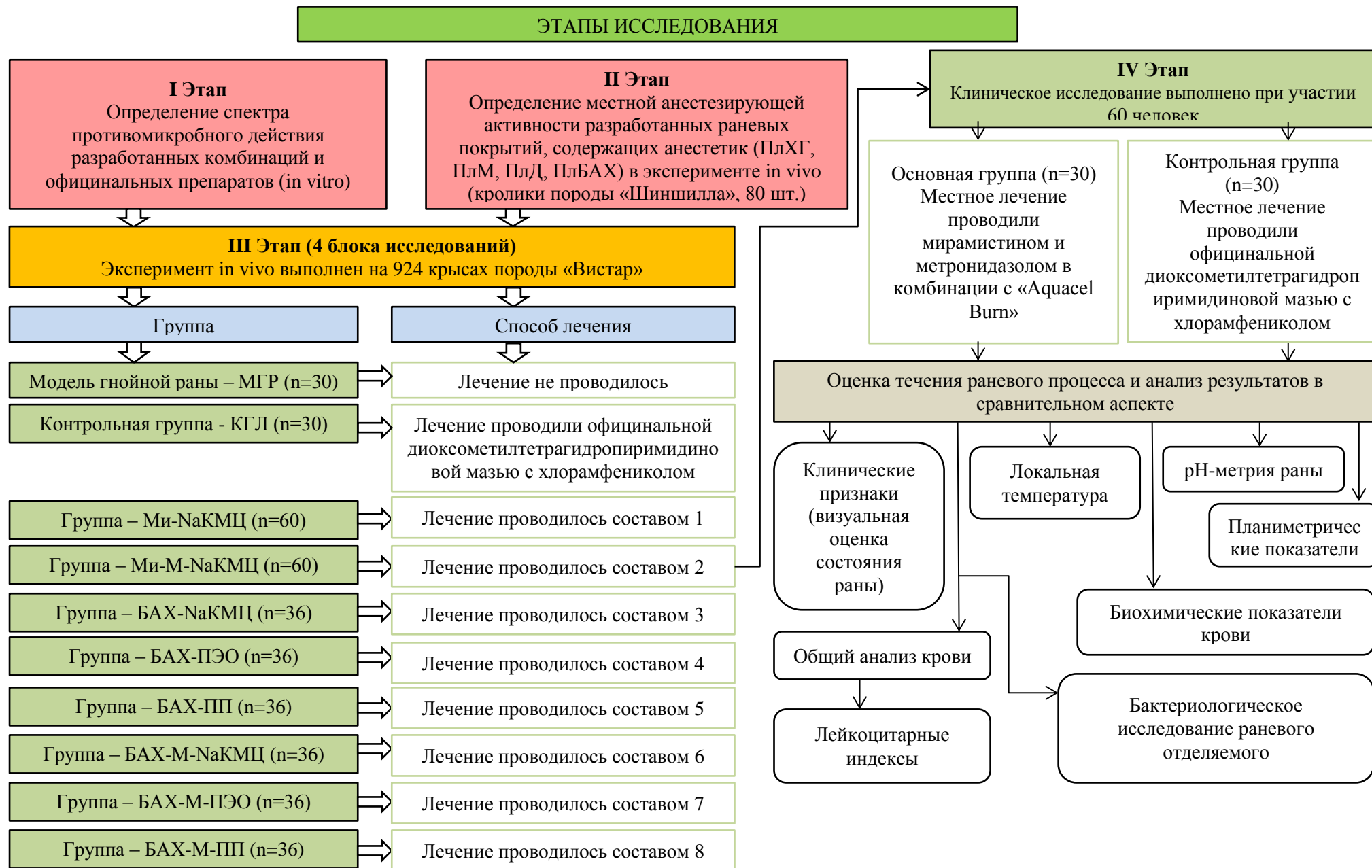


Рис. 1. Дизайн исследования

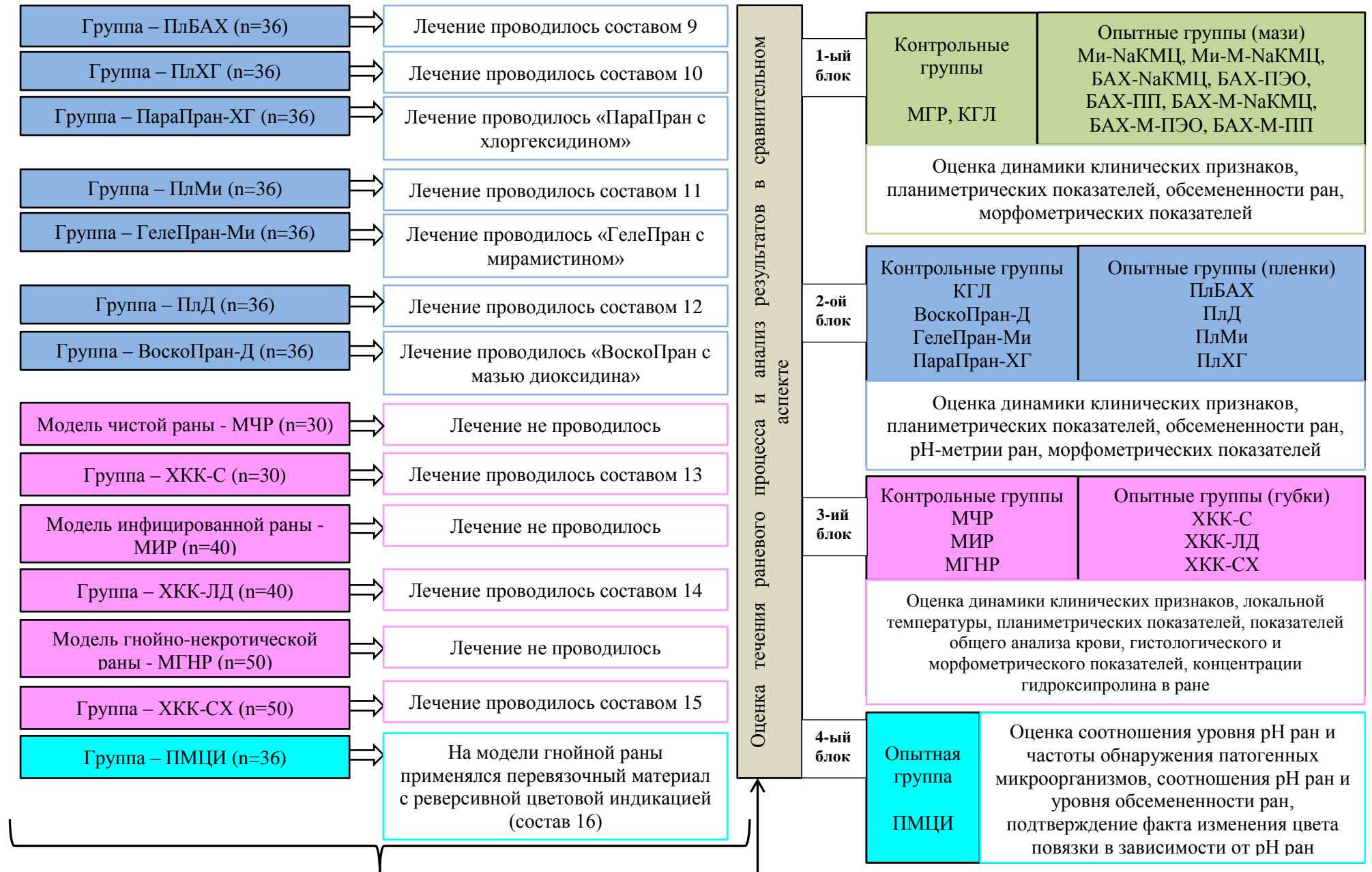


Рис. 1. Дизайн исследования (продолжение)

2.1. 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 05.11.2013г.). 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 [50, 166].

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 $250,4 \pm 4,3 \text{ мм}^2$), 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 $250,4 \pm 4,3 \text{ мм}^2$), 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 $250,4 \pm 4,3 \text{ мм}^2$). 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» [109]. 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 $250,4 \pm 4,3 \text{ мм}^2$), 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 CO_2 -индуцированной эвтаназией. Распределение экспериментальных групп представлено в таблице 4.

Таблица 4

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-НаКМЦ	Лечение проводилось комбинацией мирамистина на основе 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (состав 1)	60 крыс
4	Опытная группа – Ми-М-НаКМЦ	Лечение проводилось комбинацией мирамистина и метронидазола на основе 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы	60 крыс

		(состав 2)	
5	Опытная группа – БАХ-НаКМЦ	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 – ХКК-С	Лечение проводилось раневым покрытием в виде хитозан-коллагеновой губки (аэрогель) с включением коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра (состав 13)	30 крыс
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 составе 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.

2.2. 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 года) В клиническом экспериментальном контролируемом рандомизированном исследовании приняло 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 5.

Таблица 5

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Контрольная 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 пост-инъекционные)	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	1	3,3	2	6,7	3	5	0,55

области позвоночника							
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

2.3. 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 [38].

Культуры предварительно выращивали на мясопептонном агаре в течение 24-48 ч. Смыв тест-штаммов микроорганизмов производили стерильным изотоническим раствором натрия хлорида и разводили согласно стандарту мутности Государственного контрольного института медицинских и биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича до необходимой концентрации 1 млрд. микробных тел в 1 мл.

Расплавленные питательные среды охлаждали до $(40\pm 1)^\circ\text{C}$, засеивали их соответствующей тест-культурой и разливали по 10 мл в чашки Петри, установленные на горизонтальной плоскости, затем подсушивали в термостате в течение 30 мин. при $(37\pm 1)^\circ\text{C}$. На поверхность засеянной среды помещали на равном расстоянии от края чашки и друг от друга стерильные цилиндры одного размера и массы. В каждый цилиндр вносили по 0,1 г исследуемого образца лекарственного препарата. Выдерживали чашки в течение 1 ч при комнатной температуре для устранения колебаний во времени между внесением экспериментального образца и началом термостатирования. Затем чашки инкубировали в термостате при $(36\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 18 ч. По истечении срока инкубации измеряли зоны ингибирования роста тест-штаммов (мм) [38]. Полученные результаты обрабатывали статистически. Микробиологические исследования консультированы сотрудником кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России доцентом Л.В. Жилиевой, за что автор выражает ей искреннюю благодарность.

Течение раневого процесса у экспериментальных животных оценивали

нижеперечисленными методами.

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 [74]. 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) вычисляли по формуле:

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%, \quad (1)$$

где ПУП – процент уменьшения площади,

S_0 – исходная площадь раны на начало лечения, мм²

S – площадь раны на момент измерения, мм².

Скорость заживления ран (т.е. процент уменьшения площади за сутки) вычисляли по формуле:

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T}, \quad (2)$$

где СЗ – скорость заживления,

ПУП_1 – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения,

ПУП_0 – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении,

T – количество дней между измерениями.

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 проводили подсчет колоний, выросших на чашке, и делали соответствующий пересчет на 1 г ткани. Подсчет колоний проводили на тех чашках, где колонии росли изолированно, и их количество не превышало 300 [38].

Количество микроорганизмов на 1 г ткани вычисляли по формуле:

$$N = n \times 10 \times 10 \text{ (или 100, или 1000)} \times K \quad (3)$$

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 проводили 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 проводилось с использованием окуляр камеры DCM-510. Гистологические препараты консультированы сотрудниками кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России профессором А.В. Ивановым, профессором М.А. Затолокиной, доцентом Е.С. Мишиной, за что автор выражает им искреннюю благодарность. 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 [145]:

$$\text{Клеточный индекс} = \frac{\text{клетки резиденты}}{\text{клетки нерезиденты}} \quad (4)$$

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* [55] (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 [145].

2.4. Методы клинического раздела исследования

При проведении клинических исследований использовались следующие методы.

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 рН-метра PH 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:

$$\text{ПУО} = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\% \quad (5)$$

где ПУО – процент уменьшения объема,
 V_0 – исходный объем раны на начало лечения, мл,
 V – объем раны на момент измерения, мл.

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 (6), лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальфа-Калифа (ЛИИ) (7), индекса аллергизации (ИА) (8)) [78].

$$\text{Индекс Гаркави} = \frac{Л}{СЯ} \quad (6)$$

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \times М + 3 \times ММ + 2 \times ПЯ + 1 \times СЯ) \times (ПК + 1)}{(Мц + Л) \times (Э + 1)} \quad (7)$$

$$ИА = \frac{(Л+10 \times (Э+1))}{ПЯ+СЯ+Мц+Б} \quad (8)$$

где (для формул 6-8): 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.

2.5. 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 [24, 34, 46, 71, 89], 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 умерщвлять, 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 [34].

Критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05. Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента r-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 [3]. 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 компонентом [3, 34]. 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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Определение спектра противомикробного действия разработанных комбинаций

Результаты исследования спектра антимикробного действия раневых покрытий (мазей, пленок, губок) в отношении тест-штаммов микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 отражены в таблицах 6-14.

При определении противомикробной активности разработанных нами лекарственных средств в виде *мазей* в сравнении с официальным лекарственным препаратом было выявлено, что Ми-НаКМЦ (состав 1) по величине зоны задержки роста статистически значимо уступал показателям мази «Левомеколь» и Ми-М-НаКМЦ (состав 2) в отношении *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 (табл. 6). При этом достоверных отличий между мазью «Левомеколь» и Ми-М-НаКМЦ (состав 2) выявлено не было.

Таким образом, объединение в составе 2 мирамистина и метронидазола приводило к увеличению зон задержки роста в отношении *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922, т. е. происходило потенцирование эффекта, хотя известно, что метронидазол не обладает противомикробной активностью в отношении данных микроорганизмов. Механизм данного эффекта нами изучен не был, так как целью применения данного метода исследования было изучение спектра противомикробного действия и подтверждение наличия противомикробного эффекта у разработанных нами многокомпонентных лекарственных средств. Сведения о противомикробной активности каждого отдельно взятого лекарственного вещества имеются в литературе, однако нет сведений об изменении данной активности при их комбинированном применении путем иммобилизации на различных основах.

Таблица 6

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств (мази)
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые лекарственные средства	S. aureus ATCC 6538-P	E. coli ATCC 25922	P. aeruginosa ATCC 9027
Мазь «Левомеколь» (контроль)	30 (29,3; 30,8)	26,5 (26; 27,8)	27 (24,8; 27,8)
Ми-НаКМЦ (состав 1)	15 (15; 15,8)*	18 (17,3; 18,8)*	25 (24,3; 25)
Ми-М-НаКМЦ (состав 2)	28,5 (28; 29,8)**	29,5 (28,3; 30)**	25 (24,3; 27,3)

Примечание: * p<0,05 при сопоставлении мази «Левомеколь» с опытными комбинациями Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ;

** p<0,05 при сопоставлении опытных комбинаций между собой.

Данные, представленные в таблице 7, указывают на то, что все три исследуемые комбинации с бензалкония хлоридом показали наличие противомикробной активности в отношении исследуемых тест-штаммов микроорганизмов. Комбинация БАХ-НаКМЦ (состав 3) показала достоверно меньшие зоны задержки роста в отношении E. coli ATCC 25922, а комбинация БАХ-ПП (состав 5) – в отношении S. aureus ATCC 6538-P по сравнению с БАХ-ПЭО (состав 4), что обусловлено разными основами для иммобилизации бензалкония хлорида. При сопоставлении комбинаций БАХ-НаКМЦ (состав 3) с БАХ-ПП (состав 5) статистически достоверных отличий не обнаружено. Можно сделать вывод, что наиболее оптимальной основой для иммобилизации бензалкония хлорида служит ПЭО, при этом из литературных данных известно, что ПЭО обладает самостоятельным слабым бактерицидным действием [55].

Таблица 7

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств (мази)
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	БАХ-НаКМЦ (состав 3)	БАХ-ПЭО (состав 4)	БАХ-ПП (состав 5)
S. aureus ATCC 6538-P	20,5 (20; 21)	22 (22; 23)	20,5 (20; 21)* p=0,024

E. coli ATCC 25922	14,5 (14; 16)* $p=0,006$	17,5 (17; 19)	16 (15; 16)
P. aeruginosa ATCC 9027	18,5 (18; 19)	16,5 (16; 18)	17,5 (17; 18)

Примечание: *обнаружены статистически значимые различия при сопоставлении БАХ-ПЭО с остальными комбинациями.

Из данных, представленных в таблице 8, следует, что при добавлении к комбинациям с бензалкония хлоридом метронидазола происходило увеличение зоны задержки роста (потенцирование эффекта) в отношении *S. aureus* ATCC 6538-Р и *E. coli* ATCC 25922, которое мы наблюдали и в случае с мирамистином. При сравнении данных комбинаций между собой было выявлено, что между БАХ-М-ПЭО (состав 7) и БАХ-М-ПП (состав 8) статистически значимых различий нет. При этом каждая из них показала достоверно большую зону задержки роста по сравнению с комбинацией БАХ-М-НаКМЦ (состав 6) в отношении исследуемых тест-штаммов микроорганизмов.

Таблица 8

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств (мази)
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	БАХ-М-НаКМЦ (состав 6)	БАХ-М-ПЭО (состав 7)	БАХ-М-ПП (состав 8)
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-Р	26(26;27)	30(29;30)*	27,5(27;28)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	19,5(19;20)***	20,5(20;21)	23(23;24)
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	12(12;13)***	17(16;17)	18,5(18;19)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-НаКМЦ;

** $p < 0,05$ при сравнении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-ПП;

*** $p < 0,05$ при сравнении БАХ-М-НаКМЦ с БАХ-М-ПП.

Подводя итог можно отметить, что сочетание антисептиков мирамистина и бензалкония хлорида с метронидазолом приводило к потенцированию их противомикробного эффекта в отношении *S. aureus* ATCC 6538-Р и *E. coli* ATCC 25922. Кроме того важную роль играли основы для иммобилизации данных компонентов. Так известно, что ПЭО имеют в молекуле первичные гидроксильные группы, которые обуславливают его слабое бактерицидное действие. В свою очередь дегидратирующее действие

ПЭО приводит к обезвоживанию микробной клетки и ее уничтожению. Таким образом, в присутствии ПЭО в десятки раз повышается антимикробное действие некоторых антибиотиков [55]. При этом NaКМЦ за счет пролонгированного высвобождения действующих компонентов (антисептики, антибиотики) способствует увеличению времени их противомикробного эффекта в сравнении с неиммобилизованными формами [128]. Полиметилсилоксана полигидратная основа (ПП) является гидрофобной в отличие от ПЭО и NaКМЦ, чем и обеспечивается ее бактерицидный эффект, при контакте с микробной клеткой происходит ее обезвоживание и гибель [55].

При определении противомикробной активности разработанных нами лекарственных средств в виде пленок в сравнении с официальными лекарственными препаратами было выявлено, что раневое покрытие ПлБАХ (состав 9) показало широкий спектр противомикробной активности в отношении всех исследуемых тест-штаммов, причем в отношении *S. aureus* зоны задержки роста достоверно превосходили, а в отношении *P. aeruginosa* - уступали показателям официального препарата (табл. 9). В отношении *E. coli* достоверных различий не выявлено.

Таблица 9

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	«Левомеколь» (контроль)	ПлБАХ (состав 9)	U критерий Манна-Уитни
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	30 (29,3; 30,8)	33 (32; 34)	p=0,009
<i>E. coli</i> ATCC 25922	26,5 (26; 27,8)	26,5 (23; 28)	p=0,818
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	27 (24,8; 27,8)	19 (19; 20)	p=0,002

Разработанная пленка с хлоргексидином (ПлХГ (состав 10)) показала высокую противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-штаммов микроорганизмов, и результаты по зонам задержки роста достоверно ($p < 0,05$) превосходили показатели

официального препарата ПараПран-ХГ, взятого в качестве контроля, в отношении *S. aureus* ATCC 6538-Р и *P. aeruginosa* ATCC 9027 (табл. 10).

Таблица 10

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	ПараПран-ХГ (контроль)	ПлХГ (состав 10)	U критерий Манна-Уитни
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-Р	29,5 (29; 30)	31 (31; 31)	p=0,065
<i>E. coli</i> ATCC 25922	30,5 (30; 32)	31,5 (31; 33)	p=0,484
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	18,5 (18; 19)	22 (21; 23)	p=0,004

Из данных, приведенных в таблице 11, следует, что разработанная пленка с мирамистином (ПлМи (состав 11)) проявляла высокую активность в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов и по зонам задержки роста не уступала, а в отношении некоторых тест-штаммов (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) даже превосходила результаты официального покрытия ГелеПран с мирамистином (ГелеПран-Ми).

Таблица 11

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	ГелеПран-Ми (контроль)	ПлМи (состав 11)	U критерий Манна-Уитни
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-Р	31(30;31)	34(34;34)	p=0,002
<i>E. coli</i> ATCC 25922	30(29;30)	32(28;34)	p=0,309
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	20,5(19;22)	23(22;24)	p=0,015

При анализе зон задержки роста тест-штаммов микроорганизмов при использовании пленки с диоксидином (ПлД) (табл. 12) выявлено, что раневое покрытие обладает противомикробной активностью в отношении как исследованных грамотрицательных, так и грамположительных штаммов. При сравнении показателей с официальным раневым покрытием ВоскоПран с диоксидином выявлены достоверные различия в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов.

Таблица 12

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	ВоскоПран-Д (контроль)	ПлД (состав 12)	U критерий Манна-Уитни
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	29,5 (28; 30)	33 (32; 34)	p=0,005
<i>E. coli</i> ATCC 25922	24,5 (24; 26)	30,5 (30; 31)	p=0,005
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	24 (24; 25)	32,5 (32; 33)	p=0,005

При сравнении между собой разработанных нами пленок (табл. 13) было отмечено, что самые широкие зоны задержки роста отмечались при применении ПлМи (состав 11), однако статистически значимые различия были в отношении *S. aureus* при сравнении с ПлХГ (состав 10).

Таблица 13

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств (пленки)
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	ПлБАХ (состав 9)	ПлХГ (состав 10)	ПлМи (состав 11)	ПлД (состав 12)
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	33 (32; 34)	31 (31; 31)	34(34;34)*	33 (32; 34)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	26,5 (23; 28)	31,5 (31; 33)	32(28;34)	30,5 (30; 31)
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	19 (19; 20)***	22 (21; 23)	23(22;24)	32,5 (32; 33)

Приечание: * - p<0,05 при сравнении ПлХГ с остальными;

** - p<0,05 при сравнении ПлМи с ПлД и ПлБАХ;

*** - p<0,05 при сравнении ПлД с ПлБАХ.

Таким образом, можно заключить, что ПлД можно рекомендовать при наличии в ране как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. ПлМи и ПлХГ показали свою преимущественную эффективность в отношении *S. aureus* и *E. coli*, а ПлБАХ – в отношении *S. aureus*. Следует отметить, что макисмальная эффективность в отношении *P. aeruginosa* отмечена у ПлД.

При определении противомикробной активности раневых покрытий в виде губок было выявлено, что среди исследуемых хитозан-коллагеновых раневых покрытий наибольшая активность в отношении тест-штаммов микроорганизмов была обнаружена у ХКК-ЛД (состав 14), что достоверно отличало его от других сравниваемых раневых покрытий, в связи с тем, что в его состав входил диоксидин, который превосходит по своей противомикробной активности серебро. Так, наибольшая зона задержки роста наблюдалась в отношении *S. aureus* (табл. 14). При сопоставлении показателей ХКК-С (состав 13) с ХКК-СХ (состав 15) достоверных различий не выявлено, в связи с тем, что их отличало лишь наличие в ХКК-СХ фермента химотрипсина, который не обладает противомикробной активностью.

Таблица 14

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов в отношении исследуемых лекарственных средств (губки)
(мм, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании)

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	ХКК-С (состав 13)	ХКК-ЛД (состав 14)	ХКК-СХ (состав 15)
<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	15,5 (14; 17)*	26,5 (25; 27)**	17 (15; 18)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	19 (17; 20)*	23,5 (22; 24)**	18 (14; 20)
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	16 (12; 17)*	21 (20; 22)**	15 (12; 17)

Примечание: * $p < 0,05$ при сопоставлении ХКК-С с ХКК-ЛД;

** $p < 0,05$ при сопоставлении ХКК-ЛД с ХКК-СХ;

Таким образом, определение спектра противомикробной активности разработанных и изучаемых нами раневых покрытий (мазей, пленок, губок) показало наличие противомикробного эффекта в отношении изученных грамотрицательных и грамположительных штаммов. Следует отметить, что добавление в состав мазей, помимо антисептиков (мирамистин, бензалкония хлорид), метронидазола приводило к увеличению зон задержки роста микроорганизмов в среднем на 30%, за исключением *P. aeruginosa*, где увеличение зон задержки роста либо не происходило, либо было незначительным (до 5%).

3.2. Определение местной анестезирующей активности разработанных раневых покрытий, содержащих анестетик

Для определения способности разработанных раневых покрытий, содержащих анестетик лидокаин (составы 9-12) оказывать местное анестезирующее действие использовали метод Ренье, результаты представлены в таблицах 15-19. В связи с тем, что использованные нами официальные препараты для сравнения (ВоскоПран-Д, ГелеПран-Ми, ПараПран-ХГ, Левомеколь) не обладали местноанестезирующим действием, в качестве контрольного средства была применена 2% лидокаиновая мазь («Геликаин»).

При сравнении местноанестезирующей активности ПЛБАХ (состав 9) с контрольным препаратом (табл. 15) выявлено, что по времени наступления анестезии достоверных различий не было, а по остальным трем параметрам показатели ПЛБАХ достоверно превосходили контрольную группу.

Таблица 15

Результаты определения местноанестезирующей активности исследуемых лекарственных средств по методу Ренье
Me(25;75), n=20 в каждом исследовании

Исследуемый состав	Контроль	ПЛБАХ (состав 9)	U критерий Манна-Уитни
время наступления анестезии, секунд	60,5(60;61)	60(59;61)	p=0,302
индекс Ренье, условные Единицы	1044(954;1169)	1278(1049;1378,5)	p=0,007
длительность полной анестезии, минут	45(40;50)	60(55;67,5)	p<0,001
длительность общей анестезии, минут	72,5(65;80)	100(85;105)	p<0,001

По местной анестезирующей активности ПЛХГ (состав 10) достоверно превосходила результаты препарата сравнения по трем из четырех параметров (табл. 16). Индекс Ренье в 1,2 раза выше у ПЛХГ, нежели у контрольной мази, а длительность общей анестезии были на 25% дольше.

Таблица 16

Результаты определения местноанестезирующей активности исследуемых лекарственных средств по методу Ренье $Me(25;75)$, $n=20$ в каждом исследовании

Исследуемый состав	Контроль	ПлХГ (состав 10)	U критерий Манна- Уитни
время наступления анестезии, секунд	60,5(60;61)	60(59,5;61)	$p=0,577$
индекс Ренье, условные Единицы	1044(954;1169)	1290,5(1232;1339,5)	$p<0,001$
длительность полной анестезии, минут	45(40;50)	65(65;67,5)	$p<0,001$
длительность общей анестезии, минут	72,5(65;80)	100(95;102,5)	$p<0,001$

При изучении местноанестезирующей активности ПлМи (состав 11) было выявлено, что она статистически значимо превосходила результаты препарата сравнения по трем из четырех параметров (табл. 17). Индекс Ренье в 1,3 раза выше у ПлМи, нежели у контрольной мази, а длительность общей анестезии почти на 30% дольше.

Таблица 17

Результаты определения местноанестезирующей активности исследуемых лекарственных средств по методу Ренье $Me(25;75)$, $n=20$ в каждом исследовании

Исследуемый состав	Контроль	ПлМи (состав 11)	U критерий Манна- Уитни
время наступления анестезии, секунд	60,5(60;61)	60(58,5;61)	$p=0,581$
индекс Ренье, условные Единицы	1044(954;1169)	1331(1278;1403)	$p<0,001$
длительность полной анестезии, минут	45(40;50)	67,5(65;72,5)	$p<0,001$
длительность общей анестезии, минут	72,5(65;80)	105(103;105)	$p<0,001$

Результаты оценки анестезирующей активности ПлД (состав 12) указывают (табл. 18), что время наступления анестезии в контрольной и опытной группах было одинаковым. По показателям полной анестезии, общей анестезии и индексу Ренье между контрольной и опытной группой наблюдалось статистически значимое различие ($p<0,001$), что

свидетельствовало о наличии анестезирующей активности у ПлД в 1,4 раза продолжительнее в сравнении с контрольным образцом.

Таблица 18

Результаты определения местноанестезирующей активности исследуемых лекарственных средств по методу Ренье $Me(25;75)$, $n=20$ в каждом исследовании

Исследуемый состав	Контроль	ПлД (состав 12)	U критерий Манна- Уитни
время наступления анестезии, секунд	60,5(60;61)	60(60;60,5)	$p=0,341$
индекс Ренье, условные Единицы	1044(954;1169)	1385(1335;1419)	$p<0,001$
длительность полной анестезии, минут	45(40;50)	70(70;75)	$p<0,001$
длительность общей анестезии, минут	72,5(65;80)	105(100;105)	$p<0,001$

При сравнении опытных образцов между собой (табл. 19) было выявлено, что по длительности общей анестезии и времени наступления анестезии достоверных различий нет. В свою очередь, ПлД (состав 12) достоверно превосходила по своим показателям длительности полной анестезии и индексу Ренье ПлБАХ (состав 9) и ПлХГ (состав 10). Между остальными группами достоверных различий не выявлено.

Таблица 19

Результаты определения местноанестезирующей активности исследуемых лекарственных средств по методу Ренье $Me(25;75)$, $n=20$ в каждом исследовании

Исследуемый состав	ПлБАХ (состав 9)	ПлХГ (состав 10)	ПлМи (состав 11)	ПлД (состав 12)
время наступления анестезии, секунд	60(59;61)	60(59,5;61)	60(58,5;61)	60(60;60,5)
индекс Ренье, условные Единицы	1278(1049; 1378,5)*	1290,5(1232; 1339,5)*	1331(1278; 1403)	1385(1335; 1419)
длительность полной анестезии, минут	60(55;67,5)*	65(65;67,5)*	67,5(65;72,5)	70(70;75)
длительность общей анестезии, минут	100(85;105)	100(95;102,5)	105(103;105)	105(100;105)

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении ПлД с остальными группами.

Таким образом, все разработанные нами раневые покрытия в виде пленок (ПлБАХ, ПлХГ, ПлМи, ПлД) обладают местноанестезирующей активностью, превосходящей по своей продолжительности препарат сравнения, что очевидно связано с пролонгированным выделением лидокаина из раневых покрытий, которые имеют в своей основе ПЭО и NaКМЦ в отличие от официальной лидокаиновой мази.

3.3. Определение эффективности разработанных раневых покрытий (мазей) в лечении гнойных ран

При визуальной оценке внешнего вида раневого ложа (табл. 20) в группах МГР, КГЛ, Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ было выявлено, что очищение раны, появление грануляций и эпителизация раньше всего наступали в группах Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ, что достоверно отличало их от группы МГР и КГЛ. Следует отметить, что между группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ достоверных различий выявлено не было.

Таблица 20

Динамика внешнего вида раневого ложа, сутки, Ме (25;75)

Группа	исчезновение перифокального отека	очищение раны	появление грануляций	начало краевой эпителизации
МГР	8 (8; 9)	10 (9; 11)	11 (10; 11)	10 (9; 11)
КГЛ	8 (7; 8)	9 (8; 9)	8 (7,5; 9)*	10 (9; 10)
Ми-НаКМЦ	7 (6; 8)*	8 (7; 8)*, **	7 (6; 7)*	8 (7; 8)*, **
Ми-М-НаКМЦ	8 (6; 8)	8 (7; 8)*	6 (6; 7)*, **	7,5 (7; 8)*, **

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении МГР с остальными группами;

** $p < 0,05$ при сравнении КГЛ с группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ;

*** $p < 0,05$ при сравнении Ми-НаКМЦ с Ми-М-НаКМЦ.

Здесь и далее:

МГР – модель гнойной раны;

КГЛ – контрольная группа левомеколь;

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

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

Во всех группах в процессе лечения происходило уменьшение площади ран и, соответственно, увеличение ПУП ран (табл. 21). Уже к 10-м суткам в группах Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ ПУП ран составлял 90%, что достоверно отличало их от групп МГР и КГЛ. Следует отметить, что между группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ так же наблюдались достоверные отличия в пользу группы Ми-НаКМЦ на начальных сроках наблюдения, что говорит о высокой эффективности данной композиции в первую фазу раневого процесса.

Динамика площади (S , мм²) ран и
процент уменьшения площади (ПУП, %) ран, Ме (25;75)

Группа	Показатель	Сутки					
		1-е	3-и	5-е	8-е	10-е	15-е
МГР	S ран	250 (245,3; 254) $n=30$	220 (220; 225) $n=25$	175 (168,8; 180) $n=20$	130 (128; 135) $n=15$	110 (110; 118,8) $n=10$	70 (65; 75) $n=5$
	ПУП ран		13,5 (10,2; 14,7) $n=25$	31,1 (29,3; 34,2) $n=20$	49 (46,5; 50,2) $n=15$	57 (51,8; 57,7) $n=10$	72,5 (71,2; 74) $n=5$
КГЛ	S ран	250 (250; 253) $n=30$	200 (196; 205)* $n=25$	138,5 (131,5; 142,8) $n=20$	103 (100; 108) $n=15$	57 (49,5; 60) $n=10$	29 (28; 31) $n=5$
	ПУП ран		20,9 (18; 22)* $n=25$	44,8 (42,9; 47,8) $n=20$	59,2 (56,8; 60,2) $n=15$	77,1 (76; 80,1) $n=10$	88,3 (87,6; 88,8) $n=5$
Ми- НаКМЦ	S ран	250 (250; 252) $n=60$	179 (160,8; 194,3)*, ** $n=50$	89 (79; 100,3)*,** $n=40$	46 (39; 50)*,** $n=30$	14,5 (10,8; 16,3)*,** $n=20$	5 (4; 5,8)* $n=10$
	ПУП ран		29,4 (23,2; 36,7)*,* * $n=50$	65,6 (59,9; 67,9)*,** $n=40$	82,1 (80,3; 84,6)*,** $n=30$	94,3 (93,7; 95,8)*,** $n=20$	98 (97,7; 98,5)* $n=10$
Ми-М- НаКМЦ	S ран	251 (250; 253) $n=60$	176,5 (168; 183,8)*, ** $n=50$	121 (111,8; 130)*,**, *** $n=40$	79 (70,3; 84,8)*,**,* ** $n=30$	28,5 (25,8; 30,3)*,**, *** $n=20$	1 (1; 1,8)*,** $n=10$
	ПУП ран		30,4 (27,2; 33,9)*,* * $n=50$	52,4 (48,6; 55,9)*,**, *** $n=40$	69 (66,5; 72,3)*,**,* ** $n=30$	88,9 (88,1; 89,8)*,**, *** $n=20$	99,6 (99,3; 99,6)*,** $n=10$

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении МГР с остальными группами;
** $p < 0,05$ при сравнении КГЛ с группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ;
*** $p < 0,05$ при сравнении Ми-НаКМЦ с Ми-М-НаКМЦ.

Максимальная скорость заживления наблюдалась в группе Ми-НаКМЦ на 3-5-е сутки (табл. 22). Следует отметить, что в группе КГЛ и Ми-М-НаКМЦ наблюдалось снижение скорости заживления (СЗ) на 5-8-е сутки, но на отрезке 8-10-е сутки вновь происходило увеличение СЗ почти в 2 раза.

Таблица 22

Скорость заживления (СЗ) ран (%/сутки), Ме (25;75)

Группа	1-3-и сутки	3-5-е сутки	5-8-е сутки	8-10-е сутки	10-15-е сутки
МГР	5 (3,9; 6,3) n=25	8,8 (7,5; 10,8) n=20	5,8 (4,6; 6,7) n=15	3,9 (3; 4,9) n=10	3,7 (2,7; 3,8) n=5
КГЛ	10,4 (9,2; 11,4)* n=25	12,6 (10,5; 14) n=20	4,9 (3,3; 5,3) n=15	10,1 (8,7; 11,2)* n=10	2 (2; 2,2) n=5
Ми-НаКМЦ	14,2 (11,6; 17,1)*,** n=50	17,4 (12,7; 20,3)* n=40	5,6 (4,1; 7,5) n=30	6,3 (4,7; 7,1)** n=20	0,7 (0,5; 0,8)* n=10
Ми-М-НаКМЦ	14,8 (13,4; 16,6)*,** n=50	10,9 (9,6; 12,6)*** n=40	5,6 (4,9; 6,3) n=30	10,3 (8,5; 11,2)*,*** n=20	2,1 (1,9; 2,3)*** n=10

Примечание: *p<0,05 при сравнении МГР с остальными группами;

**p<0,05 при сравнении КГЛ с группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ;

***p<0,05 при сравнении Ми-НаКМЦ с Ми-М-НаКМЦ.

Из представленных данных в таблице 23 следует, что обсемененность ран на первые сутки после моделирования составляла около $14,5 \times 10^7$ КОЕ/г. На протяжении всего срока наблюдения обсемененность ран в группах Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ достоверно отличалась от группы МГР, чего не отмечалось в группе КГЛ. На 10-е сутки наблюдения степень обсемененности ран в группе Ми-М-НаКМЦ статистически достоверно отличалась от группы КГЛ и составила $1,2 (1,1; 1,2) \times 10^4$ КОЕ/г, т.е. по сравнению от начального уровня снизилась более чем в 12000 раз, а в группе КГЛ – в 2000 раз. На 15-е сутки в группах Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ рост микроорганизмов не наблюдался, а в группе МГР и КГЛ составлял $2,3 \pm 0,17 \times 10^6$ и $1,4 \pm 0,12 \times 10^4$ КОЕ/г, соответственно.

Таблица 23

Динамика обсемененности ран, КОЕ/г, Ме(25;75), n=6 в каждом исследовании

Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
МГР	14,5 (13,7; 15,9) $\times 10^7$	8,8 (8,1; 9) $\times 10^7$	5 (4,9; 5,1) $\times 10^7$	4 (3,9; 4,2) $\times 10^6$	3,8 (3,6; 4,1) $\times 10^6$
КГЛ	14,4 (13,9; 15,3) $\times 10^7$	1,7 (1,4; 2,3) $\times 10^7$	1,7 (1,6; 1,7) $\times 10^6$	1,4 (1,2; 1,7) $\times 10^5$	7,3 (7; 7,8) $\times 10^4$
Ми-НаКМЦ	14,7 (13,8; 15,3) $\times 10^7$	1,6 (1,5; 1,6) $\times 10^{7*}$	1,4 (1,1; 1,6) $\times 10^{6*}$	1 (0,9; 1,1) $\times 10^{5*}$	4,2 (3,5; 5,3) $\times 10^{4*}$

Ми-М-НаКМЦ	14,6 (13,8; 15,6) $\times 10^7$	1,3 (1,2; 1,4) $\times 10^7$ *	1,3 (1,2; 1,3) $\times 10^6$ *	0,9 (0,8; 1) $\times 10^5$ *	1,2 (1,1; 1,2) $\times 10^4$ *,**
------------	---------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	------------------------------	-----------------------------------

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении МГР с остальными группами;

** $p < 0,05$ при сравнении КГЛ с группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ;

*** $p < 0,05$ при сравнении Ми-НаКМЦ с Ми-М-НаКМЦ.

При морфологическом исследовании в экспериментальных группах на первые сутки был выявлен раневой дефект, заполненный некротизированной тканью, пропитанной фибрином. В краях ран визуализировался интерстициальный отек и диффузная полиморфноклеточная инфильтрация.

На 3-и сутки (рис. 2) определялось заполнение раневого дефекта тканевым субстратом. При этом в группе МГР продолжала преобладать некротизированная ткань с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. В группах КГЛ, Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ воспалительные изменения были менее выражены. На поверхности преобладала лимфоцитарная инфильтрация, в дне новообразованной ткани преобладали клетки фибробластического дифферона и макрофаги.

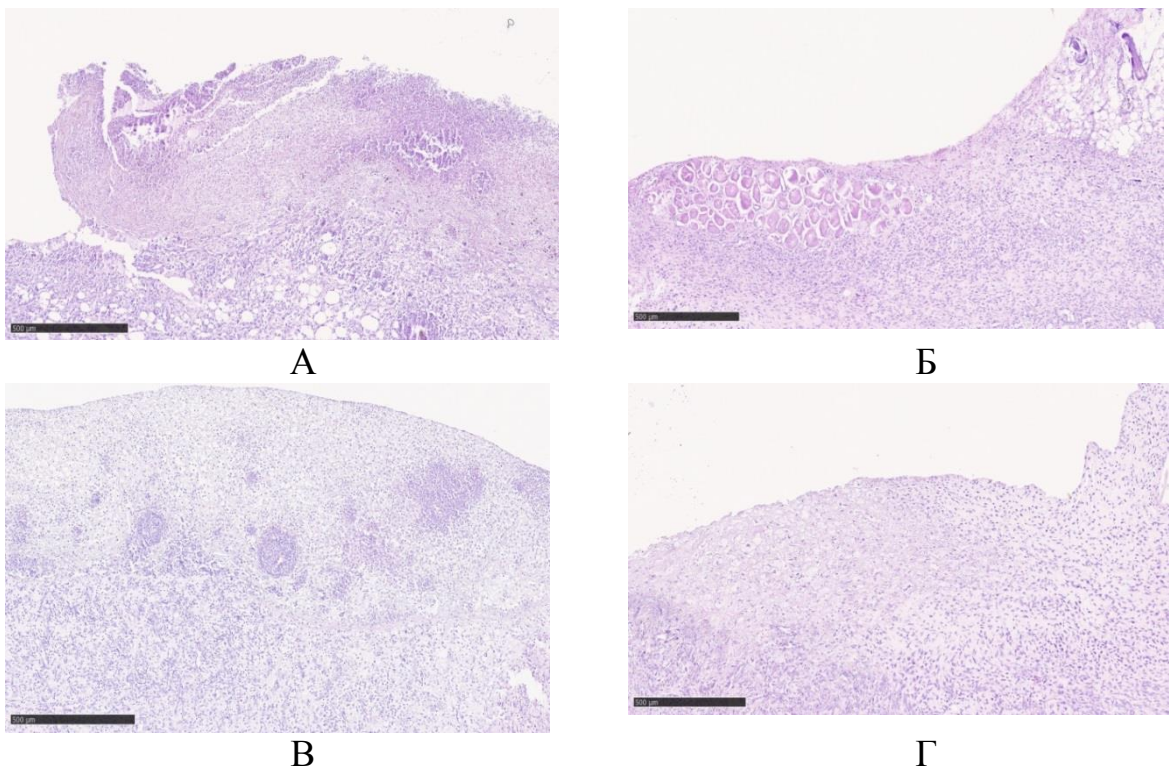


Рис. 2. Микрофотография кожной раны на 3-и сутки эксперимента. Ув.х200. Окр. Г+Э.
А – МГР; Б – в КГЛ; В – после применения Ми-НаКМЦ; Г - Ми-М-НаКМЦ.

На 5-е сутки (рис. 3) эксперимента в группе с моделью гнойной раны продолжали определяться признаки гнойного воспаления. В группах КГЛ, Ми-NaКМЦ и Ми-М-NaКМЦ наблюдалось «очищение» раны и заполнение дефекта грануляционной тканью. Визуально макро- и микроскопически в экспериментальных группах с применением Ми-NaКМЦ и Ми-М-NaКМЦ достоверно определялось краевое нарастание новообразованного эпителия.

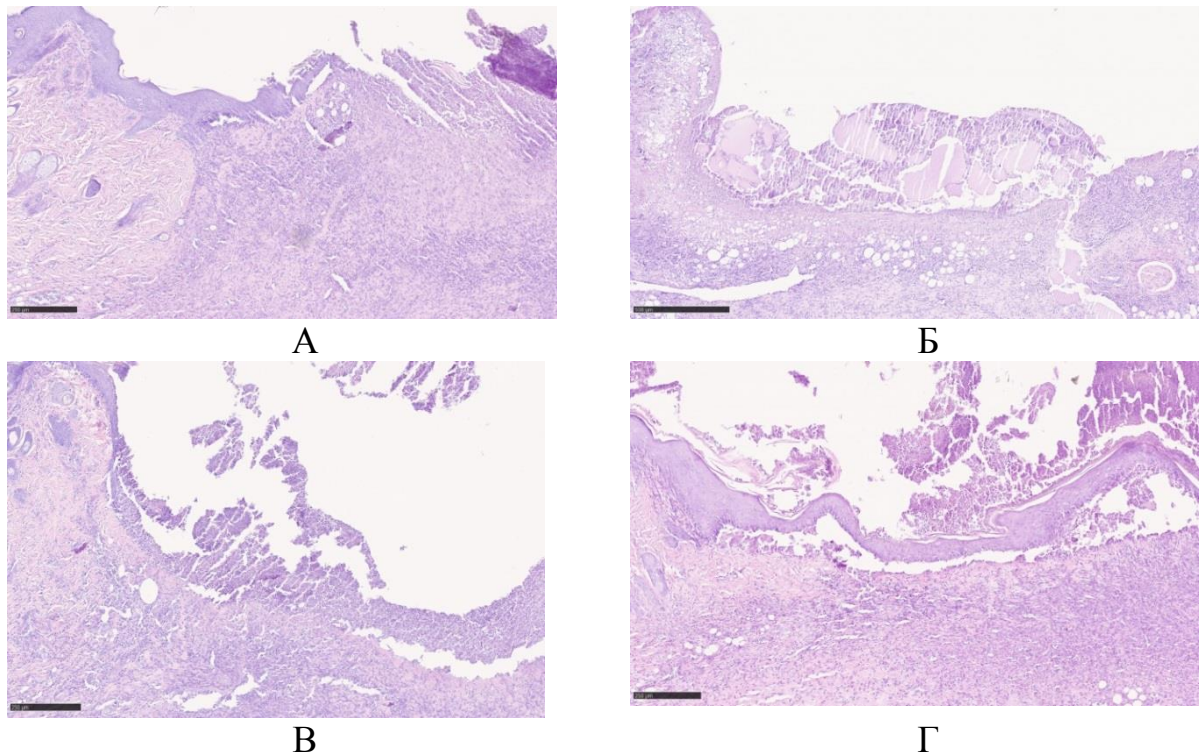


Рис. 3. Микрофотография кожной раны на 5-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
А – МГР; Б – в КГЛ; В – после применения Ми-NaКМЦ; Г - Ми-М-NaКМЦ.

На 8-е сутки (рис. 4) эксперимента в группе с моделью гнойной раны на поверхности продолжало оставаться некротическое содержимое. В дне раны слабо выраженный отек и лимфоцитарная инфильтрация. В группе КГЛ рана заполнена незрелой грануляционной тканью. В экспериментальных группах с применением Ми-NaКМЦ и Ми-М-NaКМЦ достоверно визуализируется созревание грануляционной ткани. При этом в группе Ми-М-NaКМЦ визуализируются более толстые коллагеновые волокна.

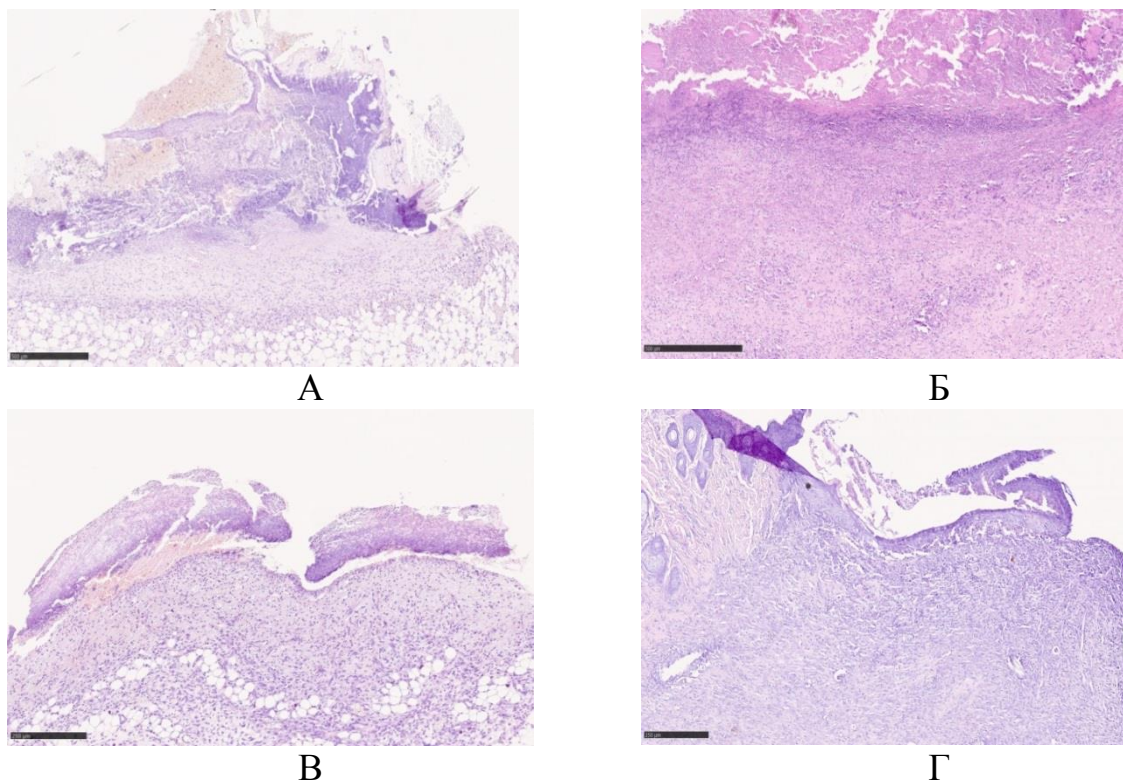
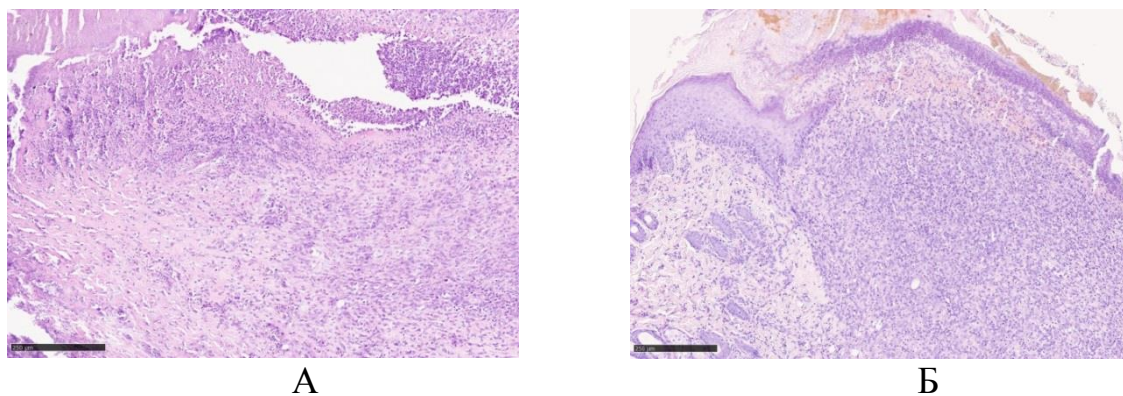


Рис. 4. Микрофотография кожной раны на 8-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
 А – МГР; Б – КГЛ; В – после применения Ми-НаКМЦ; Г - Ми-М-НаКМЦ.

На 10 сутки (рис. 5) эксперимента в группах Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ сформирован зрелый рубец и в группе с применением Ми-М-НаКМЦ новообразованный эпителий правильно стратифицирован. В контрольной группе в грануляционной ткани сохраняются единичные лимфоциты и на поверхности в центре визуализируется струп.



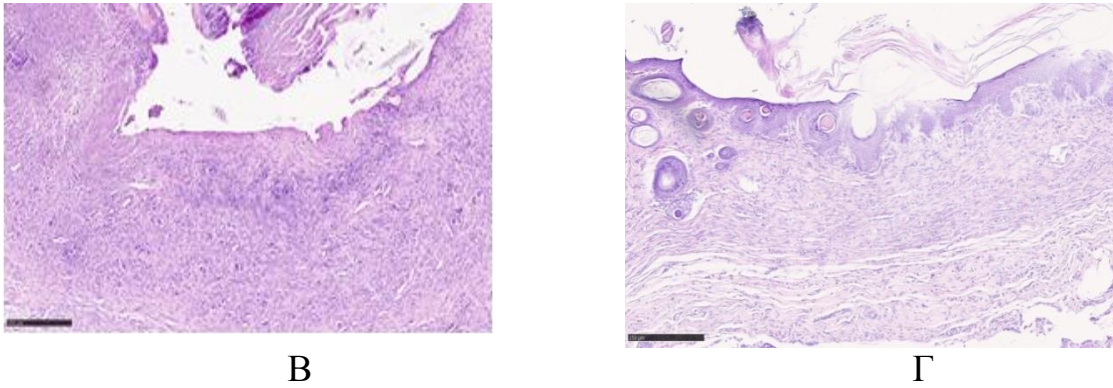


Рис. 5. Микрофотография кожной раны на 10 сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
А – МГР; Б – КГЛ; В – после применения Ми-НаКМЦ; Г - Ми-М-НаКМЦ.

Изучая динамику показателей клеточного состава ран (табл. 24) было выявлено, что во всех группах происходило увеличение количества клеток фибробластического ряда, так в группе Ми-М-НаКМЦ на 8-е и 10-е сутки отмечалось статистически значимое отличие от групп МГР и КГЛ. По остальным клеточным элементам происходило уменьшение их количества.

Таблица 24

Динамика клеточного состава инфильтрата ран и клеточный индекс (условные единицы) в процессе лечения, Ме(25;75), n=6 в каждом исследовании

Показатели	Группа	Сроки лечения, сутки				
		3-и	5-е	8-е	10-е	15-е
Клетки фибробластического ряда	МГР	27 (26; 28,8)	30 (27,8; 30,8)	35 (33; 35,8)	40,5 (39,3; 41)	46 (42,5; 47)
	КГЛ	31,5 (31; 33)*	32,5 (32; 33)	43 (43; 44)	51,5 (50,3; 52)	73,5 (72; 74,8)*
	Ми-НаКМЦ	22,5 (21,3; 23)**	31 (30; 34,3)	48 (47; 49,5)*	60 (58,5; 61)*	67 (66; 68,8)*
	Ми-М-НаКМЦ	27 (27; 27)**	35 (35; 36)*,***	54 (54; 55,8)*, **	65 (64; 66)*, **	82 (81; 82)*, ***
Макрофаги	МГР	6 (5; 6)	7,5 (6,3; 8,8)	8 (7,3; 9)	8 (8; 8,8)	8,5 (8; 10)
	КГЛ	20,5 (19,3; 21,8)*	21 (20,3; 23)*	18 (17,3; 19,8)*	15 (14; 15)*	8 (8; 9)
	Ми-НаКМЦ	21 (20; 21,8)*	15,5 (15; 16)**	13 (13; 13,8)**	12 (11; 12)*	8,5 (8; 9)
	Ми-М-НаКМЦ	23 (22; 24)*	18,5 (17,3; 19)*	14,5 (14; 15)*	9 (8; 10)**	5,5 (4,3; 6)*, **, ***
Лимфоциты	МГР	7,5 (7; 8,8)	7,5 (7; 8)	8 (7; 9)	8,5 (8; 9)	12 (11; 12)
	КГЛ	17,5 (17; 18,8)	19 (18; 20)	16 (16; 17)*	15,5 (15; 16)*	9 (8,3; 10)

	Ми-НаКМЦ	29,5 (27,3; 31)*,**	26 (25,3; 27,8)*,**	24 (22,3; 25)*	16 (15; 17)*	14,5 (11,8; 15)**
	Ми-М-НаКМЦ	24,5 (24; 26,8)*	25 (23,3; 26,8)*	16 (13; 17)***	12 (10,3; 13,8)***	8 (8; 9)*,***
Гранулоциты	МГР	58 (57; 59)	54 (52,3; 54)	44,5 (41,3; 48)	41 (40; 42)	35,5 (32,8; 37)
	КГЛ	32 (31; 33)	29 (28; 30)	24,5 (24; 25)	20,5 (20; 21)	9,5 (9; 10)*
	Ми-НаКМЦ	27 (26; 27)*	26 (25,3; 26,8)*	15 (14,3; 15)*,**	12,5 (11,3; 13)*,**	11 (10,3; 11)*
	Ми-М-НаКМЦ	25 (24,3; 25)*,**	21,5 (21; 22)*,**	16 (15,3; 17)*	14 (13; 14)*	5 (4,3; 5)*,***
Клеточный индекс	МГР	0,5 (0,5; 0,5)	0,6 (0,6; 0,6)	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 (0,9; 1,1)	1,2 (1,1; 1,3)
	КГЛ	1,1 (0,9; 1,1)*	1,1 (1,1; 1,2)*	1,5 (1,5; 1,6)	1,8 (1,8; 1,9)	4,4 (4,3; 4,6)*
	Ми-НаКМЦ	0,8 (0,8; 0,8)**	0,9 (0,8; 0,9)	1,6 (1,5; 1,7)*	2,6 (2,5; 2,7)*	3 (2,8; 3,3)*
	Ми-М-НаКМЦ	1 (0,9; 1,1)*	1,2 (1,1; 1,2)*,***	2,2 (2; 2,3)*,**	2,8 (2,7; 3,1)*,**	6,7 (6,1; 7,2)*,**,* **

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении МГР с остальными группами;
 ** $p < 0,05$ при сравнении КГЛ с группами Ми-НаКМЦ и Ми-М-НаКМЦ;
 *** $p < 0,05$ при сравнении Ми-НаКМЦ с Ми-М-НаКМЦ.

Снижение суммарного количества гранулоцитов и лимфоцитов относительно клеток фибробластического ряда и макрофагов (клеточный индекс) свидетельствовало о переходе фазы воспаления в фазу регенерации, что наиболее ярко было выражено в группе Ми-М-НаКМЦ (достоверные отличия от групп МГР и КГЛ отмечались на 8-е и 10-е сутки). В свою очередь, в группе МГР КИ достигал 1 лишь к 10-м суткам, что указывало на позднюю смену фаз раневого процесса.

При проведении корреляционного анализа между площадью ран и степенью обсемененности ран была обнаружена положительная (прямая) корреляционная связь, которая составила в группе Ми-НаКМЦ $r = 0,947$, Ми-М-НаКМЦ $r = 0,951$ (при $p < 0,05$). Так же была обнаружена отрицательная (обратная) корреляционная связь между обсемененностью ран и уровнем клеток фибробластического ряда, которая составила в группе Ми-НаКМЦ $r = -0,959$, Ми-М-НаКМЦ $r = -0,946$ (при $p < 0,05$).

В ходе изучения течения раневого процесса при использовании комбинаций с бензалкония хлоридом было выявлено, что площадь ран в группах БАХ-ПЭО и БАХ- NaKMЦ сократилась более чем на 50% уже к 5-м суткам (табл. 25), в то время как в группе БАХ-ПП данный показатель был достигнут лишь к 10-м суткам (различия статистически значимы). Между группами БАХ-ПЭО и БАХ- NaKMЦ достоверные отличия наблюдались на 3-й день (преимущество БАХ-ПЭО) и на 8-й день (преимущество БАХ- NaKMЦ), а к 15-му дню в обеих группах раны сократились более чем на 90% (достоверных различий не было отмечено).

Таблица 25

Результат изменения площади (S , мм²) ран и процента уменьшения площади (ПУП, %) ран, Ме (25;75)

Группа	Показатель	1-е сутки n=36	3-и сутки n=30	5-е сутки n=24	8-е сутки n=18	10-е сутки n=12	15-е сутки n=6
БАХ-ПЭО	S ран	250 (247; 250)	122,5 (118; 132)	101 (95; 112)	69 (61; 77)	38 (35; 50)	10,5 (8; 11)
	ПУП ран	-	50,3 (47,3; 52,4)	59,2 (55,2; 62,1)	72,3 (69,2; 75,6)	84,5 (79,8; 86)	95,8 (95,6; 96,7)
БАХ- NaKMЦ	S ран	250 (248,5; 251)	198 (184; 201)*	119 (104,5; 133,5)	41 (33; 51)*	23,5 (20; 27,5)	20 (20; 22)
	ПУП ран	-	21 (19,2; 26,7)*	52,8 (46,3; 58,1)	83,7 (79,8; 86,6)*	90,6 (89; 92)	92 (91,2; 92,1)
БАХ-ПП	S ран	250 (249; 251)	195 (182; 200)*	150 (142; 159)***	129,5 (124,5; 140)***	110 (100; 112)***	104 (100; 110)***
	ПУП ран	-	22 (20; 27,3)*	40 (36,9; 43)***	48,4 (44,2; 50,3)***	56,3 (55,4; 60,2)***	58,4 (56; 60,5)***

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении БАХ-ПЭО с остальными группами;

** $p < 0,05$ при сравнении БАХ- NaKMЦ и БАХ-ПП.

Здесь и далее:

БАХ- NaKMЦ – состав 3 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, воду очищенную);

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

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

В таблице 26 представлены результаты изменения скорости заживления ран. В группе БАХ-ПЭО максимальная скорость была отмечена

на 1-3-и сутки, что достоверно отличало данную группу от остальных. В группе БАХ-НаКМЦ максимум был отмечен на сроке 3-5-е сутки, при этом на 1-3-и и 5-8-е сутки сохранялась СЗ на уровне более 10%/сутки, что достоверно отличало данную группу от других.

Таблица 26

Результат изменения скорости заживления (СЗ) ран (%/сутки), Ме (25;75)

Группа	1-3-и сутки n=30	3-5-е сутки n=24	5-8-е сутки n=18	8-10-е сутки n=12	10-15-е сутки n=6
БАХ-ПЭО	24,6 (22,5; 25,9)	3,8 (2,7; 4,5)	4,1 (2,8; 6,4)	6,1 (5; 7,2)	2,4 (2; 2,6)
БАХ-НаКМЦ	10,6 (9,4; 13,2)*	16,1 (12,3; 17,1)*	10,5 (9,1; 12)*	3,6 (2,6; 6,5)	0,2 (0,2; 0,6)*
БАХ-ПП	10,7 (10; 14,5)*	8,1 (5,5; 10,1)***	2,4 (0; 4,9)**	5,6 (3; 7)	0,1 (0; 1,4)*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении БАХ-ПЭО с остальными группами;

** $p < 0,05$ при сравнении БАХ-НаКМЦ и БАХ-ПП.

При добавлении в комбинации с бензалкония хлоридом метронидазола планиметрические показатели выглядели следующим образом (табл. 27), в группе БАХ-М-НаКМЦ к 10-м суткам раны сократились более чем на 90%, что достоверно отличало данную группу от остальных. Наиболее слабые показатели были в группе БАХ-М-ПП, где к 10-м суткам площадь ран сократилась лишь до 70%. Следует отметить, что на 15-е сутки статистически значимых различий между группами БАХ-М-ПЭО и БАХ-М-НаКМЦ не наблюдалось.

Таблица 27

Результат изменения площади (S , мм²) ран и процент уменьшения площади (ПУП, %) ран, Ме (25;75)

Группа	Показатель	1-е сутки (n=36)	3-и сутки (n=30)	5-е сутки (n=24)	8-е сутки (n=18)	10-е сутки (n=12)	15-е сутки (n=6)
БАХ-М- ПЭО	S ран	250 (248; 250)	210 (200; 215)*,**	103 (99,5; 121)*	81 (71;93)*	49 (46;58)*	15 (10; 20)**
	ПУП ран		16 (13,3; 20)*,**	58,8 (51,5; 60,1)*	67,4 (62,8; 71,7)*	80,3 (76,7; 81,6)*	93,9 (91,7; 94,8)
БАХ-М- НаКМЦ	S ран	249,5 (248; 250)	99 (95; 112)***	70 (61; 80)***	30,5 (28; 37)***	19,5 (16,5; 22)***	10 (8; 12)***

	ПУП ран		60,2 (55,2; 62)***	71,9 (67,9; 75,5)***	87,8 (85,2; 88,8)***	92,2 (91,2; 93,3)***	95,9 (95,2; 96,8)***
БАХ-М-ПП	S ран	250 (249; 250)	147,5 (129;153)	117 (100;127)	78 (74;91)	74,5 (66,5;84,5)	52 (48;60)
	ПУП ран		40,8 (38,6; 48,4)	53,1 (49,2; 59,8)	68,9 (63,6; 70,4)	70,2 (66,1;73,3)	79,2 (76,1; 80,7)

Примечание: * $p < 0,05$ при сопоставлении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-НаКМЦ;

** $p < 0,05$ при сопоставлении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-ПП;

*** $p < 0,05$ при сопоставлении БАХ-М-НаКМЦ с БАХ-М-ПП.

Здесь и далее:

БАХ-М-НаКМЦ – состав 6 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, воду очищенную);

БАХ-М-ПЭО – состав 7 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, полиэтиленоксид молекулярной массой 400 и 1500 в соотношении 8:2);

БАХ-М-ПП – состав 8 (мазь, содержащая бензалкония хлорид, метронидазол, полиметилсилоксана полигидрат, воду очищенную).

В группе БАХ-М-ПЭО максимальная скорость заживления приходилась на 3-5-е сутки исследования (различия статистически достоверны по отношению другим группам), а в группах БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-М-ПП – на 1-3-и сутки эксперимента, причем максимальные значения были отмечены в группе БАХ-М-НаКМЦ (различия были статистически значимы по отношению к другим группам) (табл. 28).

Таблица 28

Результат изменения СЗ ран (%/сутки), Ме (25;75)

Группа	1-3-и сутки (n=30)	3-5-е сутки (n=24)	5-8-е сутки (n=18)	8-10-е сутки (n=12)	10-15-е сутки (n=6)
БАХ-М-ПЭО	8,4(6,1;10)*,*	20,6(17,3; 22,8)*,**	4(3,3;6)	7(3,1;10,7)*,*	2,7(2,2;3,9)*
БАХ-М-НаКМЦ	29,6(27,6;31)*	6,2(3,5;7,6)	4,5(3,4;5,7)	1,5(1,3;2,7)	0,6(0,3;0,6)
БАХ-М-ПП	20,2(18,8;24,2)	5,2(-0,2;9,3)	3(2;4,9)	1,7(-1,6;3,5)	1,4(1,1;1,6)

Примечание: * $p < 0,05$ при сопоставлении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-НаКМЦ;

** $p < 0,05$ при сопоставлении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-ПП;

*** $p < 0,05$ при сопоставлении БАХ-М-НаКМЦ с БАХ-М-ПП.

Во всех группах на первые сутки обсемененность ран составляла около $14,1-14,2 \times 10^7$ КОЕ/г (табл. 29 и 30). К 10-м суткам обсемененность ран в группе БАХ-ПЭО уменьшилась в 15667 раз, в группе БАХ- НаКМЦ – в 2473

раза, а в группе БАХ-ПП лишь в 27 раз. Достоверных отличий между БАХ-ПЭО и БАХ-НаКМЦ не обнаружено. Между группами БАХ-М-ПЭО и БАХ-М-НаКМЦ статистически значимых отличий так же не обнаружено. На 8-е сутки наблюдения разница по обсемененности ран между группами БАХ-М-ПЭО и БАХ-М-ПП составила 41,7, между группой БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-М-ПП – 40,7. К 10-м суткам данные различия составили 94,9 и 37,6 раза соответственно.

Таблица 29

Изменение обсемененности ран, КОЕ/г, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании

Группа	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
БАХ-ПЭО	14,1 (14,0; 14,3) x10 ⁷	7,0 (6,9; 7,2) x10 ⁶	7,1 (6,7; 7,4) x10 ⁵	5,1 (4,7; 5,7) x10 ⁴	0,9 (0,8; 0,9) x10 ⁴
БАХ-НаКМЦ	14,1 (13,9; 14,2) x10 ⁷	5,5 (4,2; 7) x10 ⁶	22,3 (9,8; 37,1) x10 ⁵	9,8 (8,5; 11,1) x10 ⁴	5,7 (5,1; 7,1) x10 ⁴
БАХ-ПП	14,2 (14,0; 14,5) x10 ⁷	90,9 (79,6; 101,1) x10 ^{6**}	68,7 (58,9; 75,2) x10 ^{6*}	9,3 (8,2; 10,2) x10 ^{6*}	5,4 (4,9; 5,9) x10 ^{6*}

Примечание: *p<0,05 при сравнении БАХ-ПЭО с остальными группами;

**p<0,05 при сравнении БАХ-НаКМЦ и БАХ-ПП.

Таблица 30

Изменение обсемененности ран, КОЕ/г, Me(25;75), n=6 в каждом исследовании

Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
БАХ-М-ПЭО	14,2 (13,9;14,5)x10 ⁷	7,9 (7,5; 10,1)x10 ^{6**}	7,1 (6,8; 8,4) x10 ^{5**}	8,3 (6,7; 10,2)x10 ^{4**}	9,9 (9,5; 11)x10 ^{3**}
БАХ-М-НаКМЦ	14,1 (14,1;14,2)x10 ⁷	8,5 (8,1; 10,7) x10 ^{6***}	10,2 (9,5;11,3)x10 ⁵	8,5 (5,8; 9,5)x10 ^{4***}	25 (21,9;35) x10 ³
БАХ-М-ПП	14,4 (13,9;14,8)x10 ⁷	15,8 (15,4;16,2) x10 ⁶	93,2 (87,4;102,5) x10 ⁵	34,6 (25,8;45,2) x10 ⁵	94 (80,5;106) x10 ⁴

Примечание: *p<0,05 при сопоставлении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-НаКМЦ;

**p<0,05 при сопоставлении БАХ-М-ПЭО с БАХ-М-ПП;

***p<0,05 при сопоставлении БАХ-М-НаКМЦ с БАХ-М-ПП.

При морфологическом изучении кожных биоптатов с применением комбинаций на основе бензалкония хлорида на первые сутки определяются

дефект и умеренно вывоспалительные изменения окружающей интактной ткани.

На 3-и сутки (рис. 6) эксперимента во всех экспериментальных группах на дне раневого дефекта визуализируется незрелая грануляционная ткань. При этом в группе БАХ-ПЭО отмечается краевое нарастание эпителия.

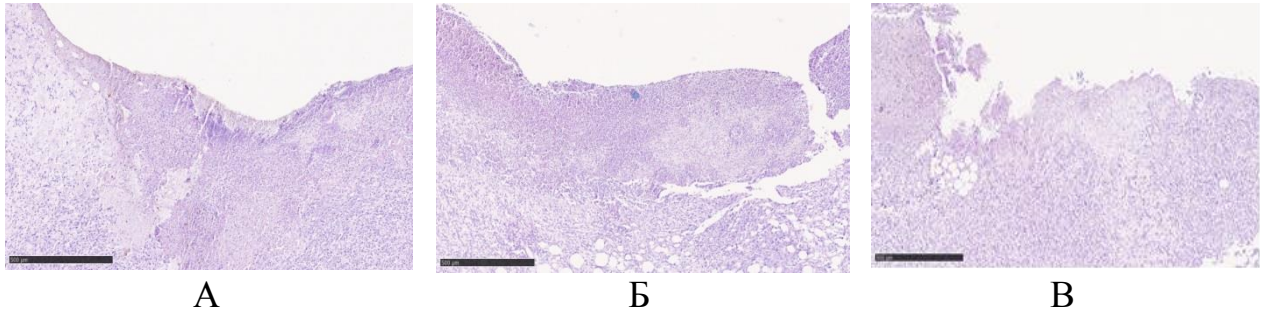


Рис. 6. Микрофотография кожной раны на 3-и сутки эксперимента. Ув.х200. Окр. Г+Э.
А – после применения БАХ-ПЭО; Б – после применения БАХ-NaКМЦ; В – после применения БАХ-ПП.

На 5-е сутки (рис. 7) эксперимента раневой дефект во всех экспериментальных группах раневой дефект был заполнен грануляционной тканью. Однако в группе БАХ-ПП сохранялась слабо выраженная круглоклеточная инфильтрация.

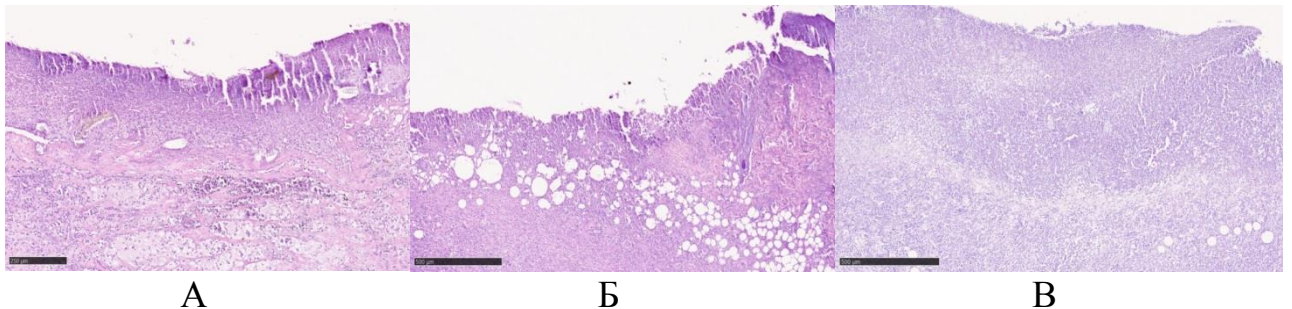


Рис. 7. Микрофотография кожной раны на 5-е сутки эксперимента. Ув.х200. Окр. Г+Э.
А – после применения БАХ-ПЭО; Б – после применения БАХ-NaКМЦ; В – после применения БАХ-ПП.

На 8-е сутки (рис. 8) эксперимента раневой дефект во всех экспериментальных группах раневой дефект был заполнен зрелой грануляционной тканью. Среди клеточного состава в группах БАХ-ПЭО и БАХ-NaКМЦ преобладают зрелые фиброциты и фибробласты. В группе

БАХ-ПП субэпителиально отмечается слабо выраженный отек и единичные лимфоциты.

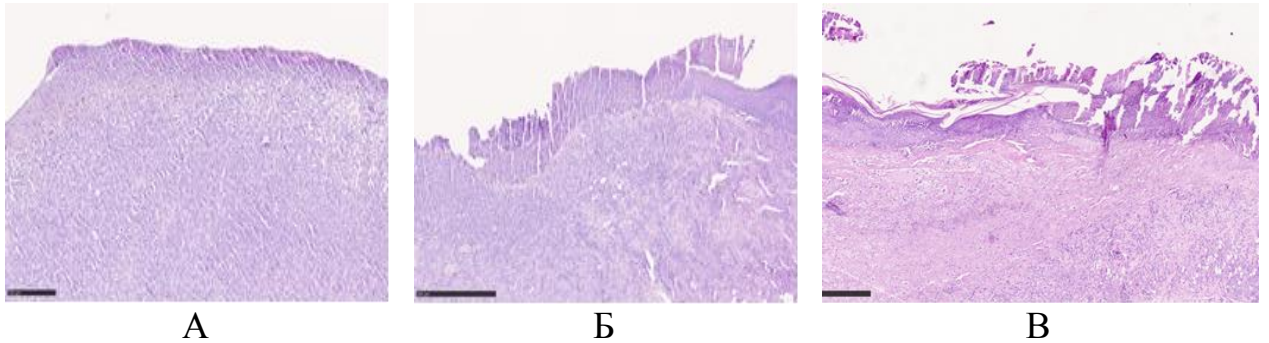


Рис. 8. Микрофотография кожной раны на 8-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
А – после применения БАХ-ПЭО; Б – после применения БАХ-NaKMЦ; В – после применения БАХ-ПП.

На 10-е сутки (рис. 9) эксперимента раневой дефект во всех экспериментальных группах на месте раны определяется соединительнотканый рубец, состоящий из зрелых толстых коллагеновых волокон с высокой анизотропией.

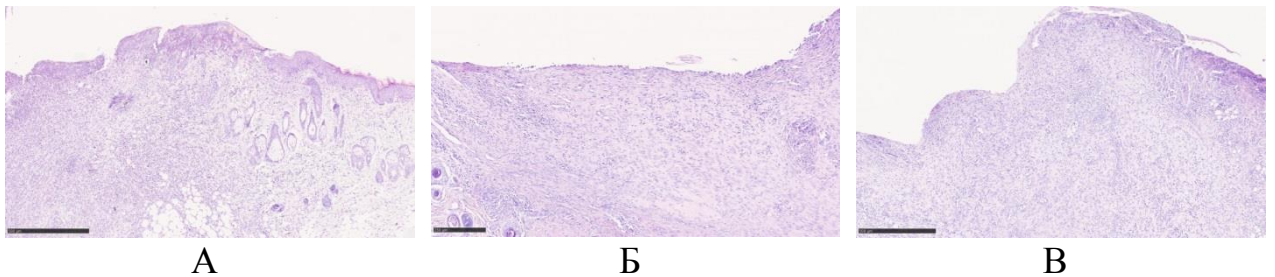


Рис. 9. Микрофотография кожной раны на 10-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
А – после применения БАХ-ПЭО; Б – после применения БАХ-NaKMЦ; В – после применения БАХ-ПП.

На 3-и сутки (рис. 10) в экспериментальных группах БАХ-М-ПЭО и БАХ-М-NaKMЦ определялось уменьшение круглоклеточной инфильтрации и нарастание грануляционной ткани. В БАХ-М-ПП полиморфноклеточная инфильтрация сохранялась на поверхности раны.

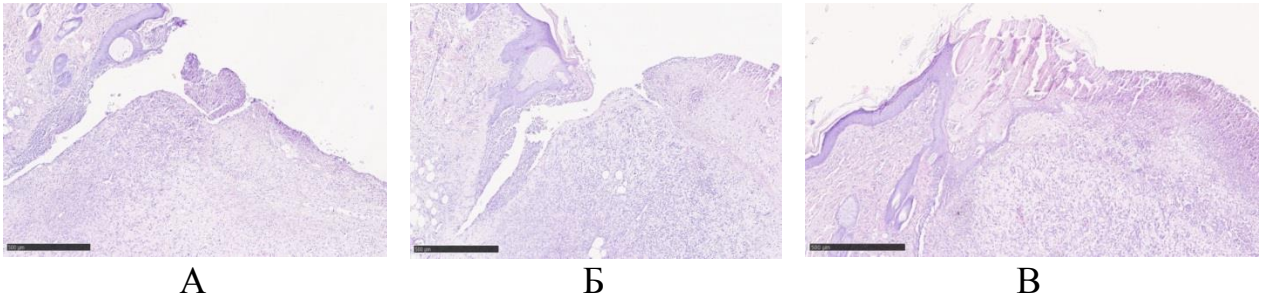


Рис. 10. Микрофотография кожной раны на 3 сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э. А – после применения БАХ-М-ПЭО; Б – после применения БАХ-М-НаКМЦ; В – после применения БАХ-М-ПП.

На 5-е сутки (рис. 11) эксперимента раневой дефект во всех экспериментальных группах раневой дефект был заполнен зрелой грануляционной тканью. На поверхности визуализировался тонкий пласт новообразованного эпителия. В группе БАХ-М-ПП эпителием рана была закрыта не полностью.

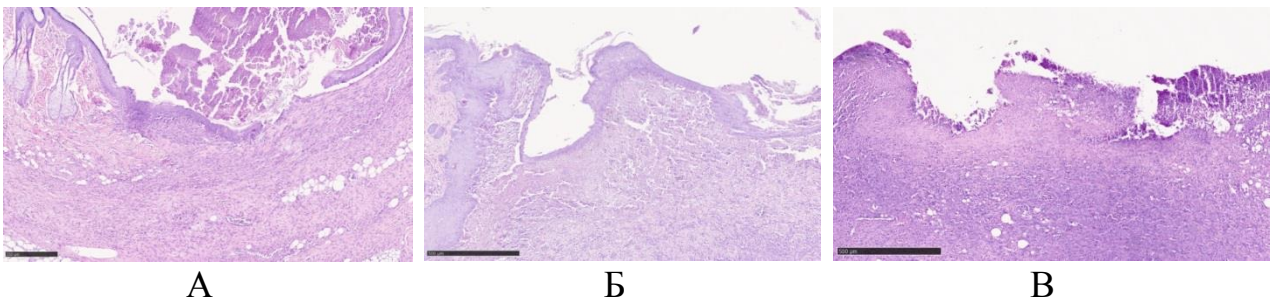


Рис. 11. Микрофотография кожной раны на 5-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э. А – после применения БАХ-М-ПЭО; Б – после применения БАХ-М-НаКМЦ; В – после применения БАХ-М-ПП.

На 8-е сутки (рис. 12) эксперимента во всех экспериментальных группах раневой дефект был заполнен зрелой грануляционной тканью. В группе БАХ-М-ПП в некоторых случаях определялась формирование фолликулоподобной круглоклеточной инфильтрации.

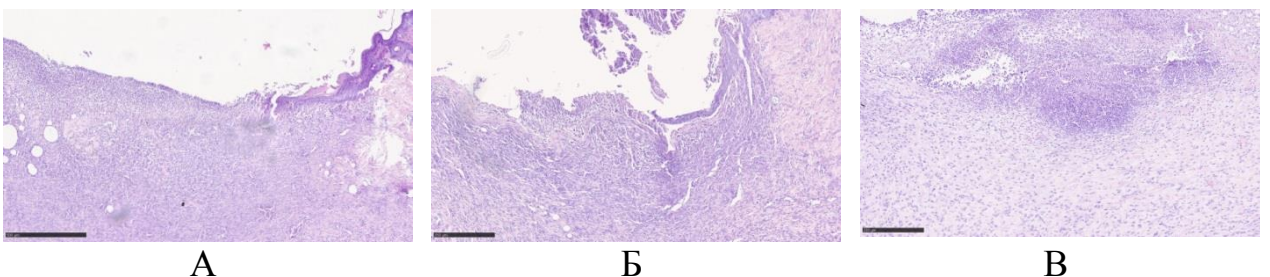


Рис. 12. Микрофотография кожной раны на 8-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э. А – после применения БАХ-М-ПЭО; Б – после применения БАХ-М-НаКМЦ; В – после применения БАХ-М-ПП.

На 10-е сутки (рис. 13) эксперимента раневой дефект был замещен рубцовой тканью. Важно отметить, что в поле зрения сохранялось большое количество мелких капилляров. Среди клеточного компонента преобладали клетки фибробластического дифферона.

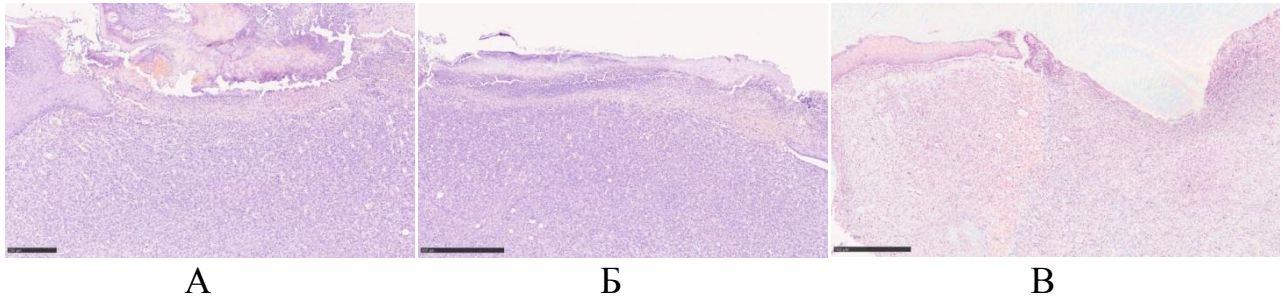


Рис. 13. Микрофотография кожной раны на 10-е сутки эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э. А – после применения БАХ-М-ПЭО; Б – после применения БАХ-М-НаКМЦ; В – после применения БАХ-М-ПП.

Из данных, представленных на рисунке 14 и 15, видно, что в процессе терапии во всех исследуемых группах отмечалось увеличение содержания клеток фибробластического ряда и снижение количества гранулоцитов, наряду с макрофагами. На 15-е сутки были отмечены статистически достоверные различия между уровнем всех клеточных элементов в группе БАХ-ПЭО по сравнению с группами БАХ-НаКМЦ и БАХ-ПП ($p < 0,000814$). Аналогичная картина наблюдалась в группе БАХ-М-ПЭО в сравнении с группами БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-М-ПП ($p < 0,000814$).

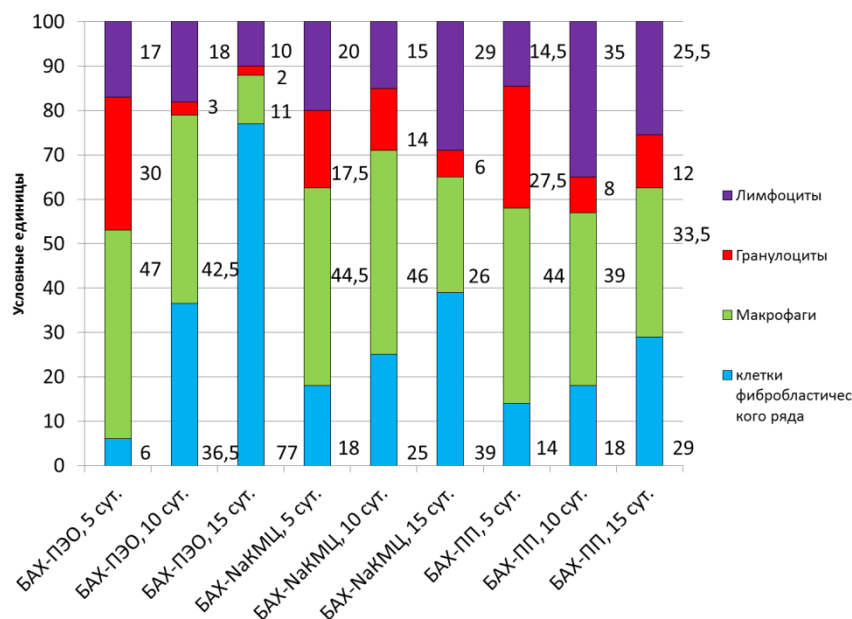


Рис. 14. Динамика клеточного состава ран комбинаций с бензалкония хлоридом.

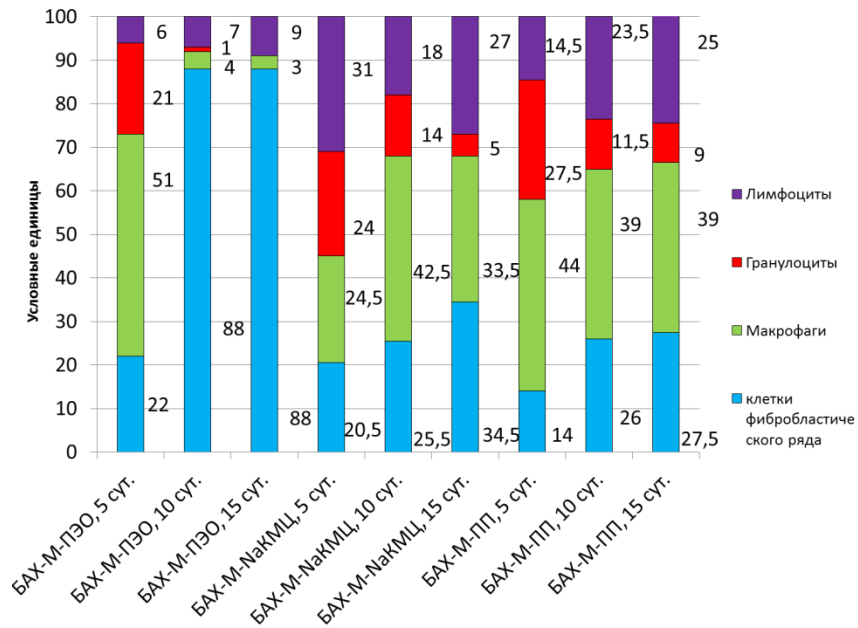


Рис. 15. Динамика клеточного состава ран комбинаций с бензалкония хлоридом и метронидазолом.

Клеточный индекс на 5-е сутки во всех группах составлял более 1, что указывало на смену фазы воспаления и регенерации. Однако в группе БАХ-ПП КИ в течение всего срока эксперимента был близок к 1 и к 15-м суткам достигал 1,7. КИ в группе БАХ-ПЭО был статистически достоверно выше, начиная с 8-х суток, по сравнению с другими группами ($p < 0,009$). При сопоставлении комбинаций БАХ-НаКМЦ с БАХ-ПП достоверных отличий не выявлено. В группе БАХ-М-ПЭО к 5-м суткам КИ достигал значения 3(2; 4) единиц, в то время как в группе БАХ-М-НаКМЦ - лишь 0,8(0,7; 0,9). Различия между группой БАХ-М-ПЭО и группами БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-М-ПП были статистически значимы на протяжении всего срока наблюдения ($p < 0,009$).

При проведении корреляционного анализа между площадью ран и степенью обсемененности ран была обнаружена положительная (прямая) корреляционная связь, которая составила в группе БАХ-ПЭО $r = 0,920$, БАХ-НаКМЦ $r = 0,969$, БАХ-ПП $r = 0,771$, БАХ-М-ПЭО $r = 0,939$, БАХ-М-НаКМЦ $r = 0,921$, БАХ-М-ПП $r = 0,926$ (при $p < 0,05$). Между обсемененностью ран и уровнем клеток фибробластического ряда была обнаружена отрицательная

(обратная) корреляционная связь, которая составила в группе БАХ-ПЭО $r=-0,783$, БАХ-НаКМЦ $r=-0,824$, БАХ-ПП $r=-0,734$, БАХ-М-ПЭО $r=-0,955$, БАХ-М-НаКМЦ $r=-0,828$, БАХ-М-ПП $r=-0,872$ (при $p<0,05$).

Применение факторного анализа показало, что на 3-и сутки все исследуемые показатели были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,624), и они объясняли 89,81% общей дисперсии исходных признаков (табл. 31).

Таблица 31

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
3-и сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	3,99	44,34	44,34
2	3,04	33,79	78,13
3	1,05	11,68	89,81

Разделение признаков по факторам на 3-и сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор (клеточный) – гранулоциты (-0,953), клетки фибробластического ряда (0,870), макрофаги (0,808), лимфоциты (0,688); 2) второй фактор (планиметрический) – СЗ (0,989), площадь ран (-0,988); 3) третий фактор – микробная обсемененность ран (0,865).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы, таким образом, по первому фактору в группу с отличным результатом лечения попали все 100% экспериментальных животных из группы Ми-М-НаКМЦ, 90% - из группы КГЛ и 30% - из группы Ми-НаКМЦ. В группу с хорошим результатом попали 70% животных из группы Ми-НаКМЦ, 100% - из группы БАХ-НаКМЦ, 20% - из группы БАХ-М-НаКМЦ, по 10% - из групп БАХ-М-ПЭО и КГЛ, 20% - из группы БАХ-М-ПП. В группу с удовлетворительным результатом попали 80% животных из группы БАХ-ПП, 70% - из группы БАХ-М-НаКМЦ и 80% - из группы БАХ-М-ПП.

По второму фактору в группу с отличным результатом попали все 100% экспериментальных животных из группы БАХ-М-НаКМЦ, 60% - из группы БАХ-ПЭО, по 30% - из групп Ми-НаКМЦ и БАХ-М-ПП. В группу с хорошим результатом попали 70% животных из группы БАХ-М-ПП, 50% - из группы Ми-М-НаКМЦ, по 40% - из групп Ми-НаКМЦ и БАХ-ПЭО, 30% - из группы БАХ-НаКМЦ. В группу с удовлетворительным результатом попали по 20% экспериментальных животных из групп Ми-НаКМЦ, БАХ-М-ПЭО и КГЛ, 50% - из группы Ми-М-НаКМЦ, по 60% - из групп БАХ-НаКМЦ и БАХ-ПП.

По третьему фактору в группу с отличным результатом попали все 100% экспериментальных животных из группы БАХ-М-ПЭО, 80% - из группы КГЛ, 30% - из группы БАХ-ПЭО и 10% - из группы Ми-М-НаКМЦ. В группу с хорошим результатом попали 90% животных из группы Ми-М-НаКМЦ, 60% - из группы БАХ-НаКМЦ, 50% - из группы БАХ-ПЭО, 20% - из групп КГЛ и 10% - из группы Ми-НаКМЦ. В группу с удовлетворительным результатом попало по 80% животных из групп Ми-НаКМЦ и БАХ-М-НаКМЦ, 40% - из группы БАХ-НаКМЦ, 20% - из группы БАХ-М-ПП и 10% - из группы БАХ-ПЭО.

На 8-е сутки показатели также сформировались в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,514), и они объясняли 82,11% общей дисперсии исходных признаков (табл. 32).

Таблица 32

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
8-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	2,71	33,92	33,92
2	2,23	27,85	61,77
3	1,63	20,33	82,11

Разделение признаков по факторам на 8-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – площадь ран (0,964); 2) второй фактор – клетки

фибробластического ряда (-0,938), макрофаги (0,960); 3) третий фактор – лимфоциты (0,897), микробная обсемененность ран (0,678). Таким образом, на 8-е сутки на первый план (первый фактор) вышли планиметрические показатели, как наиболее значимые признаки течения раневого процесса, клеточные же элементы разделились между вторым и третьим факторами.

По первому фактору в группу с отличным результатом вошли 90% экспериментальных животных из группы БАХ-М-НаКМЦ, 70% - из группы БАХ-НаКМЦ, 50% - из группы Ми-НаКМЦ и 10% - из группы БАХ-ПЭО. В группу с хорошим результатом попало по 50% животных из групп Ми-НаКМЦ и БАХ-М-ПП, 40% - из группы БАХ-ПЭО, по 30% - из групп БАХ-НаКМЦ и БАХ-М-ПЭО, 20% - из группы Ми-М-НаКМЦ и 10% - из группы БАХ-М-НаКМЦ. В группу с удовлетворительным результатом вошли 80% животных из группы Ми-М-НаКМЦ, по 40% - из групп БАХ-ПЭО и БАХ-М-ПП, 30% - из группы БАХ-М-ПЭО, по 20% - из групп БАХ-ПП и КГЛ.

По второму фактору в группу с отличным результатом вошли 100% экспериментальных животных из группы Ми-М-НаКМЦ, 70% - из группы БАХ-М-ПЭО и 50% - из группы Ми-НаКМЦ. В группу с хорошим результатом попали 100% животных из группы КГЛ, по 50% - из групп Ми-НаКМЦ и БАХ-М-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-М-ПЭО. В группу с удовлетворительным результатом вошли 90% животных из группы БАХ-М-ПП, по 50% - из групп БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-ПП, 10% - из группы БАХ-ПЭО.

По третьему фактору в группу с отличным результатом вошли 80% животных из группы Ми-М-НаКМЦ, 70% - из группы БАХ-ПЭО и 40% - из группы БАХ-М-ПЭО, 30% - из группы КГЛ. В группу с хорошим результатом попали 70% животных из группы КГЛ, 50% животных из группы БАХ-НаКМЦ, по 30% - из групп Ми-НаКМЦ и БАХ-М-ПЭО, 20% - из группы Ми-М-НаКМЦ, по 10% - из групп БАХ-ПЭО, БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-М-ПП. В группу с удовлетворительным результатом вошли по 70%

животных из групп БАХ-М-НаКМЦ и Ми-НаКМЦ, 50% - из группы БАХ-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-М-ПЭО и 10% - из группы БАХ-М-ПП.

На 15-е сутки показатели также сформировались в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,610), и они объясняли 90,71% общей дисперсии исходных признаков, причем первый фактор был определяющим и превосходил остальные два более чем в 4 раза (табл. 33).

Таблица 33
Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
15-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	5,02	62,77	62,77
2	1,23	15,40	78,17
3	1,01	12,54	90,71

Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – лимфоциты (-0,904), макрофаги (-0,838), клетки фибробластического ряда (0,816); 2) второй фактор – площадь ран (0,922); 3) третий фактор – СЗ ран (0,772), гранулоциты (-0,734). Таким образом, на 15-е сутки на первый план (первый фактор) вновь вышли морфометрические показатели, как наиболее значимые признаки течения раневого процесса.

По первому фактору в группу с отличным результатом вошли 50% животных из группы КГЛ, по 40% - из групп Ми-М-НаКМЦ и Ми-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-М-ПЭО. В группу с хорошим результатом попали по 60% животных из групп Ми-М-НаКМЦ и Ми-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-ПЭО и 20% - из группы БАХ-М-ПЭО. В группу с удовлетворительным результатом вошли 100% животных из группы БАХ-ПП, 30% - из группы БАХ-ПЭО, 20% - из группы БАХ-М-ПП и 10% - из группы БАХ-М-ПЭО.

По второму фактору в группу с отличным результатом вошли 60% экспериментальных животных из группы БАХ-М-НаКМЦ, 50% - из группы БАХ-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-ПЭО, по 10% - из групп Ми-М-НаКМЦ и Ми-НаКМЦ. В группу с хорошим результатом вошли 60% животных из

группы Ми-М-НаКМЦ, 50% - из группы Ми-НаКМЦ, по 20% - из групп БАХ-М-ПЭО и БАХ-ПЭО, 10% - из группы БАХ-НаКМЦ. В группу с удовлетворительным результатом попали 50% животных из группы КГЛ, 40% - из группы Ми-НаКМЦ, 30% - из группы Ми-М-НаКМЦ, по 20% - из групп БАХ-М-ПЭО и БАХ-М-ПП, 10% - из группы БАХ-ПЭО.

По третьему фактору в группу с отличным результатом вошли по 60% экспериментальных животных из группы БАХ-М-ПЭО и БАХ-ПЭО, 20% - из группы БАХ-М-ПП, по 10% - из групп БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-ПП. В группу с хорошим результатом вошли 80% животных из группы Ми-М-НаКМЦ, 30% - из группы БАХ-М-ПП, по 20% - из групп БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-НаКМЦ, по 10% - из групп БАХ-ПП и КГЛ. В группу с удовлетворительным результатом вошли 40% животных из группы КГЛ, по 30% - из групп БАХ-М-НаКМЦ, БАХ-НаКМЦ и БАХ-ПП, 20% - из группы Ми-М-НаКМЦ, 10% - из группы БАХ-М-ПП.

В результате проведенного анализа можно сделать заключение, что суммарно максимальный процент отличного результата лечения был отмечен в группе Ми-М-НаКМЦ, на втором месте - БАХ-М-ПЭО, на третьем - БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-ПЭО, на четвертом – КГЛ, на пятом - Ми-НаКМЦ, на шестом - БАХ-НаКМЦ, на седьмом месте - БАХ-М-ПП и на восьмом - БАХ-ПП.

Исследуемые нами комбинации на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с мирамистином и с добавлением метронидазола показали высокую эффективность воздействия на течение раневого процесса. Комбинация с мирамистином и метронидазолом эффективна как в первую, так и во вторую фазу раневого процесса, а комбинация без метронидазола – преимущественно в первую фазу. Кроме того комбинация Ми-М-НаКМЦ обладает противомикробной активностью в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры.

Применение комбинации Ми-М-НаКМЦ способствовало сокращению площади ран к 15-м суткам на 99,6%, что на 11,3% больше, чем в контрольной группе (лечение официальной диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом). Скорость заживления на 1-3-и сутки была в 1,4 раза выше в группе Ми-М-НаКМЦ, а уровень обсемененности ран на 10-е сутки - в 6 раз ниже, чем в контрольной группе. Уровень клеток фибробластического ряда в опытной группе на 10-е сутки лечения был на 13,5 условных единиц больше, а клеточный индекс - в 1,5 раза выше по сравнению с контрольной группой. Все представленные данные имели статистически значимые различия.

Данные, полученные при определении спектра противомикробной активности исследуемых комбинаций с бензалкония хлоридом на различных основах (ПЭО, НаКМЦ, ПП) указывают на наличие у него противомикробной активности, особенно при его сочетании с метронидазолом.

Площадь раневой поверхности в опытных группах, где лечение проводили комбинацией БАХ-М-ПЭО и БАХ-М-НаКМЦ, к 15-м суткам уменьшилась в среднем на 93,9% и 95,9% соответственно, максимальная скорость заживления в группе БАХ-М-НаКМЦ была на 1-3-и сутки (29,6(27,6;31)%/сутки, $p < 0,05$ при сравнении с другими группами), а в группе БАХ-М-ПЭО – на 3-5-е сутки (20,6(17,3; 22,8)%/сутки, $p < 0,05$ при сравнении с другими группами). Обсемененность раневой поверхности в группе БАХ-М-ПЭО на 10-е сутки была в 2,5 раза меньше, чем в группе БАХ-М-НаКМЦ, при этом обсемененность ран в группах уменьшилась более чем в 14000 раз и в 5600 раз соответственно по сравнению с первыми сутками эксперимента. Уровень клеток фибробластического ряда на 10-е сутки лечения в группе БАХ-М-ПЭО был статистически достоверно выше по сравнению с группами БАХ-М-НаКМЦ и БАХ-М-ПП, а клеточный индекс на 5-е сутки в группе БАХ-М-ПЭО был в 3,8 раза выше, чем в группе БАХ-М-НаКМЦ ($p < 0,05$).

В то же время исследования *in vivo* показали, что даже при наличии широкого противомикробного спектра комбинация может оказаться неэффективной при ее практическом применении, что мы наблюдали в отношении комбинации БАХ-ПП и БАХ-М-ПП. Следует отметить, что наиболее широкие зоны задержки роста в комбинациях с бензалкония хлоридом и метронидазолом наблюдались в отношении грамположительной флоры.

Таким образом, проведя комплексную оценку разработанных мазей, можно заключить, что при наличии в ране преимущественно грамположительной флоры можно рекомендовать следующую схему лечения: 1-3-и сутки комбинация БАХ-М-НаКМЦ, 4-е и 5-е сутки БАХ-М-ПЭО, начиная с 6-х суток Ми-М-НаКМЦ. При наличии в ране преимущественно грамотрицательной флоры предпочтение следует отдавать комбинации Ми-М-НаКМЦ, а в случае смены возбудителя в ране (что по нашим клиническим наблюдениям происходит чаще всего на 4-6-е сутки) можно рекомендовать применение БАХ-М-ПЭО.

3.4. Определение эффективности разработанных раневых покрытий (пленок) в лечении гнойных ран

В исследовании *in vivo* при визуальной оценке состояния раневого дефекта было отмечено, что во всех исследуемых группах показатели были равнозначными и статистически значимых отличий между опытными и их контрольными группами не выявлено (табл. 34).

Таблица 34

Динамика внешнего вида раневого ложа, сутки, Ме (25;75)

Группа	Исчезновение перифокального отека	Очищение раны	Появление грануляций	Начало краевой эпителизации
ПлБАХ	7 (6; 8)	8 (8; 9)	8 (7; 8)	9 (9; 10)
КГЛ	8 (7; 8)	9 (8; 9)	8 (7,5; 9)	10 (9; 10)
ПлД	7 (6,5; 8)	8 (8; 9)	8 (7; 9)	9 (8; 10)
ВоскоПран-Д	7 (6; 9)	9 (8; 9)	8 (8; 9)	9 (9; 10)
ПлМи	7 (6; 8)	8 (8; 9)	8 (7; 8)	9 (9; 10)
ГелеПран-Ми	7 (7; 8)	8 (8; 9)	8 (7; 9)	9 (9; 10)
ПлХГ	7 (6,5; 8)	8 (7,5; 9)	8 (7; 9)	9 (9; 10)
ПараПран-ХГ	7 (7; 8)	8 (8; 9)	8 (8; 9)	9 (9; 10)

Примечание: статистически значимых различий между группами нет.

Здесь и далее:

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

КГЛ – контрольная группа левомеколь;

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

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

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

ГелеПран-Ми – раневое покрытие «ГелеПран с мирамистином»;

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

ПараПран-ХГ – раневое покрытие «ПараПран с хлоргексидином».

Динамика планиметрических показателей представлена в таблице 35, из данных которой следует, что площадь ран во всех группах на первые сутки составляла в среднем 250 мм². В результате проводимого лечения происходило планомерное уменьшение площадей ран и, соответственно,

увеличение ПУП ран. При сравнении групп ПлХГ и ПараПран-ХГ было выявлено, что статистически значимые различия были отмечены на всех сроках наблюдения в пользу ПлХГ (лишь на 10-е сутки в пользу ПараПран-ХГ), максимальные отличия по площади ран в 1,3 раза наблюдались на сроке 5-е сутки, и на 15-е сутки – в 1,9 раза.

При сравнении групп ПлМи и ГелеПран-Ми было обнаружено, что статистически значимые различия по ПУП и площади ран были отмечены на 3-8-е сутки наблюдения в пользу ПлМи (максимальная разница составила 1,3 раза на 3-и сутки наблюдения и 1,4 раза - на 5-е сутки наблюдения).

При сопоставлении групп ПлД и ВоскоПран-Д отмечено, что достоверные различия наблюдались в отношении ПУП и площади ран на всем протяжении эксперимента, различия по площади ран составили на 5-е сутки в 1,3 раза, на 8-е сутки в 1,8 раза, на 10-е сутки в 2,4 раза и на 15-е сутки в 7,3 раза.

Между показателями площади ран и ПУП в группах ПлБАХ и КГЛ достоверные различия были на всех сроках наблюдения в пользу группы ПлБАХ, на разных сроках различия составляли от 1,3 раза на 3-и сутки до 6,4 раза на 15-е сутки.

При сравнении опытных групп между собой (ПлБАХ, ПлД, ПлМи, ПлХГ) на разных сроках были обнаружены статистически значимые различия, однако в них не было четкой зависимости на разных сроках наблюдения. Стоит отметить, что при сопоставлении ПУП ран было отмечено, что в группе ПлД на 3-и сутки отмечалось достоверно меньшее значение по сравнению с другими опытными группами, а на 10-е сутки картина была обратной, в группе ПлД фиксировалось достоверно наибольшее значение ПУП по сравнению с остальными опытными группами.

Таблица 35

Результат изменения площади (S , мм²) ран и процента уменьшения площади (ПУП, %) ран, Ме (25;75)

Группа	Показатель	1-е сутки (n=36)	3-и сутки (n=30)	5-е сутки (n=24)	8-е сутки (n=18)	10-е сутки (n=12)	15-е сутки (n=6)
ПлБАХ	S ран	250 (249; 250)	153,5 (145; 160)*	91 (86,5; 95)*	48,5 (44; 56)*	22,5 (20; 25,5)*	4,5 (4; 5)*

	ПУП ран	-	38,7 (36; 41,8)*	63,5 (62; 65,4)*	80,6 (77,7; 82,4)*	91 (89,8; 92)*	98,2 (98; 98,4)*
КГЛ	S ран	250 (250; 253)	200 (196; 205)	138,5 (131,5; 142,8)	103 (100; 108)	57 (49,5; 60)	29 (28; 31)
	ПУП ран	-	20,9 (18; 22)	44,8 (42,9; 47,8)	59,2 (56,8; 60,2)	77,1 (76; 80,1)	88,3 (87,6; 88,8)
ПлД	S ран	252 (251; 252)	164 (162; 166)**	90 (87,5; 92,5)**	43 (41; 46)**	14,5 (13; 16)**	1,5 (1; 3)**
	ПУП ран	-	34,8 (33,7; 35,6)**	64,1 (63,4; 65,1)**	83 (81,7; 83,6)**	94,2 (93,7; 94,8)**	99,4 (98,8; 99,6)**
Воско Пран-Д	S ран	249 (248; 250)	187,5 (178; 202)	119 (114; 131,5)	76,5 (74; 80)	35 (28;39,5)	11 (10; 13)
	ПУП ран	-	25,2 (19,5; 29,1)	52,4 (47,3; 54,6)	69,6 (68; 70,5)	86 (84,2; 88,8)	95,6 (94,8; 96)
ПлМи	S ран	250 (249; 250)	135,5 (122; 154)#	90 (86; 92)#	41,5 (38; 50)#	22 (18,5; 24,5)	3 (3; 3)
	ПУП ран	-	45,8 (38,4; 51,4)#	63,9 (63,2; 65,7)#	83,5 (80; 84,9)#	91,2 (90,2; 92,6)	98,8 (98,8; 98,8)
Геле Пран-Ми	S ран	250 (249; 250)	160,5 (159; 163)	121,5 (120; 126)	50 (48; 52)	24 (21; 24,5)	4,5 (3; 5)
	ПУП ран	-	35,8 (34,9; 36,5)	51,5 (49,9; 52)	80 (79,3; 80,9)	90,5 (90,2; 91,6)	98,2 (98; 98,8)
ПлХГ	S ран	250 (249; 250)	142 (138; 150)##	90,5 (88,5; 97,5)##	44 (39; 56)##	20 (17,5; 22)##	2 (2; 2)##
	ПУП ран	-	43,4 (40; 44,6)##	63,6 (60,9; 64,8)##	82,4 (77,6; 84,3)##	92 (91,2; 93)##	99,2 (99,2; 99,2)##
Пара Пран-ХГ	S ран	250 (249; 250)	162 (159; 165)	128 (127,5; 130)	54,5 (53; 56)	17 (15; 19)	4 (3; 4)
	ПУП ран	-	35,5 (34,3; 36,5)	48,8 (48,1; 49,1)	78,2 (77,6; 78,9)	93,2 (92,4; 94)	98,4 (98,4; 98,8)

Примечание: * $p < 0,05$ при сопоставлении ПлБАХ и КГЛ;

** $p < 0,05$ при сопоставлении ПлД и ВоскоПран-Д;

$p < 0,05$ при сопоставлении ПлМи и ГелеПран-Ми;

$p < 0,05$ при сопоставлении ПлХГ и ПараПран-ХГ.

Показатели скорости заживления в исследуемых группах представлены в таблице 36. Омечено, что максимальная СЗ в группе ПлБАХ была на отрезке 1-3-и сутки (отличие от КГЛ достоверно, $p=0,000001$), так же высокая СЗ отмечалась и на 3-5-е сутки (значимых различий с КГЛ нет, $p=0,842$). Аналогичная картина наблюдалась в паре ПлД и ВоскоПран-Д ($p=0,000001$ и $p=0,341$, соответственно). Максимальный показатель СЗ был отмечен в группе ПлМи по сравнению со всеми остальными группами на сроке 1-3-и сутки и составил 22,8 (19,2; 25,5) %/сутки, в последующем СЗ в данной группе значительно снижалась. В группе ПлХГ СЗ достоверно выше, чем в группе ПараПран-ХГ на 1-3-и и 3-5-е сутки ($p=0,000001$ и $p=0,000003$, соответственно), а в дальнейшем картина меняется на противоположную.

При сравнении между собой опытных групп (ПлБАХ, ПлД, ПлМи, ПлХГ) было отмечено, что на 1-3-и сутки минимальные значения СЗ наблюдались в группе ПлД, что достоверно отличало данную группу от всех остальных, однако на следующем отрезке (3-5-е сутки) в группе ПлД наблюдалось максимальное значение СЗ, что так же достоверно отличало ее от всех остальных опытных групп, на последующих сроках статистически значимых различий между опытными группами не выявлено.

Таблица 36

Скорость заживления ран (%/сутки), Ме (25;75)

Группа	1-3-и сутки (n=30)	3-5-е сутки (n=24)	5-8-е сутки (n=18)	8-10-е сутки (n=12)	10-15-е сутки (n=6)
ПлБАХ	19,3 (17,9; 20,9)*	12,7 (8,8; 14,1)	5,5 (4,9; 6,8)*	5 (3,7; 6,1)*	1,6 (1,4; 1,7)
КГЛ	10,4 (9,2; 11,4)	12,6 (10,5; 14)	4,9 (3,3; 5,3)	10,1 (8,7; 11,2)	2 (2; 2,2)
ПлД	17,5 (17; 17,8)**	14,8 (13,8; 15,2)	6,3 (5,8; 6,6)	5,4 (5,1; 6,3)**	1 (0,9; 1)**
ВоскоПран-Д	12,4 (9,2; 14,3)	13,1 (10,2; 16,3)	5,9 (4,9; 7,1)	9,1 (7,1; 9,6)	1,5 (1,3; 2,2)
ПлМи	22,8 (19,2; 25,5)#	9,7 (6,2; 12,7)	6,8 (5,3; 7,6)#	4,3 (1,9; 5,1)	1,3 (1,1; 2,2)
ГелеПран-Ми	17,8 (17,1; 18,2)	8 (6,3; 8,6)	9,6 (9,2; 10,1)	5,2 (4,4; 6,1)	1,6 (1,3; 1,7)

ПлХГ	21,6 (20; 22,5)##	10,1 (8,8; 12)##	6,3 (5,7; 7)##	4,4 (3,8; 6,7)##	1,4 (1,2; 1,7)
ПараПран-ХГ	17,6 (16,9; 18,1)	6,5 (6; 6,9)	9,8 (9,6; 10,2)	7,5 (7,2; 7,9)	1,1 (1; 1,4)

Примечание: * $p < 0,05$ при сопоставлении ПлБАХ и КГЛ;

** $p < 0,05$ при сопоставлении ПлД и ВоскоПран-Д;

$p < 0,05$ при сопоставлении ПлМи и ГелеПран-Ми;

$p < 0,05$ при сопоставлении ПлХГ и ПараПран-ХГ.

Обсемененность ран на первые сутки во всех группах составляла в среднем $14,1-14,4 \times 10^7$ КОЕ/г (табл. 37), достоверных различий на первые сутки между опытными группами и контрольными не выявлено. В процессе лечения происходило уменьшение степени обсемененности ран во всех группах, так на 8-е сутки были отмечены статистически значимые отличия между опытными группами и контрольными, а именно: ПлБАХ и КГЛ $p=0,004$, ПлД и ВоскоПран-Д $p=0,008$, ПлМи и ГелеПран-Ми $p=0,047$, ПлХГ и ПараПран-ХГ $p=0,016$. К 10-м суткам степень микробной загрязненности ран в группе ПлБАХ сократилась в 2251 раз, в группе КГЛ – в 1991 раз, группе ПлД - в 2025 раз, в группе ВоскоПран-Д - в 1860 раз, в группе ПлМи – в 2346 раз, в группе ГелеПран-Ми – в 2060 раз, в группе ПлХГ – в 2251 раз, в группе ПараПран-ХГ – в 2012 раз, что говорило о положительном ранозаживляющем эффекте разработанных раневых покрытий при воздействии на гнойно-воспалительный процесс мягких тканей. При сравнении опытных групп (ПлБАХ, ПлД, ПлМи, ПлХГ) между собой статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 37

Динамика обсемененности ран, КОЕ/г, Me(25;75), $n=6$ в каждом исследовании

Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки
ПлБАХ	14,1 (13,9; 14,2) $\times 10^7$	0,6 (0,5; 0,7) $\times 10^7$ *	1,6 (1,2; 2,5) $\times 10^6$	0,9 (0,9; 1,1) $\times 10^5$ *
КГЛ	14,4 (13,9; 15,3) $\times 10^7$	1,7 (1,4; 2,3) $\times 10^7$	1,7 (1,6; 1,7) $\times 10^6$	1,4 (1,2; 1,7) $\times 10^5$
ПлД	14,1 (14,1; 14,1) $\times 10^7$	0,6 (0,5; 0,6) $\times 10^7$	1,7 (1,5; 2,5) $\times 10^6$	1 (0,9; 1) $\times 10^5$ **
ВоскоПран-Д	14,1 (14,1; 14,2) $\times 10^7$	0,6 (0,6; 0,6) $\times 10^7$	2 (2; 2,1) $\times 10^6$	1,1 (1; 1,2) $\times 10^5$

ПлМи	14,1 (13,9; 14,1) x10 ⁷	0,6 (0,5; 0,6) x10 ⁷	1,6 (1,1; 2,3) x10 ⁶	1 (0,9; 1) x10 ^{5#}
ГелеПран-Ми	14,1 (14,1; 14,2) x10 ⁷	0,6 (0,6; 0,6) x10 ⁷	1,9 (1,9; 2) x10 ⁶	1,1 (1; 1,4) x10 ⁵
ПлХГ	14,1 (14; 14,2) x10 ⁷	0,6 (0,5; 0,7) x10 ⁷	1,6 (1,2; 2,5) x10 ⁶	0,9 (0,9; 1,1) x10 ^{5##}
ПараПран-ХГ	14,1 (14,1; 14,2) x10 ⁷	0,6 (0,6; 0,6) x10 ⁷	1,9 (1,7; 2,2) x10 ⁶	1,2 (1,1; 1,4) x10 ⁵

Примечание: *p<0,05 при сопоставлении ПлБАХ и КГЛ;

**p<0,05 при сопоставлении ПлД и ВоскоПран-Д;

#p<0,05 при сопоставлении ПлМи и ГелеПран-Ми;

##p<0,05 при сопоставлении ПлХГ и ПараПран-ХГ.

Контроль над процессом заживления осуществляли также с помощью рН-метрии ран (табл. 38). В ходе исследования было установлено, что рН неповрежденной кожи крыс составляла 5,4 (5,2; 5,9). При сравнении рН ран в группах ПлБАХ и КГЛ было выявлено, что достоверные различия между группами наблюдались на протяжении всего срока эксперимента и к 15-м суткам в группе ПлБАХ рН достигало значений неповрежденной кожи. В группах ПлД и ВоскоПран-Д рН приходило к нейтральным значениям на 5-е сутки наблюдения, при этом достоверные отличия между группами наблюдались на 5-е и 15-е сутки (p=0,009 и p=0,045, соответственно). Между группами ПлМи и ГелеПран-Ми наблюдались статистически значимые отличия по уровню рН на сроке 5-е и 8-е сутки (p=0,025 и p=0,001, соответственно). Следует отметить, что между группами ПлХГ и ПараПран-ХГ достоверных различий выявлено не было. Во всех опытных группах (ПлБАХ, ПлД, ПлМи, ПлХГ) к 15-м суткам значения рН соответствовали показателям неповрежденной кожи, достоверные различия между опытными группами наблюдались лишь между ПлД и ПлМи на 10-е сутки наблюдения (p=0,02) в пользу группы ПлМи.

Таблица 38

Динамика показателя рН раневой поверхности крыс в процессе лечения,
Me(25;75)

Группа	рН неповрежденной кожи	1-е сутки (n=36)	3-и сутки (n=30)	5-е сутки (n=24)	8-е сутки (n=18)	10-е сутки (n=12)	15-е сутки (n=6)
ПлБАХ		8 (7,79; 8,03)	7,03 (6,87; 7,11)*	6,56 (6,41; 6,73)*	6,22 (6,15; 6,31)*	6 (5,88; 6,08)*	5,77 (5,74; 5,8)*

КГЛ	5,4 (5,2; 5,9)	7,9 (7,85; 8,1)	7,3 (7,14; 7,39)	7,01 (6,69; 7,12)	6,6 (6,45; 6,8)	6,22 (6,15; 6,34)	6,01 (6; 6,16)
ПлД		7,93 (7,76; 8,04)	7,05 (6,94; 7,23)	6,61 (6,41; 6,67)**	6,11 (5,91; 6,27)	6,12 (5,9; 6,18)	5,69 (5,6; 5,72)**
Воско Пран-Д		7,93 (7,78; 8,02)	7,16 (7,03; 7,28)	6,72 (6,57; 6,92)	6,18 (6,01; 6,48)	6,07 (5,95; 6,45)	6,08 (5,73; 6,21)
ПлМи		8 (7,85; 8,04)	7,01 (6,89; 7,13)	6,57 (6,49; 6,73)#	6,17 (6,12; 6,22)#	5,93 (5,72; 6)	5,69 (5,55; 5,75)
Геле Пран-Ми		8,03 (7,99; 8,11)	7,1 (7; 7,23)	6,77 (6,57; 7)	6,32 (6,23; 6,42)	5,97 (5,81; 6)	5,79 (5,75; 5,92)
ПлХГ		7,94 (7,75; 8,06)	7,01 (6,91; 7,12)	6,64 (6,54; 7,02)	6,18 (6,11; 6,45)	6,04 (5,89; 6,13)	5,81 (5,75; 5,92)
Пара Пран-ХГ		8,01 (7,79; 8,12)	7,01 (6,87; 7,15)	6,64 (6,54; 6,95)	6,29 (6,14; 6,56)	6,11 (5,84; 6,16)	5,92 (5,85; 5,97)

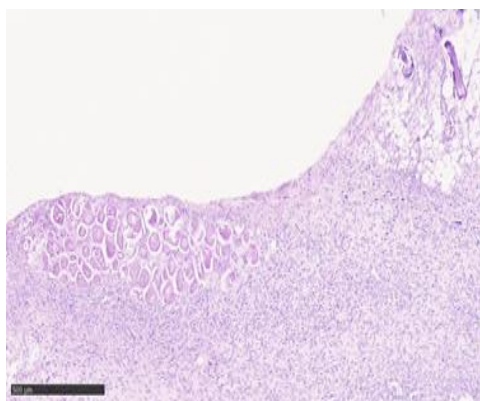
Примечание: * $p < 0,05$ при сопоставлении ПлБАХ и КГЛ;

** $p < 0,05$ при сопоставлении ПлД и ВоскоПран-Д;

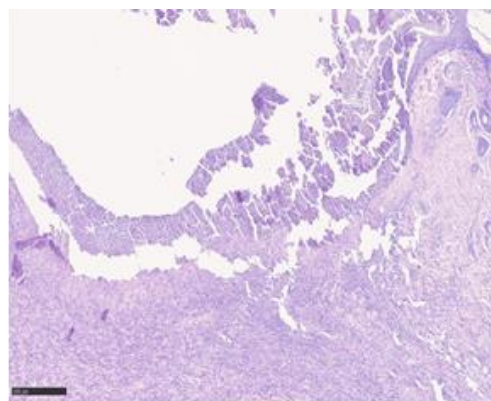
$p < 0,05$ при сопоставлении ПлМи и ГелеПран-Ми;

$p < 0,05$ при сопоставлении ПлХГ и ПараПран-ХГ.

При сравнительном гистологическом исследовании фрагментов кожи после применения ПлБАХ и КГЛ (рис. 16) на ранних сроках эксперимента определялось снижение выраженности воспалительных признаков. Клеточный состав также сменялся с лейкоцитов на клетки фибробластического ряда прямо пропорционально сроку эксперимента. Замещение раневого дефекта достаточно зрелой грануляционной тканью определялось в группе ПлБАХ на 5-е сутки эксперимента.



А



Б

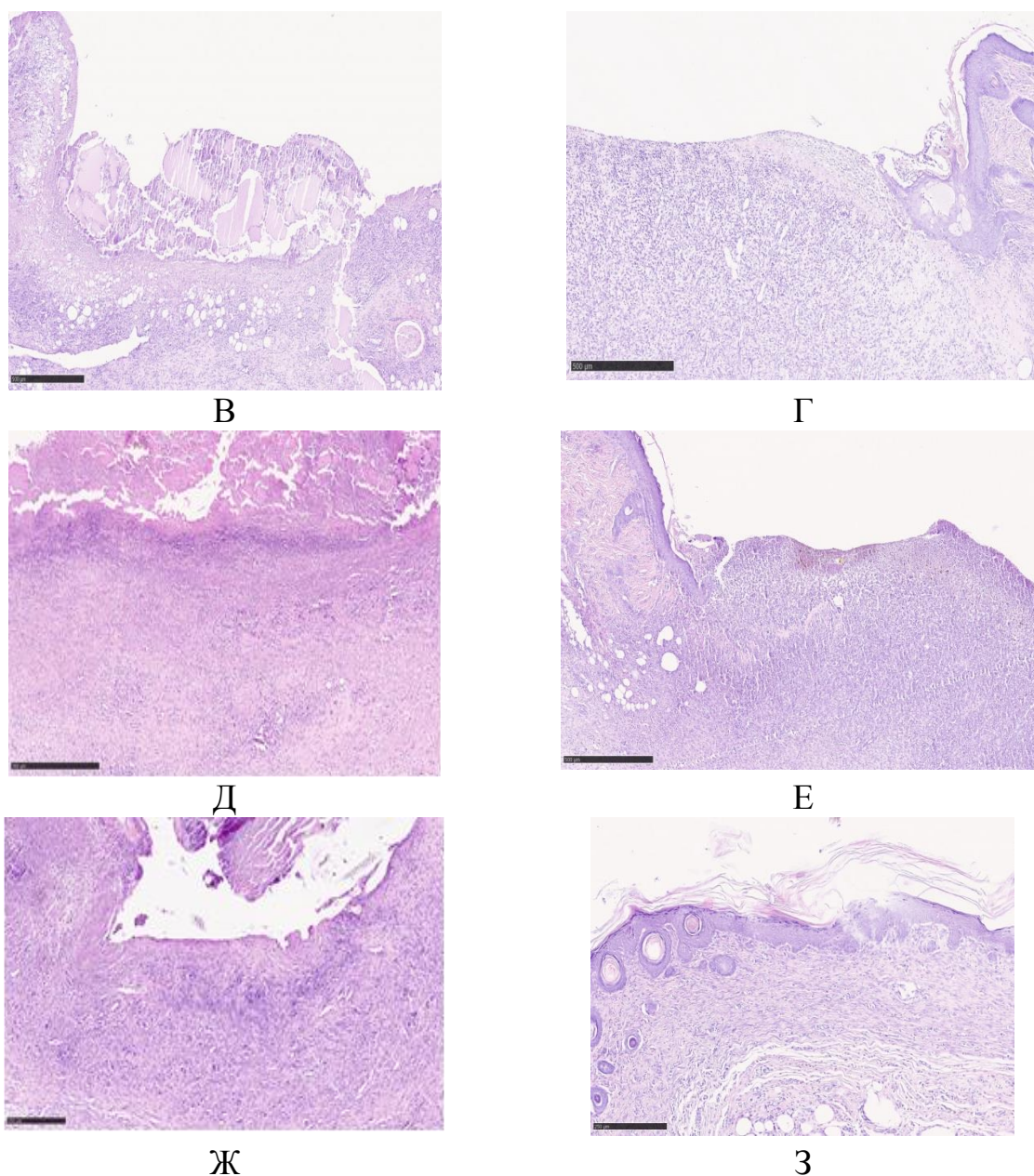


Рис. 16. Микрофотография кожной раны эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э. А – в КГЛ на 3-и сутки эксперимента; Б – после применения ПлБАХ на 3-и сутки эксперимента; В – в КГЛ на 5-е сутки эксперимента; Г – после применения ПлБАХ на 5-е сутки эксперимента; Д – в КГЛ на 8-е сутки эксперимента; Е – после применения ПлБАХ на 8-е сутки эксперимента; Ж – в КГЛ на 10-е сутки эксперимента; З – после применения ПлБАХ на 10-е сутки эксперимента.

Морфометрические показатели клеточных элементов микропрепаратов ран в группах ПлБАХ и КГЛ имели тенденцию к сокращению числа гранулоцитов и увеличению количества клеток фибробластического ряда (рис. 17), данные различия были достоверны между сравниваемыми группами на протяжении всего срока наблюдения, количество клеток фибробластического ряда достоверно быстрее нарастало, а количество

гранулоцитов достоверно быстрее снижалось в группе ПЛБАХ. Достоверные различия по уровню лимфоцитов и макрофагов между сравниваемыми группами наблюдалось лишь на 10-е сутки. В группе ПЛБАХ на 8-е сутки происходило уменьшение количества макрофагов относительно лимфоцитов, а в группе КГЛ выравнивание их количества происходило на 10-е сутки наблюдения.

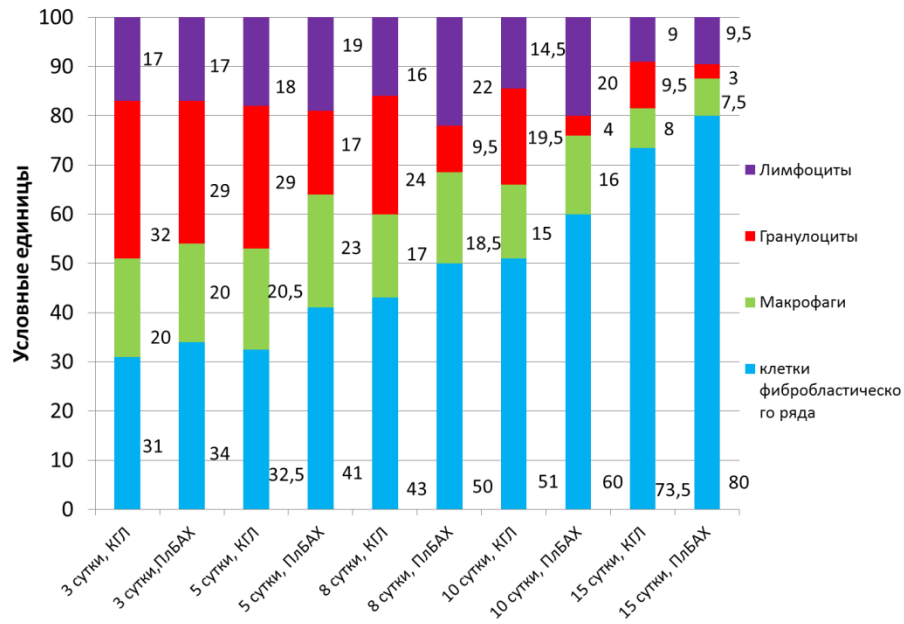


Рис. 17. Динамика клеточного состава ран в группах ПЛБАХ и КГЛ.

При сравнительном гистологическом исследовании фрагментов кожи после применения ПЛД и ВоскоПран-Д (рис. 18) на ранних сроках эксперимента морфологически сохранялись признаки гнойного воспаления. В обеих группах определялись умеренно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация и интерстициальный отек. Созревание грануляционной ткани происходило к 5-м суткам группе ПЛД и к 8-м суткам в группе ВоскоПран-Д. К окончанию эксперимента на месте дефекта определялся соединительнотканый рубец, покрытый пластом эпителия с правильной стратификацией.

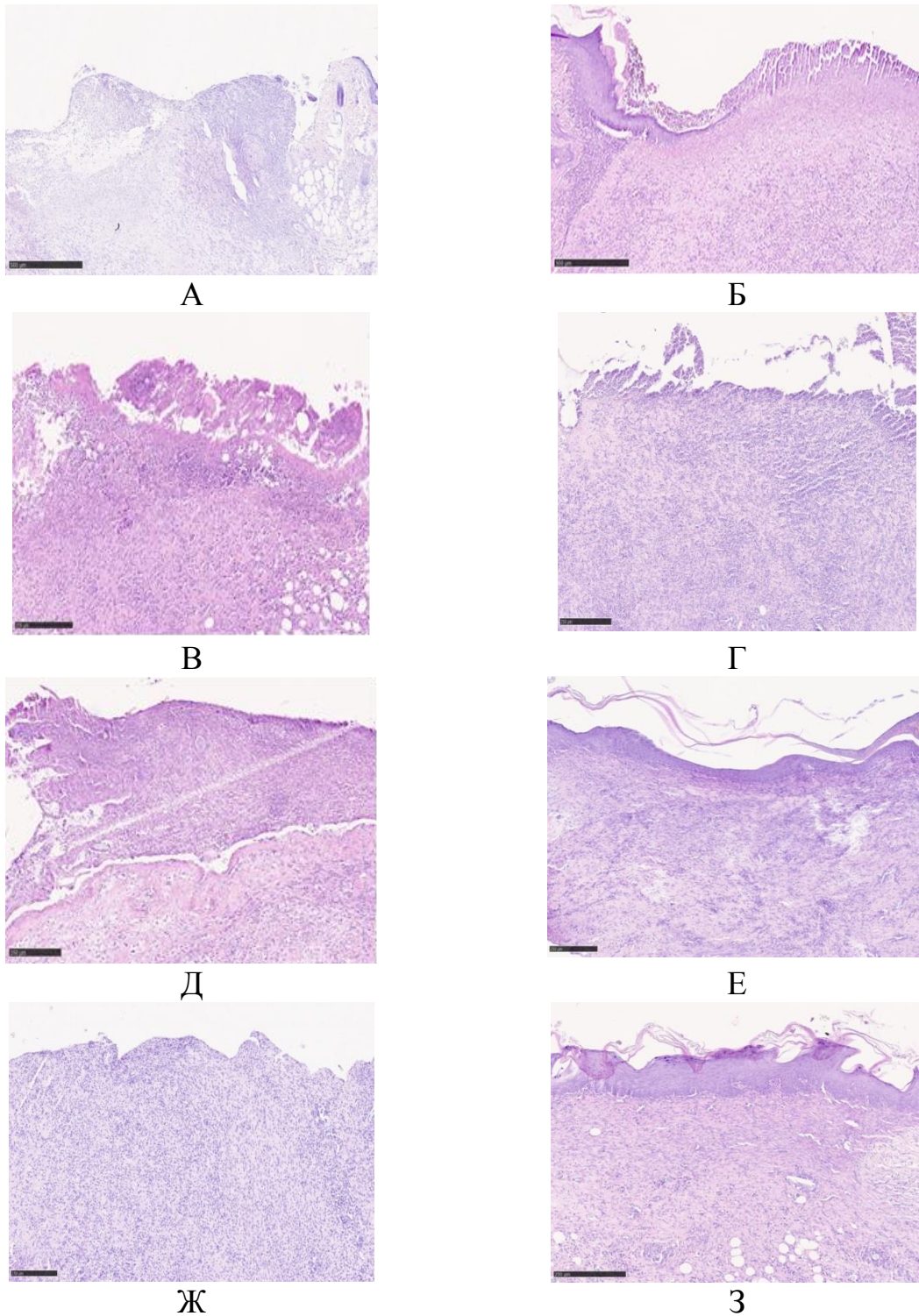


Рис. 18. Микрофотография кожной раны эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
 А – с применением ВоскоПран-Д на 3-и сутки эксперимента; Б – после применения ПлД на 3-и сутки эксперимента; В – с применением ВоскоПран-Д на 5-е сутки эксперимента; Г – после применения ПлД на 5-е сутки эксперимента; Д – с применением ВоскоПран-Д на 8-е сутки эксперимента; Е – после применения ПлД на 8-е сутки эксперимента; Ж – с применением ВоскоПран-Д на 10-е сутки эксперимента; З – после применения ПлД на 10-е сутки эксперимента.

Анализ морфометрии микропрепаратов ран показал (рис. 19), что на 3-и сутки в группах ПлД и ВоскоПран-Д преобладали гранулоциты, количество которых снижалось в процессе заживления ран и к 15-м суткам достигало 1-2 условных единиц от общего объема клеточных элементов. Противоположная ситуация наблюдалась в отношении клеток фибробластического ряда, их количество росло и достигало 83 (79; 85) условных единиц в группе ПлД и 78,5 (76; 80) условных единиц в группе ВоскоПран-Д ($p=0,036$). На рубеже 5-х и 8-х суток происходило уменьшение количества макрофагов и увеличение количества лимфоцитов, значимых различий между группами отмечено не было.

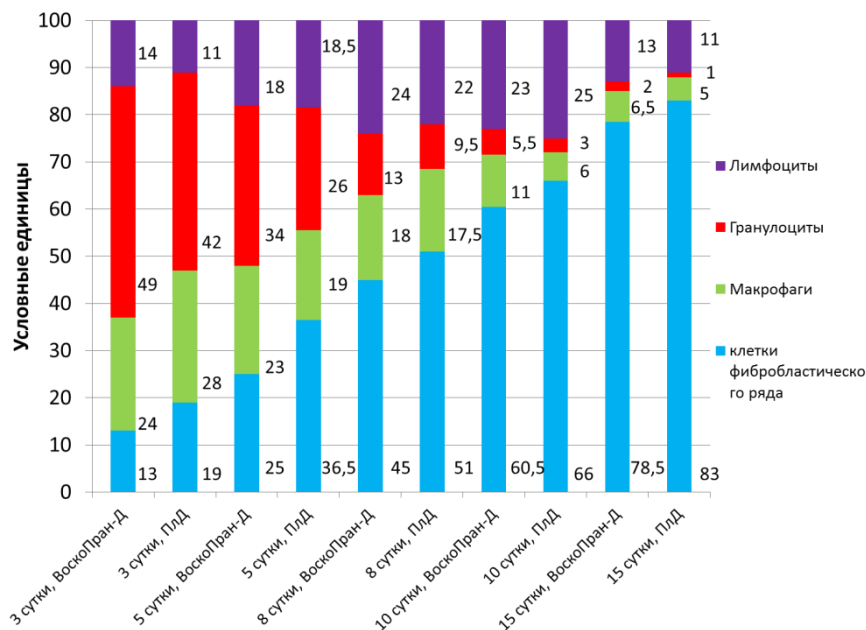


Рис. 19. Динамика клеточного состава ран в группах ПлД и ВоскоПран-Д.

При гистологическом исследовании фрагментов кожи после применения ПлМи и ГелеПран-Ми (рис. 20) происходило созревание соединительной ткани прямо пропорционально сроку эксперимента. В группе ПлМи уже к 10-м суткам на месте дефекта определялся рубец, состоящий из плотно расположенных зрелых коллагеновых волокон, покрытый пластом многослойного плоского эпителия.

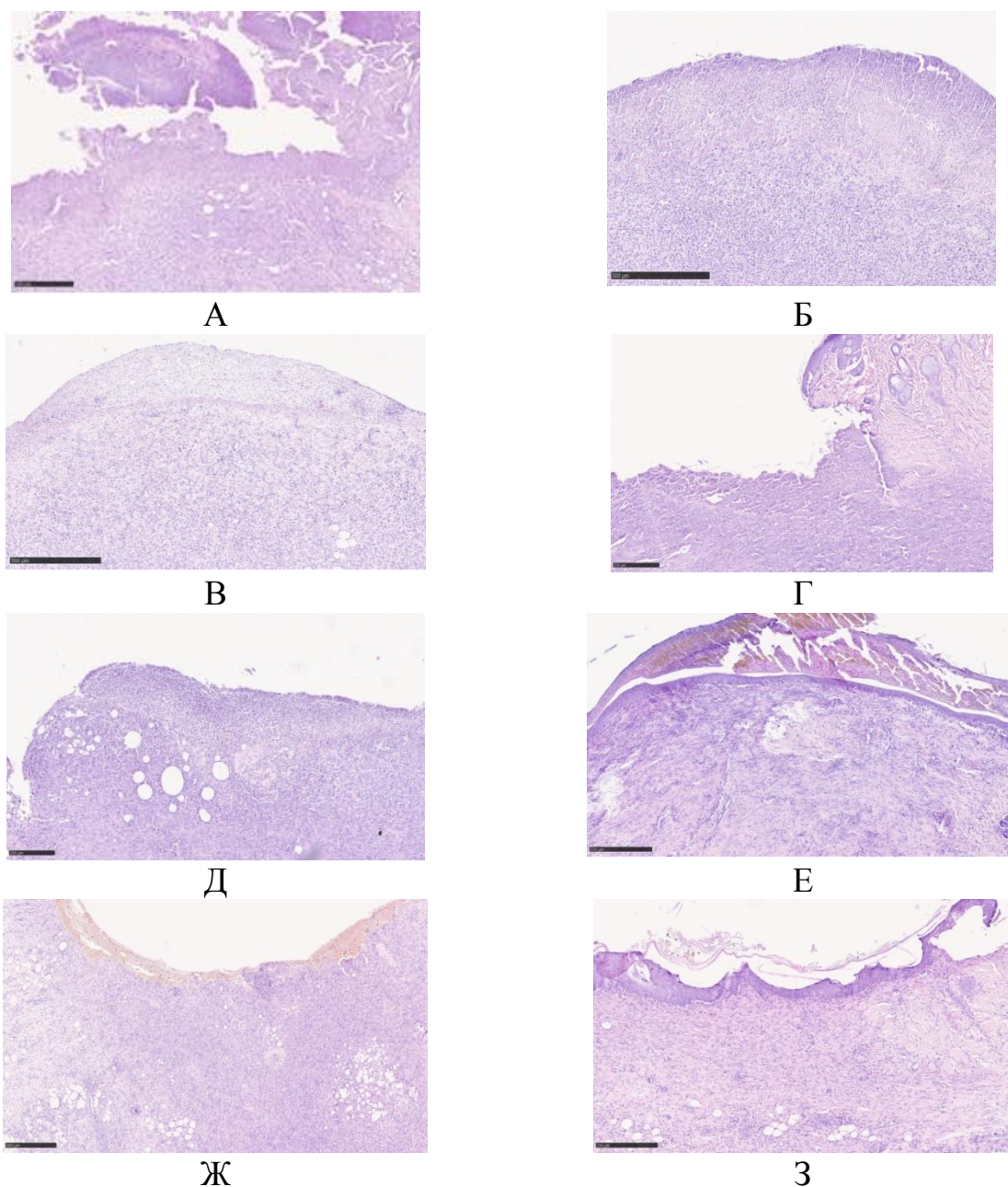


Рис. 20. Микрофотография кожной раны эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
 А – с применением ГелеПран-Ми на 3-и сутки эксперимента; Б – после применения ПлМи на 3-и сутки эксперимента; В – с применением ГелеПран-Ми на 5-е сутки эксперимента; Г – после применения ПлМи на 5-е сутки эксперимента; Д – с применением ГелеПран-Ми на 8-е сутки эксперимента; Е – после применения ПлМи на 8-е сутки эксперимента; Ж – с применением ГелеПран-Ми на 10-е сутки эксперимента; З – после применения ПлМи на 10-е сутки эксперимента.

На 3-и сутки наблюдения при оценке морфометрических показателей (рис. 21) клеточных элементов ран в группах ПлМи и ГелеПран-Ми было отмечено, что гранулоциты занимали около половины объема клеточных элементов, достоверные различия между группами наблюдались лишь в отношении макрофагов ($p=0,015$). В процессе лечения количество

гранулоцитов снижалось, а количество клеток фибробластического ряда увеличивалось, начиная с 5-х суток, различия по ним были достоверны ($p=0,00004$ и менее). В группе ПлМи на 8-е сутки происходило уменьшение количества макрофагов относительно лимфоцитов, а в группе ГелеПран-Ми это происходило на 10-е сутки наблюдения.

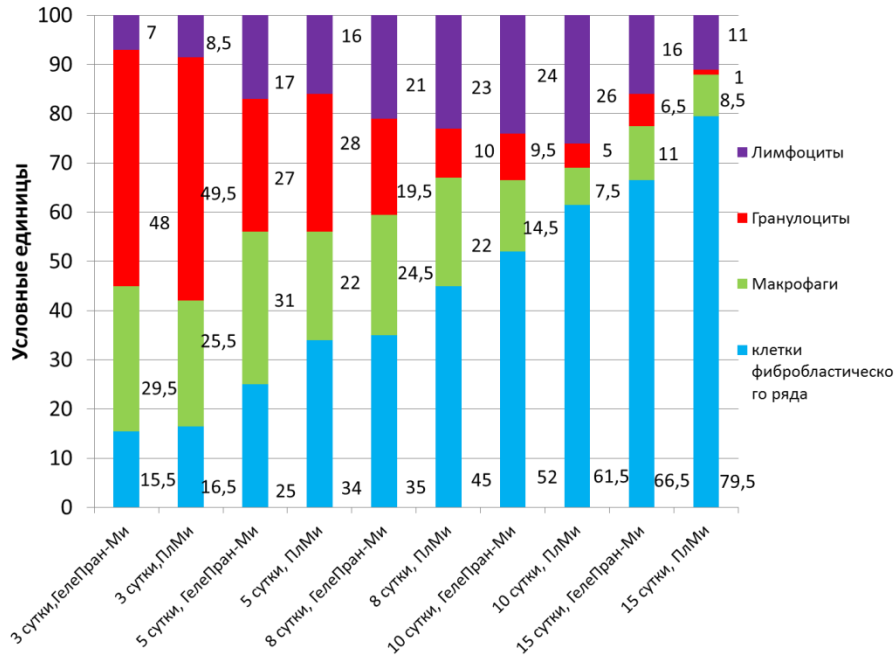
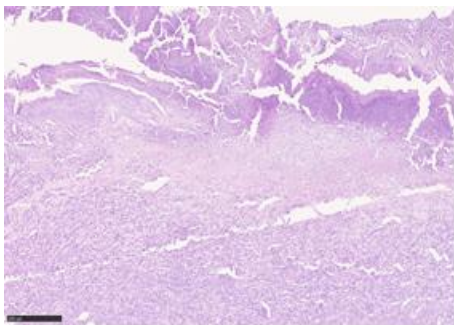
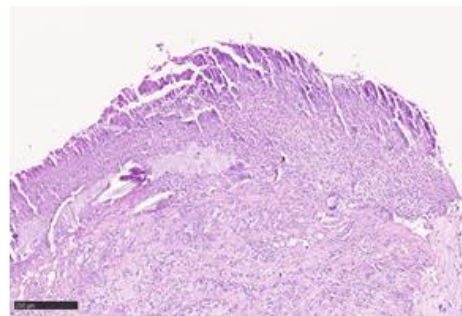


Рис. 21. Динамика клеточного состава ран в группах ПлМи и ГелеПран-Ми.

При гистологическом исследовании кожных биоптатов в группах с применением ПлХГ и ПараПран-ХГ (рис. 22) на ранних сроках эксперимента определялась активная миграция клеточных элементов фибробластического дифферона. В группе ПлХГ смена фаз воспаления происходит быстрее, по сравнению с группой ПараПран-ХГ. Формирование зрелого рубца определяется к 10-м суткам и к 15-м суткам - в группе ПараПран-ХГ.



А



Б

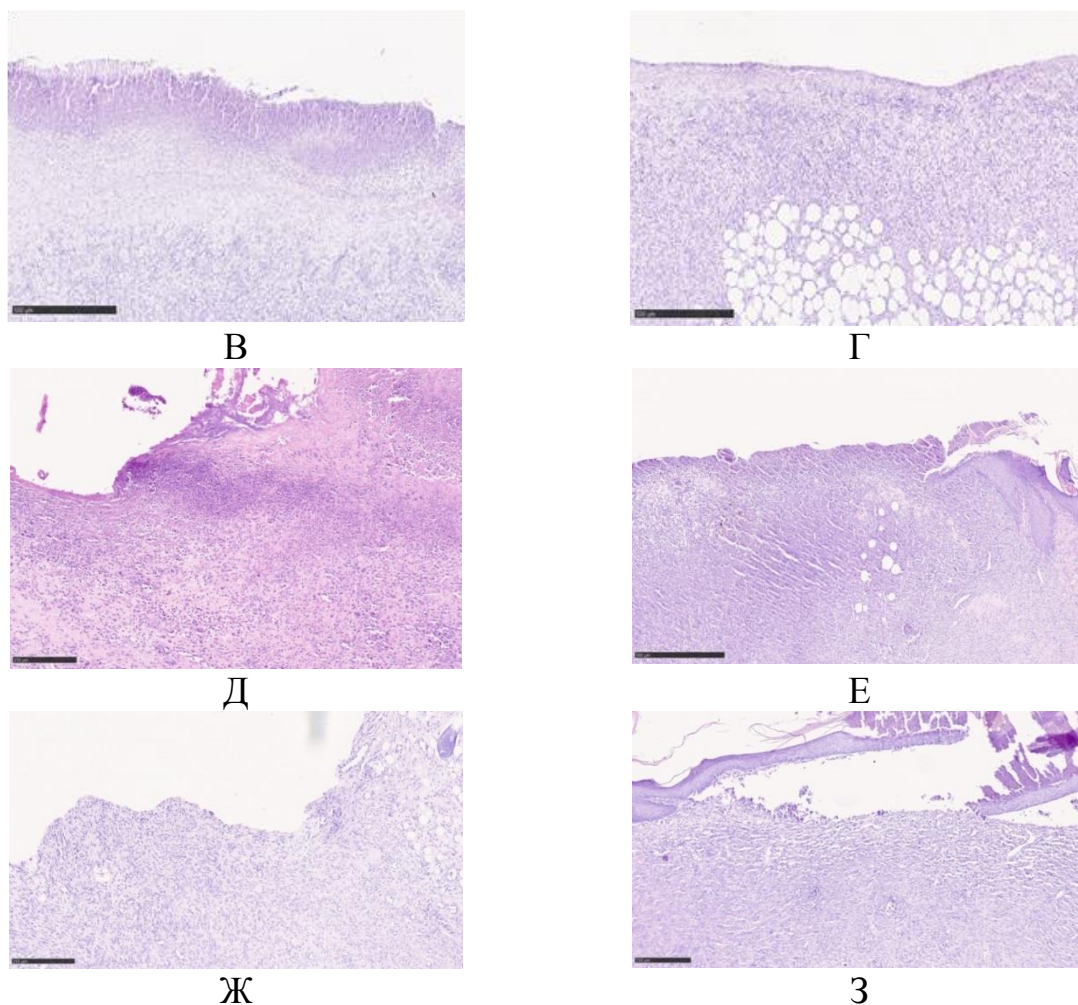


Рис. 22. Микрофотография кожной раны эксперимента. Ув.х100. Окр. Г+Э.
 А – с применением ПараПран-ХГ на 3-и сутки эксперимента; Б – после применения ПлХГ на 3-и сутки эксперимента; В – с применением ПараПран-ХГ на 5-е сутки эксперимента; Г – после применения ПлХГ на 5-е сутки эксперимента;
 Д – с применением ПараПран-ХГ на 8-е сутки эксперимента; Е – после применения ПлХГ на 8-е сутки эксперимента; Ж – с ПараПран-ХГ применением на 10-е сутки эксперимента; З – после применения ПлХГ на 10-е сутки эксперимента.

Между группами ПлХГ и ПараПран-ХГ на 3-и сутки наблюдались достоверные различия в отношении всех клеточных элементов (рис. 23). Вместе с тем, в процессе лечения происходило снижение количества гранулоцитов и увеличение количества клеток фибробластического ряда (различия между группами статистически значимы, $p=0,003$ и менее). В группе ПлХГ прирост клеток фибробластического ряда происходил быстрее, чем в группе сравнения и к 15-м суткам их относительное количество достигало 80 условных единиц ($p=0,000011$). В группе ПлХГ на 8-е сутки происходило выравнивание количества макрофагов относительно

лимфоцитов, с последующим снижением количества макрофагов и увеличением лимфоцитов, а в группе ПараПран-ХГ этот переход уже произошел на 8-е сутки наблюдения.

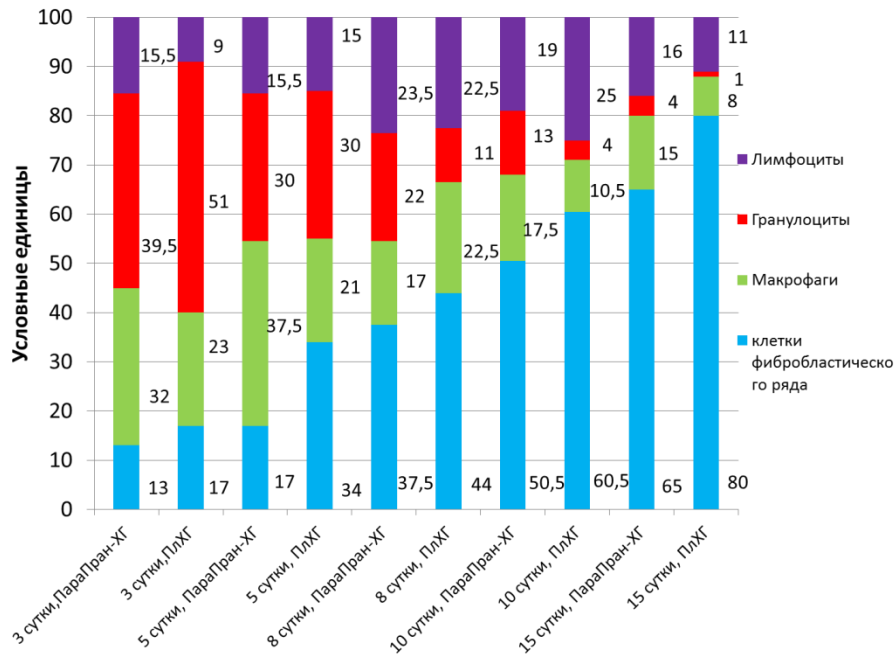


Рис. 23. Динамика клеточного состава ран в группах ПлХГ и ПараПран-ХГ.

Показатели клеточного индекса (табл. 39) в группах ПлБАХ и КГЛ достоверно отличались на всех сроках наблюдения в пользу ПлБАХ, так в группе ПлБАХ уже на 3-и сутки КИ составлял более 1 ($p=0,009$), а в группе КГЛ уверенный переход КИ через 1 происходил на 5-е сутки наблюдения.

КИ в группе ПлД уже на 5-е сутки был 1,23 (1,22; 1,33), а в группе ВоскоПран-Д - 0,94 (0,93; 1) ($p=0,002$), что говорило о преобладании пролиферативных процессов в опытной группе по сравнению с контрольной, характерных для второй фазы раневого процесса.

В группах ПлМи и ГелеПран-Ми КИ был больше единицы начиная с 5-х суток наблюдения, достоверные же различия между данными группами наблюдались начиная с 8-х суток в пользу ПлМи ($p=0,000011$, $p=0,043$, $p=0,000011$).

Между группами ПлХГ и ПараПран-ХГ достоверные различия по уровню КИ наблюдались на 3-и, 8-е и 15-е сутки (начиная с 8-х суток в

пользу ПлХГ), $p=0,001$, $p=0,0007$ и $p=0,0001$, соответственно. В данных группах КИ был выше 1, начиная с 5-х суток наблюдения.

Таблица 39

Динамика показателя клеточного индекса в процессе лечения,
Me(25;75), n=10 в каждом исследовании

Группа	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
ПлБАХ	1,15 (1,13; 1,22)*	1,7 (1,63; 1,86)*	2,18 (2,03; 2,33)*	3,17 (2,7; 3,55)*	7 (6,14; 8,09)*
КГЛ	1,05 (0,93; 1,10)	1,12 (1,09; 1,15)	1,51 (1,47; 1,56)	1,83 (1,77; 1,94)	4,43 (4,27; 4,64)
ПлД	0,87 (0,82; 0,92)**	1,23 (1,22; 1,33)**	2,18 (2,13; 2,33)**	2,45 (2,23; 2,57)	7,33 (6,14; 8,09)**
ВоскоПран-Д	0,57 (0,54; 0,61)	0,94 (0,93; 1)	1,89 (1,63; 2,03)	2,45 (2,33; 2,7)	5,46 (5,25; 5,67)
ПлМи	0,75 (0,67; 0,82)	1,22 (1,13; 1,27)	1,94 (1,86; 2,13)#	2,39 (2,23; 2,45)#	7,71 (5,67; 8,09)#
ГелеПран-Ми	0,82 (0,79; 0,85)	1,25 (1,17; 1,33)	1,53 (1,38; 1,56)	1,99 (1,86; 2,33)	3,35 (3; 3,76)
ПлХГ	0,67 (0,67; 0,69)##	1,22 (1,08; 1,27)	2,08 (1,86; 2,13)##	2,45 (2,23; 2,57)	6,14 (5,67; 7,33)##
ПараПран-ХГ	0,82 (0,72; 0,85)	1,17 (1,04; 1,27)	1,25 (0,85; 1,78)	2,23 (1,86; 2,7)	4,01 (3,35; 4,56)

Примечание: * $p<0,05$ при сопоставлении ПлБАХ и КГЛ;

** $p<0,05$ при сопоставлении ПлД и ВоскоПран-Д;

$p<0,05$ при сопоставлении ПлМи и ГелеПран-Ми;

$p<0,05$ при сопоставлении ПлХГ и ПараПран-ХГ.

При сопоставлении опытных групп (ПлБАХ, ПлД, ПлМи, ПлХГ) между собой было выявлено, что на 3-и сутки количество клеток фибробластического ряда было достоверно больше в группе ПлБАХ относительно остальных групп ($p=0,011$ и менее), а количество гранулоцитов меньше по сравнению с ПлМи и ПлХГ ($p=0,000097$ и $p=0,000002$, соответственно). Данная тенденция наблюдалась и на 5-е сутки. На 8-е сутки эксперимента достоверные различия наблюдались лишь по уровню клеток фибробластического ряда между группами ПлБАХ и ПлД (50 и 51 условные единицы, соответственно) относительно групп ПлМи и ПлХГ (45 и 44 условные единицы, соответственно). Максимальное количество клеток фибробластического ряда на 10-е сутки наблюдалось в группе ПлД, однако данное различие было достоверно только в отношении группы ПлБАХ

($p=0,0287$). Следует отметить, что на 15-е сутки достоверных различий между группами по всем клеточным элементам выявлено не было.

По уровню КИ было отмечено, что на 3-и сутки отмечались достоверные различия в группе ПлБАХ относительно групп ПлМи и ПлХГ ($p=0,0002$ и $p=0,000002$, соответственно). На 5-е и 10-е сутки максимальное значение КИ наблюдалось в группе ПлБАХ, различия статистически значимы относительно всех остальных групп. В свою очередь, на 8-е и 15-е сутки наблюдения достоверных различий по уровню КИ между опытными группами выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа между площадью ран и степенью обсемененности ран (рис. 24) была обнаружена положительная (прямая) корреляционная связь, которая составила в группе ПлХГ $r=0,975$, ПлМи $r=0,964$, ПлД $r=0,963$, ПлБАХ $r=0,967$.

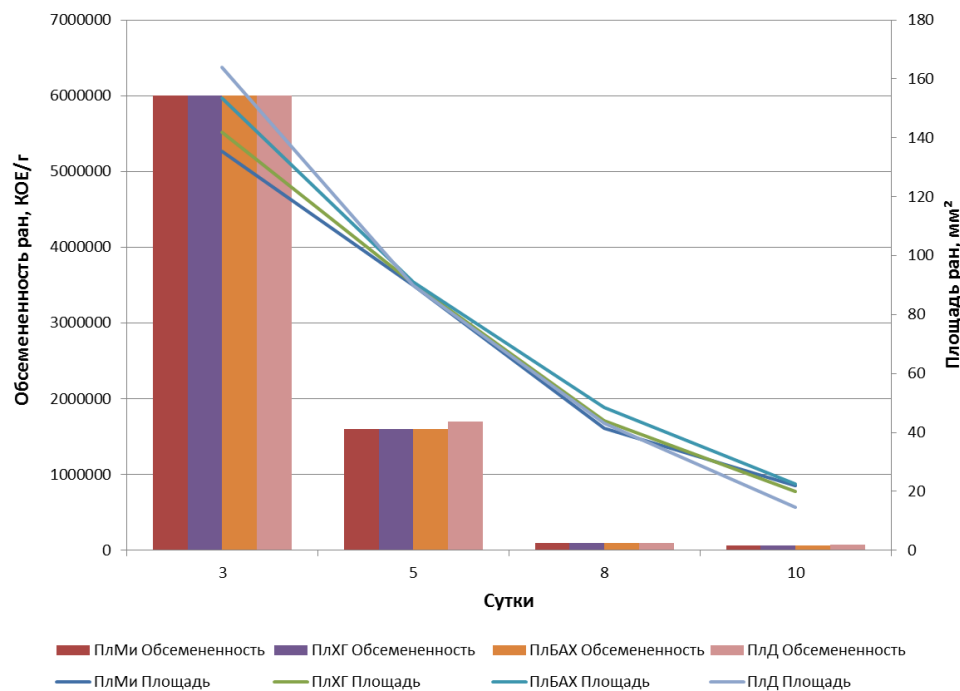


Рис. 24. Корреляционная связь между площадью ран и уровнем обсемененности ран.

Кроме того, во всех группах была выявлена положительная (прямая) корреляционная взаимосвязи между значением рН и площадью ран, скоростью заживления и уровнем микробной обсемененности ран ($r=0,78$ и выше).

Так же была выявлена отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь между уровнем клеток фибробластического ряда и показателями рН ран ($r=-0,86$ и выше), уровнем обсемененности ран ($r=-0,93$ и выше), скорости заживления ($r=-0,85$ и выше), площади ран ($r=-0,95$ и выше).

Кроме того, при проведении корреляционного анализа было выявлено, что КИ находился в отрицательной (обратной) корреляционной взаимосвязи с показателями рН ран ($r=-0,84$ и выше), уровнем обсемененности ран ($r=-0,86$ и выше), скорости заживления ($r=-0,83$ и выше), площади ран ($r=-0,92$ и выше).

Применение факторного анализа показало, что на 3-и сутки показатели были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,553), и они объясняли 86,23% общей дисперсии исходных признаков (табл. 40).

Таблица 40

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
3-и сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	3,61	36,06	36,06
2	2,79	27,92	63,98
3	1,14	11,35	75,33
4	1,09	10,90	86,23

Разделение признаков по факторам на 3-и сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – СЗ (0,988), площадь ран (-0,987); 2) второй фактор - гранулоциты (-0,987), клетки фибробластического ряда (0,740), лимфоциты (0,690); 3) третий фактор – макрофаги (0,991); 4) четвертый фактор – микробная обсемененность ран (0,857), рН ран (0,641).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы, таким образом, по первому фактору в группу с отличным результатом лечения попали 80% экспериментальных животных из группы ПлМи, по 60% - из групп ПлХГ и КГЛ, 20% - из группы ПлБАХ, 10%

- из группы ГелеПран-Ми. В группу с хорошим результатом лечения вошли 60% животных из группы ГелеПран-Ми, 40% - из группы ПлБАХ, по 20% - из групп ПлД, ПлМи, ПлХГ, ПараПран-ХГ, 10% - из группы КГЛ. В группу с удовлетворительным результатом вошли 60% животных из группы ПлД, 50% - из группы ПараПран-ХГ, по 20% - из групп ПлХГ, ПлБАХ, ГелеПран-Ми, 10% - из группы ВоскоПран-Д.

По второму фактору в группу с отличным результатом вошли 100% экспериментальных животных из группы ПлБАХ, 40% - из группы ПараПран-ХГ, 20% - из группы ПлД, 10% - из группы ГелеПран-Ми. В группу с хорошим результатом попали 60% животных из группы ПлД, 50% - из группы ПараПран-ХГ, 30% - из группы ГелеПран-Ми, по 20% - из групп ПлМи и ВоскоПран-Д. В группу с удовлетворительным результатом вошли 50% животных из группы ВоскоПран-Д, 40% - из группы ПлХГ, по 30% - из групп ПлМи и ГелеПран-Ми, по 20% - из групп ПлД и КГЛ, 10% - из группы ПараПран-ХГ.

По третьему фактору в группу с отличным результатом вошли 80% животных из группы ПараПран-ХГ, 50% - из группы КГЛ, 40% - из группы ГелеПран-Ми, 30% - из группы ПлД, 20% - ПлМи. В группу с хорошим результатом вошли по 50% животных из групп ПлД и ГелеПран-Ми, 30% - из группы ВоскоПран-Д, по 20% - из групп ПлМи, КГЛ и ПараПран-ХГ, 10% - из группы ПлХГ. В группу с удовлетворительным результатом вошли 50% животных из группы ВоскоПран-Д, по 40% - из групп ПлХГ и ПлМи, 30% - из группы ПлБАХ, по 10% - из групп ПлД и ГелеПран-Ми.

По четвертому фактору в группу с отличным результатом вошли 50% животных из группы ПлД, по 30% - из групп ПлБАХ, ПлХГ и ПлМи, 20% - из группы ПараПран-ХГ, по 10% - из групп КГЛ и ВоскоПран-Д. В группу с хорошим результатом вошли по 40% животных из групп ПлМи и ВоскоПран-Д, 30% - из группы ПараПран-ХГ, по 20% - из групп ПлБАХ, ПлХГ, КГЛ и ПлД, 10% - из группы ГелеПран-Ми. В группу с удовлетворительным результатом вошли 50% животных из группы ГелеПран-Ми, 30% - из группы

ПлД, по 20% - из групп ПлБАХ, ПлХГ, ПлМи, ВоскоПран-Д, ПараПран-ХГ и КГЛ.

На 8-е сутки исследуемые показатели были сгруппированы в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,549), и они объясняли 78,25% общей дисперсии исходных признаков (табл. 41).

Таблица 41

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
8-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	3,86	38,62	38,62
2	2,09	20,88	59,50
3	1,88	18,75	78,25

Разделение признаков по факторам на 8-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – гранулоциты (0,898), клетки фибробластического ряда (-0,863), СЗ (0,847), микробная обсемененность ран (0,759); 2) второй фактор - площадь ран (0,989); 3) третий фактор – лимфоциты (-0,886); макрофаги (0,875).

По первому фактору в группу с отличным результатом лечения вошли по 70% экспериментальных животных из групп ПлБАХ и ПлД, 20% - из группы ПлМи, 10% - из группы ПлХГ. В группу с хорошим результатом вошли по 40% животных из групп ПлМи, ПлХГ и ВоскоПран-Д, по 30% - из групп ПлБАХ и ПлД. В группу с удовлетворительным результатом вошли 60% животных из группы ВоскоПран-Д, 50% - из группы ПлХГ, 40% - из группы ПлМи, 30% - из группы ГелеПран-Ми, 20% - из группы КГЛ.

По второму фактору в группу с отличным результатом вошли 60% животных из группы ПлМи, 50% - из группы ПлХГ, 30% - из группы ПлД, 20% - из группы ГелеПран-Ми, 10% - из группы ПлБАХ. В группу с хорошим результатом попали 60% - животных из группы КГЛ, по 50% - из групп ПлД и ГелеПран-Ми, 40% - из группы ПлБАХ, 20% - из группы ПлМи, по 10% - из групп ПлХГ и ПараПран-ХГ. В группу с удовлетворительным результатом вошли 80% животных из группы ПараПран-ХГ, по 30% - из

групп ПЛБАХ и ГелеПран-Ми, по 20% - из групп ПЛД и ПЛХГ, 10% - из группы КГЛ.

По третьему фактору в группу с отличным результатом вошли 50% животных из группы ПараПран-ХГ, 40% - из группы ВоскоПран-Д, по 30% - из групп ПЛД и КГЛ, 20% - из группы ПЛХГ, по 10% - из групп ПЛМи, ПЛБАХ и ГелеПран-Ми. В группу с хорошим результатом вошли 60% животных из группы КГЛ, по 40% - из групп ПЛД и ПЛМи, по 30% - из групп ПЛХГ и ПЛБАХ, 20% - из группы ГелеПран-Ми, по 10% - из групп ПараПран-ХГ и ВоскоПран-Д. В группу с удовлетворительным результатом вошли 60% животных из группы ПЛБАХ, 40% - из группы ПЛМи, 30% - из группы ГелеПран-Ми, по 20% - из групп ПЛД и ВоскоПран-Д, 10% - из группы ПараПран-ХГ.

На 15-е сутки исследуемые показатели были сгруппированы в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,506), и они объясняли 79,27% общей дисперсии исходных признаков (табл. 42).

Таблица 42

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
15-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	3,67	40,82	40,82
2	2,38	26,43	67,25
3	1,08	12,02	79,27

Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – клетки фибробластического ряда (-0,977), лимфоциты (0,871), гранулоциты (0,765), макрофаги (0,680); 2) второй фактор - площадь ран (0,943), рН ран (0,735); 3) третий фактор – СЗ (0,812).

По первому фактору в группу с отличным результатом лечения вошли 80% экспериментальных животных из группы ПЛБАХ, по 50% из групп ПЛД и КГЛ, 30% - из группы ПЛМи, 10% - из группы ПЛХГ. В группу с хорошим результатом попали по 50% животных из групп ПЛХГ и ВоскоПран-Д, по

30% - из групп ПлД и ПлМи, 10% - из группы ПлБАХ. В группу с удовлетворительным результатом вошли 50% животных из группы ВоскоПран-Д, по 30% - животных из групп ПлМи и ПлХГ, по 10% - из групп ПлД, КГЛ, ГелеПран-Ми и ПараПран-ХГ.

По второму фактору в группу с отличным результатом лечения вошли 80% экспериментальных животных из группы ПлД, по 50% - из групп ПлМи и ПлХГ. В группу с хорошим результатом вошли по 50% животных из групп ПлМи, ПлХГ и ГелеПран-Ми, по 10% - из групп ПлД и ПараПран-ХГ. В группу с удовлетворительным результатом вошли по 80% животных из групп ПлБАХ и ПараПран-ХГ, 50% - из группы КГЛ, 30% - из группы ГелеПран-Ми, 10% - из группы ПлД.

По третьему фактору в группу с отличным результатом вошли 50% животных из группы ПлМи, по 30% - из групп ПлБАХ, ГелеПран-Ми и ВоскоПран-Д, 10% - из группы ПлХГ. В группу с хорошим результатом вошли 50% животных из группы ГелеПран-Ми, по 30% - из групп ПлБАХ, ПлД и ПлХГ, по 10% - из групп ПлМи, КГЛ и ВоскоПран-Д. В группу с удовлетворительным результатом вошли 50% животных из группы ВоскоПран-Д, по 30% - из групп ПлД, ПлМи и ПараПран-ХГ, по 10% - из групп ПлБАХ, КГЛ и ПлХГ.

В результате проведенного анализа можно сделать заключение, что суммарно максимальный процент отличного и хорошего результата лечения был отмечен в группе ПлД, на втором месте – ПлМи, на третьем – ПлБАХ, на четвертом – ПлХГ, на пятом - ГелеПран-Ми, на шестом – КГЛ, на седьмом - ПараПран-ХГ, на восьмом - ВоскоПран-Д.

Разработанные нами раневые покрытия в ходе эксперимента на модели гнойной раны показали свою высокую эффективность. Все раневые покрытия обладали местноанестезирующей активностью, что выгодно отличало их от групп сравнения, при этом индекс Ренье был максимальным

при использовании ПлД. При определении спектра противомикробной активности было выявлено, что ПлХГ, ПлБАХ и ПлМи обладают выраженной противомикробной активностью в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов, но в меньшей степени в отношении *P. aeruginosa*, а ПлД показал широкие зоны задержки роста в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов.

При оценке планиметрических показателей было отмечено, что в группах ПлД и ПлХГ на 15-е сутки ПУП ран был более 99%, при этом СЗ ран на 1-3-и сутки была максимальной в группе ПлМи (22,8 (19,2; 25,5) %/сутки), а на 3-5-е сутки - в группе ПлД (14,8 (13,8; 15,2) %/сутки). Во всех группах равномерно происходило снижение обсемененности ран и к 10-м суткам уменьшалась более чем в 2000 раз, достоверных различий между группами выявлено не было.

Показатели рН-метрии ран свидетельствовали о том, что на первые сутки среда ран была слабощелочной, подобная среда благоприятна для размножения микроорганизмов, в дальнейшем в процессе лечения происходило снижение рН в кислую сторону, что благоприятно влияло на процесс заживления. В конечном итоге на 15-е сутки значения, максимально приближенные к рН неповрежденной кожи (5,4 (5,2; 5,9)), наблюдались в группах ПлД и ПлМи (5,69 (5,6; 5,72) и 5,69 (5,55; 5,75), соответственно).

По показателям морфометрии ран и КИ можно сделать следующее заключение, в группе ПлБАХ на 3-и и 5-е сутки наблюдалось максимальное количество клеток фибробластического ряда, что было достоверно в отношении групп ПлМи и ПлХГ, но не в отношении ПлД, в свою очередь, в группе ПлД на 8-е и 10-е сутки наблюдались максимальные значения по количеству клеток фибробластического ряда относительно остальных опытных групп. Кроме того, в группе ПлД раньше, чем в других группах происходило снижение количества макрофагов относительно лимфоцитов (5-е сутки). На 3-и сутки лишь в группе ПлБАХ КИ был выше 1, в остальных же группах КИ достигал и превосходил значение 1, начиная с 5-х суток

эксперимента, между тем достоверные различия по КИ на 3-и сутки наблюдались между ПЛБАХ и группами ПЛМи и ПЛХГ.

Таким образом, при комплексной оценке ранозаживляющей активности разработанных раневых покрытий можно заключить, что максимально стабильный результат наблюдался в группе ПЛД, данное раневое покрытие эффективно на всех сроках лечения. В свою очередь, в первые трое суток можно также рекомендовать использовать ПЛБАХ и ПЛМи.

3.5. Определение эффективности хитозанколлагеновых раневых покрытий в лечении ран

В качестве материала для исследования были использованы образцы биологически активных перевязочных средств на основе природных, способных к биодegradации, высокомолекулярных полимеров хитозана и коллагена:

1. «Средство ранозаживляющее стерильное хитозан-коллагеновое, антимикробное, с включением коллоидного серебра ХКК-С.

2. «Средство ранозаживляющее стерильное хитозан-коллагеновое, обезболивающее, антимикробное с включением диоксидина и лидокаина ХКК-ЛД.

3. «Средство ранозаживляющее стерильное хитозан-коллагеновое, антимикробное, с некролитическим действием, с включением химотрипсина и коллоидного серебра ХКК-СХ.

Образцы представляли собой высокопористую губку размером (2x2x0,4) см из биологически активного хитозан-коллагенового полиэлектролитного комплекса состава хитозан: коллаген 2:1 по массе с иммобилизованными фармацевтическими субстанциями, предназначенную для наложения повязок на раны, прежде всего, в целях создания стерильной, влажной среды, способствующей их заживлению.

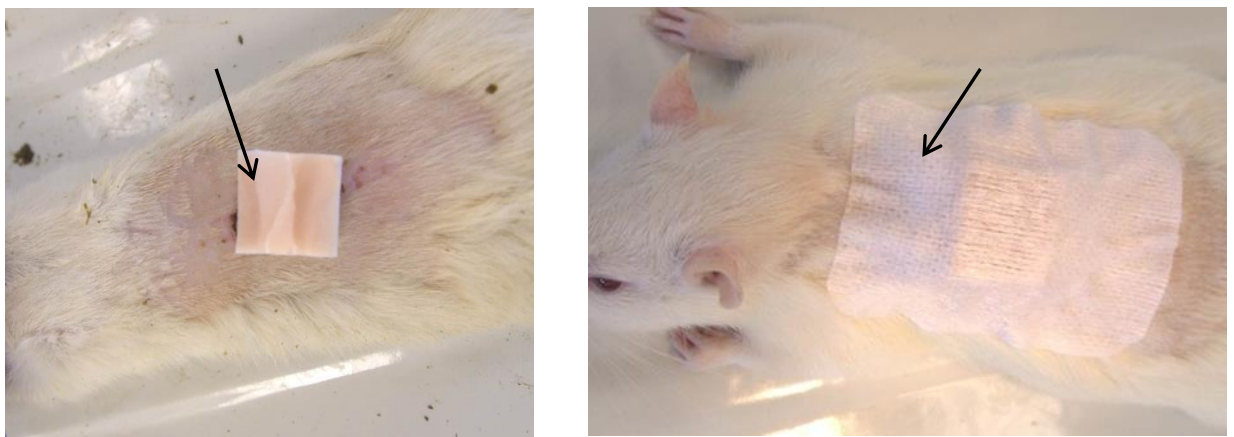
Основные физико-химические характеристики образцов: поверхностная плотность 8-12 мг/см², поглощательная способность по воде (раневому экссудату) 20-30 г/г (0,2-0,3 мл/см²), рН водной вытяжки 5,4-5,6.

Ранозаживляющее действие средств обеспечивается за счет их высокой сорбционной активности по раневому экссудату, сопровождающейся гелеобразованием. При этом создаются оптимальные условия заживления раны во влажной слабокислой среде и ее защита от вторичной контаминации.

3.5.1. Оценка течения раневого процесса при лечении чистой раны хитозан-коллагеновым комплексом с серебром

На модели чистой раны в эксперименте *in vivo* было изучено течение раневого процесса при использовании раневого покрытия ХКК-С в сравнении с нелеченой раной.

Лечение в опытной группе начиналось сразу после моделирования раны путем наложения раневого покрытия ХКК-С и фиксации пластырной повязкой (рис. 25).



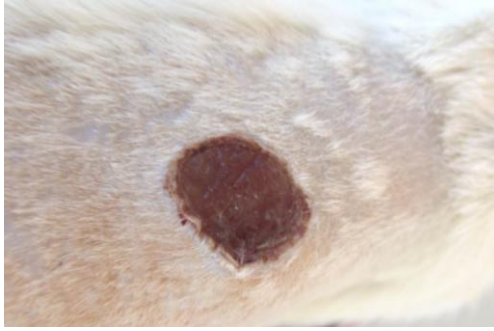
А

Б

Рис. 25. А. Раневое покрытие ХКК-С (указано стрелкой) размещено на ране.
Б. Раневое покрытие ХКК-С фиксировано пластырной повязкой (указано стрелкой).

На вторые сутки лечения наблюдалась следующая картина: раневое покрытие деформировалось, стало плоским и плотным, при этом прочно фиксировано к раневой поверхности, удалить его без повреждения раневой поверхности не представлялось возможным, очевидно, это связано с отсутствием раневого отделяемого. В связи с этим, было принято решение при каждой перевязке размачивать старое раневое покрытие физиологическим раствором и аккуратно удалять его с раневой поверхности, после чего наносить новое раневое покрытие.

На 5-е сутки лечения в обеих группах раневая поверхность визуально чистая, покрыта струпом, признаков перифокального воспаления нет (рис. 26).



А



Б

Рис. 26. Вид раны на пятые сутки. А. При лечении ХКК-С (площадь раны 152 мм²).
Б. Рана без лечения (площадь раны 200 мм²)

На 10-е сутки визуально картина не отличалась от 5-х суток наблюдения, разница между группами лишь в размере раны.

На 15-е сутки (рис. 27) в опытной группе раневой дефект практически полностью закрыт, происходил процесс рубцевания, волосяной покров по-прежнему отсутствовал, в контрольной группе происходила эпителизация раны, раневой дефект закрыт не полностью.



А



Б

Рис. 27. Вид раны на 15-е сутки (А) опытная группа (площадь раны 8 мм²) и
(Б) контрольная группа (площадь раны 70 мм²)

Локальная термометрия ран показала, что в опытной группе температура в области раны снижалась с 37,3 (36,8; 37,5) °С на первые сутки до 35,8 (35,2; 35,9) °С на 15-е сутки наблюдения, в свою очередь в контрольной группе на первые сутки температура в области раны была 37,2 (36,8; 37,4) °С, а на 15-е сутки 36,4 (36,1; 36,5) °С, различия между группами были статистически значимы на 10-е и 15-е сутки наблюдения, $p=0,004$ и $p=0,003$, соответственно.

При оценке планиметрических показателей (табл. 43, 44) было отмечено следующее: с течением времени происходило уменьшение площади ран и увеличение ПУП ран. К 15-м суткам в опытной группе площадь ран уменьшилась на 96% от исходного размера, а в контрольной группе - лишь на 72,8% (различия были статистически достоверны на всех сроках наблюдения). Максимальная СЗ ран в опытной группе отмечалась на отрезке 1-5-е сутки лечения, что в 1,7 раза быстрее, чем в контрольной (различия статистически значимы).

Таблица 43

Динамика площади (мм²) и процент уменьшения площади (ПУП, %) ран в процессе лечения с применением ХКК-С и без лечения (МЧР), Ме (25;75)

Показатель	Исследуемая группа	5-е сутки (n=30)	10-е сутки (n=20)	15-е сутки (n=10)
Площадь ран	Опытная (ХКК-С)	151 (130;173)*	54,5 (39;80)*	10 (9;14)*
	Контрольная - модель чистой раны (МЧР)	196 (191; 201)	119 (113; 124)	69 (61; 74)
ПУП	Опытная (ХКК-С)	39,6 (30,8; 48)#	78,2 (68,1; 84,5)#	96 (94,4; 96,4)#
	Контрольная (МЧР)	22,4 (20; 23,8)	52,8 (50,6; 54,7)	72,8 (69,8; 76,5)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении площади ран между опытной и контрольной группами;

- $p < 0,05$ при сравнении ПУП ран между опытной и контрольной группами.

Таблица 44

Динамика скорости заживления ран (%/сутки) в процессе лечения с применением ХКК-С и без лечения (МЧР), Ме (25;75)

Показатель	Исследуемая группа	1-5-е сутки (n=30)	5-10-е сутки (n=20)	10-15-е сутки (n=10)
Скорость заживления ран	Опытная (ХКК-С)	9,9 (7,7; 12)*	7,3 (5,5; 10,2)*	4,5 (2,5; 5,7)
	Контрольная (МЧР)	5,7 (5,2; 6)	6,1 (5,6; 6,4)	4 (3,6; 4,4)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении скорости заживления ран между опытной и контрольной группами.

Показатель площади ран в обеих группах находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи с локальной температурой (рис. 28), при этом в опытной группе данная взаимосвязь была сильнее ($r=0,769$) чем в контрольной ($r=0,394$), различия по показателю локальной температуры между группами были статистически значимы на 10-е и 15-е сутки наблюдения.

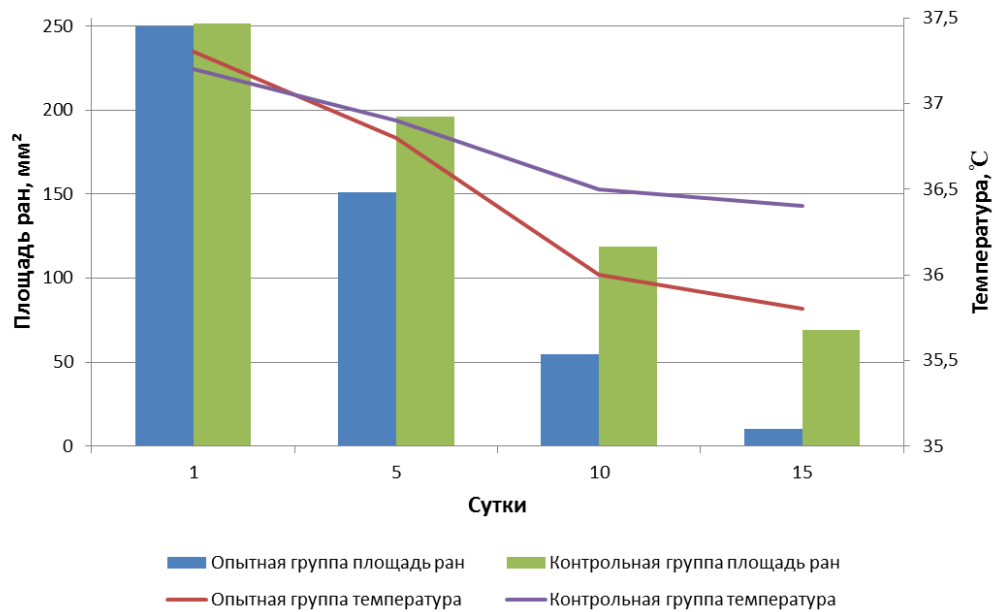


Рис. 28. Взаимосвязь показателя площади ран и локальной температуры.

Результаты гематологического исследования представлены в таблице 45, следует отметить, что к 10-м суткам наблюдения в опытной группе происходило увеличение лимфоцитов выше референтных значений, уровень лейкоцитов снижался от 5-х к 15-м суткам, а уровень гранулоцитов был ниже референтных значений на протяжении всего исследования. Со стороны показателей красной крови отмечалось некоторое снижение гемоглобина и гематокрита на 10-е сутки наблюдения.

В контрольной группе на 5-е сутки отмечался лейкоцитоз с лимфоцитозом (отличия от опытной группы статистически значимы), различия по данным показателям нивелировались к 10-м суткам наблюдения.

Изменения, происходившие по остальным показателям, и различия между опытной и контрольной группами можно трактовать как ответ на стресс, связанный с ежедневными перевязками в опытной группе.

Динамика гематологических показателей крови в процессе лечения с применением ХКК-С и без лечения (МЧР),
Me (25;75), n=8 в каждом исследовании

Показатель	Единицы измерения	Референтные значения	Исследуемая группа	Сутки		
				5-е	10-е	15-е
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,2-19,0	Опытная (ХКК-С)	17,9 (17,3; 18,3)*	17,4 (17; 18,9)	15,6 (15,1; 16,1)
			Контрольная (МЧР)	22,2 (20,1; 22,7)	19,3 (16,5; 19,6)	16,5 (15,8; 17,2)
Лимфоциты	10 ⁹ /л	4,4-16,9	Опытная (ХКК-С)	15,7 (15,2; 16,1)*	17,2 (16,4; 17,9)*	11 (10,3; 11,7)
			Контрольная (МЧР)	19,4 (17,7; 20,8)	14 (9,8; 14,6)	10,7 (8,5; 12)
Гранулоциты	10 ⁹ /л	2,0-7,8	Опытная (ХКК-С)	1,8 (1,4; 2,2)	0,5 (0,4; 0,7)*	1,1 (0,9; 1,5)*
			Контрольная (МЧР)	2,2 (1,5; 2,7)	5,1 (4,4; 6)	5 (4; 5,5)
Эритроциты	10 ¹² /л	5,3-9,1	Опытная (ХКК-С)	9 (8,9; 9,1)	8,1 (7,9; 8,3)*	9,4 (9,4; 9,5)
			Контрольная (МЧР)	9 (8,5; 9,2)	9,7 (9,2; 9,9)	9,2 (9; 9,3)
Гемоглобин	г/л	128-176	Опытная (ХКК-С)	120 (118,5; 121)*	106 (104; 107,5)*	128 (127,5; 128,5)
			Контрольная (МЧР)	127,1 (120,8; 128)	130,2 (127,6; 131,4)	129 (129; 130,8)
Гематокрит	%	39,3-52,2	Опытная (ХКК-С)	41,6 (40,8; 42,2)*	34,7 (34,2; 35,6)*	40,3 (39,9; 40,8)
			Контрольная (МЧР)	38,5 (35,9; 40,5)	39,9 (39,3; 40,4)	40,1 (38,6; 40,9)
Тромбоциты	10 ⁹ /л	430-1000	Опытная (ХКК-С)	995 (973,5; 1014,5)	877,5 (855,5; 918,5)*	898,5 (884,5; 909)*
			Контрольная (МЧР)	998 (975; 1061)	1041 (1000; 1075)	1033 (990; 1081)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении гематологических показателей между опытной и контрольной группами.

В обеих группах уровень лейкоцитов и лимфоцитов находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи с показателем площади ран.

При гистологическом исследовании было отмечено, что к 5-м суткам у всех животных опытной группы кратер раны был полностью заполнен грануляционной тканью, имеющей признаки незрелости: отсутствие

выраженной послойной организации, относительно большую толщину поверхностного слоя грануляций, отек глубоких слоев грануляционной ткани (рис. 29 А). Фактически поверхностный слой, представляющий собой фибриновый выпот и имbibированный лейкоцитами, составлял от 0,25 до 0,5 (в некоторых местах) и даже более, толщины слоя грануляционной ткани. Регенерирующий эпидермис покрывал стенки края раневого кратера. Краевой эпителиальный вал у большей части животных был расщеплен и деформирован. Волокнистый каркас грануляций состоял из незрелых коллагеновых волокон, пространственная ориентация которых соответствовала организации слоя горизонтальных фибробластов (рис. 29 Б). Таким образом, происходило становление процессов, соответствующих фазе экссудации. В контрольной серии на 5-е сутки наблюдения отмечались признаки экссудативной фазы воспаления. Воспалительный инфильтрат был выражен с тенденцией к абсцедированию, состоял преимущественно из полиморфно-ядерных лейкоцитов, распространялся в глубину тканей, расслаивая при этом сохранные участки дермы. Последние были резко отечны, с расширенными лимфатическими и кровеносными капиллярами.

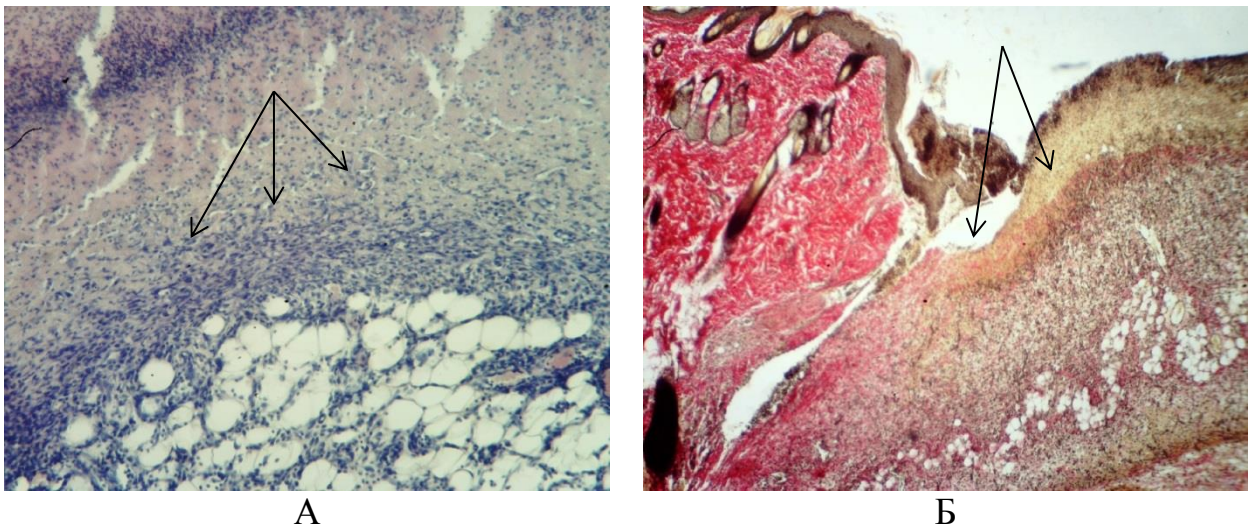
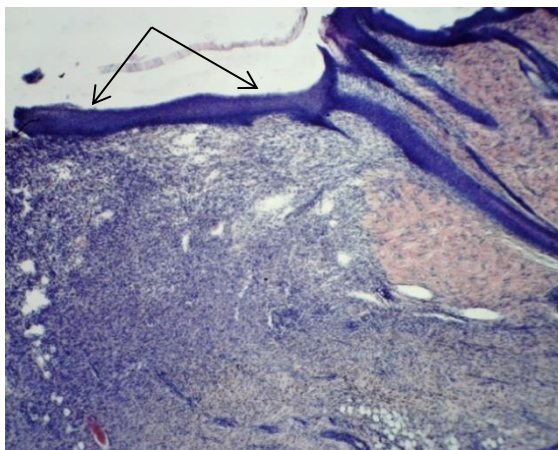


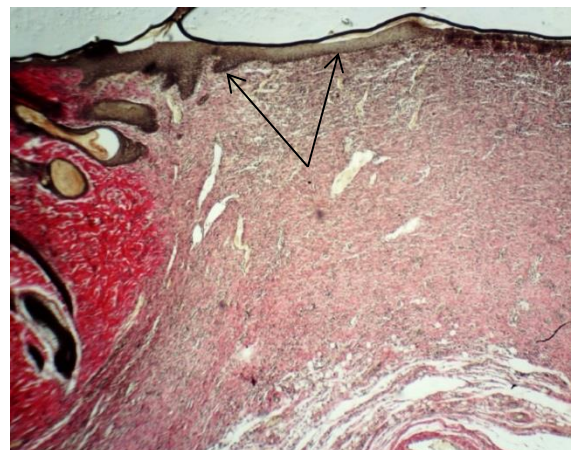
Рис. 29. Микрофотографии срезов ран опытной группы на 5-е сутки после начала лечения. А – Центр раны. Стрелка указывает на отек глубоких слоев грануляционной ткани. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$; Б – Край раны. Стрелка указывает на краевой эпителиальный вал. Окраска по Ван-Гизон. Ув. $\times 40$

На 10-е сутки эксперимента у животных опытной группы весь объем раневого кратера полностью заполнялся волокнистой соединительной тканью (рис. 30 А, Б). При окраске гематоксилин-эозином этот объем волокнистой ткани был интенсивно базофилен, а при окраске по Ван-Гизон отчетливо отмечалось, что это тонкие молодые, слабо оксифильные незрелые коллагеновые волокна. В целом грануляционная ткань была организована. Отчетливо дифференцировались слои горизонтальных фибробластов, вертикальных сосудов и поверхностный слой. Практически у всех животных в толще слоя горизонтальных фибробластов, над и среди расширенных плазматических капилляров удалось различить скопления активных макрофагов. У всех животных отмечен феномен краевой эпителизации, но различной степени выраженности. Эпидермис формировал почки роста, из которых восстанавливаются производные эпидермиса (рис. 30 Б). Пик фазы экссудации был пройден, и типичная для нее морфологическая картина сохранялась только в поверхностных слоях грануляций в центре раны.

В контрольной серии продолжалось заполнение раневого дефекта грануляционной тканью, которая местами была покрыта фибриновыми наложениями. Инфильтрат распространялся на всю глубину грануляций. Отмечались признаки краевой эпителизации.



А



Б

Рис. 30. Микрофотографии срезов ран опытной группы на 10-е сутки после начала лечения. Край раны. Стрелки указывают на наличие краевой эпителизации. А – окраска гематоксилин-эозином; Б – окраска по Ван-Гизон. Ув. х40.

К 15-м суткам эксперимента раневой дефект в опытной группе был полностью выполнен волокнистой соединительной тканью (рис. 31 А, Б). При окраске по Ван-Гизон отчетливо было видно, что степень зрелости коллагеновых волокон практически равномерна как по толщине, так и направлению от края к центру. У большинства животных была полностью завершена эпителизация поверхности эпидермисом и сформированы закладки для восстановления волосяных фолликулов. Имел место разгар пролиферативной фазы воспаления. Однако у 2 животных в центре грануляций отмечены остатки раневого покрытия, в этой зоне обнаруживались расширенные кровеносные и плазматические капилляры (рис. 31 Б). В препаратах контрольной серии на 15-е сутки продолжался процесс эпителизации раневого дефекта, однако сохранялась умеренная инфильтрация подлежащих тканей. Полной эпителизации ран отмечено не было.

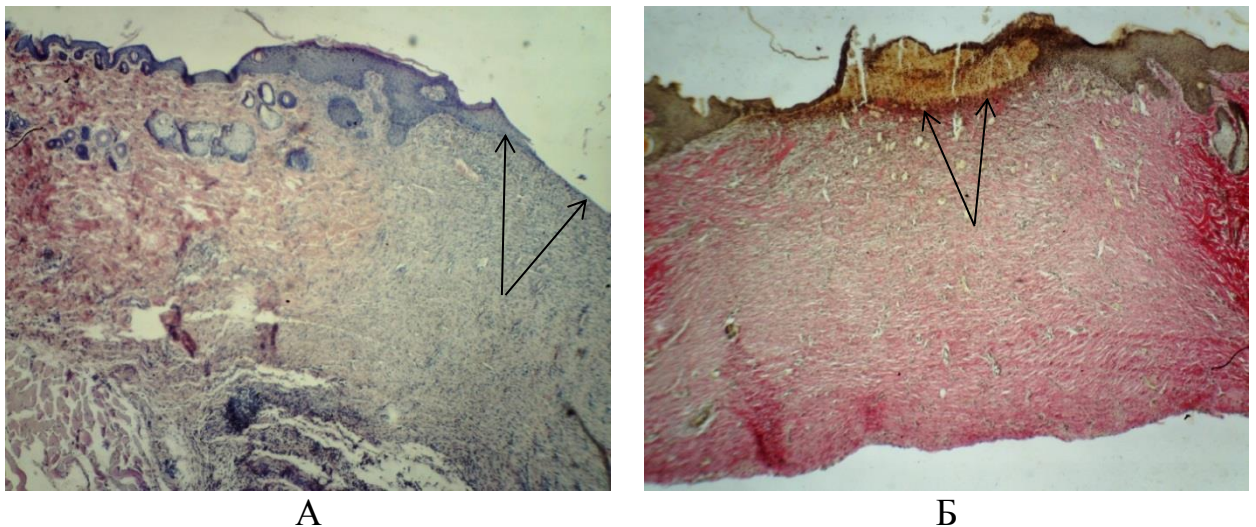


Рис. 31. Микрофотографии срезов ран опытной группы на 15-е сутки после начала лечения. А – Край раны. Стрелка указывает на покрытую эпителием поверхность раны. Окраска гематоксилин-эозином; Б – Центр раны. Стрелка указывает на очаговый инфильтрат под остатками раневого покрытия. Окраска по Ван-Гизон. Ув. x40.

Данные описательной морфологии были подтверждены и при морфометрическим исследованием гистологических срезов ран (табл. 46), где было выявлено, что в опытной группе в клеточном составе на 5-е сутки превалировали макрофаги (33 (32; 39) условных единиц) и гранулоциты (32

(29; 37) условных единиц), при этом их содержание уменьшалось к 15-м суткам, в то же время наблюдался прирост лимфоцитов (20 (22; 23) условных единиц) и клеток фибробластического ряда (60 (60; 60) условных единиц). В контрольной серии, напротив, на 5-е и 10-е сутки процентное содержание гранулоцитов превосходило все остальные клеточные элементы (53 (49; 55) и 47 (43,8; 49,8) условных единиц соответственно) различия были статистически значимы ($p=0,0007$). К 15-м суткам происходило увеличение количества клеток фибробластического ряда на фоне снижения гранулоцитов (различия между опытной и контрольной группами были статистически значимы, $p=0,0007$).

Таблица 46

Динамика клеточного состава инфильтрата ран и клеточного индекса (условные единицы) в процессе лечения с применением ХКК-С и без лечения (МЧР), Me(25;75), n=6 в каждом исследовании

Показатели	Группа	Сроки лечения, сутки		
		5-е	10-е	15-е
Клетки фибробластического ряда	Опытная (ХКК-С)	17 (16; 20)*	31 (29; 32)	60 (60; 60)*
	Контрольная (МЧР)	8,5 (7,3; 9,8)	30,5 (28,5; 35,3)	45 (39; 48)
Макрофаги	Опытная (ХКК-С)	33 (32; 39)	30 (29; 31)*	15 (15; 17)*
	Контрольная (МЧР)	32 (30; 33,5)	10,5 (8,3; 13,8)	8 (6; 9)
Лимфоциты	Опытная (ХКК-С)	15 (14; 17)*	25 (23; 25)*	22 (20; 23)*
	Контрольная (МЧР)	8 (5; 10)	10 (9,3; 11,5)	11 (9; 13)
Гранулоциты	Опытная (ХКК-С)	32 (29; 37)*	16 (15; 16)*	3 (2; 4)*
	Контрольная (МЧР)	53 (49; 55)	47 (43,8; 49,8)	35 (28; 37)
Клеточный индекс	Опытная (ХКК-С)	1,04 (0,96; 1,17)*	1,5 (1,5; 1,56)*	3 (3; 3,55)*
	Контрольная (МЧР)	0,71 (0,59; 0,77)	0,75 (0,67; 0,79)	1,23 (0,94; 1,44)

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении показателей между опытной и контрольной группами.

Уровень макрофагов и гранулоцитов находился в отрицательной (обратной) корреляционной взаимосвязи с процентом уменьшения площади

ран (опытная группа $r=-0,558$ и $r=-0,517$ соответственно; контрольная группа $r=-0,810$ и $r=-0,767$), а уровень клеток фибробластического ряда – в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи с процентом уменьшения площади ран (опытная группа $r=0,664$, контрольная группа $r=0,852$).

Клеточный индекс в опытной группе на 5-е сутки был близок к 1, уверенный переход в сторону увеличения наблюдался на 10-е сутки эксперимента, а в контрольной группе - лишь к 15-м суткам, что указывало на поздний переход в пролиферативную фазу, различия между группами были статистически значимы на всех сроках наблюдения, $p=0,0007$.

При измерении концентрации гидроксипролина была выявлена следующая закономерность: с 5-х по 15-е сутки происходило увеличение его концентрации в опытной группе с 9,7 (9,1; 11,1) до 16,2 (15,9; 16,7) мкг/мг, а в контрольной - с 9 (8,7; 9,7) до 10,2 (9,5; 10,9) мкг/мг. На 10-е и 15-е сутки различия между группами были статистически значимы ($p<0,05$), что указывало на более активный синтез коллагена в опытной группе нежели в контрольной. 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 ($r=0,718$).

Применение факторного анализа показало, что на 5-е сутки показатели были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,533), и они объясняли 80,54% общей дисперсии исходных признаков (табл. 47).

Таблица 47

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
5-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	5,21	43,41	43,41
2	1,91	15,91	59,33
3	1,53	12,77	72,10
4	1,01	8,44	80,54

Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – гранулоциты (-0,958), лимфоциты (0,837), клетки фибробластического ряда (0,819), мочевины (0,791), макрофаги (0,668); 2) второй фактор - СЗ (0,854), площадь ран (-0,847), уровень гидроксипролина (0,705); 3) третий фактор – локальная температура (0,936), креатинин (0,612); 4) четвертый фактор – АСТ (0,882), АЛТ (0,614).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 48) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 48

Результат ранжирования нормированных переменных,
5-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-С	МЧР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	50	0
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	20	30
3	отлично	20	30
	хорошо	40	10
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	20	30
4	отлично	30	20
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	40	10

На 10-е сутки показатели также были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,574), и они объясняли 82,30% общей дисперсии исходных признаков (табл. 49).

Таблица 49

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
10-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	4,84	44,00	44,00
2	1,67	15,18	59,18
3	1,44	13,13	72,31
4	1,10	9,99	82,30

Разделение признаков по факторам на 10-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – гранулоциты (-0,948), уровень гидроксипролина (0,906), лимфоциты (0,899), площадь ран (-0,871), АСТ (0,758), локальная температура (-0,682); 2) второй фактор - креатинин (0,784), СЗ (-0,769); 3) третий фактор – АЛТ (0,786), мочевины (-0,783); 4) четвертый фактор – клетки фибробластического ряда (0,894).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 50) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 50

Результат ранжирования нормированных переменных,
10-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-С	МЧР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	20	30
	хорошо	40	10
	удовлетворительно	30	20
	неудовлетворительно	10	40
3	отлично	30	20
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	20	30
4	отлично	20	30
	хорошо	40	10
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	30	20

На 15-е сутки показатели были сгруппированы всего в два фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,766), и они объясняли 78,62% общей дисперсии исходных признаков (табл. 51).

Таблица 51
Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
15-е сутки

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	7,15	59,55	59,55
2	2,29	19,07	78,62

Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – гранулоциты (-0,969), уровень гидроксипролина (0,957), площадь ран (-0,940), лимфоциты (0,920), макрофаги (0,919), клетки фибробластического ряда (0,871), локальная температура (-0,735); 2) второй фактор - АЛТ (0,888), креатинин (-0,854), СЗ (0,702), мочевины (-0,631), АСТ (0,625).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 52) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 52
Результат ранжирования нормированных переменных,
15-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-С	МЧР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	40	10
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	30	20

На основании проведенного факторного анализа можно заключить, что на протяжении всего срока наблюдения первый фактор имел собственное значение, значительно превосходящее значения остальных факторов, что делает его наиболее весомым, при этом в результате ранжирования нормированных переменных на всех сроках наблюдения было отмечено, что показатели группы ХКК-С всегда попадали в группу с отличным и хорошим результатом (50/50).

Таким образом, применение раневого покрытия ХКК-С приводило к сокращению площади ран к 15-м суткам на 96%, что в 1,3 раза больше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Скорость заживления в опытной группе была в 1,7 раза выше по сравнению с контрольной группой на сроке 1-5-е сутки ($p < 0,05$). Уровень клеток фибробластического ряда в опытной группе на 15-е сутки был в 1,3 раза выше, а клеточный индекс - в среднем в 2 раза выше на протяжении всего срока наблюдения, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень гидроксипролина в опытной группе на 15-е сутки составил 16,2 мкг/мг, что было в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Применение хитозан-коллагенового комплекса с включением коллоидного серебра обеспечивало ускоренный темп заживления ран в опытной группе по сравнению с контрольной.

3.5.2. Оценка течения раневого процесса при лечении инфицированной раны хитозан-коллагеновым комплексом с диоксидином и лидокаином

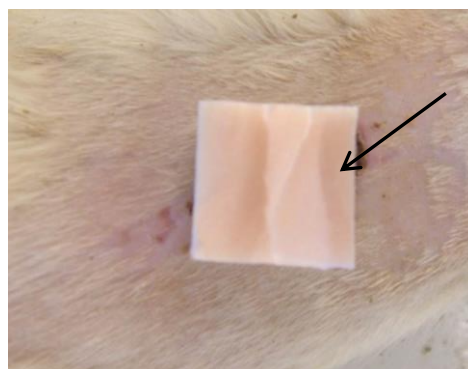
На модели инфицированной раны в эксперименте *in vivo* было изучено течение раневого процесса при использовании раневого покрытия ХКК-ЛД в сравнении с нелеченой раной (модель инфицированной раны (МИР)).

Лечение начинали на 4-е сутки после моделирования путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой. В контрольной группе лечение не проводилось.

На первые сутки начала лечения отмечался перифокальный отек вокруг раневого дефекта, незначительное отделяемое из ран от бесцветного прозрачного до светло-желтого мутного (рис. 32).



А



Б

Рис. 32. А – Вид раны на момент начала эксперимента (4-е сутки после моделирования, площадь раны 250 мм²). Б- нанесение раневого покрытия ХКК-ЛД (указано стрелкой) на рану.

На 5-е сутки лечения в обеих группах визуально отека нет, раны покрыты струпом (рис. 33), под струпом в опытной группе незрелые грануляции, в контрольной группе под струпом отмечалось незначительное серозное отделяемое.

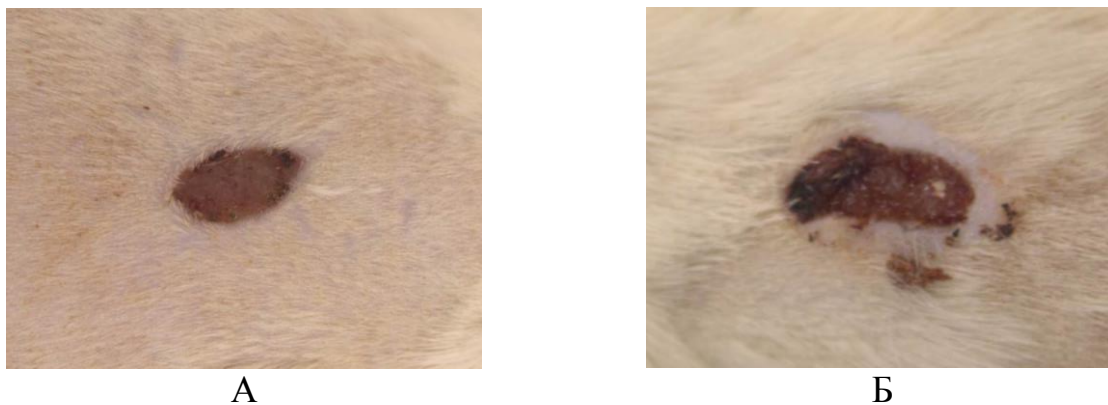


Рис. 33. Вид раны на пятые сутки лечения. А – группа ХКК-ЛД (площадь раны 80 мм²).
Б – контрольная группа (площадь раны 184 мм²).

На 10-е сутки лечения в опытной группе раны значительно уменьшились в размерах, отек отсутствовал, поверхность ран эпителизирована, по периферии наблюдался процесс рубцевания. В контрольной группе раневая поверхность визуально чистая, покрыта струпом, под струпом грануляции, отделяемого нет, признаков перифокального воспаления нет.

На 15-е сутки наблюдения раневой дефект у животных опытной группы полностью эпителизирован, размеры раны около 3 мм², вокруг дефекта рубцовая ткань, волосяной покров отсутствовал. В контрольной группе происходила эпителизация раны, раневой дефект закрыт не полностью (рис. 34).

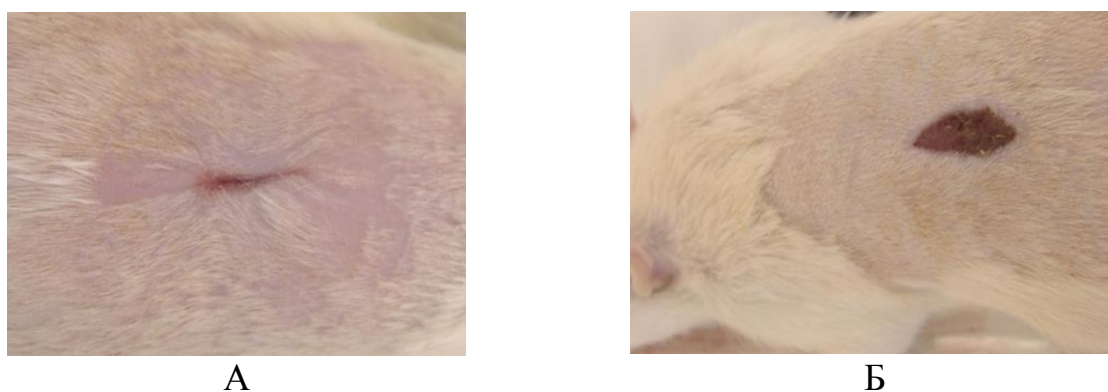


Рис. 34. Пятнадцатые сутки с момента начала лечения. А – опытная группа (площадь раны 3 мм²). Б - контрольная группа (площадь раны 70 мм²).

При измерении температуры в области раны было выявлено, что в опытной группе локальная температура на первые сутки составляла 36,9 (36,6; 37,1) °С, на 5-е и 10-е сутки снижалась ниже 36 °С (на данных отрезках

времени различия с контрольной группой были статистически значимы, $p=0,000001$), на 15-е сутки наблюдения температура возвращалась к исходным значениям $36,8$ ($35,7; 37,4$) °С. Различия между группами на первые и 15-е сутки наблюдения не имели статистической значимости.

При оценке результатов планиметрии ран было выявлено, что в опытной группе площадь ран к 10-м суткам уменьшилась с 250 ($250; 252$) до 19 ($12; 22$) мм^2 (различия статистически значимы), а к 15-м суткам процент уменьшения площади ран составил $98,8$ ($98,8; 99,2$)%. При этом максимальная скорость заживления была отмечена на отрезке 1-5-е сутки и составила $16,9$ ($16,5; 17,8$) %/сутки, что статистически достоверно отличалось от результатов, полученных на 5-10-е сутки ($5,2$ ($4,3; 5,8$) %/сутки) и 10-15-е сутки ($1,2$ ($0,7; 1,4$) %/сутки). В то же время, в контрольной группе площадь ран к 15-м суткам сократилась до 68 ($61,5; 75$) мм^2 , что соответствовало $71,4$ ($67,2; 74,4$)%, а максимальная скорость заживления отмечалась на 1-5-е сутки ($5,2$ ($5,1; 5,9$) %/сутки). Между опытной и контрольной группами различия по всем планиметрическим показателям были статистически значимы, начиная с 5-х суток наблюдения.

В опытной группе показатель площади ран находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи со скоростью заживления ($r=0,695$) (рис. 35), в контрольной группе данная связь не наблюдалась.

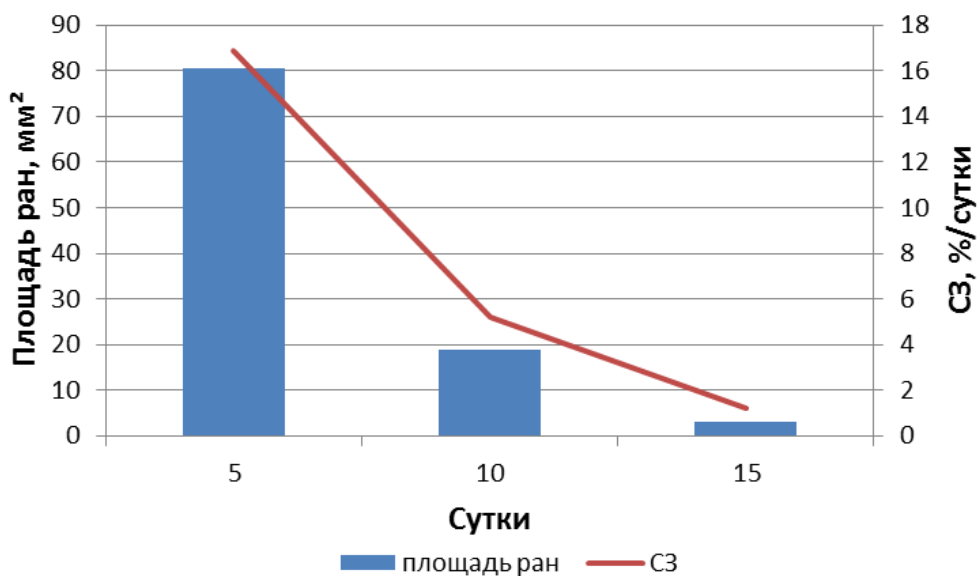


Рис. 35. Взаимосвязь показателя площади ран и скорости заживления (СЗ) в опытной группе.

При анализе результатов общего анализа крови (рис. 36) было выявлено, что показатели «белой» крови реагировали на развивающийся инфекционный процесс следующим образом, на первые и 5-е сутки в опытной группе отмечался лейкоцитоз с увеличением количества лимфоцитов, а так же гранулоцитопения с тенденцией к нормализации показателей к 10-м суткам (различия статистически достоверны). В контрольной группе лейкоцитоз сохранялся до 10-х суток, а на 15-е сутки отмечались статистически значимые отличия от опытной группы. Уровень лимфоцитов хоть и находился в пределах нормы на 10-е и 15-е сутки, но был в 2 раза выше, чем в опытной группе (различия статистически достоверны).

Мы наблюдали также в обеих группах подъем уровня эритроцитов до верхней границы референтных значений и даже несколько выше (на первые и 10-е сутки), при этом уровень гемоглобина был ниже нормы на первые и 5-е сутки (в контрольной группе только на 5-е сутки), а показатели гематокрита колебались в пределах нижней границы референтных значений. Уровень тромбоцитов незначительно превосходил референтные значения, статистически значимых отличий между группами не было. Данные изменения можно трактовать как ответная реакция на воспалительный процесс и стресс в связи с моделированием раны и экспериментом в целом.

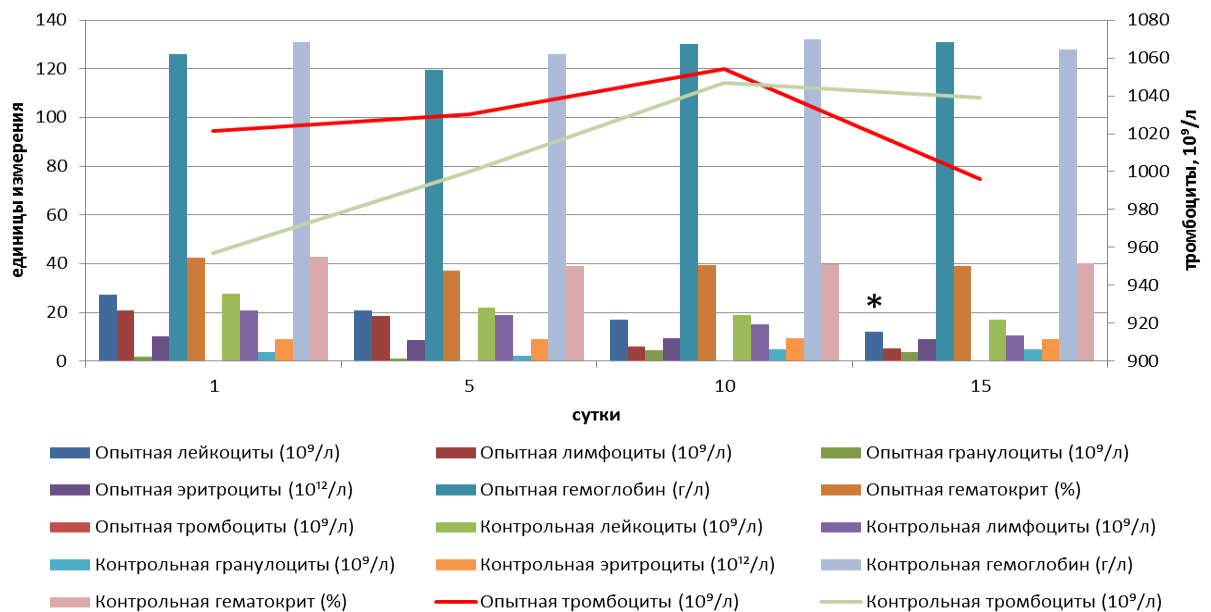


Рис. 36. Динамика гематологических показателей в процессе лечения с применением ХКК-ЛД (опытная) и без лечения (контрольная).

* $p < 0,05$ при сравнении гематологических показателей между опытной и контрольной группами.

Корреляционный анализ показал наличие в опытной группе положительной (прямой) взаимосвязи между показателем площади ран и уровнем лейкоцитов и лимфоцитов ($r=0,946$ и $r=0,861$ соответственно), и обратной взаимосвязи между показателем площади ран и уровнем гранулоцитов ($r=-0,628$). Аналогичная зависимость наблюдалась и в отношении СЗ ран с лейкоцитами, лимфоцитами и гранулоцитами ($r=0,880$, $r=0,764$ и $r=-0,611$ соответственно).

В результате моделирования инфицированной раны обсемененность раневой поверхности на первые сутки составила $34,4 (34,1; 42,1) \times 10^6$ и $35,1 (34,4; 41,1) \times 10^6$ КОЕ/г в опытной и контрольной группах соответственно. Со временем происходило снижение степени обсемененности и к 15-м суткам в опытной группе она составила $17,4 (14,3; 19,2) \times 10^3$ КОЕ/г, а в контрольной $2,3 (1,9; 2,9) \times 10^6$ КОЕ/г, различия между группами статистически достоверны ($p=0,002$).

В обеих группах уровень обсемененности ран находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи с площадью ран, уровнем лейкоцитов и лимфоцитов и в отрицательной (обратной) взаимосвязи с уровнем гранулоцитов (рис. 37).

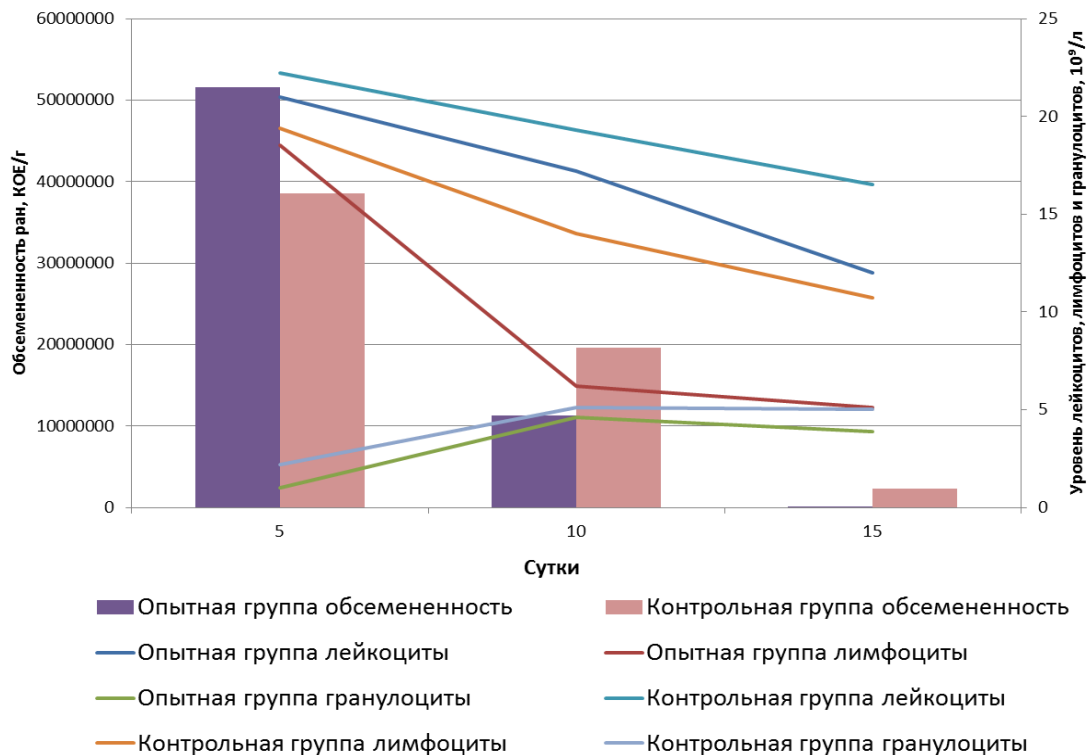


Рис. 37. Корреляционная взаимосвязь уровня обсемененности ран с уровнем лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов.

При гистологическом описании микропрепаратов ран было отмечено, что на первые сутки у всех животных в обеих группах поверхность раны покрыта массивным фибринозным струпом, инфильтрированным лейкоцитами (преимущественно нейтрофильными гранулоцитами) с выраженной послойной организацией инфильтрата в струпе (рис. 38 А, Б). Кратер раны выражен, боковые стенки кратера у половины животных покрыты эпидермисом, врастающим под струп. Примерно в половине случаев краевой эпителиальный вал деформирован и на стенки раневого кратера не спускается. Основная часть экспериментальной раны представляет собой грануляционную ткань, в глубине которой отмечается расширение капилляров микроциркуляторного русла (МЦР). Они заполнены плазмой и не содержат в просвете форменных элементов.

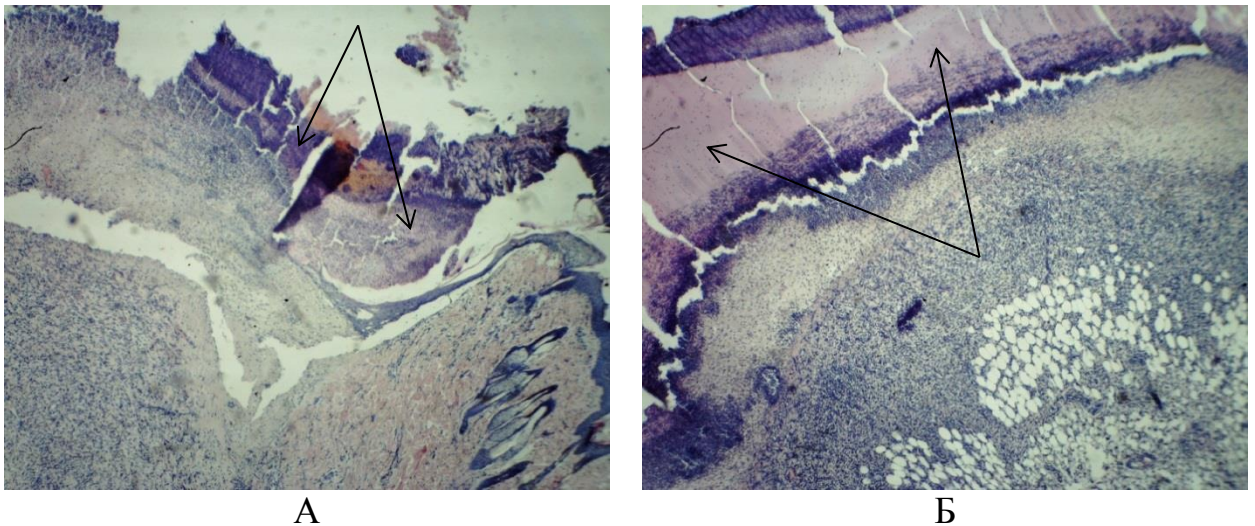


Рис. 38. Первые сутки наблюдения. А – Край раны. Б – Центр раны. Стрелки указывают на фибринозный струп, инфильтрированный лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.х40.

Над расширенными капиллярами МЦР находится слой пролиферирующих фибробластов, который инфильтрирован клетками-нерезидентами (рис. 39 А, Б). В пользу этого свидетельствуют небольшие размеры и мелкие темные ядра фибробластов.

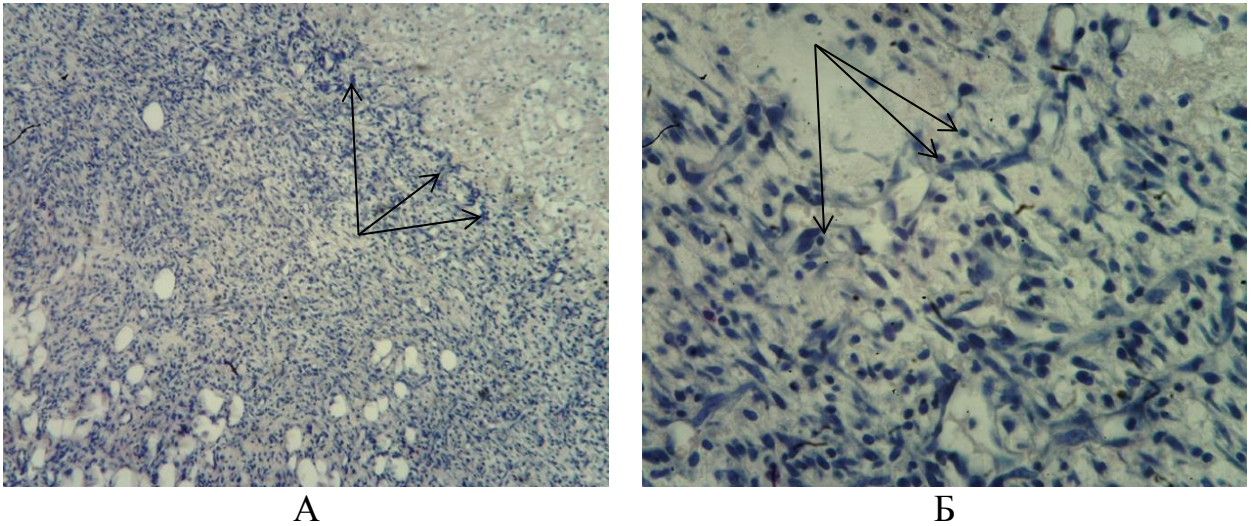


Рис. 39. Первые сутки наблюдения. Стрелки указывают на пролиферирующие фибробласты. Окраска гематоксилин-эозином. А. - Ув. x100; Б. - Ув. x400.

В сосудах фасциального сплетения отмечается венозное полнокровие. Подавляющее большинство лейкоцитов сосредоточено у эндотелиальной выстилки, т.е. образуют так называемый «краевой пул» лейкоцитов («готовятся» выйти из сосудистого русла) (рис. 40).

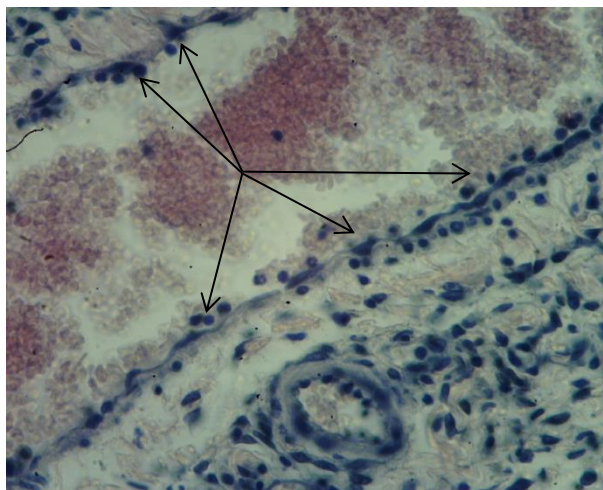


Рис. 40. Первые сутки наблюдения. Стрелки указывают на «краевой пул» лейкоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x400.

В поверхностном отделе грануляций (под струпом) можно различить выраженный слой вертикальных сосудистых петель, в котором удается различить расширенные капилляры и/или собирательные вены (судя по строению их стенки и диаметру), заполненные форменными элементами (рис. 41).

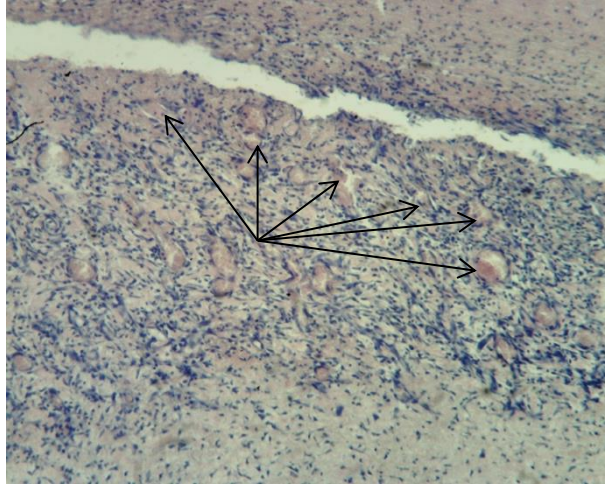


Рис. 41. Первые сутки наблюдения. Стрелки указывают на расширенные капилляры в поверхностном слое грануляций. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.

На препаратах, окрашенных по Ван-Гизон (рис. 42), можно различить пучки коллагеновых волокон, образующих сетчатый слой дермы и сильно разрыхленные вследствие отека коллагеновые волокна в глубоких отделах раны. В поверхностных слоях грануляций коллагеновых волокон нет.

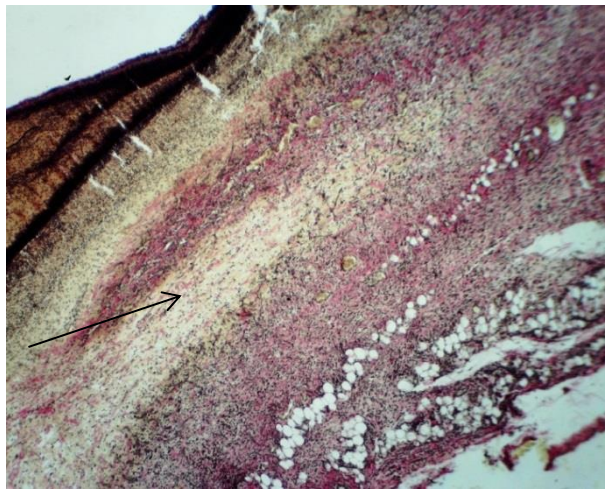


Рис. 42. Первые сутки наблюдения. Центр раны. Стрелка указывает на разрыхленные коллагеновые волокна. Окраска по Ван-Гизон. Ув. x40

На 5-е сутки наблюдения в опытной группе объем раны полностью был заполнен зрелой грануляционной тканью, имеющей послойную пространственную организацию. На препаратах (рис. 43) отчетливо видны ветви сосудов фасциального сплетения, отходящие вертикально вверх к поверхности грануляций и пронизывающие хорошо сформированный слой горизонтальных фибробластов.

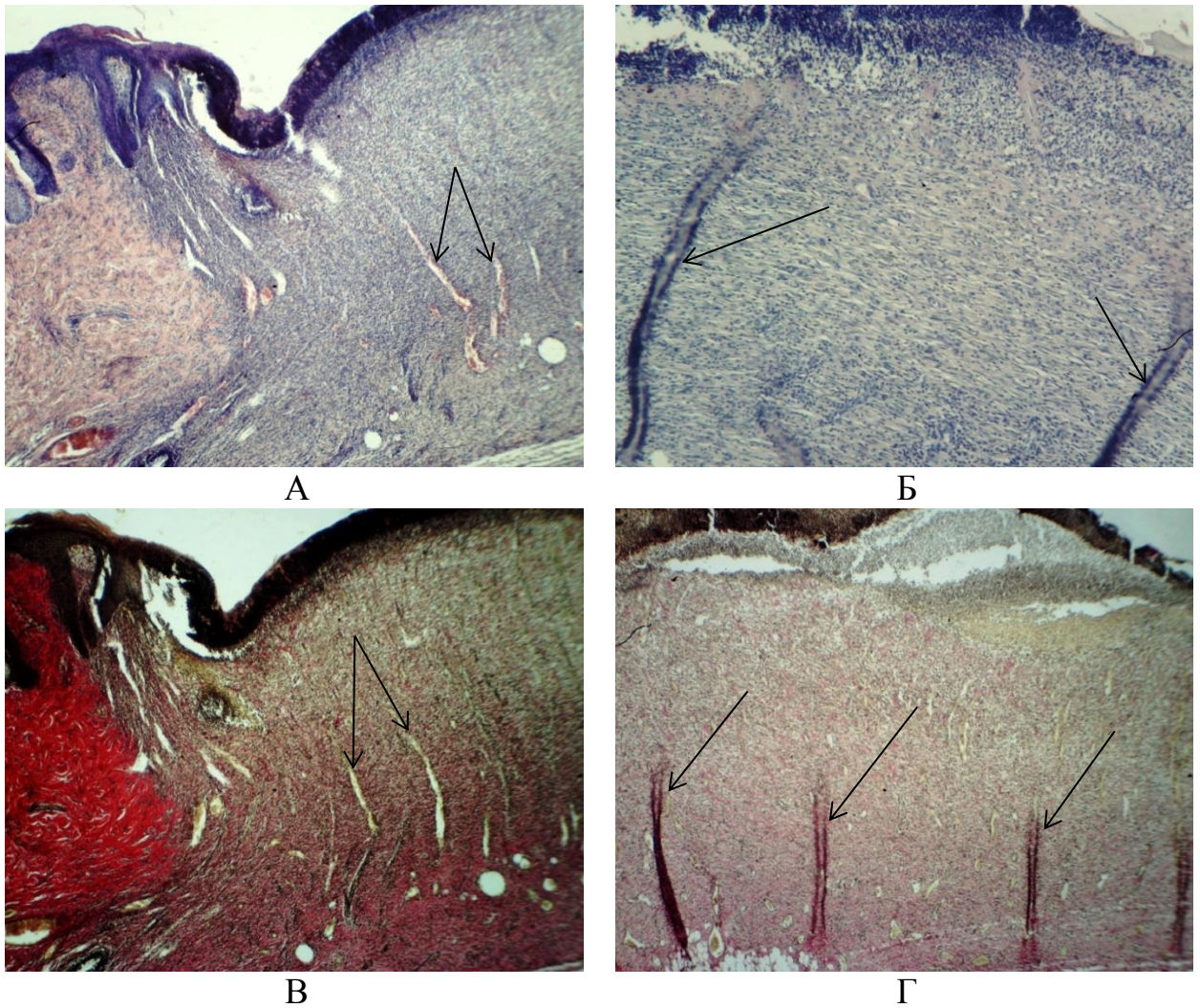


Рис. 43. Пятые сутки наблюдения, опытная группа. Стрелки указывают на вертикально расположенные ветви сосудов фасциального сплетения. А, Б - окраска гематоксилин-эозином. В, Г - окраска по Ван-Гизон. А, В - Край раны, ув. x40; Б, Г – Центр раны, ув. x100.

По мере приближения к поверхностному слою грануляций и ветвления калибр сосудов уменьшается, в результате чего в поверхностном слое формируется хорошо выраженное сплетение сосудов МЦР. Паравазальное пространство вокруг сосудов МЦР инфильтрировано лейкоцитами и гистиоцитами, образующими иногда плотные фокальные инфильтраты.

Большую часть клеток в основном слое грануляций составляют пролиферирующие фибробласты или же фибробласты, имеющие крупное светлое ядро с крупным ядрышком. Последнее позволяет предположить их участие в синтезе белка (коллагена и белков аморфного матрикса). Наиболее поверхностный слой грануляций имеет иной состав инфильтрата. Здесь

преобладают нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты. По мере приближения к струпу, плотность инфильтрата нарастает, а сдвиг в составе клеток инфильтрата еще более смещается в сторону нейтрофилов.

Основным источником клеток-нерезидентов инфильтрата являются сосуды слоя вертикальных петель и поверхностного слоя грануляций, но нельзя исключить и миграцию клеток-макрофагов из более глубоких слоев (фасциального сосудистого сплетения), где в венулах разного калибра повсеместно отмечается феномен краевого стояния лейкоцитов (рис. 44).

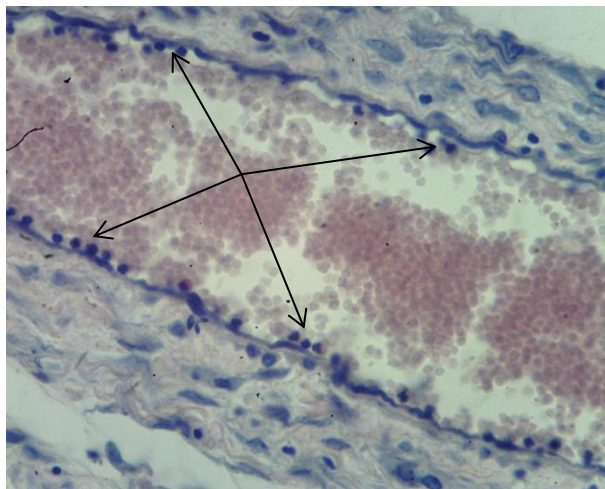


Рис. 44. Пятые сутки наблюдения опытная группа. Стрелка указывает на лейкоциты, расположенные вдоль стенок венулы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400.

На краях раневого кратера отчетливо различим так называемый «краевой эпителиальный вал», служащий источником камбиальных элементов для восстановления эпидермиса и, распространяясь к центру раны, он инициирует формирование базальной мембраны над наиболее зрелыми участками грануляционной ткани, что способствует ее дальнейшей реорганизации.

На данном сроке наблюдения в опытной группе имеются морфологические признаки завершения фазы экссудации (обратно пропорциональное удельное содержание клеток-нерезидентов и клеток-резидентов в глубоких и поверхностных слоях грануляций), четкая пространственная организация грануляционной ткани; начало созревания коллагеновых волокон из глубины грануляций наружу. В то время как в

контрольной группе отмечалось продолжение экссудативной фазы воспаления без признаков краевой эпителизации.

На 10-е сутки эксперимента у животных опытной группы раневой дефект полностью выполнен грануляционной тканью, в которой выделяются слои горизонтальных фибробластов, вертикальных сосудов и поверхностный слой (рис. 45 А, Б). На всей толщине грануляций при окраске гематоксилин-эозином межклеточное вещество базофильно. Степень его базофилии возрастает изнутри наружу и от края раны к центру. Наиболее она выражена у нескольких животных, у которых эпителизация поверхности не завершена. При окраске по Ван-Гизон отчетливо видно, что степень зрелости коллагеновых волокон также снижается изнутри к поверхности грануляций и от краев раны к центру (рис. 45 Б).

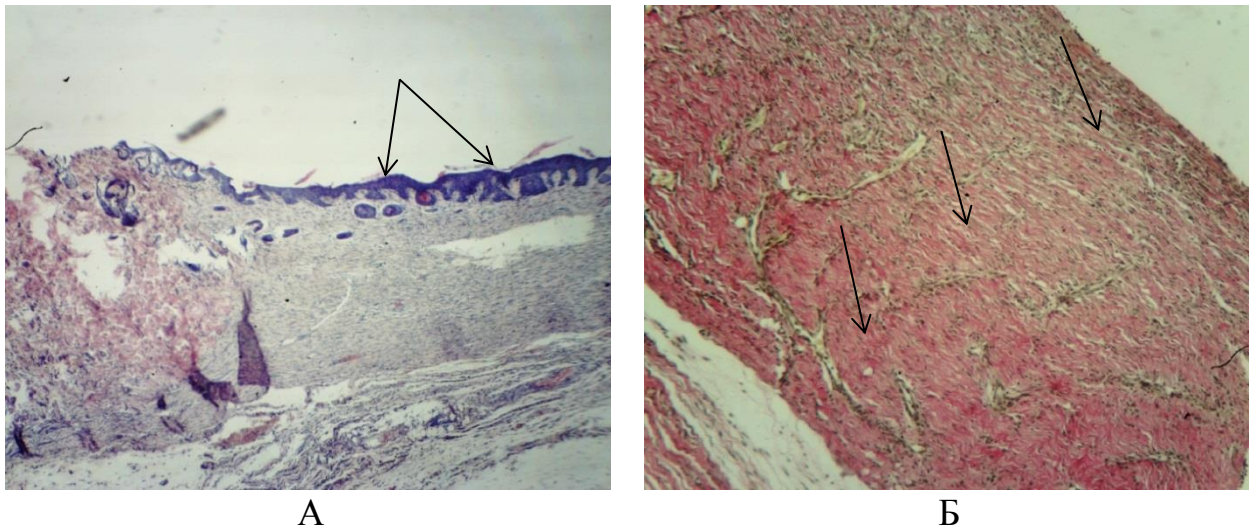


Рис. 45. Десятые сутки наблюдения, опытная группа. А - Край раны. Поверхность раны покрыта эпидермисом (указано стрелкой). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x40; Б – Центр раны. Стрелки указывают на коллагеновые волокна разной степени зрелости. Окраска по Ван-Гизон. Ув. x100.

У половины животных опытной группы грануляционная ткань на всей площади покрыта эпидермисом, лежащим на базальной мембране и формирующим почки роста, из которых восстанавливаются производные эпидермиса. Под эпидермисом видна сформированная рыхлая волокнистая ткань, образующая сосочковый слой кожи (рис. 46), в котором просматриваются умеренно расширенные капилляры МЦР.

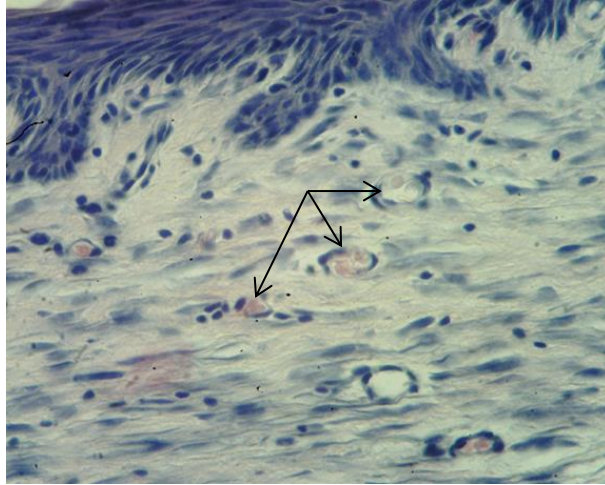


Рис. 46. Десятые сутки наблюдения, опытная группа. Стрелки указывают на умеренно расширенные капилляры МЦР. Окраска гематоксилин-эозином, Ув. х400.

В поверхностном слое грануляционной ткани, в местах, не покрытых эпидермисом, в инфильтрате преобладают клетки, имеющие круглые интенсивно базофильные ядра. Это пролиферирующие юные фибробласты, а также лимфоциты и плазмоциты. Последние определяются по наличию выраженной цитоплазмы, имеющей существенно больший объем (рис. 47).

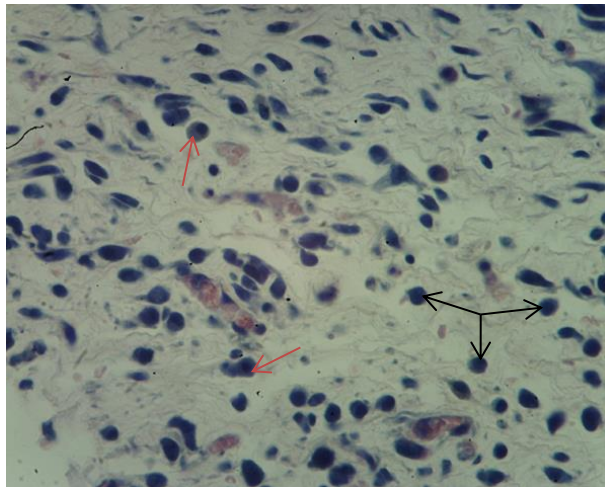


Рис. 47. Десятые сутки наблюдения, опытная группа. Черные стрелки указывают на лимфоциты, красные стрелки – на плазмоциты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400.

В слое горизонтальных фибробластов отмечается более высокая степень зрелости клеток фибробластического дифферона, более выраженная по сравнению со слоем вертикальных сосудов и, тем более, поверхностным слоем оксифилия цитоплазмы (рис. 48).

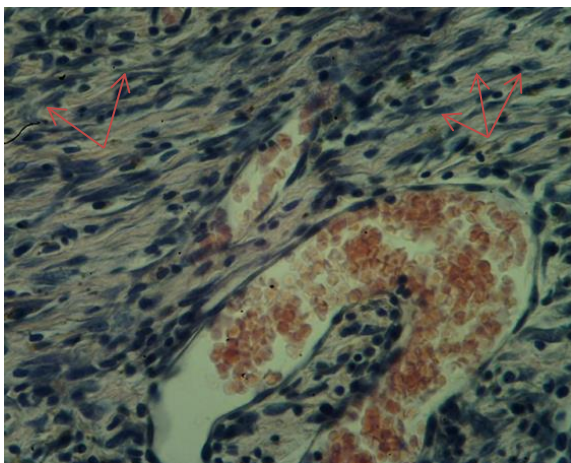
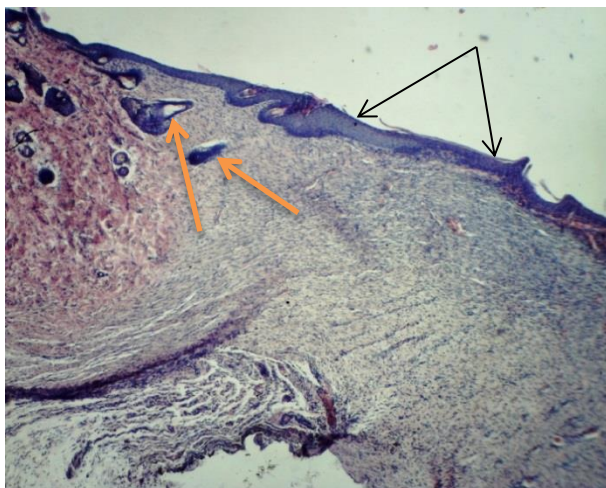


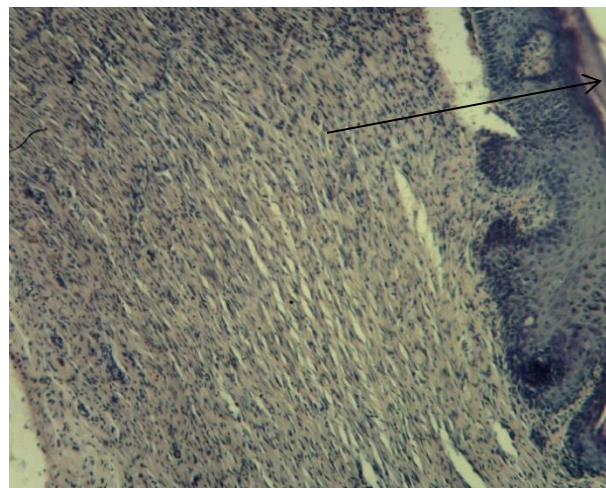
Рис. 48. Десятые сутки наблюдения, опытная группа. Стрелки указывают на зрелые фибробласты. Окраска гематоксилин-эозином, Ув. х400.

Таким образом, на данном сроке в опытной группе происходило завершение фазы экссудации и разгар фазы пролиферации с постепенной заменой грануляционной ткани волокнистой соединительной тканью с градиентно созревающими коллагеновыми волокнами. В контрольной группе лишь начиналась краевая эпителизация, отмечалось начало перехода фазы экссудации в фазу пролиферации.

Пятнадцатые сутки наблюдения характеризовались полным заполнением раневого дефекта волокнистой соединительной тканью (рис. 49 А-Г). При окраске по Ван-Гизон отчетливо было видно, что степень зрелости коллагеновых волокон равномерна как по толщине, так и направлению от края к центру (рис. 49 Г). У всех животных полностью завершена эпителизация поверхности эпидермисом и сформированы закладки для восстановления волосяных фолликулов (рис. 49 А, Б, Г).



А



Б

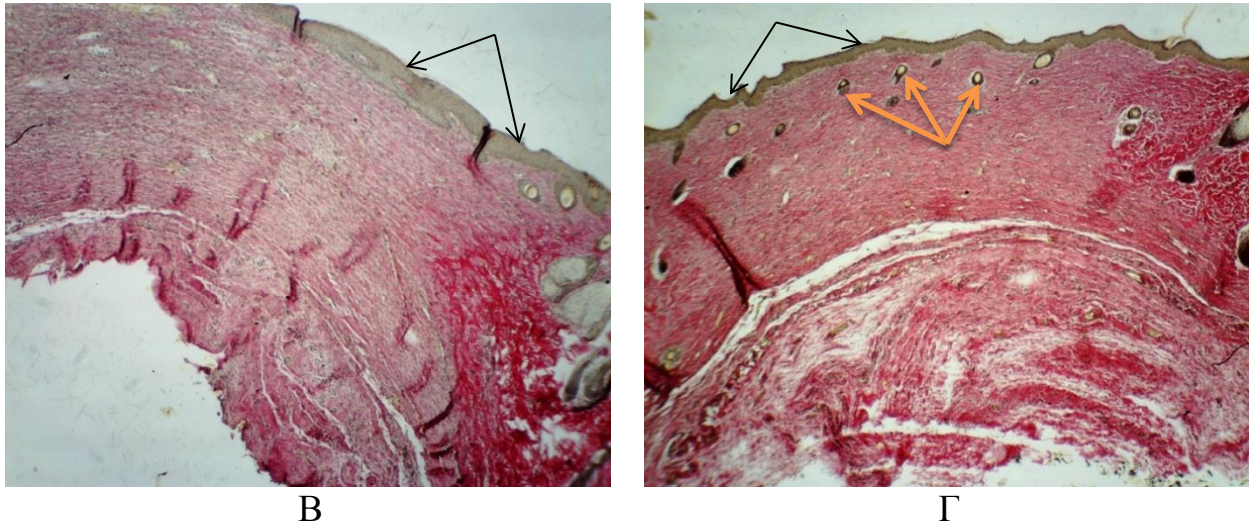


Рис. 49. Пятнадцатые сутки наблюдения, опытная группа. Черные стрелки указывают на поверхность раны, покрытую эпидермисом. Оранжевые стрелки указывают на закладки для восстановления волосяных фолликулов. А, Б – окраска гематоксилин-эозином; В, Г – окраска по Ван-Гизон. А, В – Край раны. Ув. x40; Б, Г – Центр раны. Ув. x100.

Можно заключить, что фаза экссудации в опытной группе завершена полностью, и пик пролиферативной фазы также пройден. В контрольной группе тонкий слой эпителия покрывал грануляции по всей площади раны, производные эпидермиса отсутствовали, отмечался разгар фазы пролиферации.

Данные гистологического описания подтверждались и результатами морфометрического исследования микропрепаратов ран (рис. 50), которые показали, что к 5-м суткам в опытной группе среди клеточных элементов на первый план вышли клетки фибробластического ряда и макрофаги, а количество гранулоцитов резко снижалось с 50 (49; 53) до 12 (9; 12) условных единиц, различия с контрольной группой по количеству клеток фибробластического ряда и гранулоцитов статистически значимы. В контрольной группе на 5-е сутки превалировали гранулоциты (50 (47; 55) условных единиц), а количество клеток фибробластического ряда составляло 8,5 (7,1; 10,2) условных единиц. На 10-е и 15-е сутки в опытной группе количество клеток фибробластического ряда превосходило суммарно все остальные клеточные элементы и составляло 60 (58; 60) и 78 (75; 81) условных единиц соответственно. В контрольной серии, вплоть до 15-х суток

количество гранулоцитов сохранялось на достаточно высоком уровне (31 (28,5; 33) условных единиц), на данном сроке происходило увеличение количества лимфоцитов относительно макрофагов (15 (12; 16) и 7 (6; 8) условных единиц соответственно), а содержание клеток фибробластического ряда составляло 47 (41; 48,5) условных единиц, показатели имели достоверные отличия от опытной группы.

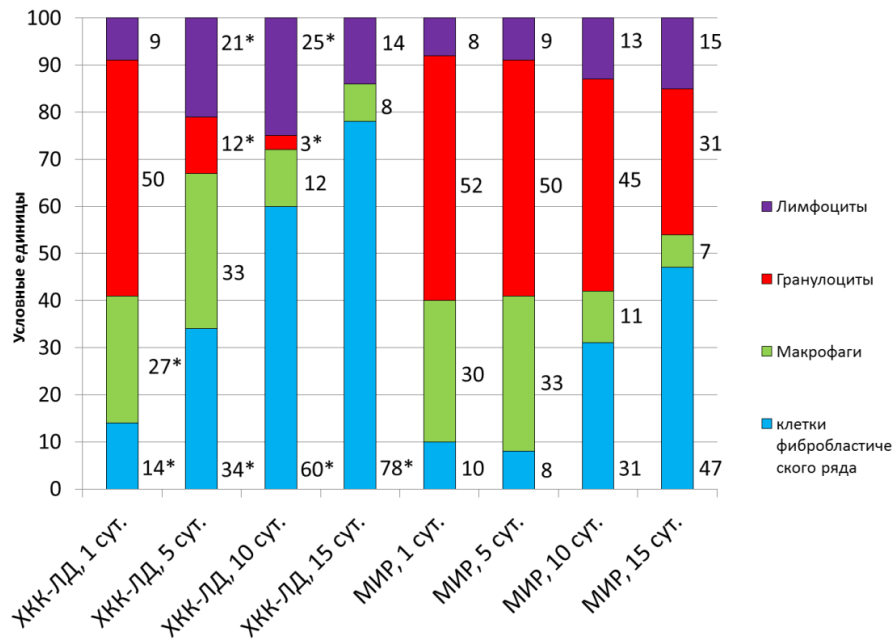


Рис. 50. Динамика клеточного состава инфильтрата ран (условные единицы) в процессе лечения с применением ХКК-ЛД (опытная) и МИР (контрольная).

* $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами.

Клеточный индекс в опытной группе на 5-е сутки был более 1, а именно 2,23 (2,03; 2,23), а в контрольной группе лишь к 15-м суткам наблюдения КИ превысил 1 и составил 1,31 (0,97; 1,54), что указывало на поздний переход в пролиферативную фазу, различия между группами были статистически значимы на 5-15-х сутках наблюдения ($p < 0,05$).

При измерении концентрации гидроксипролина была выявлена следующая закономерность: с первых по 15-е сутки происходило увеличение его концентрации в опытной группе с 8,5 (7,8; 9,8) до 18,9 (18,6; 19,7) мкг/мг, а в контрольной - с 8,3 (7,6; 9,7) до 11,3 (9,1; 12,7) мкг/мг. На 5-е, 10-е и 15-е сутки различия между группами были статистически значимы ($p = 0,00001$,

$p=0,008$ и $p=0,016$ соответственно), что указывало на более активный синтез коллагена в опытной группе, чем в контрольной. В опытной группе данный показатель 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 контрольной группе данная закономерность отсутствовала.

Применение факторного анализа показало, что на 5-е сутки показатели были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,626), и они объясняли 77,10% общей дисперсии исходных признаков (табл. 53).

Таблица 53

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
5-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	7,10	54,62	54,62
2	1,67	12,87	67,49
3	1,25	9,61	77,10

Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – гранулоциты (-0,967), площадь ран (-0,964), СЗ (0,956), уровень гидроксипролина (0,937), клетки фибробластического ряда (0,930), лимфоциты (0,920), АЛТ (0,723); 2) второй фактор - мочевины (0,778), локальная температура (0,680), креатинин (0,648); 3) третий фактор – АСТ (-0,845), микробная обсемененность ран (0,812).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 54) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 54

Результат ранжирования нормированных переменных,
5-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-ЛД	МИР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	20	30
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	40	10
	неудовлетворительно	10	40
3	отлично	30	20
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	50	0
	неудовлетворительно	0	50

На 10-е сутки показатели также были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,647), и они объясняли 76,30% общей дисперсии исходных признаков (табл. 55).

Таблица 55

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
10-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	5,98	49,80	49,80
2	1,84	15,32	65,12
3	1,34	11,18	76,30

Разделение признаков по факторам на 10-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – гранулоциты (0,966), клетки фибробластического ряда (-0,962), уровень гидроксипролина (-0,961), площадь ран (0,960), лимфоциты (-0,938), микробная обсемененность ран (0,732); 2) второй фактор - мочевины (0,855), СЗ (0,739); 3) третий фактор – АЛТ (0,801), АСТ (0,788).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 56) с присвоением каждому рангу

качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 56

Результат ранжирования нормированных переменных,
10-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-ЛД	МИР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	30	20
	хорошо	40	10
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	10	40
3	отлично	30	20
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	30	20
	неудовлетворительно	20	30

На 15-е сутки показатели были сгруппированы в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,532), и они объясняли 77,16% общей дисперсии исходных признаков (табл. 57).

Таблица 57

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
15-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	5,89	45,32	45,32
2	1,62	12,48	57,80
3	1,36	10,42	68,23
4	1,16	8,94	77,16

Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – уровень гидроксипролина (-0,983), микробная обсемененность ран (0,980), гранулоциты (0,974), клетки фибробластического ряда (-0,960), площадь ран (0,950), СЗ (0,914); 2) второй фактор - креатинин (0,757), локальная температура (-0,756); 3) третий фактор – макрофаги (0,779), АЛТ (0,765); 4) четвертый фактор - мочевины (0,841).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 58) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 58

Результат ранжирования нормированных переменных,
15-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-ЛД	МИР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	40	10
	хорошо	10	40
	удовлетворительно	30	20
	неудовлетворительно	20	30
3	отлично	20	30
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	30	20
4	отлично	40	10
	хорошо	10	40
	удовлетворительно	30	20
	неудовлетворительно	20	30

Факторный анализ показал, что на протяжении всего срока наблюдения наиболее весомым был первый фактор, который в 3-4 раза превосходил значения остальных факторов, при этом в результате ранжирования нормированных переменных на всех сроках наблюдения было отмечено, что показатели группы ХКК-ЛД всегда попадали в группу с отличным и хорошим результатом (50/50) по первому фактору.

Таким образом, планиметрические показатели в группе ХКК-ЛД достоверно превосходили значения контрольной группы, различия по площади ран и проценту уменьшения площади ран достоверно различались, начиная с 3-х суток эксперимента, в опытной группе на 15-е сутки процент уменьшения площади ран составлял 98,8%, а в контрольной – 71,4% ($p < 0,05$), скорость заживления в опытной группе на 1-5-е сутки была в 3 раза выше,

чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В опытной группе статистически достоверно раньше происходило снижение уровня лейкоцитов и лимфоцитов крови до референтных значений. К 15-м суткам обсемененность ран в опытной группе была в 132 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Прирост клеток фибробластического ряда и убыль гранулоцитов в опытной группе происходили достоверно быстрее в опытной группе, различия были статистически значимы, начиная с 5-х суток наблюдения, а клеточный индекс в опытной группе был в среднем в 3 раза выше на протяжении всего срока наблюдения, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень гидроксипролина в опытной группе на 15-е сутки составил 18,9 мкг/мг, что было в 1,67 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Применение хитозан-коллагенового комплекса с включением диоксидина и лидокаина при местном воздействии на инфицированную рану ускоряло процесс заживления в сравнении с контрольной группой и обеспечивало противомикробное действие.

3.5.3. Оценка течения раневого процесса при лечении гнойно-некротической раны хитозан-коллагеновым комплексом с серебром и химотрипсином

На модели гнойно-некротической раны в эксперименте *in vivo* было изучено течение раневого процесса при использовании раневого покрытия ХКК-СХ в сравнении с нелеченой раной (модель гнойно-некротической раны (МГНР)).

Лечение начинали на 4-е сутки после моделирования путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой. В контрольной группе лечение не проводилось.

На первые сутки начала лечения отмечался отек вокруг раневого дефекта, мутное отделяемое из ран в количестве 0,2-0,5 мл, в ране присутствовали участки некроза с тенденцией к распространению за пределы моделируемой раны (рис. 51).



Рис. 51. Первые сутки, начало лечения.

На пятые сутки наблюдения было отмечено, что некроз продолжал распространяться подкожно за пределы раневого дефекта, который к 10-м суткам прорывался на поверхность и сливался с основным раневым дефектом (рис. 52). При этом поверхность ран покрыта струпом, отделяемого нет.

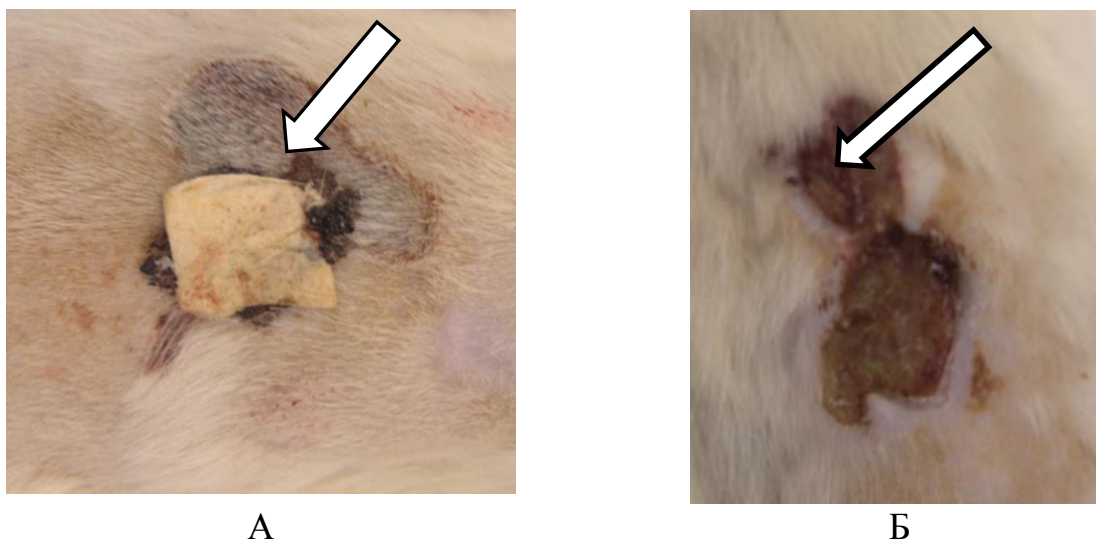


Рис. 52. А. Пятые сутки лечения, опытная группа, на ране фиксировано раневое покрытие ХКК-СХ, стрелка указывает на распространяющийся подкожно некроз.

Б. Десятые сутки лечения, опытная группа, стрелка указывает на зону прорвавшегося некроза, который сливается с основной раной.

На 15-е сутки лечения у всех животных отмечалось «наползание» эпителиального вала по краям раневого дефекта, остальная часть раны (центр) покрыта струпом (рис. 53).

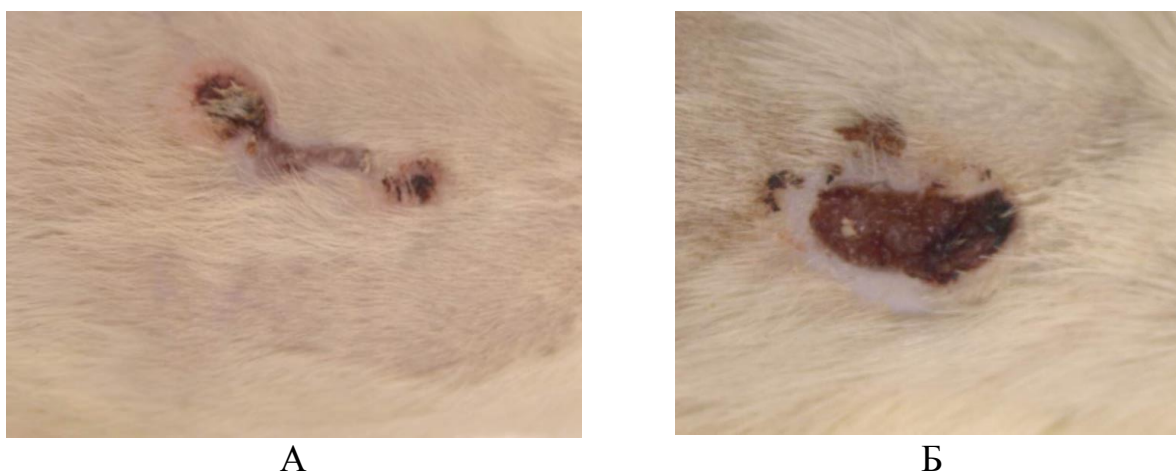


Рис. 53. Пятнадцатые сутки с начала лечения. А. Опытная группа, площадь раны 25 мм².
Б. Контрольная группа, площадь раны 67 мм².

На 21-е сутки лечения в опытной группе раневой дефект имел площадь около 3 мм², покрыт эпителием, по периферии происходил процесс моделирования рубца (рис. 54). В контрольной серии размер раны составлял около 46 мм², при этом раны так же были покрыты эпителием.

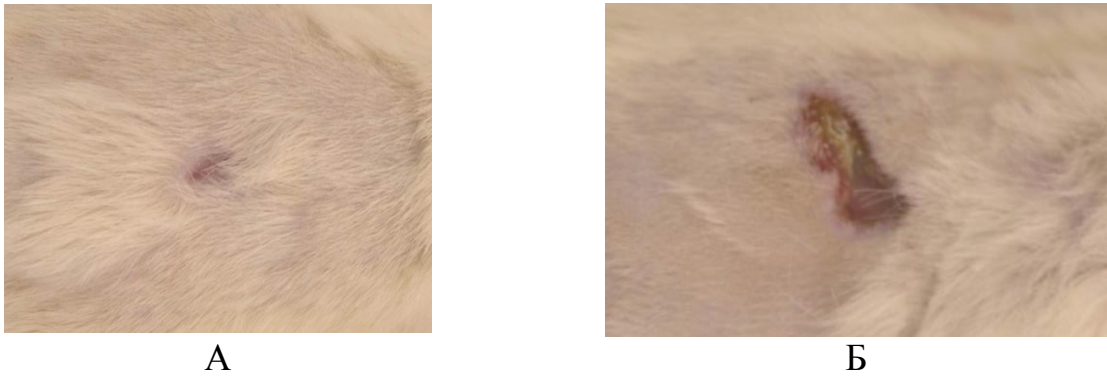


Рис. 54. Двадцать первые сутки с начала лечения. А. Опытная группа, площадь раны 3 мм². Б. Контрольная группа, площадь раны 46 мм².

При определении локальной температуры было выявлено, что в опытной группе температура на первые сутки составляла 37,1 (36,4; 37,5) °С, в последующем до 15-х суток происходило снижение температуры до 35,4 (35; 36,1) °С, в контрольной группе на первые сутки температура была 37,2 (36,8; 37,5) °С, а на 15-е сутки составляла 36,1 (35,9; 36,4) °С, что было достоверно выше, чем в опытной группе ($p=0,01$).

Данные планиметрического исследования представлены в таблицах 59 и 60. Было отмечено, что к 21-м суткам эксперимента площадь раны в опытной группе сократилась на 98,8 (98,4; 99,2)%. Максимальная скорость заживления в опытной группе приходилась на отрезках 5-10-е и 10-15-е сутки и составляла 7 (4,8; 8,2) и 8 (6,3; 10,2) %/сутки соответственно. В контрольной группе ПУП ран на 15-е сутки составлял 81,6 (68,7; 86,6)%, различия с опытной группой были статистически значимы на 10-21-е сутки наблюдения, $p=0,00001$. Максимальная СЗ ран в контрольной группе наблюдалась на сроке 10-15-е сутки и составляла 6,8 (4; 8,3), различия с опытной группой были статистически значимы, $p=0,035$.

Таблица 59

Динамика площади (мм²) и процент уменьшения площади (ПУП, %) ран в процессе лечения с применением ХКК-СХ и без лечения (МГНР), Ме (25;75)

Показатель	Исследуемая группа	1-е сутки (n=50)	5-е сутки (n=40)	10-е сутки (n=30)	15-е сутки (n=20)	21-е сутки (n=10)
Площадь ран	Опытная (ХКК-СХ)	251 (250; 253)	219 (200; 238)	132 (110; 150)*	26 (22; 30)*	3 (2; 4)*
	Контрольная (МГНР)	251 (250; 253)	229 (220,5; 231,5)	169,5 (162; 188)	76,5 (65; 113,5)	46 (34; 79)

ПУП	Опытная (ХКК-СХ)	-	13,8 (5,9; 20,3)	47,3 (40; 56,5)#	89,7 (88,1; 91,3)#	98,8 (98,4; 99,2)#
	Контрольная (МГНР)	-	9,3 (7,9; 12,1)	32,6 (25,4; 35,9)	69,6 (54,8; 74,2)	81,6 (68,7; 86,6)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении площади ран между опытной и контрольной группами;

- $p < 0,05$ при сравнении ПУП ран между опытной и контрольной группами.

Таблица 60

Динамика скорости заживления ран (%/сутки) в процессе лечения с применением ХКК-СХ и без лечения (МГНР), Ме (25;75)

Показатель	Исследуемая группа	1-5-е сутки (n=40)	5-10-е сутки (n=30)	10-15-е сутки (n=20)	15-21-е сутки (n=10)
Скорость заживления ран	Опытная (ХКК-СХ)	3,5 (1,6; 5)	7 (4,8; 8,2)*	8 (6,3; 10,2)*	1,4 (1,3; 1,9)
	Контрольная (МГНР)	2,6 (2,2; 3,3)	4,3 (3,3; 5,1)	6,8 (4; 8,3)	1,4 (0,1; 2,5)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении скорости заживления ран между опытной и контрольной группами.

В таблице 61 представлены данные гематологического исследования. Была отмечена следующая ответная реакция на протекающий гнойно-некротический процесс: в обеих группах на протяжении десяти суток у экспериментальных животных нарастал лейкоцитоз (на этих сроках отмечался пик уровня лимфоцитов), начиная с 15-х суток происходило его снижение с достижением референтных значений на 21-е сутки, различия между группами на 21-е сутки по уровню лейкоцитов и лимфоцитов были статистически значимы, $p=0,0002$. При этом с 5-х по 21-е сутки в опытной группе была зафиксирована гранулоцитопения, в контрольной группе уровень гранулоцитов был в пределах референтных значений.

Со стороны «красной» крови в обеих группах наблюдалась тенденция к эритроцитозу (более выражен в опытной группе) на фоне гемоглобинопатии, которая нивелировалась к 21-м суткам наблюдения. При этом отмечался подъем уровня гематокрита с нормализацией показателя на 15-е сутки в опытной группе, а в контрольной группе уровень гематокрита был ниже референтных значений на всех сроках наблюдения. Уровень тромбоцитов в

обеих группах был выше уровня референтных значений на 1-10-е сутки, однако на 15-е и 21-е сутки отмечалась нормализация данного показателя. Данные изменения можно трактовать как ответную реакцию на воспалительный процесс и стресс в связи с моделированием раны и проводимым экспериментом.

Таблица 61

Динамика гематологических показателей в процессе лечения с применением ХКК-СХ и без лечения (МГНР), Ме (25;75), n=8 в каждом исследовании

Показатель	Единицы измерения	Референтные значения	Исследуемая группа	Сутки				
				1-е	5-е	10-е	15-е	21-е
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,2-19,0	Опытная (ХКК-СХ)	19,4 (14,4; 24,9)	18,6 (15,9; 19,9)*	22,7 (21,8; 23,6)	21,8 (18,9; 26)	12,6 (12,3; 12,6)*
			Контрольная (МГНР)	20,9 (20,4; 21,4)	20,4 (19,9; 20,5)	22,1 (20,8; 22,4)	21,6 (21,1; 22,4)	18,2 (17,7; 20,1)
Лимфоциты	10 ⁹ /л	4,4-16,9	Опытная (ХКК-СХ)	12,9 (9,2; 14,2)	11,1 (10,2; 11,6)*	17,2 (13,9; 20,3)	15,7 (14,1; 17,2)	8,6 (8,2; 9,2)*
			Контрольная (МГНР)	12,9 (12,2; 13,1)	15,7 (14,2; 16,1)	17,6 (17,3; 18,7)	16,9 (16,3; 17,8)	12,4 (10,6; 13,5)
Гранулоциты	10 ⁹ /л	2,0-7,8	Опытная (ХКК-СХ)	4,5 (3,4; 5,4)*	1,4 (0,9; 1,7)*	1,3 (0,9; 1,5)*	1,8 (1,3; 2,2)*	0,8 (0,7; 0,9)*
			Контрольная (МГНР)	8 (7,6; 8,8)	4,7 (4,3; 6,2)	4,3 (2,4; 5,1)	5,3 (3,3; 5,9)	5,9 (5,3; 7,7)
Эритроциты	10 ¹² /л	5,3-9,1	Опытная (ХКК-СХ)	5,7 (3,9; 6,4)	9,4 (8,4; 9,9)*	8,2 (7,9; 8,3)	9,5 (9,4; 9,5)*	10,5 (10,2; 11)*
			Контрольная (МГНР)	5,8 (5,1; 6,3)	7,7 (7,2; 8,8)	8,8 (7,9; 9,2)	8,5 (7,8; 9)	9 (8,9; 9,4)
Гемоглобин	г/л	128-176	Опытная (ХКК-СХ)	70 (64; 78)	105,5 (100; 109)	100 (94,5; 104,5)	110 (108; 111,5)	124,5 (122,5; 125,5)*
			Контрольная (МГНР)	78 (75; 87)	105,5 (99,5; 111)	104 (98,5; 107,5)	107,5 (103,5; 110)	121 (114,5; 123,5)
Гематокрит	%	39,3-52,2	Опытная (ХКК-СХ)	22,3 (16,4; 26,8)	38 (35,2; 40,7)*	33,4 (32,8; 33,8)	39,9 (38,9; 40,7)*	43,1 (42,2; 43,5)*
			Контрольная	24,1	32,6	32,4	33,3	37,2

			ая (МГНР)	(23,6; 27)	(30,7; 34,2)	(30,4; 33,1)	(32,1; 33,8)	(35,4; 37,9)
Тромбоциты	10 ⁹ /л	430-1000	Опытная (ХКК-СХ)	1159 (1021,5; 1227)	1254,5 (1157; 1302,5)	1089,5 (903,5; 1176,5)	907 (825,5; 920,5)*	876 (791; 953)
			Контрольная (МГНР)	1094,5 (1051; 1144,5)	1196,5 (1185; 1214)	1032,5 (1005; 1050,5)	983 (940,5; 1011)	942,5 (885,5; 965)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении гематологических показателей между опытной и контрольной группами.

Обсемененность ран на первые сутки составила в опытной группе 32 (29; 34) $\times 10^6$ и в контрольной группе 32 (31; 33) $\times 10^6$ КОЕ/г, с течением времени происходило снижение показателя обсемененности ран в опытной группе на 21-е сутки до 49 (30; 57) $\times 10^4$ КОЕ/г, а в контрольной группе до 86 (75; 89) $\times 10^4$ (различия между группами статистически значимы, $p=0,004$), что указывает на наличие противомикробного эффекта исследуемого раневого покрытия ХКК-СХ. Показатель площади ран в обеих группах находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи со степенью обсемененности раневой поверхности (опытная группа $r=0,878$, контрольная группа $r=0,855$).

При гистологическом описании микропрепаратов ран было отмечено, что на первые сутки у всех животных в обеих группах наблюдалась следующая картина: поверхность раны покрыта фибриновым струпом, который инфильтрирован лейкоцитами (нейтрофильными гранулоцитами) с выраженной послойной организацией инфильтрата в струпе (рис. 55 А-Г), кратер раны выражен, боковые стенки кратера покрыты эпидермисом, подворачивающимся под край раны и постепенно истончающимся до 2-1 слоя (рис. 55 А, В). Объем раневого кратера заполнен резко отеочной грануляционной тканью, на всю толщину которой отмечается расширение плазматических капилляров (это капилляры МЦР без форменных элементов крови в их просвете).

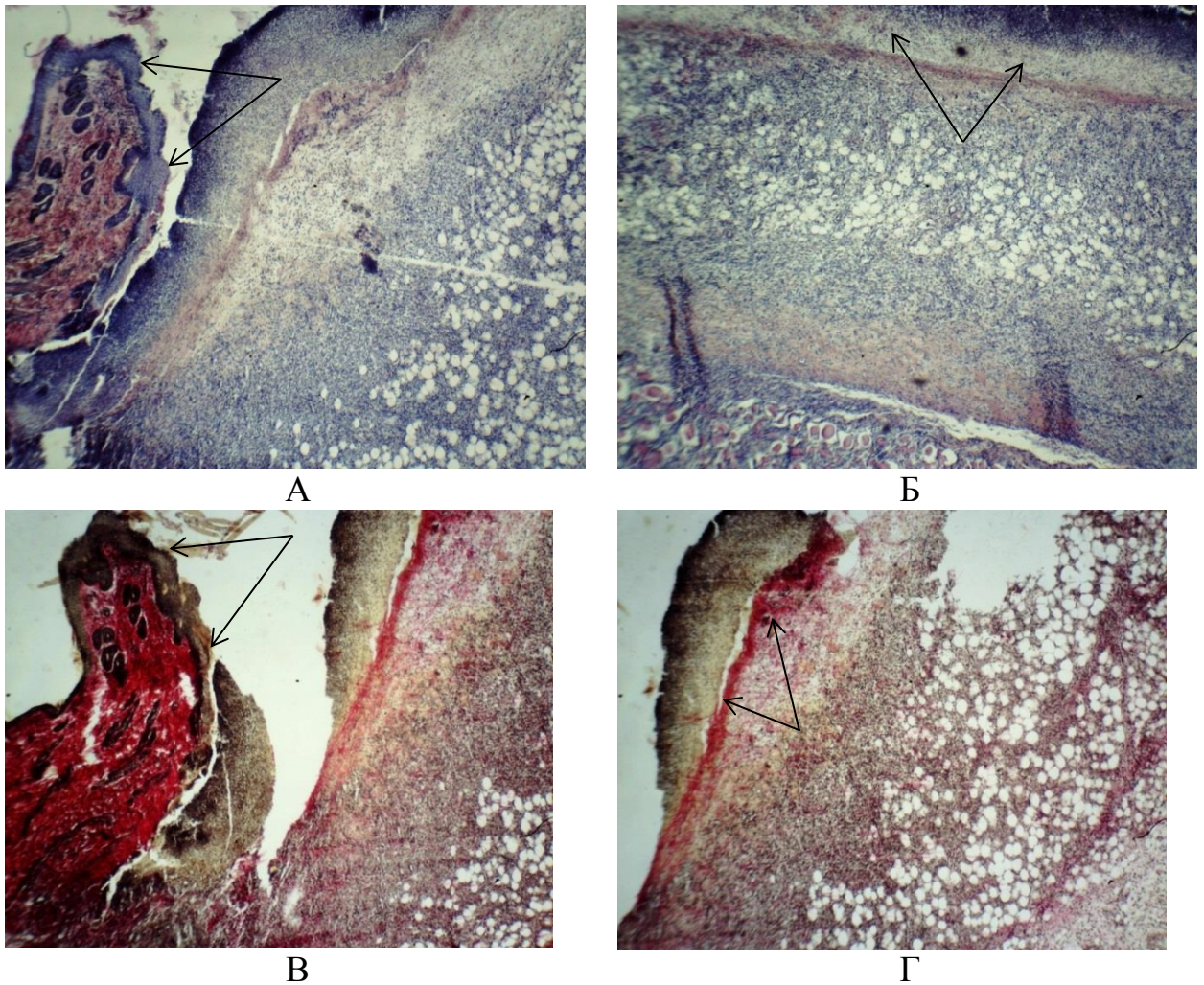


Рис. 55. Первые сутки эксперимента. А, В – Край раны. Стрелки указывают на эпидермис, подворачивающийся под край кратера раны. Б, Г – Центр раны. Стрелки указывают на отечную грануляционную ткань. А, Б – окраска гематоксилин-эозином; В, Г – окраска по Ван-Гизон. А, Б, В, Г - Ув. х40.

Слой вертикальных сосудистых петлей слабо выражен. Основной вид клеток здесь – лейкоциты (рис. 56). Поверх него лежит поверхностный слой грануляций, который представлял собой разрыхленные молодые коллагеновые волокна, находящиеся в фибриноидном экссудате, в котором отмечались нейтрофильные гранулоциты в относительно небольшом количестве. По мере приближения к струпу, плотность нейтрофильного инфильтрата резко возрастала. В сосудах фасциального сплетения также отмечалось венозное полнокровие с выраженным феноменом «краевого пула» лейкоцитов.

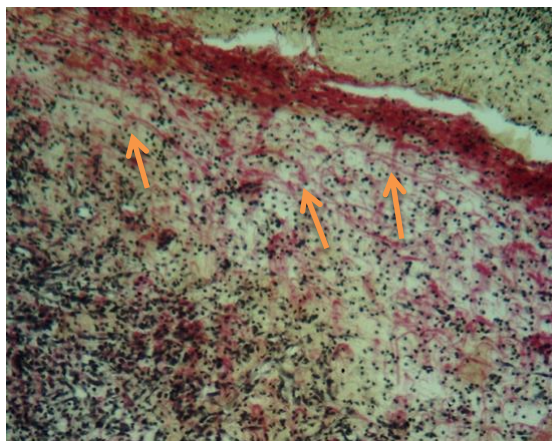


Рис. 56. Первые сутки эксперимента. Все слои инфильтрированы лейкоцитами. Стрелки указывают на разрыхленные молодые коллагеновые волокна. Окраска по Ван-Гизон. Ув. x100.

Таким образом, в исследуемых группах происходило нарастание выраженности признаков экссудативной фазы воспаления. Признаки начала пролиферации клеточных элементов соединительнотканной стромы грануляционной ткани не выражены. Грануляционная ткань незрелая, так как отсутствует или слабо выражена ее послойная организация.

На 5-е сутки у животных обеих групп отмечено распространение инфильтрата вдоль соединительнотканых прослоек далеко в стороны под сохранные участки дермы. Кратер раны также был заполнен грануляционной тканью с признаками незрелости: отсутствием выраженной послойной организации, выраженным отеком глубоких слоев грануляционной ткани (рис. 57).

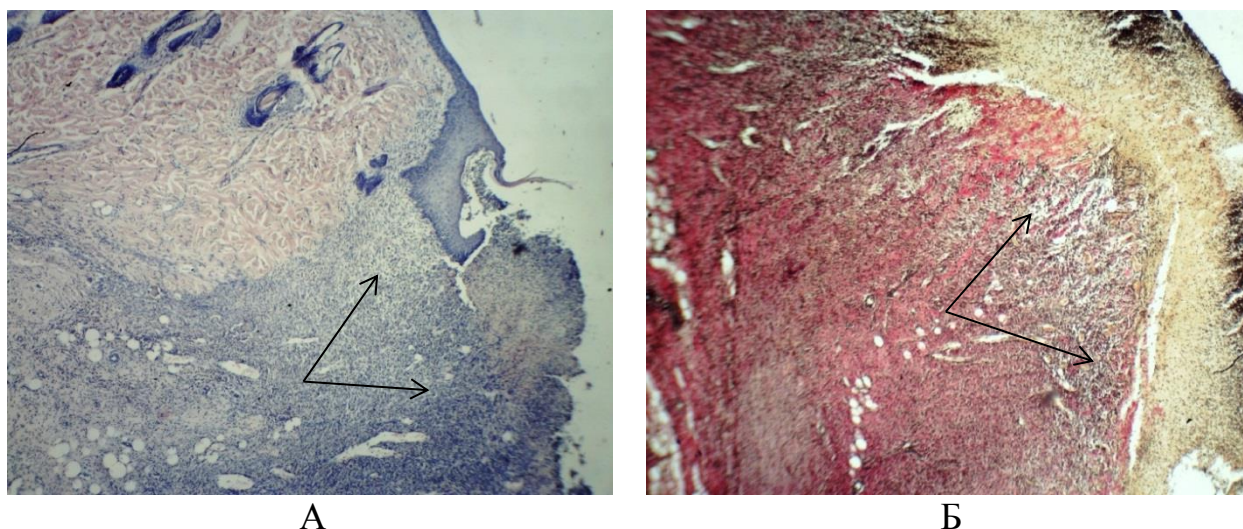


Рис. 57. Пятые сутки эксперимента. Стрелки указывают на зону отека в области глубоких слоев грануляционной ткани. А – Край раны. Окраска гематоксилин-эозином. Б – Центр раны. Окраска по Ван-Гизон. А, Б - Ув. x40.

В опытной группе глубокий слой грануляций представлял собой популяцию приблизительно параллельно ориентированных юных форм фибробластов, отличающихся от зрелых форм наличием мелкого базофильного ядра, что указывало на их высокий пролиферационный потенциал (рис. 58). Основной объем грануляций занят незрелыми коллагеновыми волокнами, пространственная ориентация которых соответствовала организации слоя горизонтальных фибробластов.

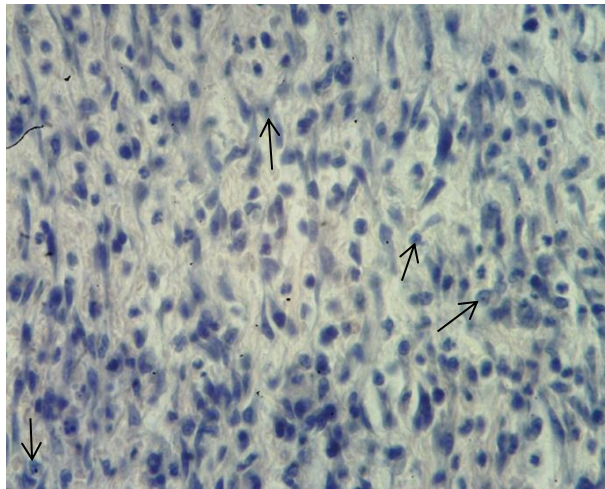


Рис. 58. Пятые сутки эксперимента, опытная группа. Стрелки указывают на юные формы фибробластов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x400.

На 10-е сутки наблюдения в обеих группах весь объем раневого кратера был заполнен волокнистой соединительной тканью (рис. 59 А-Г). При окраске гематоксилин-эозином этот объем волокнистой ткани интенсивно базофилен, а при окраске по Ван-Гизон у животных опытной группы даже обнаруживаются крупные очаги незрелого коллагена. Эти очаги не имеют четких границ, иногда сливаются друг с другом и расположены практически во всех слоях грануляционной ткани (рис. 59 Г). Во всех случаях регенерирующая волокнистая соединительная ткань заходила достаточно глубоко под края раневого кратера (рис. 59 А, В). В центральных отделах раневого кратера у всех животных дифференцируются слои горизонтальных фибробластов, вертикальных сосудов и поверхностный слой. По всей

толщине грануляций в центре раневого кратера видны расширенные плазматические капилляры и венулы (рис. 59 Б).

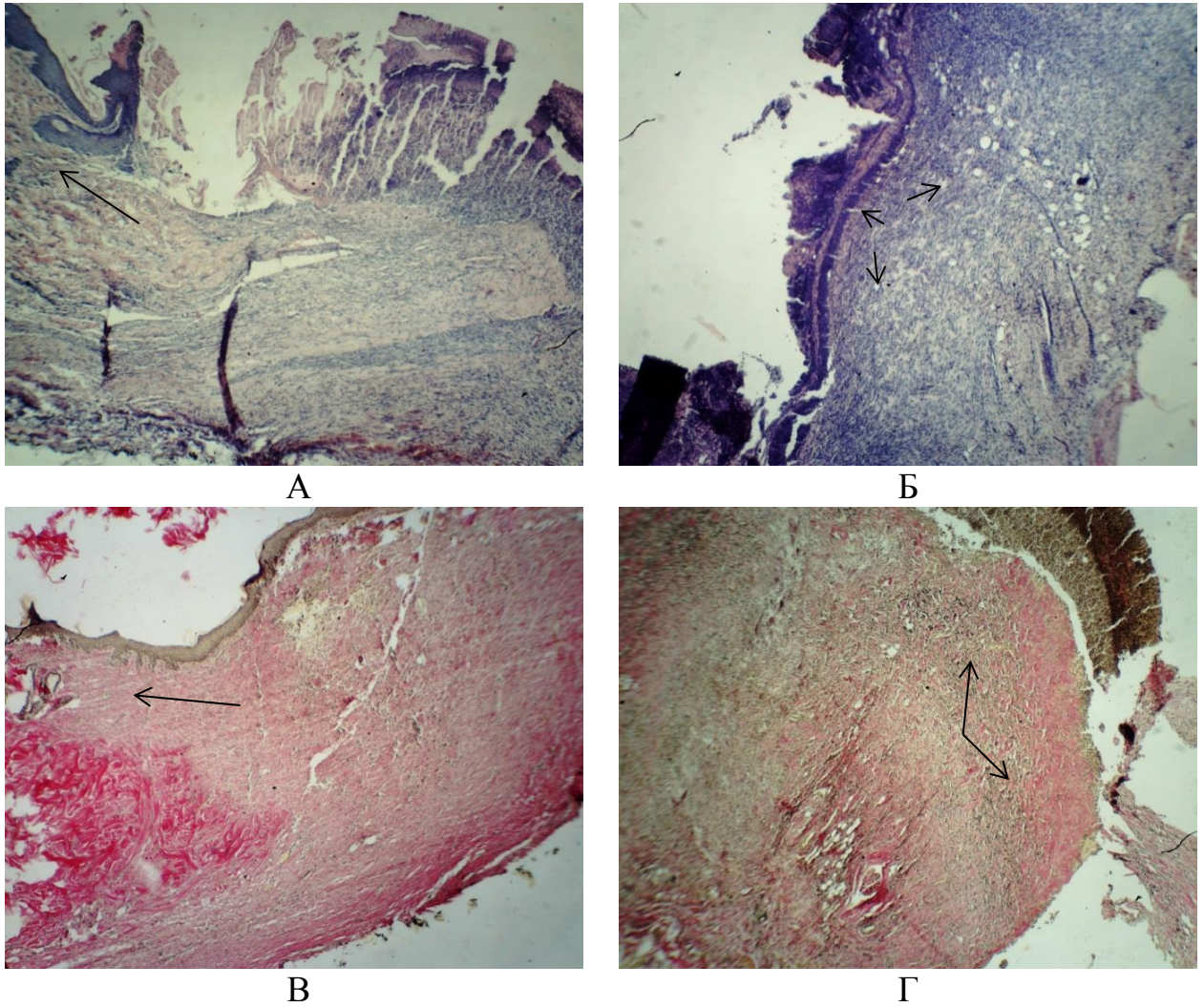


Рис. 59. Десятые сутки наблюдения. А, В – стрелки указывают на заходящую под край раны регенерирующую волокнистую соединительную ткань. Б – стрелки указывают на расширенные венулы. Г – стрелки указывают на очаги незрелого коллагена. А, Б – Контрольная группа. Окраска гематоксилин-эозином; В, Г – Опытная группа. Окраска по Ван-Гизон. А, Б, В, Г - Ув. x40.

В контрольной группе большая часть поверхности грануляций не покрыта эпидермисом, в отличие от опытной группы. В опытной группе отмечалось резкое ускорение созревания волокнистой стромы и реорганизация соединительной ткани (рис. 60), здесь выявлялись тонкие, зрелые (при окраске по Ван-Гизон) коллагеновые волокна, формирующие волокнистый каркас РВСТ сосочкового слоя дермы, степень зрелости фибробластов была выше (судя по характеристикам их ядер).

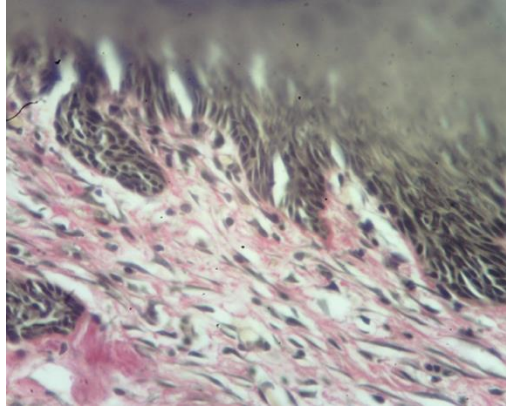


Рис. 60. Десятые сутки эксперимента, опытная группа. Визуализируются тонкие зрелые коллагеновые волокна. Окраска по Ван-Гизон. Ув. х400.

Таким образом, на 10-е сутки в опытной группе фаза экссудации прошла свой пик, и типичная для нее морфологическая картина сохранялась только в поверхностных слоях грануляций в центре раны. Активность пролиферационных процессов нарастала от центра раны к ее периферии и от поверхности грануляций в глубину. В контрольной группе происходило становление процессов, соответствующих разворачивающейся фазе экссудации.

На 15-е сутки эксперимента у всех животных опытной группы и у половины животных контрольной группы раневой дефект был полностью выполнен волокнистой соединительной тканью (рис. 61). При окраске по Ван-Гизон отчетливо видно, что степень зрелости коллагеновых волокон практически равномерна как по толщине, так и по направлению от края к центру (рис. 61 В). У всех животных опытной группы имело место «наползание» краевого эпителиального вала на регенерирующую ткань. Площадь, оставшаяся не покрытой эпидермисом в контрольной группе занята струпом, который интенсивно пропитан лейкоцитами. Отмечается выраженная слоистость (периодичность) миграции клеток в формирующийся струп. В толще регенерирующей волокнистой соединительной ткани под остатками струпа в контрольной группе часто можно было обнаружить расширенные кровеносные и плазматические капилляры и очаговые инфильтраты, в том числе очаговые кровоизлияния (рис. 61 А, Б).

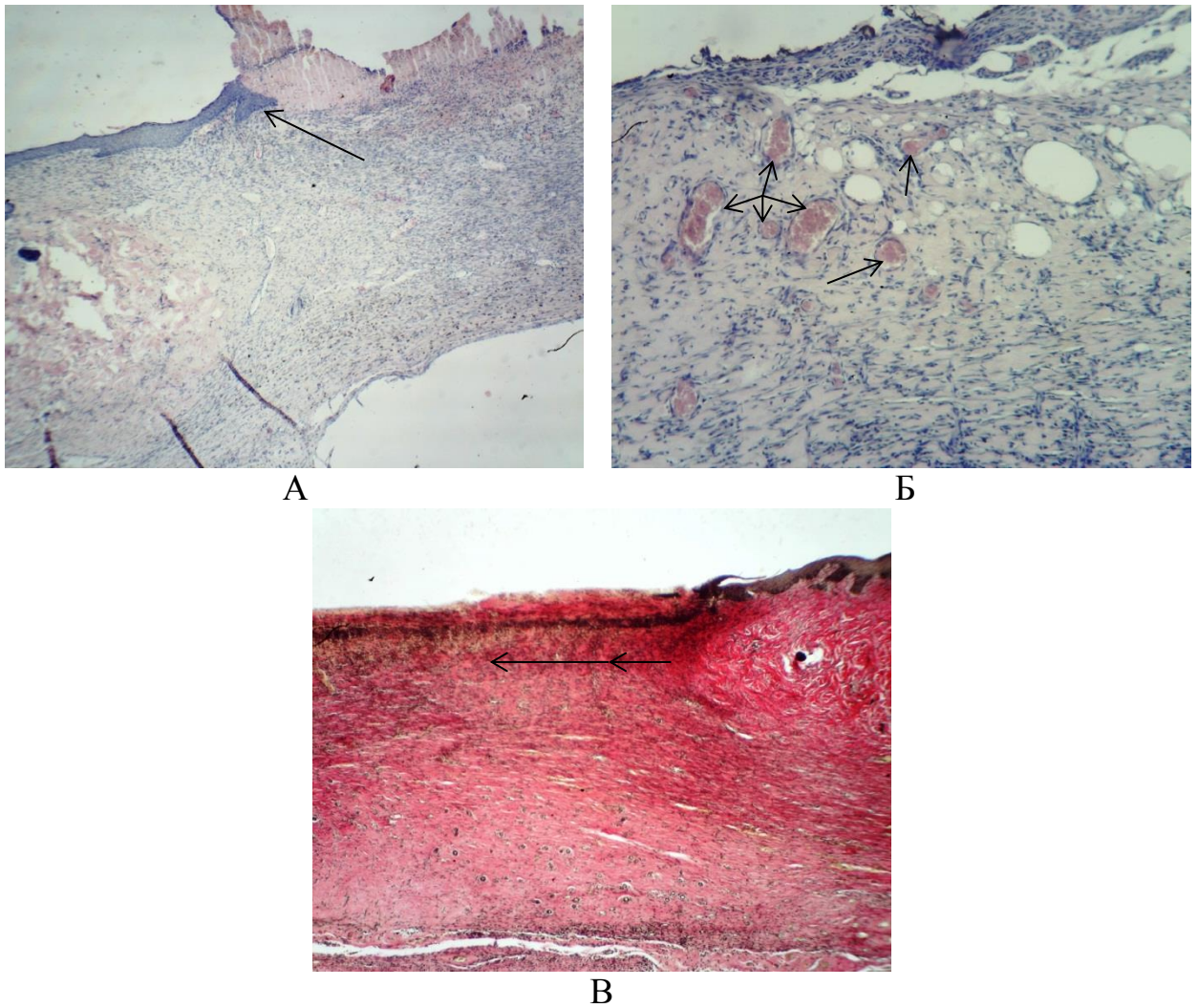


Рис. 61. Пятнадцатые сутки эксперимента. А. Стрелка указывает на краевой эпителиальный вал, который «наползает» на регенерирующую ткань. Б. Стрелки указывают на расширенные кровеносные и плазматические капилляры. В. Коллагеновые волокна равномерной степени зрелости от края к центру раны (направление указано стрелкой). А, В - опытная группа, Б – контрольная группа. А, Б – окраска гематоксилин-эозином; В – окраска по Ван-Гизон. А, В - Ув. x40; Б - Ув. x100.

Косвенным признаком продолжающегося процесса экссудации у 20% животных контрольной группы, разборки очагов кровоизлияний и погибших клеток на данном сроке наблюдения являлись макрофаги, обнаруживаемые в глубоких отделах слоя горизонтальных фибробластов грануляционного слоя, мигрирующие к лимфатическим капиллярам или уже по ним – в регионарные лимфатические узлы. В опытной группе фаза экссудации была завершена полностью. Имел место разгар пролиферативной фазы воспаления.

На 21-е сутки эксперимента у всех животных опытной группы раневой дефект полностью был выполнен плотной волокнистой оформленной

соединительной тканью, состоящей из молодых коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности раны и (по сравнению с интактной ПВСТ) окрашенной слабо базофильно как у краев раны, так и по ее центру (рис. 62 Б). При селективной окраске на зрелый коллаген (рис. 62 А) отчетливо виден градиент зрелости коллагеновых волокон от края раны к центру и из глубины к поверхности. Снаружи ПВСТ покрыта полнослойным эпидермисом, лежащим на базальной мембране и формирующим почки роста, из которых шло восстановление производных эпидермиса (рис. 62 Б, Г).

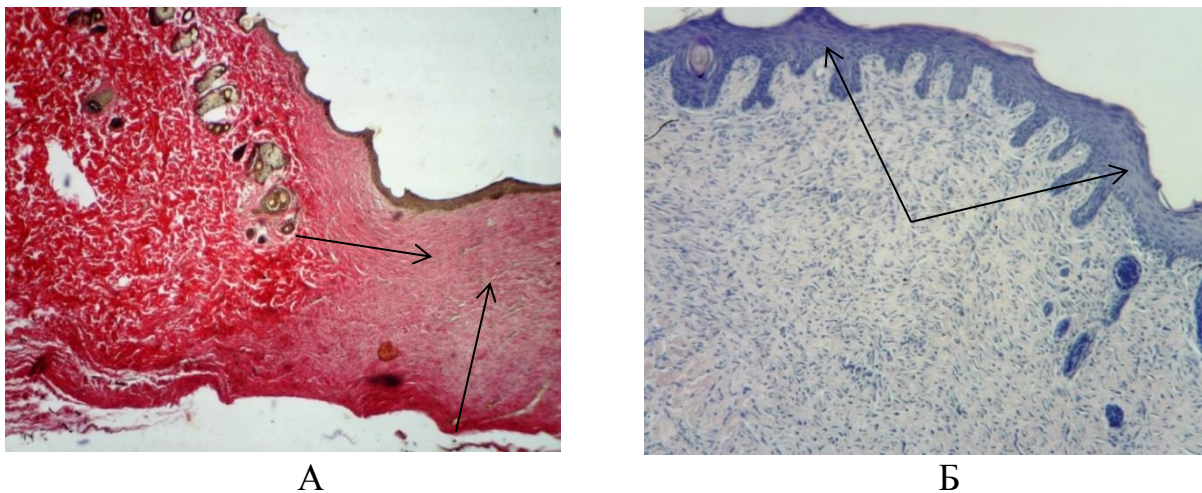


Рис. 62. Двадцать первые сутки эксперимента, опытная группа. А – Край раны. Стрелки указывают направление градиента зрелости коллагеновых волокон (от края к центру, из глубины к поверхности). Окраска по Ван-Гизон. Ув. х40. Б – Центр раны. Стрелки указывают на ПВСТ покрытую полнослойным эпидермисом. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х100.

В препаратах опытной группы на больших увеличениях было видно, что в поверхностных слоях грануляционной ткани фибробласты ориентированы вдоль волокон, а в более глубоких – они разнонаправлены. Это следует оценить как проявление ремоделирования ПВСТ.

Таким образом, в препаратах опытной группы у всех животных происходило завершение фазы пролиферации и начало процессов ремоделирования ПВСТ с последующим изменением пространственной конфигурации волокнистого каркаса. В контрольной группе подобные изменения наблюдались у 60% животных.

По данным морфометрического исследования (табл. 62) было выявлено, что на первые сутки в обеих группах в тканях ран преобладали гранулоциты, к 5-м суткам происходило увеличение количества макрофагов (более 40 условных единиц), а число гранулоцитов снижалось. Относительное количество лимфоцитов увеличивалось и достигало максимума к 10-м суткам. На 15-е и 21-е сутки происходило удвоение количества клеток фибробластического ряда и снижение числа макрофагов и лимфоцитов. Статистически значимые различия по количеству клеток фибробластического ряда наблюдались между группами на 10-е, 15-е и 21-е сутки ($p=0,008$), количество макрофагов было достоверно меньше в опытной группе на 15-е и 21-е сутки ($p=0,008$), а по количеству лимфоцитов и гранулоцитов достоверных различий выявлено не было.

Таблица 62

Динамика клеточного состава инфильтрата ран и клеточного индекса (условные единицы) в процессе лечения с применением ХКК-СХ и без лечения (МГНР), Me(25;75), n=6 в каждом исследовании

Показатели	Группа	Сроки лечения, сутки				
		1-е	5-е	10-е	15-е	21-е
Клетки фибробластического ряда	Опытная (ХКК-СХ)	6 (5; 6)	9 (8; 10)	16 (15; 17)*	38 (37; 39)*	78 (74; 80)*
	Контрольная (МГНР)	7 (7; 8)	8 (8; 9)	12 (11; 12)	24 (22; 26)	48 (45; 52)
Макрофаги	Опытная (ХКК-СХ)	8 (3; 12)	45 (41; 49)	45 (43; 46)	28 (27; 30)*	5 (4; 7)*
	Контрольная (МГНР)	10 (8; 12)	42 (40; 42)	45 (43; 46)	39 (38; 40)	22 (22; 24)
Лимфоциты	Опытная (ХКК-СХ)	17 (15; 20)	20 (19; 24)	24 (23; 25)	18 (16; 20)	15 (15; 18)
	Контрольная (МГНР)	18 (17; 19)	18 (18; 20)	23 (22; 24)	21 (20; 23)	20 (19; 20)
Гранулоциты	Опытная (ХКК-СХ)	68 (66; 74)	27 (19; 31)	15 (13; 16)	15 (14; 18)	1 (1; 4)
	Контрольная (МГНР)	64 (63; 66)	31 (30; 34)	22 (18; 24)	13 (11; 18)	12 (10; 14)
Клеточный индекс	Опытная (ХКК-СХ)	0,16 (0,09; 0,2)	1,17 (0,96; 1,33)	1,5 (1,5; 1,5)	2,03 (1,94; 2,03)	5,25 (3,55; 5,67)*
	Контрольная (МГНР)	0,21 (0,18; 0,25)	0,96 (0,92; 1)	1,33 (1,17; 1,33)	1,63 (1,44; 2,33)	2,33 (2,03; 2,45)

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении показателей между опытной и контрольной группами.

Уровень клеток фибробластического ряда находился в отрицательной (обратной) корреляционной взаимосвязи с площадью ран (рис. 63) и степенью обсемененности ран (опытная группа $r=-0,798$ и $r=-0,711$ соответственно, контрольная группа $r=-0,883$ и $r=-0,864$ соответственно).

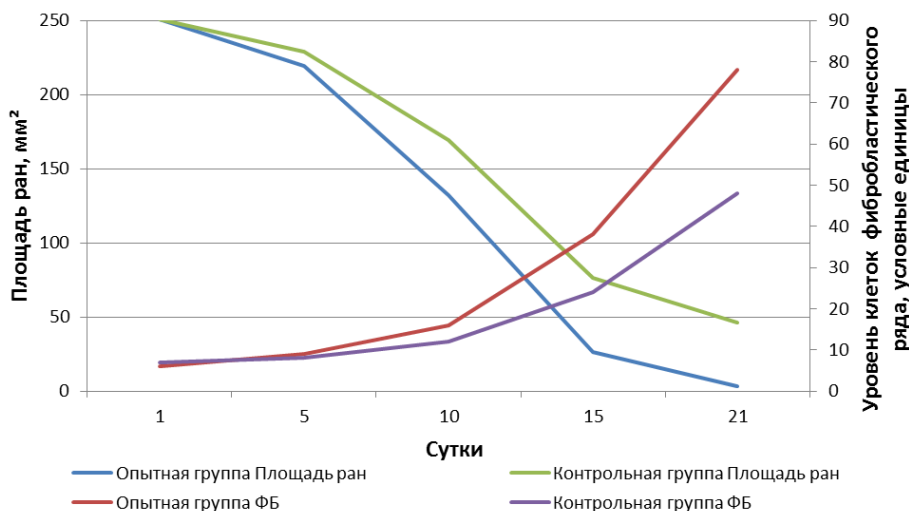


Рис. 63. Корреляционная взаимосвязь между уровнем клеток фибробластического ряда (ФБ) и площадью ран.

Клеточный индекс в обеих группах нарастал постепенно, в опытной группе переход через 1 произошел на 5-е сутки, а в контрольной группе - на 10-е сутки наблюдения, однако статистически значимые различия были выявлены лишь на 21-е сутки эксперимента ($p=0,016$). Наблюдалась положительная (прямая) корреляционная взаимосвязь между КИ и уровнем ПУП ран.

При определении концентрации гидроксипролина в тканях раны было отмечено постепенное увеличение данного показателя в опытной группе с первых суток (7,9 (7,2; 9,2) мкг/мг) до 21-х суток (20,3 (19,8; 20,9) мкг/мг), таким образом, показатель увеличился в 2,5 раза. В свою очередь в контрольной группе на первые сутки показатель составлял 8,4 (7,3; 8,7) мкг/мг и к 21-м суткам достигал 15,9 (15,3; 16,8) мкг/мг, различия между группами были статистически значимы 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), что свидетельствовало о более активном синтезе коллагена в опытной группе.

Уровень гидроксипролина также находился в положительной (прямой) корреляционной взаимосвязи с ПУП ран (рис. 64) и уровнем клеток фибробластического ряда (опытная группа $r=0,930$ и $r=0,729$, контрольная группа $r=0,848$ и $r=0,898$ соответственно) и в отрицательной (обратной) взаимосвязи с уровнем обсемененности ран (опытная группа $r=-0,907$ и контрольная группа $r=-0,899$).

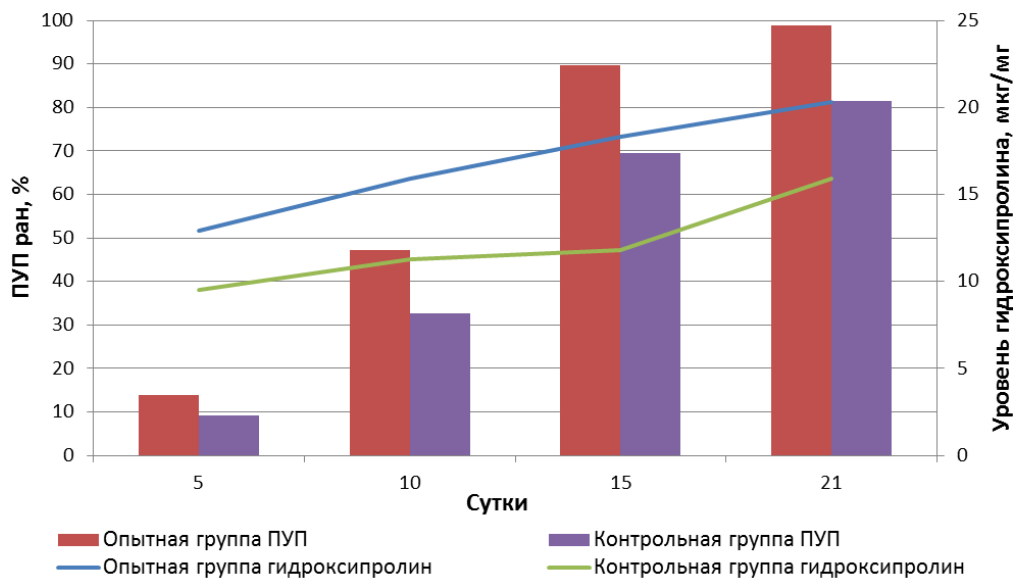


Рис. 64. Корреляционная взаимосвязь между ПУП ран и уровнем гидроксипролина.

При проведении факторного анализа было выявлено, что на 5-е сутки показатели были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,515), и они объясняли 73,66% общей дисперсии исходных признаков (табл. 63).

Таблица 63

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов, 5-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	4,26	38,72	38,72
2	2,51	22,84	61,56
3	1,33	12,10	73,66

Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – лимфоциты (-0,970), гранулоциты (0,932), СЗ (-0,698), площадь ран (0,687); 2) второй фактор - мочевины (0,791), уровень гидроксипролина (-0,768), микробная обсемененность ран (0,752), локальная температура (-0,714), АЛТ (0,700); 3) третий фактор – клетки фибробластического ряда (-0,891).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 64) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 64

Результат ранжирования нормированных переменных,
5-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-СХ	МГНР
1	отлично	40	10
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	20	30
2	отлично	50	0
	хорошо	40	10
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	10	40
3	отлично	40	10
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	10	40

На 10-е сутки показатели также были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,559), и они объясняли 76,26% общей дисперсии исходных признаков (табл. 65).

Таблица 65

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
10-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	4,37	43,70	43,70
2	1,78	17,78	61,49
3	1,48	14,77	76,26

Разделение признаков по факторам на 10-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – СЗ (-0,913), площадь ран (0,897), клетки фибробластического ряда (-0,637); 2) второй фактор - лимфоциты (-0,820), креатинин (0,769), уровень гидроксипролина (-0,746); 3) третий фактор – локальная температура (0,823), гранулоциты (0,631), микробная обсемененность ран (0,611).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 66) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 66

Результат ранжирования нормированных переменных,
10-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-СХ	МГНР
1	отлично	50	0
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	20	30
2	отлично	50	0
	хорошо	40	10
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	0	50
3	отлично	40	10
	хорошо	10	40
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	30	20

На 15-е сутки показатели были сгруппированы в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,699), и они объясняли 85,24% общей дисперсии исходных признаков (табл. 67).

Таблица 67

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
15-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	6,27	52,25	52,25
2	1,51	12,54	64,79
3	1,36	11,32	76,11
4	1,10	9,14	85,24

Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – клетки фибробластического ряда (-0,952), мочевины (0,888), уровень гидроксипролина (-0,881), АЛТ (0,839), креатинин (0,756), площадь ран (0,720); 2) второй фактор - гранулоциты (-0,880), локальная температура (0,714); 3) третий фактор – микробная обсемененность ран (0,933), АСТ (0,729); 4) четвертый фактор - СЗ (0,951).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 68) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 68

Результат ранжирования нормированных переменных,
15-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-СХ	МГНР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	40	10
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	20	30
3	отлично	40	10
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	20	30
4	отлично	30	20
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	30	20

На 21-е сутки показатели были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,655), и они объясняли 72,23% общей дисперсии исходных признаков (табл. 69).

Таблица 69

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
21-е сутки эксперимента

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	5,47	45,61	45,61
2	1,90	15,79	61,40
3	1,30	10,82	72,23

Разделение признаков по факторам на 21-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – клетки фибробластического ряда (-0,978), уровень гидроксипролина (-0,908), микробная обсемененность ран (0,870), площадь ран (0,838), гранулоциты (0,818), лимфоциты (0,762), мочевины (0,731); 2) второй фактор – АЛТ (0,741), АСТ (0,677), креатинин (0,653); 3) третий фактор – локальная температура (0,777).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 70) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 70

Результат ранжирования нормированных переменных,
21-е сутки эксперимента, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-СХ	МГНР
1	отлично	50	0
	хорошо	50	0
	удовлетворительно	0	50
	неудовлетворительно	0	50
2	отлично	40	10
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	10	40
	неудовлетворительно	30	20
3	отлично	30	20
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	20	30

При факторном анализе первый фактор является наиболее весомым и объединяет в себе самые значимые показатели. В группе ХКК-СХ в

результате ранжирования нормированных переменных в группу с отличным и хорошим результатом на всех сроках эксперимента входили от 70% до 100% наблюдений, в свою очередь, в контрольной группе данный показатель был от 0% до 30%, что говорило о более эффективном течении раневого процесса в группе ХКК-СХ по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, в данном блоке исследования было выявлено, что площадь раны в группе ХКК-СХ сокращалась в 1,2-1,4 раза быстрее по сравнению с контрольной группой, различия были статистически значимы, начиная с 10-х суток наблюдения ($p < 0,05$). Максимальные различия в 1,6 раза по скорости заживления наблюдались между группами на 5-10-е сутки ($p < 0,05$). Снижение в 1,4 раза уровня лейкоцитов и лимфоцитов крови в опытной группе на 21-е сутки было достоверно по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). Снижение уровня обсемененности ран в опытной группе наступало в 1,7 раза быстрее по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Прирост макрофагов в опытной группе происходил в 1,3-1,6 раза быстрее по сравнению с контрольной группой, различия статистически значимы с 10-х по 21-е сутки. Клеточный индекс в опытной группе превосходил показатель контрольной группы в 2,2 раза на 21-е сутки эксперимента ($p < 0,05$). Уровень гидроксипролина в опытной группе на 21-е сутки составил 20,3 мкг/мг, что было в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами коллоидного серебра и химотрипсином при местном воздействии на гнойно-некротическую рану ускоряло процесс заживления в сравнении с контрольной группой и обеспечивало слабый противомикробный эффект.

Подводя итог описанию закономерностей течения раневого процесса при применении хитозан-коллагеновых комплексов в лечении чистых, инфицированных и гнойно-некротических ран, можно отметить, что включение в комплексы ХКК-С (состав 13 (губка, хитозан/коллаген 2:1,

массовая доля коллоидных (ультрадисперсных) частиц металлического (нульвалентного) серебра 0,3%) и 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)) частиц нульвалентного коллоидного серебра оказывало слабое противомикробное действие, и если для профилактики развития инфицирования чистых ран этого было достаточно, то при лечении гнойно-некротических ран с высоким уровнем контаминации микроорганизмами этого эффекта оказалось недостаточно. В свою очередь, входящий в состав комплекса ХКК-ЛД (состав 14 (губка, хитозан/коллаген 2:1, массовые доли диоксилина и лидокаина 0,5% и 2,0% соответственно)), диоксилин оказывал выраженный противомикробный эффект, что было показано как в опытах *in vitro*, так и в эксперименте на модели инфицированной раны. Некролитическое действие образца ХКК-СХ обеспечивалось за счет входящего в его состав ферментного препарата протеолитического действия химотрипсина, благодаря чему происходило очищение ран от некротических тканей. Наличие хитозана и коллагена в исследуемых образцах стимулировало процесс регенерации поврежденной поверхности, кроме того, хитозан обладает высокой сорбционной активностью (поглотительная способность по воде (раневому экссудату) 20-30 г/г (0,2-0,3 мл/см²)). На наш взгляд, хитозан-коллагеновые комплексы эффективнее применять при наличии обильного отделяемого из ран, что позволит хитозан-коллагеновому комплексу перейти в гелеобразное состояние и активнее выделять входящие в состав комплекса активные вещества. При этом создаются оптимальные условия заживления раны во влажной слабокислой среде и ее защита от вторичной контаминации.

3.6. Применение перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией (ПМЦИ) в эксперименте на модели гнойной раны

Одним из вариантов непрерывного неинвазивного контроля уровня кислотности раневого отделяемого является использование индикаторных перевязочных материалов, которые могут быть получены иммобилизацией галохромных красителей на целлюлозном перевязочном материале. Такой материал приобретает способность к изменению окраски под воздействием раневого отделяемого.

Нами был разработан новый ПМЦИ, окрашенный синтезированным красителем состава $C_{26}H_{18}N_4S_2O_{10}Na_2$ (*патент РФ на изобретение 2626352*), который может применяться для контроля и непрерывного мониторинга процесса ранозаживления, при котором изменяется pH раневой поверхности. Перевязочные средства изготавливались из окрашенного реактивного текстильного материала в виде тест-изделий: бинтов, салфеток, тампонов, турунд, и других готовых к применению перевязочных материалов (рис. 65). Полученный новый ацидохромный ПМЦИ выполнял не только основные функции перевязочных средств, но и дополнительно в режиме реального времени давал информацию об изменении pH раны. Указанный технический результат достигался тем, что в результате взаимодействия кислотно-основного индикатора, прочно иммобилизованного на текстильном материале, с биожидкостью возникал хорошо заметный индикационный эффект в виде локальной цветовой реакции при изменении pH среды с 6,5 с дальнейшим увеличением яркости малиновой окраски при изменении pH до 9,0. Время pH-отклика 10-30 секунд.



Рис. 65. В верхней части рисунка представлен перевязочный материал после окрашивания красителем состава $C_{26}H_{18}N_4S_2O_{10}Na_2$. В нижней части рисунка представлены фрагменты перевязочного материала после контакта с раствором, имеющим pH 7,0, видно, что в месте контакта перевязочный материал изменил цвет на малиновый.

С целью определения показателей pH в ране у пациентов, находящихся на лечении в отделении гнойной хирургии ОБУЗ «КГКБСМП» с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей различной локализации производилось измерение показателя pH раны с помощью pH-метра PH 98110, Kelilong.

Было выполнено 166 измерений pH ран с одномоментной фиксацией наличия возбудителя раневой инфекции в отделяемом из раны. В результате сопоставления показателя pH раны (в момент забора отделяемого) с частотой обнаружения патогенных микроорганизмов при бактериологическом посеве отделяемого из раны были получены следующие результаты (рис. 66-68).

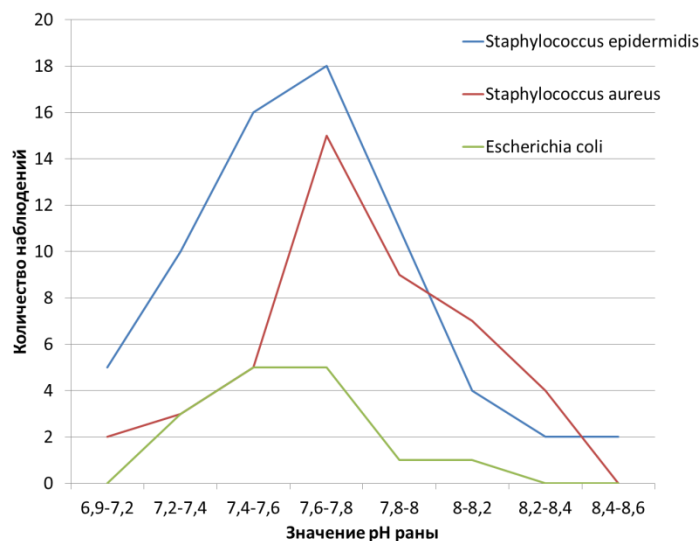


Рис. 66. Частота обнаружения наиболее распространенных патогенных микроорганизмов (более 10% случаев обнаружения) в отделяемом из ран в зависимости от pH раны (128 наблюдений).

Из данных, представленных на рисунке 66, следует, что чаще всего патогенные микроорганизмы высевались при значениях рН раны в диапазоне 7,61-7,80, причем, начиная со значения рН 6,9, шло прогрессивное нарастание, а после отметки 7,8 такое же прогрессивное снижение факта обнаружения микроорганизмов в раневом отделяемом.

При суммировании всех показателей количества высеваемых микроорганизмов без привязки к роду и виду (рис. 67), можно обнаружить достоверные различия по количеству микроорганизмов, которые были обнаружены в раневом отделяемом при значениях рН в диапазоне 7,61-7,80 (38 наблюдений (29,7%)), от всех остальных диапазонов рН ($p=0,0206$ и менее).

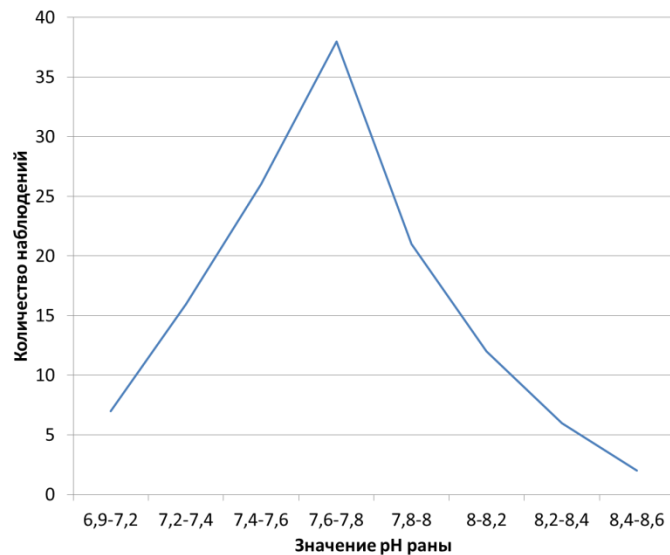


Рис. 67. Суммарная частота обнаружения наиболее распространенных патогенных микроорганизмов в отделяемом из ран в зависимости от рН раны (128 наблюдений).

При разделении патогенных микроорганизмов, обнаруженных в раневом отделяемом при 166 измерениях и посевах (с включением в исследование микроорганизмов, которые были обнаружены менее чем в 10% случаев) на грамположительную и грамотрицательную микрофлору (рис. 68), было выявлено, что представители грамположительной микрофлоры чаще всего высевались при значениях рН 7,61-7,80, а грамотрицательной – при значениях рН 7,41-7,60.

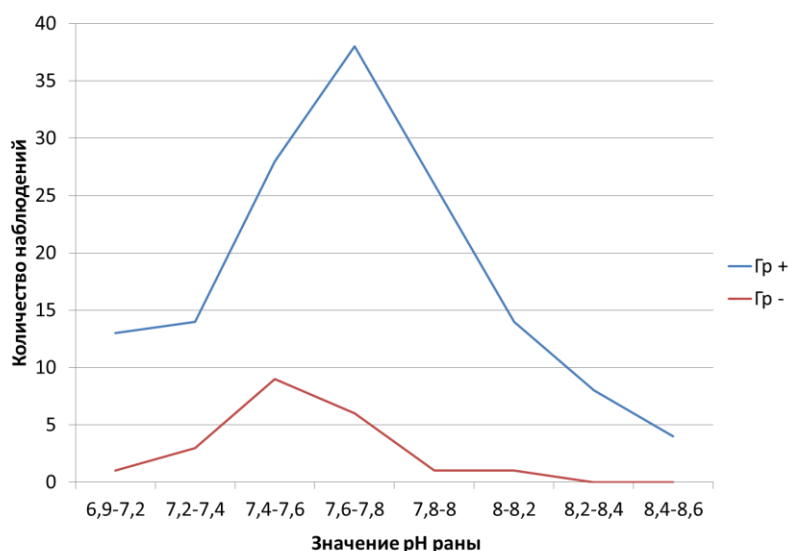


Рис. 68. Частота обнаружения патогенных микроорганизмов в отделяемом из ран в зависимости от pH раны с распределением на грамположительную (Gr+) и грамотрицательную (Gr-) микрофлору (166 наблюдений).

В эксперименте на модели гнойной раны у животных (36 крыс породы Вистар) наблюдали за процессом заживления и фиксировали степень обсемененности ран (КОЕ/г), показатель pH ран. Перевязки осуществляли разработанным pH-чувствительным перевязочным материалом (при этом противомикробная терапия не проводилась), измерения проводили на первые, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки.

При определении обсемененности ран у экспериментальных животных было выявлено, что на первые сутки показатель составлял 14,5 (13,7; 15,9) $\times 10^7$ КОЕ/г, в последующем происходило снижение обсемененности до 2,2 (2,0; 2,4) $\times 10^6$ к 15-м суткам. Соотношение уровня обсемененности ран и показателя pH ран представлено в таблице 71.

Таблица 71
Соотношение уровня обсемененности ран и показателя pH ран, Me(25;75)

Сутки	Обсемененность ран (КОЕ/г)	pH ран
1	14,5 (13,7; 15,9) $\times 10^7$ n=6	7,68 (7,56; 7,93) n=36
3	8,8 (8,1; 9,0) $\times 10^7$ n=6	7,64 (7,48; 7,81) n=30
5	4,9 (4,8; 5,1) $\times 10^7$ n=6	7,59 (7,36; 7,81) n=24
8	4,0 (3,9; 4,2) $\times 10^6$ n=6	7,39 (7,20; 7,76) n=18

10	3,8 (3,6; 4,1) $\times 10^6$ n=6	7,39 (7,32; 7,51) n=12
15	2,2 (2,0; 2,4) $\times 10^6$ n=6	7,12 (6,84; 7,22) n=6

Из данных, представленных в таблице 71, видно, что значение рН ран снижалось с течением времени аналогично уровню обсемененности ран, кроме того, между обсемененностью ран и уровнем рН была обнаружена положительная (прямая) корреляционная связь ($r=0,388$, значимый уровень корреляции на уровне $p<0,05$).

На рисунках 69 и 70 продемонстрирован факт применения ПМЦИ. Обращает на себя внимание изменение цвета перевязочного материала после контакта с раневой поверхностью, переход розово-желтого цвета в малиновый, в данном случае, на рисунке 69 вид раны на первые сутки исследования (рН раневой поверхности 7,72, обсемененность $14,2 \times 10^7$ КОЕ/г, время рН-отклика составило 12 секунд).

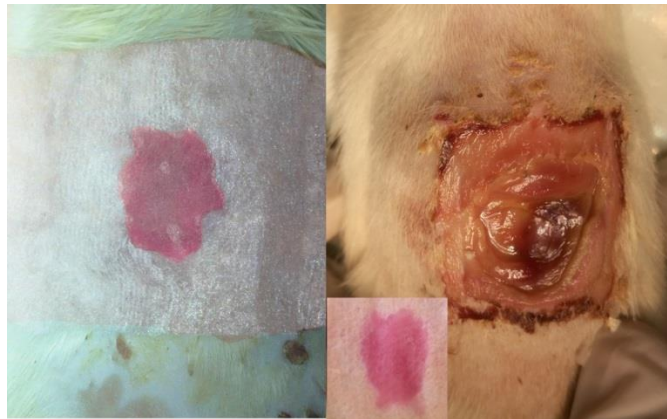


Рис. 69. Первые сутки эксперимента. Слева - ПМЦИ уложен на рану, в соответствии с площадью раны видно изменение цвета ПМЦИ в малиновый цвет. Справа – вид раны без повязки.

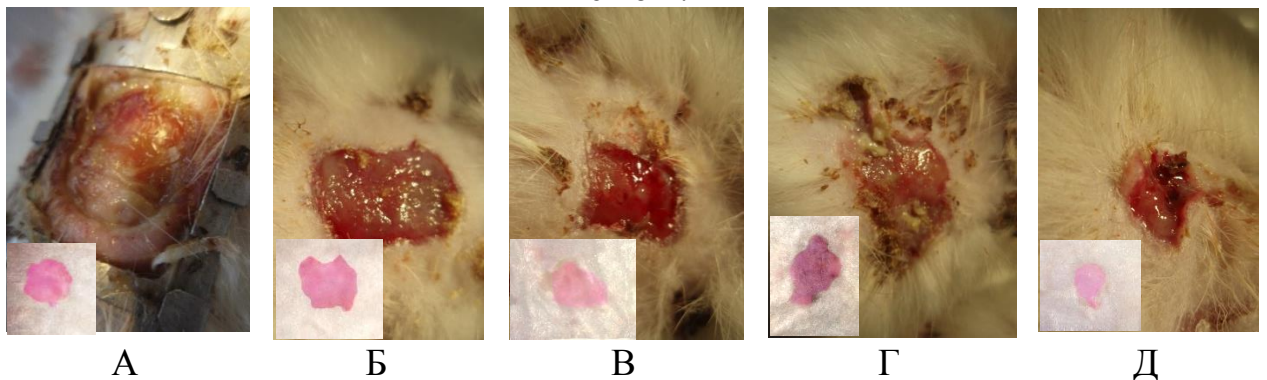


Рис. 70. А – 3-и сутки эксперимента (вокруг раны рамка от устройства для защиты ран).

Б – 5-е сутки. В. 8-е сутки. Г – 10-е сутки. Д – 15-е сутки.

Таким образом, выявлено, что наибольшее количество патогенных микроорганизмов высевались из раневого отделяемого при значениях рН ран в диапазоне 7,6-7,8, что нашло отражение в клинической и экспериментальной части работы. Кроме того, определена положительная (прямая) корреляционная связь между степенью обсемененности и значением рН ран. Изменение цвета ПМЦИ, который был использован в качестве раневого покрытия, продемонстрировало возможность мониторинга раны с его помощью (*патент РФ на изобретение 2814373*). Следовательно, не снимая повязку, медицинский персонал может судить об уровне кислотности в ране и делать соответствующие выводы о необходимости применения противомикробных препаратов, необходимости смены повязки, судить о возможности инфицирования исходно чистой раны.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании клинических данных был изучен состав микробной флоры у больных гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей отделения гнойной хирургии ОБУЗ «КГКБСМП».

В условиях бактериологической лаборатории ОБУЗ «КГКБСМП» было выполнено 166 посевов раневого отделяемого от пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей в день госпитализации в стационар (табл. 72). Наиболее часто из раневого отделяемого высевались *S. epidermidis* (41%), *S. aureus* (27,1%) и *E. coli* (9%). В целом же грамположительная микрофлора была высеяна в 82,5% случаев, а грамотрицательная – в 17,5%.

Таблица 72

Состав микробной флоры у больных гнойно-воспалительными процессами
кожи и мягких тканей

Вид возбудителя	Всего	
	абс.	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	68	41
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	27,1
<i>Escherichia coli</i>	15	9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	4,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	6	3,6
<i>Enterococcus spp.</i>	5	3
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1,8
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	1,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	1,8
<i>Proteus vulgaris</i>	3	1,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,2
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	1,2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0,6
Итого грамположительные	137	82,5
Итого грамотрицательные	29	17,5
Всего	166	100

В клиническом исследовании участвовало 60 пациентов, которые находились на лечении в стационаре с гнойно-воспалительными процессами

кожи и мягких тканей, в отделении гнойной хирургии ОБУЗ «КГКБСМП». Клинико-демографическая характеристика больных (табл. 5), критерии включения и исключения в исследование, разделение исследуемых на группы представлены в разделе «Материалы и методы исследования».

Пациенты были разделены на две группы – основная и контрольная – по 30 в каждой. Распределение по полу и возрасту было следующее: в основной группе средний возраст 58 (47,3; 64,8) лет, женщин 19 (63,3%), мужчин 11 (36,7%), в контрольной группе средний возраст составлял 60,5 (48,3; 70) лет, женщин 22 (73,3%), мужчин 8 (26,7%), статистически значимых различий между группами не было ($p=0,249$). Самой часто встречающейся нозологической формой были абсцессы (в том числе постинъекционные) – 36,6%, а наиболее частой локализацией поражения были области нижней конечности (33,3%), на втором месте - передняя брюшная стенка (28,3%). На рисунке 71 представлен видовой состав возбудителей, полученный из раневого отделяемого при госпитализации участников исследования.

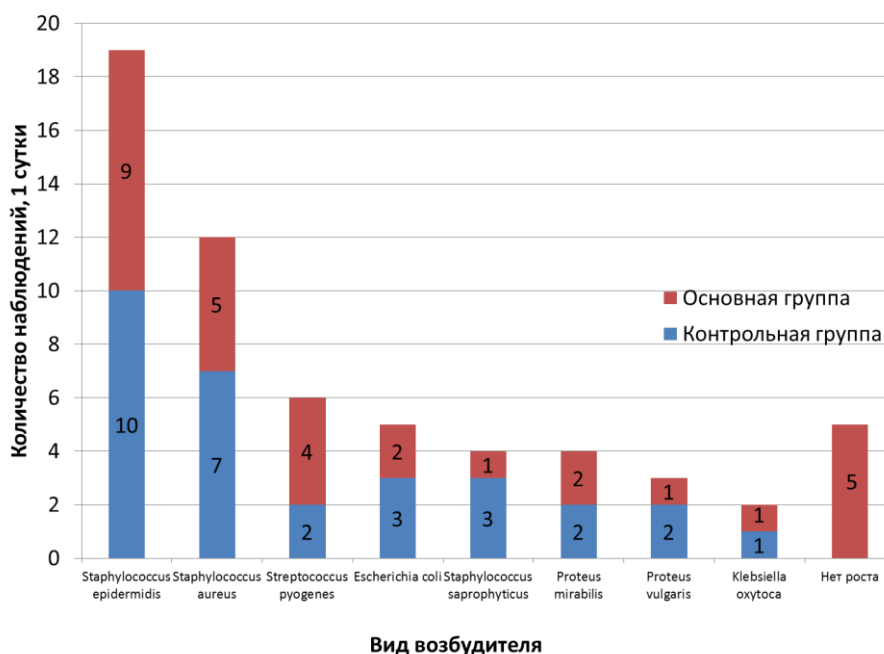


Рис. 71. Видовой состав возбудителя инфекции на первые сутки госпитализации.

При определении видовой состава возбудителя (рис. 71) было обнаружено, что на первые сутки в обеих группах наиболее часто высевались

Staphylococcus epidermidis и *Staphylococcus aureus* (суммарно более 50% наблюдений). В последующем (рис. 72) посевы раневого отделяемого повторяли каждые 3-4 дня (при наличии отделяемого) и фиксировали срок, при котором рост микрофлоры отсутствовал: в основной группе 9 (7,8; 10) сутки, в контрольной – 10 (10; 12) сутки, различия статистически значимы ($p=0,00004$). Кроме того, из данных, представленных на рисунке 72, видно, что в контрольной группе патогенные микроорганизмы высевались в 1,6 раза чаще, чем в основной группе.

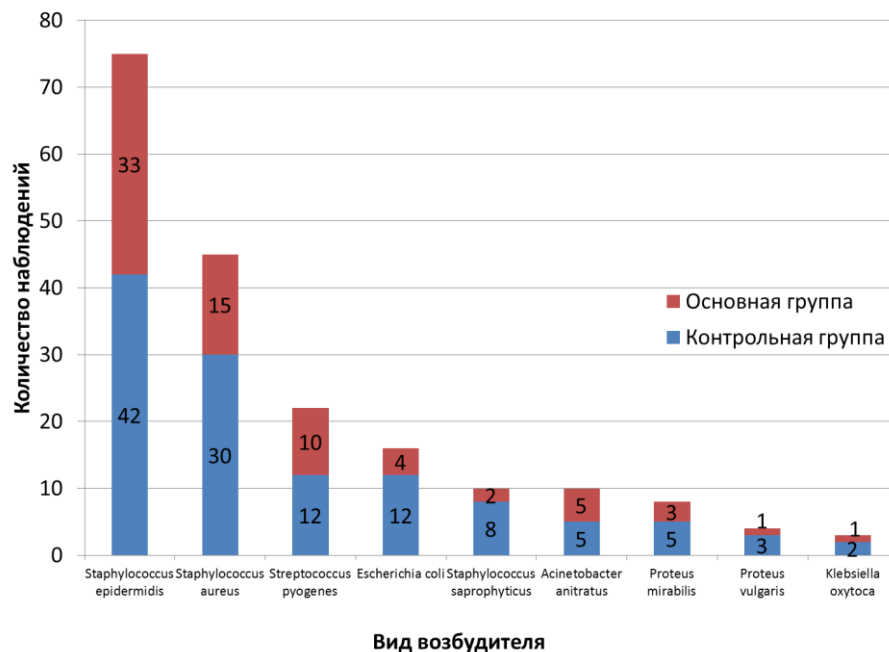


Рис. 72. Видовой состав возбудителя раневой инфекции, полученный из раневого отделяемого на протяжении всего срока лечения пациентов.

Следует отметить, что в процессе лечения в обеих группах в 7 случаях (23,3%) наблюдалась смена возбудителя, полученного из раневого отделяемого. В контрольной группе данное наблюдение было в среднем на 5,3 сутки, а в основной группе - на 4,4 сутки. В каждой из групп в 5 случаях происходила смена грамотрицательной микрофлоры на грамположительную, и в 2 случаях наоборот.

В процессе наблюдения за изменением локальной температуры (в центре раневой поверхности) (табл. 73) было обнаружено, что на 5-е, 10-е сутки и последний день наблюдения локальная температура в основной

группе была ниже, чем в контрольной группе, различия статистически значимы.

Таблица 73
Динамика локальной температуры у больных (°С), Ме (25;75)

Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	Последний день наблюдения
Основная (n=30)	37,8 (37,6; 38,2)	37,4 (37,2; 37,6)	37 (36,8; 37,4)	36,9 (36,7; 37,2)	36,7 (36,6; 36,9)	36,6 (36,5; 36,7)
Контрольная (n=30)	37,8 (37,5; 38)	37,4 (37,1; 37,8)	37,4 (37; 37,6)	37,1 (36,9; 37,3)	37 (36,8; 37,2)	36,7 (36,6; 37)
p-уровень	0,3403	0,4439	0,0097	0,0652	0,0008	0,0187

При изучении планиметрических показателей было выявлено, что на первые сутки в основной группе площадь ран составляла от 21 до 6153 мм², объем ран – от 0,4 до 107 мл, а в контрольной группе площадь ран варьировала от 20 до 5366 мм², а объем – от 0,7 до 111 мл (табл. 74).

Таблица 74
Динамика ПУП и ПУО ран у больных (%), Ме (25; 75)

Группа	ПУП ран				
	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	Последний день наблюдения
Основная (n=30)	19,4 (12,6; 30,9)	39,9 (23,4; 49,1)	51,9 (38,3; 73,4)	72,6 (50,9; 83,1)	79,9 (62,1; 87,4)
Контрольная (n=30)	11,3 (5,8; 15,5)	23,1 (17,2; 29,7)	33,7 (25,2; 41,4)	46,6 (32,5; 54,3)	63,8 (47,4; 76,8)
p-уровень	0,0017	0,0021	0,0014	0,0012	0,0242
	ПУО ран				
	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	Последний день наблюдения
Основная (n=27)	25 (11,7; 42,3)	50 (31,6; 66,7)	63 (46,7; 81,1)	75 (57,1; 88,2)	87 (64,9; 100)
Контрольная (n=26)	10 (6,8; 21,4)	25,8 (12,5; 36,6)	38,2 (25,2; 55,9)	50 (36; 68,6)	73 (54,4; 88)
p-уровень	0,0070	0,0004	0,0015	0,0016	0,0382

Из данных, представленных в таблице 74, видно, что ПУП и ПУО ран на всех сроках наблюдения в основной группе был выше, чем в контрольной (данные статистически достоверны). Так, максимальная разница по ПУП ран между группами в 1,73 раза была отмечена на 5-е сутки наблюдения. В свою

очередь, максимальная разница по ПУО ран между группами в 2,5 раза была отмечена на 3-и сутки наблюдения.

Кроме того, в обеих группах наблюдалась положительная (прямая) корреляционная связь между ПУП и ПУО ран (опытная группа $r=0,664$, контрольная группа $r=0,621$) (рис. 73).

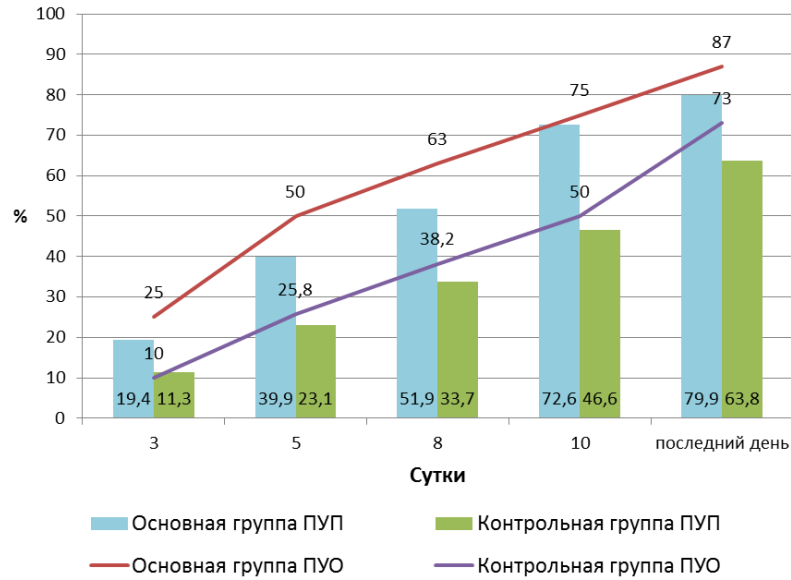


Рис. 73. Динамика процента уменьшения площади (ПУП) и объема (ПУО) ран у больных.

Динамика скорости заживления ран представлена в таблице 75, отмечено, что максимальная СЗ в основной группе наблюдалась на 1-3-и сутки (различия с контрольной группой статистически значимы), а максимальная СЗ в контрольной группе была на отрезке 3-5-е сутки. Так же можно заключить, в обеих группах СЗ была наибольшей в первые 5 суток наблюдения.

Таблица 75

СЗ ран у больных (%/сутки), Ме (25; 75)

Группа	Сутки				10-е сутки - последний день наблюдения
	1-3-и	3-5-е	5-8-е	8-10-е	
Основная n=30	9,7 (6,3; 15,5)	7,9 (2,3; 11,7)	4,6 (1,5; 7,2)	3,7 (2,3; 8,3)	2,4 (1,6; 5)
Контрольная n=30	5,6 (2,9; 7,7)	6 (3,2; 8)	3,7 (2,3; 5,2)	4,5 (2,5; 7,5)	3,9 (2,4; 5,5)
p-уровень	0,0017	0,2904	0,5298	0,8303	0,1932

В таблице 76 представлена динамика клинических признаков, отмечено, что в основной группе достоверно раньше по сравнению с контрольной группой фиксировались сроки прекращения экссудации из раны, отсутствие отека тканей, наличие зрелых грануляций и начало краевой эпителизации. Следует отметить, что в контрольной группе гнойное отделяемое из ран наблюдалось до 3-х (1; 3) суток, серозно-гнойное – до 7-х (5; 8) суток, серозное – до 9-х (8; 10,8) суток, а в основной группе: гнойное отделяемое – до первых (1; 3) суток, серозно-гнойное – до 6-х (5; 6) суток, серозное – до 8-х (8; 9) суток. При сравнении качественных признаков с помощью критерия Фишера (двусторонний) было отмечено, что по наличию отека окружающих тканей достоверные различия между группами наблюдались, начиная с 6-х суток ($p=0,03$), по наличию гнойного отделяемого из ран статистически значимые различия были отмечены на 3-и ($p=0,0001$) и 5-е сутки ($p=0,01$), а по наличию зрелых грануляций различия были достоверны начиная с 8-х суток наблюдения ($p=0,001$).

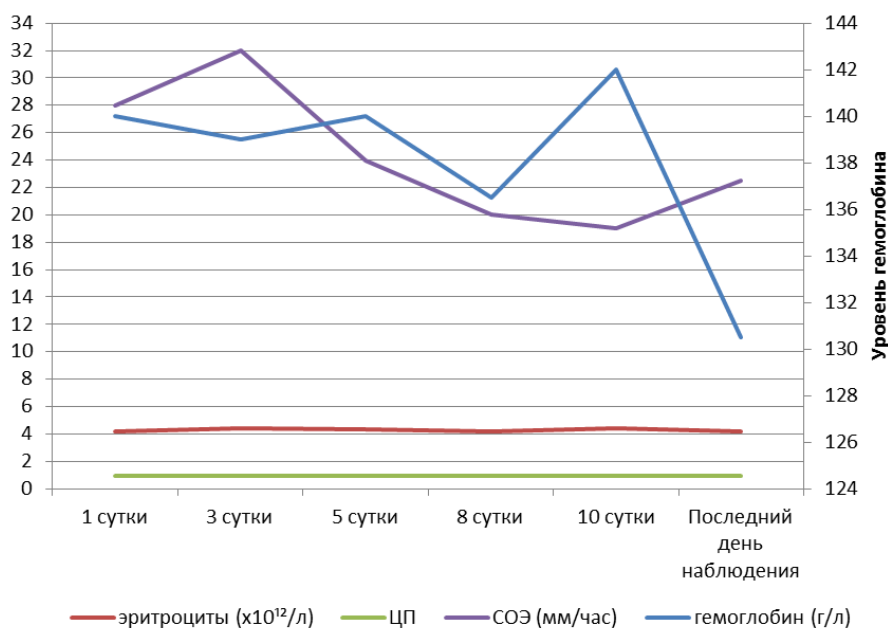
Таблица 76

Динамика клинических признаков у больных (сутки), Me (25; 75)

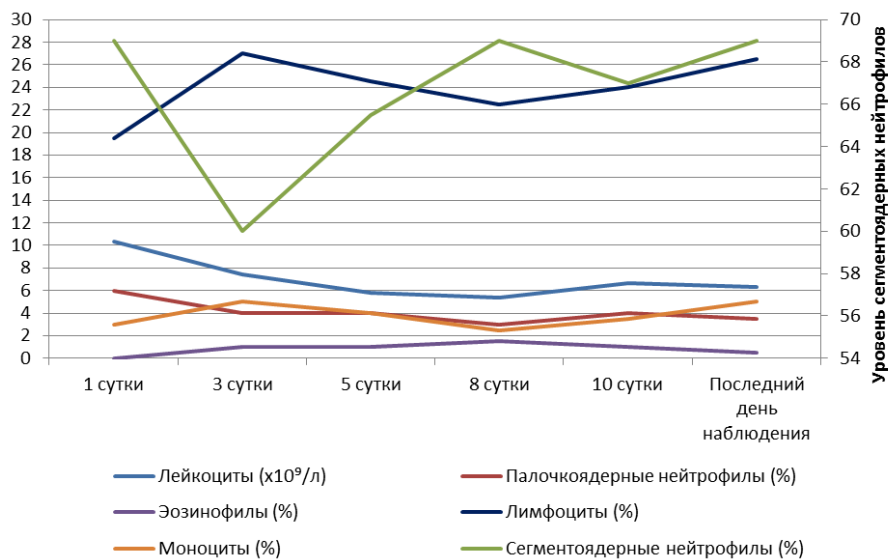
Признак	Основная группа n=30	Контрольная группа n=30	p-уровень
Исчезновение отека окружающих тканей	7,5 (6; 9)	9 (8; 10,8)	0,002
Отсутствие отделяемого из раны	11 (10; 12;8)	13 (12; 14)	0,0003
Зрелые грануляции	9 (8; 10)	11 (10; 11,8)	0,0003
Начало краевой эпителизации	9 (8; 10)	10,5 (9; 12)	0,011

На рисунках 74 и 75 отражена динамика показателей общего анализа крови в исследуемых группах. При оценке показателей общего анализа крови было выявлено, что у пациентов основной и контрольной группы на первые сутки отмечался лейкоцитоз (10,3 (8; 12,7) и 12,2 (7,6; 15,2) $\times 10^9/\text{л}$, соответственно) и относительное увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов (6 (2,8; 8) и 6,5 (4; 10) %, соответственно), достоверных различий выявлено не было. По остальным показателям отклонений от референтных значений не было.

В процессе наблюдения и лечения в обеих группах происходила нормализация показателей общего анализа крови, так, на 3-и сутки в основной группе содержание лейкоцитов было $7,5 (5,5; 9,4) \times 10^9/\text{л}$, а палочкоядерных нейтрофилов - $4 (2; 6) \%$, в свою очередь, в контрольной группе данные показатели составляли $10,6 (9,3; 11,3) \times 10^9/\text{л}$ и $11 (7; 16) \%$, соответственно, различия статистически значимы ($p=0,0003$ и $p=0,0011$, соответственно). В контрольной группе показатели нормализовались на 5-е сутки наблюдения.

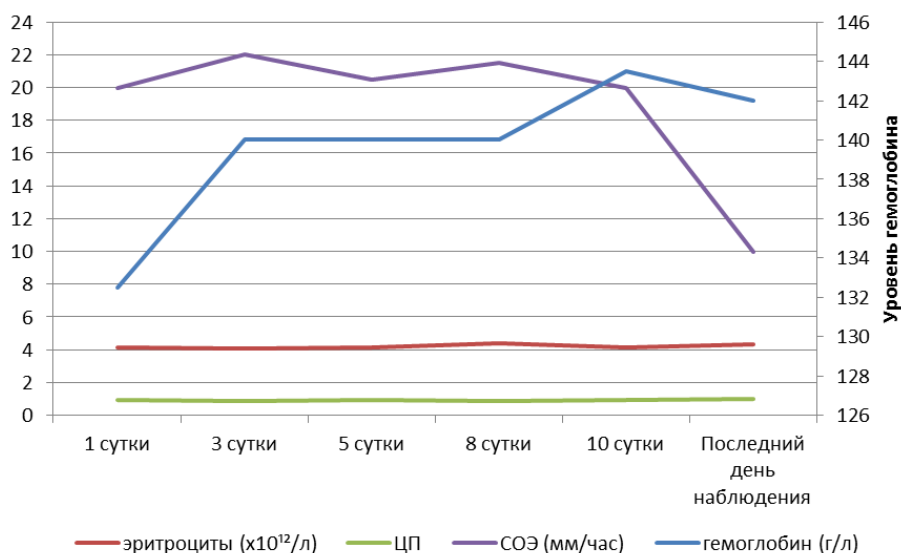


А

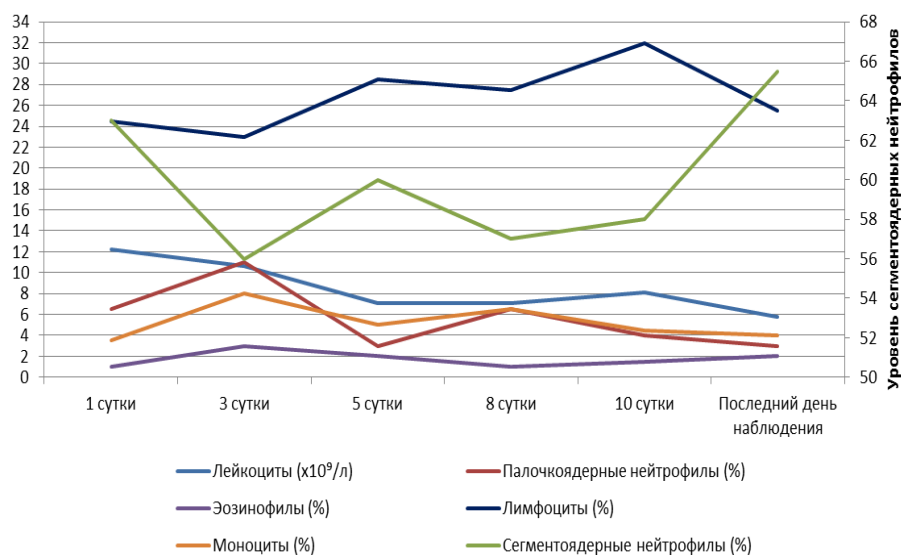


Б

Рис. 74. Динамика показателей общего анализа крови у больных. Основная группа.



А



Б

Рис. 75. Динамика показателей общего анализа крови у больных. Контрольная группа.

Для объективизации полученных показателей общего анализа крови были рассчитаны индекс Гаркави, лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ), индекс алергизации (ИА) (табл. 77).

Превышение ИА (референтные значения до 1,1 условных единиц) свидетельствовало об алергизации и повышении уровня алергенов и флогогенов в организме. В контрольной и основной группе средние показатели ИА не превышали референтных значений, статистически значимых отличий между группами были выявлены на первые сутки наблюдения, при этом в контрольной группе наблюдалась тенденция к

увеличению ИА вплоть до 10-х суток. Так, в период наблюдения ИА в контрольной группе был выше референтного значения в 17 случаях, а в основной группе - в 10 случаях.

Индекс Гаркави (референтные значения 0,3-0,5 условных единиц) отражал отношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, позволял оценить адаптационные реакции организма. В основной группе данный показатель был в пределах референтных значений на протяжении всего срока исследования, а в контрольной группе наблюдалась тенденция к увеличению индекса Гаркави к 10-м суткам (различия с основной группой статистически значимы на 8-е и 10-е сутки наблюдения), что могло говорить о разбалансировке количественного состава клеток в периферической крови. За весь период наблюдения индекс Гаркави в контрольной группе был выше референтного значения в 37 случаях, а в основной группе - в 24 случаях.

Референтные значения лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа колеблются от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$, по некоторым данным до 1-3 условных единиц. ЛИИ $2,7-3,7 \pm 0,67$ - легкая степени интоксикации, $3,6-4,8 \pm 0,53$ - средняя, $5,8-8,5 \pm 1,4$ - тяжелая, ЛИИ $> 8,6$ крайне тяжелая степень. В основной группе ЛИИ на первые сутки составлял 3,34 (1,41; 3,92) (т.е. легкая степень интоксикации), в то время как в контрольной группе 1,29 (0,89; 2,52), $p=0,002$. В свою очередь, в основной группе на первые сутки лечения легкая степень отмечалась у 8 пациентов, средней степени – у 9, тяжелой – у 3, в пределах нормы – у 10 пациентов, а в контрольной группе легкая степень отмечалась у 2 пациентов, средней степени – у 5, в пределах нормы – у 23. На протяжении остального срока наблюдения данный показатель находился в пределах референтных значений у 52 (87%) пациентов обеих групп.

Таблица 77

Динамика лейкоцитарных индексов (условные единицы), Ме (25; 75), n=30

Индекс	Группа	Сутки					
		1-е	3-и	5-е	8-е	10-е	Последний день наблюдения
Индекс Гаркави	Основная	0,29 (0,24; 0,41)	0,42 (0,27; 0,56)	0,36 (0,31; 0,48)	0,34 (0,27; 0,41)*	0,36 (0,29; 0,5)*	0,39 (0,29; 0,5)
	Контрольная	0,38 (0,25; 0,48)	0,42 (0,28; 0,50)	0,48 (0,35; 0,57)	0,46 (0,34; 0,62)	0,56 (0,48; 0,62)	0,42 (0,30; 0,48)
ЛИИ	Основная	3,34 (1,41; 3,92)*	1,19 (0,56; 3,07)	1,41 (0,69; 1,91)	1,34 (0,69; 2,32)	1,31 (0,8; 2,74)	1,08 (0,8; 1,93)
	Контрольная	1,29 (0,89; 2,52)	0,95 (0,39; 1,22)	0,87 (0,49; 1,36)	0,85 (0,57; 1,45)	0,69 (0,39; 1,36)	1,15 (0,96; 2,03)
ИА	Основная	0,38 (0,34; 0,68)*	0,64 (0,40; 0,95)	0,59 (0,53; 0,88)	0,63 (0,45; 0,88)	0,64 (0,45; 0,73)	0,68 (0,51; 0,75)
	Контрольная	0,64 (0,47; 0,83)	0,80 (0,59; 1,12)	0,76 (0,66; 1,05)	0,80 (0,60; 0,94)	0,92 (0,59; 1,17)	0,62 (0,51; 0,72)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении основной и контрольной групп.

Здесь и далее:

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

ИА – индекс аллергизации.

Биохимические показатели крови (общий белок, общий билирубин, креатинин, АЛТ, АСТ, мочевины) в обеих группах находились в пределах референтных значений, однако следует отметить, что в контрольной группе показатели АЛТ (основная группа 26 (16; 31,5) МЕ, контрольная – 35,5 (28,3; 40) МЕ, $p=0,0065$), АСТ (основная – 26 (19; 39,5) МЕ, контрольная – 39 (35,5; 41) МЕ, $p=0,0421$) и креатинина (основная – 85,5 (78; 95,5) мкмоль/л, контрольная – 109 (91,8; 123,3) мкмоль/л, $p=0,0072$) находились на уровне верхней границы и различия с основной группой были статистически значимы.

При проведении рН-метрии ран (табл. 78) было выявлено, что на первые сутки в основной группе показатель составил 7,51 (7,36; 7,72), а в

контрольной – 7,59 (7,31; 7,88), $p=0,679$. При последующих измерениях в контрольной группе, вплоть до 10-х суток отмечался рост показателя рН, а в основной группе рост рН был зафиксирован на 3-и сутки, затем происходило снижение данного показателя, статистически значимые различия между контрольной и основной группой были отмечены на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки и в последний день наблюдения.

Таблица 78

Динамика показателя рН ран, Ме (25; 75), n=30

Группа	рН неповрежденной кожи	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	Последний день наблюдения
Основная	4,65 (4,40; 5,38)	7,51 (7,36; 7,72)	7,68 (7,36; 7,86)	7,63 (7,50; 7,76)	7,57 (7,50; 7,68)	7,33 (7,10; 7,63)	7,40 (7,25; 7,50)
Контрольная	4,80 (4,30; 5,38)	7,59 (7,31; 7,88)	7,84 (7,66; 8,07)	7,83 (7,50; 8,12)	8,01 (7,68; 8,19)	8,05 (7,48; 8,24)	7,68 (7,57; 7,76)
p-уровень	0,612	0,679	0,017	0,035	0,0006	0,0002	0,000002

В основной группе наблюдалась отрицательная (обратная) корреляционная взаимосвязь между значением рН и ПУП ран ($r=-0,355$), а также между рН и ПУО ран ($r=-0,290$), в контрольной группе данная взаимосвязь отсутствовала.

При сопоставлении срока стационарного лечения отмечалось, что пациенты основной группы провели в стационаре 11 (11; 14) койко-дней, а контрольной – 14 (13,3; 15) койко-дней, различия статистически значимые ($p=0,0002$).

Проведя факторный анализ, мы выявили, что на 3-и сутки показатели были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,644), и они объясняли 68,78% общей дисперсии исходных признаков (табл. 79).

Таблица 79

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
3-и сутки стационарного лечения

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	3,36	27,99	27,99
2	2,37	19,73	47,72
3	1,45	12,10	59,82
4	1,08	8,96	68,78

Разделение признаков по факторам на 3-и сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – индекс Гаркави (0,938), ИА (0,892), ЛИИ (-0,828); 2) второй фактор – наличие отделяемого из раны (0,853), наличие отека окружающих тканей (0,798), ПУО (-0,642); 3) третий фактор – наличие контаминации раны (-0,685), локальная температура (0,683), рН раны (0,649); 4) четвертый фактор – наличие грануляций (0,887).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 80) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 80

Результат ранжирования нормированных переменных,
3-и сутки стационарного лечения, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		Основная	Контрольная
1	отлично	33,3	16,7
	хорошо	23,3	26,7
	удовлетворительно	16,7	33,3
	неудовлетворительно	26,7	23,3
2	отлично	46,7	3,3
	хорошо	36,6	13,3
	удовлетворительно	13,3	36,6
	неудовлетворительно	3,3	46,7
3	отлично	40	10
	хорошо	13,3	36,6
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	26,7	23,3
4	отлично	33,3	16,7
	хорошо	13,3	36,6
	удовлетворительно	23,3	26,7
	неудовлетворительно	30	20

На 5-е сутки показатели также были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,580), и они объясняли 79,67% общей дисперсии исходных признаков (табл. 81).

Таблица 81
Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
5-е сутки стационарного лечения

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	2,58	32,22	32,22
2	1,63	20,36	52,58
3	1,15	14,37	66,95
4	1,02	12,73	79,67

Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – ИА (0,952), ЛИИ (-0,864), индекс Гаркави (0,837); 2) второй фактор – наличие отделяемого из раны (0,867), наличие контаминации раны (0,864); 3) третий фактор – ПУП ран (0,882); 4) четвертый фактор – наличие грануляций (0,818), рН раны (0,659).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 82) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 82
Результат ранжирования нормированных переменных,
5-е сутки стационарного лечения, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		Основная	Контрольная
1	отлично	30	20
	хорошо	33,3	16,7
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	16,7	33,3
2	отлично	46,7	3,3
	хорошо	16,7	33,3
	удовлетворительно	16,7	33,3
	неудовлетворительно	20	30
3	отлично	43,3	6,7

	хорошо	26,7	23,3
	удовлетворительно	16,7	33,3
	неудовлетворительно	13,3	36,6
4	отлично	26,7	23,3
	хорошо	20	30
	удовлетворительно	30	20
	неудовлетворительно	23,3	26,7

На 8-е сутки показатели были сгруппированы в пять факторов (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,558), и они объясняли 69,97% общей дисперсии исходных признаков (табл. 83).

Таблица 83

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
8-е сутки стационарного лечения

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	2,37	19,78	19,78
2	2,33	19,38	39,16
3	1,38	11,52	50,69
4	1,21	10,05	60,74
5	1,11	9,24	69,97

Разделение признаков по факторам на 8-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – ИА (0,932), ЛИИ (-0,909), индекс Гаркави (0,757); 2) второй фактор – эпителизация раны (0,734), рН раны (-0,656); 3) третий фактор – локальная температура (0,813), наличие отделяемого из раны (0,747); 4) четвертый фактор – ПУО ран (0,837), ПУП ран (0,607); 5) пятый фактор - наличие контаминации раны (0,753), наличие грануляций (-0,750).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 84) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 84

Результат ранжирования нормированных переменных,
8-е сутки стационарного лечения, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		Основная	Контрольная
1	отлично	33,3	16,7
	хорошо	26,7	23,3
	удовлетворительно	16,7	33,3
	неудовлетворительно	23,3	26,7
2	отлично	33,3	16,7
	хорошо	26,7	23,3
	удовлетворительно	36,6	13,3
	неудовлетворительно	3,3	46,7
3	отлично	23,3	26,7
	хорошо	36,6	13,3
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	20	30
4	отлично	36,6	13,3
	хорошо	30	20
	удовлетворительно	23,3	26,7
	неудовлетворительно	10	40
5	отлично	23,3	26,7
	хорошо	26,7	23,3
	удовлетворительно	26,7	23,3
	неудовлетворительно	23,3	26,7

На 10-е сутки показатели были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,640), и они объясняли 67,58% общей дисперсии исходных признаков (табл. 85).

Таблица 85

Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов,
10-е сутки стационарного лечения

Фактор	Собственные значения	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	2,85	25,88	25,88
2	2,21	20,09	45,97
3	1,36	12,39	58,36
4	1,02	9,23	67,58

Разделение признаков по факторам на 10-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – ИА (0,926), ЛИИ (-0,867), индекс Гаркави (0,821); 2) второй фактор – ПУП ран (-0,813), ПУО ран (-0,706), наличие отделяемого из раны (0,690);

3) третий фактор – наличие контаминации раны (0,803), локальная температура (0,757); 4) четвертый фактор – наличие отека окружающих тканей (0,851).

После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на 4 группы (табл. 86) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 86

Результат ранжирования нормированных переменных,
10-е сутки стационарного лечения, в %.

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		Основная	Контрольная
1	отлично	30	20
	хорошо	16,7	33,3
	удовлетворительно	26,7	23,3
	неудовлетворительно	26,7	23,3
2	отлично	46,7	3,3
	хорошо	16,7	33,3
	удовлетворительно	23,3	26,7
	неудовлетворительно	13,3	36,6
3	отлично	40	10
	хорошо	33,3	16,7
	удовлетворительно	20	30
	неудовлетворительно	6,7	43,3
4	отлично	30	20
	хорошо	16,7	33,3
	удовлетворительно	33,3	16,7
	неудовлетворительно	20	30

Подводя итог факторному анализу, следует отметить, что на протяжении всего срока наблюдения в первый фактор (наиболее значимый) всегда входили лейкоцитарные индексы. При ранжировании нормированных переменных в группу с отличным и хорошим результатом на всем сроке эксперимента из основной группы 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 основной группе и 207 в контрольной (из 510 возможных), разница была в 1,46 раза,

что говорило о более эффективном течении раневого процесса в основной группе по сравнению с контрольной.

Таким образом, в клиническом исследовании в группе, где лечение проводилось мирамистином и метронидазолом в комбинации с раневым покрытием на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (основная группа) сокращение площади ран и объема ран происходило в среднем в 1,3 раза быстрее, чем в контрольной группе (лечение проводили диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с антибиотиком хлорамфениколом), различия между группами были статистически значимы на протяжении всего срока лечения. Максимальные значения скорости заживления были на 1-3 сутки, и различия между группами составили 1,7 раза в пользу основной группы ($p < 0,05$). В основной группе в 1,2 раза раньше по сравнению с контрольной группой происходило очищение раны, отмечалось наличие зрелых грануляций, начало краевой эпителизации ($p < 0,05$). Повышение лейкоцитарного индекса Гаркави в контрольной группе наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем в основной, а индекс алергизации за весь период наблюдения был выше нормы в основной группе в 10 случаях, а в контрольной – в 17 случаях. В основной группе нормализация показателя рН раневой поверхности происходила быстрее по сравнению с контрольной группой, различия были статистически значимы, начиная с 3-х суток лечения. Количество проведенных в стационаре койко-дней у пациентов основной группы в среднем было в 1,3 раза меньше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выявленный выраженный лечебный эффект мирамистина и метронидазола в комбинации с раневым покрытием на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы позволяет рекомендовать дальнейшее изучение его применения в комплексном лечении ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из актуальных проблем хирургии является местная медикаментозная терапия гнойно-воспалительного поражения кожи и мягких тканей [102, 249]. 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% [243, 299].

В структуре стационаров хирургического профиля частота гнойно-воспалительных поражений кожи достигает 30-35% [194, 240]. Кроме того, нагноение ран после плановых операций встречается в 2-5% случаев [65, 165]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35-60% [92, 106]. 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 [27, 147, 169]. В настоящее время такие микроорганизмы как *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* отличаются полирезистентностью к антибиотикам, включая препараты из группы резерва [325].

Известно, что такие возбудители как кишечная и синегнойная палочка, протей, представители семейства *Staphylococcaceae*, а также неклостридиальная анаэробная флора занимают около 70% в структуре возбудителей гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран [70, 307].

В связи с увеличением резистентных штаммов микроорганизмов, которые вызывают гнойно-воспалительный процесс [256, 286, 293, 320] и могут приводить к развитию тяжелых внутригоспитальных инфекционных осложнений, следует разрабатывать новые многокомпонентные лекарственные средства для одномоментного воздействия на различные структуры микробной клетки для ее уничтожения. Помимо бактерицидного

воздействия современные многокомпонентные лекарственные композиции должны обладать также сорбционными, анальгезирующими свойствами, стимулировать регенерацию тканей [21, 87, 184, 187, 223, 287, 304, 314].

К сожалению, в сегодняшнем многообразии препаратов для лечения ран нет универсального средства, при выборе лекарственного средства необходимо помнить также о фазности течения раневого процесса. Немаловажную роль играет основа препарата, которая должна обладать сорбционными свойствами, и при этом в ране должна сохраняться влажная среда для оптимального заживления.

Оптимальными антисептическими препаратами с позиции безопасности и эффективности, на наш взгляд, являются хлоргексидин, мирамистин, диоксидин, бензалкония хлорид, которые проявляют выраженные бактерицидные свойства, вызывая при этом минимальное повреждение тканей. Однако нет информации об изменении противомикробной активности при их иммобилизации на различных основах в комбинации с противомикробными лекарственными средствами, анестетиками, стимуляторами регенерации тканей. Не изучено, как, и в какую фазу, подобные многокомпонентные лекарственные средства будут воздействовать на течение раневого процесса.

Среди распространенных синтетических и природных полимеров (а также их смесей и производных), которые используются в качестве матриц, слеует выделить хитозан, хитин, целлюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, коллаген, полиэтиленоксид. Они имеют широкое применение благодаря их биосовместимости, хорошим механическим свойствам, способности к биodeградации [72, 76, 168].

Таким образом, для достижения максимального эффекта в местном лечении острых ран кожи и мягких тканей целесообразно использовать многокомпонентные лекарственные средства, сочетающие в себе антисептик (и/или антибиотик) с анестетиком и стимулятором регенерации тканей, иммобилизованных на основе, обеспечивающей пролонгацию их действия и

сорбцию раневого отделяемого. Кроме того, необходимо ориентироваться на фазу течения раневого процесса, выраженность экссудации и контаминации, видовой состав микрофлоры раневого отделяемого. Следовательно, есть необходимость в постоянном мониторинге процессов, происходящих в ране под повязкой, причем неинвазивном.

В данном аспекте источником для поиска может явиться уникальная микросреда бактерий (рН, токсины, ферменты и т.д.) [186, 204, 263]. Например, кислотность является результатом гликометаболизма большинства патогенов и широко используется для определения бактериальных инфекций [311, 329]. На наш взгляд, одним из вариантов непрерывного неинвазивного контроля уровня кислотности раневого отделяемого является использование индикаторных перевязочных материалов, которые могут быть получены путем иммобилизации галохромных красителей на целлюлозном перевязочном материале. Такой материал приобретает способность к изменению окраски под воздействием раневого отделяемого, сигнализируя, например, о нагноении раны или истощении ресурса лекарственного средства.

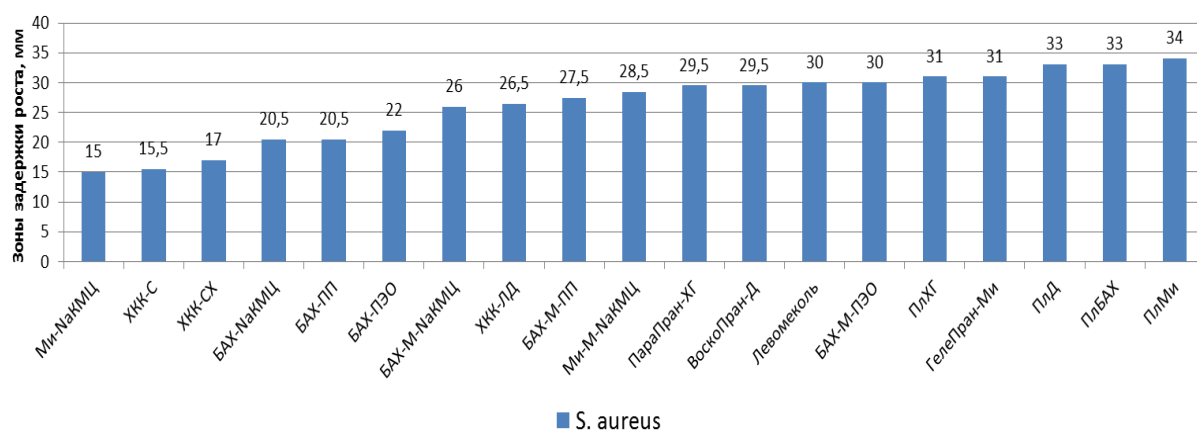
Разработке концепции, основанной на применении новых многокомпонентных лекарственных средств и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией, которая позволит улучшить результаты лечения ран кожи и мягких тканей, было посвящено наше исследование.

Исследование включало *4-е этапа*: первый - определение спектра противомикробного действия разработанных многокомпонентных лекарственных средств и официальных препаратов (*in vitro*); 2-й – определение в эксперименте *in vivo* (выполнен на 80 кроликах породы «Шиншилла») местной анестезирующей активности разработанных пленочных раневых покрытий, содержащих анестетик – лидокаин (пленка с бензалкония хлоридом (ПлБАХ, состав 9), пленка с хлоргексидином (ПлХГ, состав 10), пленка с мирамистином (ПлМи, состав 11), пленка с диоксидином (ПлД, состав 12)); 3-й – включал четыре блока эксперимента *in vivo*,

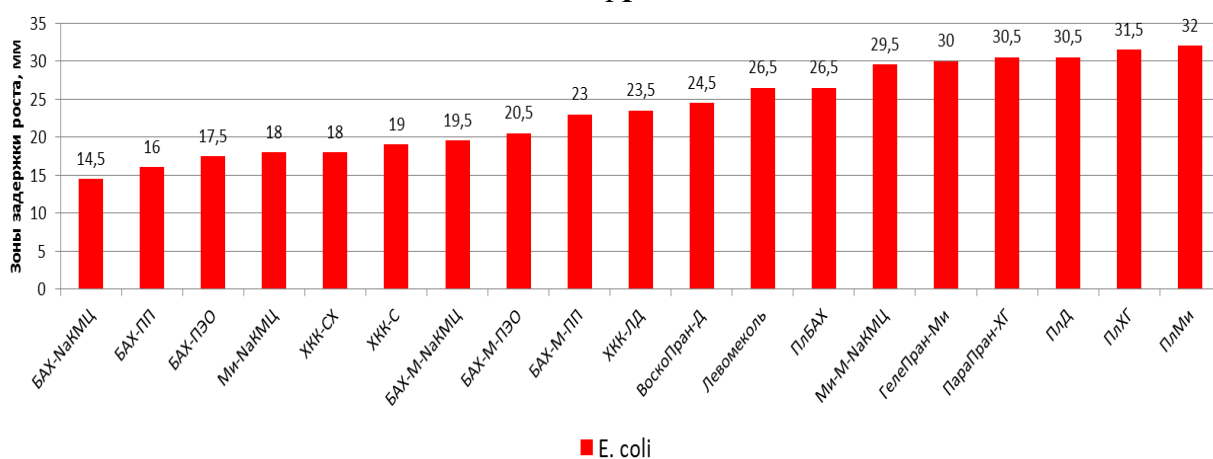
выполненных на 924 крысах породы «Вистар» (первый блок – оценка особенностей течения раневого процесса при применении многокомпонентных лекарственных средств в виде *мазей*, второй блок – при применении многокомпонентных раневых покрытий в виде *пленок*, третий блок – при использовании раневых покрытий в виде хитозан-коллагеновых *губок*, четвертый блок – применение *перевязочного материал* с реверсивной цветовой индикацией на модели гнойной раны); 4-й – оценка эффективности сочетанного применения мирамистина, метронидазола и раневого покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (состав 2) в сравнении с официальным препаратом в лечение больных с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей (клиническое исследование выполнено при участии 60 человек). Затем была сформулирована концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением новых многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией, основыванная на результатах, полученных в экспериментальном и клиническом исследованиях.

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 (рис. 76). 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-

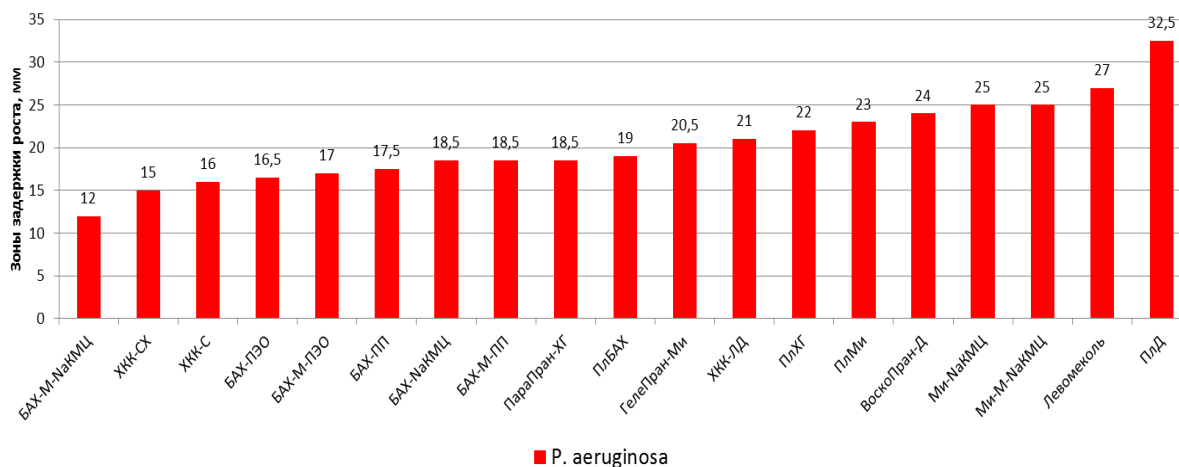
НаКМЦ (состав 6), ХКК-СХ (состав 15), БАХ-ПЭО (состав 4), БАХ-ПП (состав 5), ХКК-С (состав 13), БАХ-НаКМЦ (состав 3). Обнаружено, что при добавлении к мазевым комбинациям (Ми-НаКМЦ, БАХ-ПЭО, БАХ-ПП, БАХ-НаКМЦ) метронидазола происходило увеличение зоны задержки роста в отношении *S. aureus* на 21-46% 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.



А



Б



В

Рис. 76. Зоны задержки роста тест-штаммов микроорганизмов. А - *S. aureus*; Б - *E. coli*; В - *P. aeruginosa*.

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) (рис. 77). 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 НаКМЦ, что, на наш взгляд, и

повлияло на продолжительность выделения лидокаина, и, как следствие, на пролонгацию местноанестезирующего эффекта.

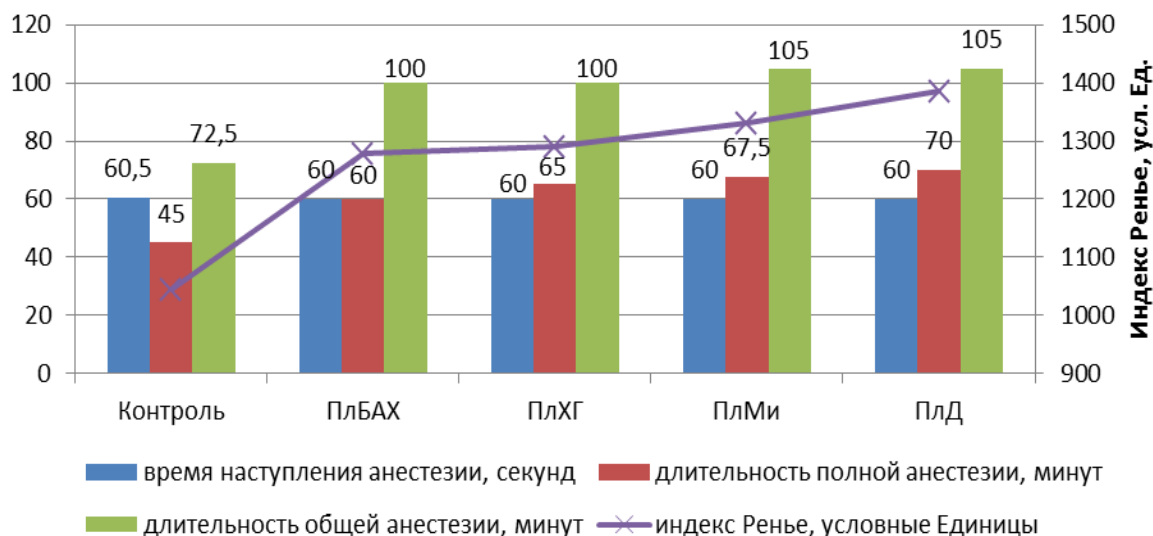


Рис. 77. Показатели местноанестезирующей активности разработанных раневых покрытий в виде пленок.

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 NaКМЦ – гидрофильными.

В группах Ми-М-NaКМЦ (состав 2), БАХ-М-NaКМЦ (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-NaКМЦ (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-NaКМЦ (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-НаКМЦ (состав 2) – в 12166 раз, в группе БАХ-М-НаКМЦ (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-НаКМЦ (состав 2). Оценка динамики *клеточного индекса (КИ)* показала, что к 3-м суткам лишь в группе Ми-М-НаКМЦ (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 НаКМЦ 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) [11, 55, 132], 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 [8, 80].

В исследованиях Т.А. Бредихиной и соавторов [19] подтверждено, что оптимальными основами для иммобилизации мирамистина являются метилцеллюлоза и NaКМЦ, 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 [133] 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. Vrkich и соавторами [236] 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 [36, 68, 97].

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-НаКМЦ (состав 6), на 4-е и 5-е сутки - БАХ-М-ПЭО (состав 7), начиная с 6-х суток - Ми-М-НаКМЦ (состав 2). При наличии в ране преимущественно *грамотрицательной* микрофлоры предпочтение следует отдавать комбинации Ми-М-НаКМЦ (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 было статистически достоверным (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 полуксамерной основе наблюдались достоверно бóльшие 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 [48].

В работе Т.Л. Юркштович и соавторов [128] была получена композиция карбоксиметилцеллюлоза-диоксидин и изучены ее структурно-морфологические и реологические характеристики, определена способность пролонгированного выделения диоксидина из разработанной композиции.

Также в работах Н.Д. Олтаржевской и соавт. [29] 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

диоксидина в местном лечении инфицированных ран отражена также в работах Ф.В. Галимзянова и М.И. Прудкова [31, 32], отмечено, что при лечении диоксидином создается возможность целенаправленного воздействия на раневую инфекцию, применение диоксидина 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 сравнении 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), диоксидина 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 гранулоциты 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 превалировали 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 *гноyno-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 [6, 10, 24, 49, 111, 118], 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 диоксидина 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 рН раневого отделяемого изменять цвет с розово-желтого на малиновый. Данный переход возникал при значении диапазона рН 6,5-9,0, интенсивность окраски увеличивалась с увеличением значения рН.

Известно, что заживление неосложненных ран кожного покрова и подлежащих тканей происходит эффективнее в условиях слабо-кислой 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 рН раневой поверхности с параллельным забором раневого отделяемого для верификации возбудителя воспалительного процесса в условиях бактериологической лаборатории стационара. Диапазон показателя рН раневой 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 бóльших 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. Было показано, что при значениях рН раневой 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 раневой 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 Burn» (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 индекса 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»).

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. 78).



Рис. 78. Концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей.

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-НаКМЦ (состав 2). При грамотрицательной микрофлоре более показаны: ПлМи (состав 11), ПлД (состав 12), Ми-М-НаКМЦ (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, которые отражены на рисунке 80. 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.

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 интересуемом 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 легко 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 биодegradации 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 биодegradации 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулгалимова, З. Б. Кожные антисептики в многопрофильном стационаре / З. Б. Абдулгалимова, С. Н. Егорова // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2008. – № 6. – С. 60–65.
2. Абдуллаев, О. А. Клиническая эффективность йодинола / О. А. Абдуллаев, А. В. Сергиенко, М. Н. Ивашев // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 3 (часть 1). – С. 47–48.
3. Абрамович, М. С. Применение факторного анализа при исследовании эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью / М. С. Абрамович, Е. С. Атрощенко. – Текст : электронный. – URL: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/52033/1/1-5.pdf>. – Дата публикации: 2013.
4. Аверьянов, М. Ю. Микробиологические аспекты лечения гнойных заболеваний кожи и подкожной клетчатки криохирургическим методом / М. Ю. Аверьянов, В. В. Слонимский // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 43–47.
5. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей / А.А. Раджабов, В.А. Дербенев, Г. И. Исмаилов, А.Л. Спокойный // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 46-49.
6. Антонов, С. Ф. Материалы для лечения ран и ожогов на основе хитозана / С. Ф. Антонов // Хитозан : сборник статей / под ред. К. Г. Скрыбина [и др.]. – Москва : Центр «Биоинженерия», 2013. – С. 436–488.
7. Афиногенова, А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А.Г. Афиногенова, Е.Н. Даровская // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 119-125.
8. Ацербин в комплексном лечении длительно незаживающих ран / Л. А. Блатун, Н. Г. Аскеров, И. А. Чекмарева [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 32–40.
9. Бакунович, А. В. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов / А. В. Бакунович, К. Я. Буланова, Л. М. Лобанок // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 4 – С. 40–51.
10. Бегма, А. Н. Опыт применения коллагеновых повязок и губок Метуракол в хирургической практике / А. Н. Бегма, И. В. Бегма, Е. К. Хомякова // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 17. – С. 1248–1252.
11. Безусова, Н. И. Изучение современной номенклатуры мазей для лечения ран и ожогов / Н. И. Безусова, П. Н. Цунтимагомедова, Е. А. Климкина // Известия Российской Военно-медицинской

- академии. – 2019. – Т. 38, S1-1. – С. 43–44.
12. Биосовместимые и биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей (обзор литературы) / Т.А. Кузнецова, Н.Н. Беседнова, В.В. Усов, Б.Г. Андрюков // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 4. – С. 109-115.
 13. Блатун, Л. А. Банеоцин® (порошок, мазь) – перспективы использования в комплексном хирургическом лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы / Л. А. Блатун // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2015. – № 3 (2). – С. 36–39.
 14. Блатун, Л. А. Местное медикаментозное лечение ран / Л. А. Блатун // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 51–59.
 15. Блатун, Л.А. Современные йодофоры – эффективные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений / Л.А. Блатун // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 6-12.
 16. Бобровников, А.Э. Современные отечественные средства лечения ожогов / А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2006. – № 8. – С. 24-25.
 17. Бордаков, В.Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран : учебно-методическое пособие / В.Н. Бордаков. – Минск : БГМУ, 2014. – 31 с.
 18. Бражник, Е. А. Применение дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в комплексном лечении больных осложненными формами рожистого воспаления : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Е. А. Бражник. – Воронеж, 2018. – 161 с. : ил.
 19. Бредихина, Т. А. Разработка и исследование геля с мирамистином / Т. А. Бредихина, Г. И. Шведов, Е. В. Михайлова // Вестник научных конференций. – 2016. – № 2-6 (6). – С. 14–16.
 20. Бутрин, Я. Л. Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица / Я. Л. Бутрин, И. В. Чмырев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – № 3(59). – С. 56–62.
 21. Быстров, С.А. Лечение гнойных ран с применением раневых покрытий на пенной основе с технологией Гидрофайбер / С.А. Быстров, А.И. Безбородов, С.Е. Каторкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 7. – С. 49-53.
 22. Влияние рН на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде. Вестник медицинского института «Реавиз» / А. М. Морозов, А. Р. Армасов, А. Н. Сергеев [и др.] // Вестник медицинского института "Реавиз": реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 2 (50). – С. 87–91.
 23. Влияние антибактериальных веществ на рост биопленки клинических

- изолятов / М.А. Сухина, И.А. Калашникова, В.Н. Кашников [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 2 (64). – С. 78-84.
24. Влияние новой мазевой композиции Ag/ТАГА и хитозан-геля на лечение экспериментальных ран различной этиологии / Т. В. Попова, Т. Г. Толстикова, А. Ю. Летягин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 47–54.
25. Военно-полевая хирургия : учебник для студентов мед. вузов / под ред. Е.К. Гуманенко. – 2-е изд., изм. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 762 с.
26. Воздействие низкотемпературной плазмы на основе геля на бактериальные биопленки кожных ран животных / О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова, И.Л. Потокин, И.Д. Порохняк // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № S1. – С. 174-176.
27. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран / Е. В. Размахнин, В. А. Шангин, О. Г. Кудрявцева, Д. Ю. Охлопков // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – 2 (6). – С. 153–156.
28. Возможности использования гидрогелевых композиций в лечении ран / В.В. Бесчастнов, Т.Н. Юданова, И.Ю. Арефьев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2019. – № 6 (70). – С. 17-22.
29. Возможности применения полисахаридов при лечении ран / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Г. Е. Кричевский [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 24–31.
30. Гайдамака, Т. Б. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на состояние лизосомальных мембран тканей переднего отдела глаза / Т. Б. Гайдамака, В. И. Сенишин, С. Я. Рафалюк // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 2 (25). – С. 49–55.
31. Галимзянов, Ф. В. Местное лечение инфицированных ран, гнойно-некротических процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве антимикробным препаратом – диоксидин / Ф. В. Галимзянов, М. И. Прудков // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 5. – С. 27–28.
32. Галимзянов, Ф. В. Местное лечение обширных некротических флегмон мягких тканей (раневой инфекции) антимикробным препаратом "Диоксидин" / Ф. В. Галимзянов, М. И. Прудков, Т. М. Богомягкова // Медицина экстремальных ситуаций. – 2013. – № 4 (46). – С. 41–45.
33. Гирголав, С. С. Огнестрельная рана / С. С. Гирголав. – Ленинград : Воен.-мед. ордена Ленина акад. им. С. М. Кирова, 1956. – 331 с.
34. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
35. Глухов, А. А. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А. А. Глухов,

- М. В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – № 6 (23). – С. 673–679.
36. Гостищев, В. К. Антибактериальная терапия в структуре лекарственных средств при лечении пациентов с распространенным перитонитом / В. К. Гостищев, А. М. Купченко, В. А. Косинец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 51–60.
37. Гостищев, В. К. Общая хирургия : учебник для студентов мед. вузов / В. К. Гостищев. – 4-е изд., испр. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 822 с.
38. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Издание XIV. – Москва, 2018. – Т. 1. – 1814 с.
39. Грехнева, Е. В. Разработка новой лекарственной формы фурацилина методом микрокапсулирования / Е. В. Грехнева, Т. Н. Кудрявцева // Auditorium. – 2018. – № 2 (18). – С. 17–23
40. Даценко, Б. М. Местная профилактика и лечение гнойных осложнений в колопроктологии / Б. М. Даценко, В. Ф. Куликовский, Е. Б. Дружинин // Тезисы докладов III международной конференции колопроктологов. – Витебск, 1998. – С. 152–153.
41. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 54–58.
42. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе / Д. А. Попов, Н. М. Анучина, А. А. Терентьев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 3-4. – С. 37–42.
43. Диоксидин® (Dioxydin) // Лекарственный справочник ГЭОТАР : сайт. – URL: <https://www.lsgeotar.ru/dioxydin-3179.html>.
44. Ермолов, А. А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении пациентов с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей : : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. А. Ермолов. – Москва, 2017. – 143 с. : ил.
45. Ибрагимова, Р. Р. Проблема антибиотикорезистентности в современном мире / Р. Р. Ибрагимова, П. А. Кузнецов // Актуальные вопросы современной микробиологии и иммунологии. – 2017. – № 2. – С. 36–38.
46. Иванков, М. П. Применение раневых покрытий с наноструктурным серебром в комплексном лечении гнойных ран : экспериментально-клиническое исследование : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / М. П. Иванков. – Москва, 2014. – 25 с.
47. Иванов, Г. Г. Характеристика раневого процесса у больных с синдромом диабетической стопы : диссертация ... кандидата

- медицинских наук : 14.01.17 / Г. Г. Иванов. – Санкт-Петербург, 2018. – 104 с. : ил.
48. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции / Е. А. Штанюк, В. В. Минухин, Н. А. Ляпунов, А. А. Лысокобылка // *Universum: медицина и фармакология*. – 2014. – № 5 (6). – С. 3.
49. Изучение воздействия хитозана на процесс заживления костного дефекта в экспериментах *INVIVO* и *INVITRO* / И. В. Зудина, А. П. Ведяева, Н. В. Булкина [и др.] // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 171–179.
50. Исламов, Р. А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных / Р. А. Исламов // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2016. – № 1. – С. 489–492.
51. Исмаилов Г. М. Лечение больных с послеоперационными гнойными ранами мягких тканей методом фотодинамической терапии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Г. М. Исмаилов. – Москва, 2017. – 122 с. : ил.
52. Использование гидрогелевых раневых покрытий в комбинации с бактериофагами / В. В. Бесчастнов, Т. Н. Юданова, С. М. Бегун [и др.] // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2020. – Т. 13, № 3 (48). – С. 279–284.
53. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 2. – С. 167.
54. Исследование *in vitro* жизнеспособности бактериофагов в составе комплексных гидрогелевых раневых покрытий / В. В. Бесчастнов, М. Г. Рябков, А. Е. Леонтьев [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 32–39.
55. Исследования кафедры фармацевтической технологии по разработке полимерных лекарственных пленок / Л. Н. Ерофеева, Т. А. Панкрушева, М. С. Чекмарева [и др.] // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2017. – Т. 18, № 4 (92). – С. 179–183.
56. Кариометрические показатели фибробластов кожи в ранние сроки заживления ран / А. А. Андреев, И. А. Ульянов, П. М. Торгун [и др.] // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 92–96.
57. Карпухин, А. Г. Гидроимпульсные санации и аппликационно-инъекционное применение гидролизата коллагена в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей (экспериментальное исследование) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. Г. Карпухин. – Воронеж, 2015. – 115 с. : ил.
58. Квашнина, Д. В. Оценка применения хлоргексидина как

- антисептического средства / Д. В. Квашнина, О. В. Ковалишена // Медицинский альманах. – 2012. – № 3 (43). – С. 62–66.
59. Кенжекулов, К.К. Современные антисептические средства в лечении гнойных ран / К.К. Кенжекулов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2016. – № 1. – С. 64-66.
60. Ким, Д. Ю. Применение вакуум-терапии при хирургическом лечении пациентов с гнойными заболеваниями кисти : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 3.1.9. / Д. Ю. Ким. – Москва, 2022. – 20 с.
61. Кисляков, В. А. Комплексное лечение, профилактика рецидивов язвенных и гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / В. А. Кисляков. – Астрахань, 2013. – 141 с. : ил.
62. Клинико-иммунологическая оценка эффективности использования милиацила и КВЧ-терапии при лечении гнойных ран у больных с сахарным диабетом / О. Б. Нузова, А. В. Студеникин, Ю. В. Филиппова, А. А. Стадников // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-2 (22). – С. 879–881.
63. Клиническая хирургия : национальное руководство : учебное пособие : в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Т. 1. – 858 с. – (Национальный проект «Здоровье»).
64. Клиническая хирургия. Национальное руководство. В 3 т. / под ред. В.С. Савельева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
65. Клинические результаты лечения гнойных ран кожи и мягких тканей антисептиком "Изофурал" (раствор) / Г. П. Гидирим, И. В. Присэкару, Г. В. Богян, Н. А. Главан // Медицинский альманах. – 2018. – № 4 (55). – С. 114–116.
66. Кожевников, В. Б. Новые возможности лечения инфекционно-воспалительных ран локальным отрицательным давлением : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / В. Б. Кожевников. – Санкт-Петербург, 2018. – 131 с. : ил.
67. Коллаген и его применение при лечении ран / А. П. Остроушко, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиева, А. А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 85–90.
68. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных / А. Г. Измайлов, С. В. Доброквашин, Д. Е. Волков [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 50–54.
69. Крайнюков, П. Е. Комплексное лечение гнойных заболеваний кисти : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / П. Е. Крайнюков. – Москва, 2013. – 328 с. : ил.
70. Краснолуцкая, В.Н. Современные подходы к лечению гнойных ран / В.Н. Краснолуцкая, Д.В. Сесорова // Центральный научный вестник. – 2017. – Т. 2, № 5 (22). – С. 10-12.

71. Кулешов, И. Ю. Лазерная фотохимическая терапия ран мягких тканей (гнойных, термических и огнестрельных) : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / И. Ю. Кулешов. – Москва, 2014. – 205 с. : ил.
72. Легонькова, О.А. Современные раневые покрытия: их свойства и особенности / О.А. Легонькова, А.А. Алексеев // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 6. – С. 66-68.
73. Лечение гнойных ран / А. А. Третьяков, С. В. Петров, А. Н. Неверов, А. Ф. Щетинин // Новости хирургии. – 2015. – № 6 (23). – С. 680–687.
74. Лечение гнойных ран с применением раневых покрытий «Биатравм» и «Ресорб» (экспериментальное исследование) / В.А. Лазаренко, А.И. Бежин, А.З. Гусейнов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 200-203.
75. Лискевич, Р. В. Особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 ; 14.03.08 / Р. В. Лискевич. – Москва, 2020. – 144 с. : ил.
76. Макаренко, М.В. Современные подходы к разработке раневых покрытий / М.В. Макаренко, В.П. Курченко, С.А. Усанов // Труды БГУ. – 2016. – Т. 11, ч. 1. – С. 273-279.
77. Малышко, В. В. Повышение эффективности лечения гнойных ран с использованием аппаратно-программного комплекса и наночастиц серебра (экспериментальное исследование) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 03.01.04 14.01.17 / В. В. Малышко. – Краснодар, 2017. – 196 с. : ил.
78. Мелконян, Г. Г. Особенности диагностики и лечения искусственных гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, вызванных наиболее часто применяемыми биологическими жидкостями (клинико-экспериментальное исследование) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Г. Г. Мелконян. – Хабаровск, 2020. – 113 с. : ил.
79. Минченко, А. Н. Раны. Лечение и профилактика осложнений : учебное пособие / А. Н. Минченко. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 270 с.
80. Мирамистин® (Miramistin®) инструкция по применению // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» : сайт. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/miramistin__38124 (дата обращения: 27.01.2021).
81. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий / И.А. Чекмарева, В.А. Митищ, О.В. Паклина [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 8-21.

82. Морфологический анализ заживления ожоговой раны при применении коллаген-хитозанового раневого покрытия / А. К. Кириченко, И. Н. Большаков, А. Э. Али-Риза, А. А. Власов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 11. – С. 652–656.
83. Морфологическое обоснование эффективности применения ультразвуковой кавитации с 0,2% раствором лавасепта при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / И. А. Чекмарева, Л. А. Блатун, Ю. С. Пасхалова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 7. – С. 63-70.
84. Морфофункциональная характеристика репаративного гистогенеза при лечении гнойных ран кожи / И. З. Гатиатуллин, Н. Н. Шевлюк, А. А. Третьяков, С. Б. Фадеев // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 117-119.
85. Москаленко, В. В. Лимфотропная и НО-терапия в комплексе лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в амбулаторно-поликлинических условиях : клинико-экспериментальное исследование : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / В. В. Москаленко. – Москва, 2018. – 113 с. : ил.
86. Мохов, Е. М. Имплантационная антимикробная профилактика инфекции области хирургического вмешательства / Е. М. Мохов, А. Н. Сергеев // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3. – С. 75–81.
87. Мохова, О. С. Современные методы лечения гнойных ран / О. С. Мохова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – № 4 (2). – С. 15–21.
88. Назаренко, Г. И. Рана. Повязка. Больной / Г. И. Назаренко, И. Ю. Сугурова, С. П. Глянцев. – Москва : Медицина, 2002. – 472 с.
89. Наркевич, А. Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 6. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang.ru/>.
90. Новые возможности использования электроимпедансометрии для контроля за течением раневого процесса / А. Н. Сергеев, Е. М. Мохов, Н. А. Сергеев, А. М. Морозов / Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 512–515.
91. Нузова, О. Б. Морфофункциональная оценка регенерации гнойных ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом при различных схемах лечения / О. Б. Нузова, А. В. Студеникин, А. А. Стадников // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 125–128.
92. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, В. А. Кадыков [и др.] //

- Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 5. – С. 43–50.
93. Обзор современных подходов к ведению больных с раневой инфекцией // Health-ua.com : [сайт]. – URL: <http://health-ua.com/article/60496-obzor-sovremennyh-podhodov-k-vedeniyu-bolnyh-s-ranevoj-infekciej>. – Дата публикации: 13.06.2020.
 94. Обоснование применения биоактивных сорбционногелиевых композиций при лечении гнойных ран // В.Д. Луценко, А.А. Шапошников, У.А. Круть [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 222-226.
 95. Общая хирургия : учебник / под ред. М.И. Кузина. – Москва : Медицина, 2007. – 782 с. : ил.
 96. Овчинников, А. Ю. Эффективность антимикробного препарата диоксидин при лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха / А. Ю. Овчинников, С. С. Егиян // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 2. – С. 61–66.
 97. Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации / С. А. Рачина, И. А. Захаренков, Ю. А. Белькова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 62–69.
 98. Окулич, В.К. Микробиологические и иммунологические аспекты инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, образующими биопленку / В.К. Окулич // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 52-63.
 99. Олифирова, О.С. Способ оптимизации лечения ран различного генеза / О.С. Олифирова, А.А. Козка // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (76). – С. 80-83.
 100. Оптимизация фотохимической терапии гнойных ран мягких тканей / П.И. Толстых, А.Б. Соловьева, А.А. Раджабов [и др.] // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 26.
 101. Опыт применения инновационного раневого покрытия "ФЛАМЕНА®" в местном лечении трофических язв у больных пожилого возраста / Х.А. Абдувосидов, В.В. Горлов, А.М. Григорьев, Д.В. Матвеев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 4-2 (86). – С. 227-228.
 102. Орлов, А. Г., Лечение хронических ран – взгляд через века / А. Г. Орлов, А. Н. Липин, К. Л. Козлов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5 (160). – С. 147–153.
 103. Ославский, А.И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) / А.И. Ославский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (55). – С. 30-37.

104. Особенности репаративных гистогенезов при лечении обширных гнойных ран мягких тканей с использованием биodeградируемого гидроксиапатитколлагенового материала (экспериментально-гистологическое исследование) / И.З. Гатиатуллин, Н.Н. Шевлюк, А.А. Третьяков [и др.]. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 6. – Публикация 3-17. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-17.pdf>.
105. Оценка влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – ZP2 на рост и биопленкообразование клинических изолятов энтеробактерий *in vitro* / М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, Я.В. Тяпаева [и др.]. – Текст : электронный // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2018. – № 4. – 20 с. – URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-4/Articles/MAD-2018-4.pdf>.
106. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран / С. Е. Каторкин, С. А. Быстров, О. Е. Лисин [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2019. – № 1-2. – С. 146–152.
107. Павлов, А. В. Локальное криовоздействие в лечении гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожной клетчатки : : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. В. Павлов. – Волгоград, 2018. – 210 с. : ил.
108. Парамонова, О.А. Эффективность применения современных раневых покрытий в комплексном лечении больных флегмонами лица и шеи : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / О.А. Парамонова ; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2020. – 141 с. : ил.
109. Патент № 94844 Российская Федерация, МПК А61D 99/00 (2006.01). Устройство для защиты ран : № 2009149571/22 : заявл. 30.12.2009 : опубл. 10.06.2010 / Чердаков А. В., Бежин А. И., Бирюков В. И. [и др.] ; патентообладатель: Курский государственный медицинский университет.
110. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean Ag: какие преимущества? / Е.В. Бублик, Ю.В. Коршунова, Ю.А. Крупинова, О.А. Морозова // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 20-25.
111. Первый опыт применения перевязочного материала с наноструктурированным покрытием серебра в лечении раневого процесса / Е. А. Богданов, А. Ю. Гойхман, Н. Н. Шушарина [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 561–564.
112. Подойницына, М. Г. Применение физических методов при

- лечения ожогов кожи / М. Г. Подойницына, В. Л. Цепелев, А. В. Степанов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22156>.
113. Привольнев, В. В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? / В. В. Привольнев, Н. А. Зубарева, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 131–138.
114. Привольнев, В. В. Мед в лечении инфицированных ран / В. В. Привольнев, Н. В. Даниленков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 219–228.
115. Привольнев, В. В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран / В. В. Привольнев, В. С. Забросаев, Н. В. Даниленков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 85–91.
116. Применение коллагеновых пленок с включенным ex situ псораленом для фотодинамической терапии гнойных ран / А. Д. Абидова, Н. Е. Цеомашко, Н. Ф. Абдухаликова, Б. У. Ирискулов. – Текст : электронный // Universum: химия и биология. – 2020. – № 11 (77). – URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/10802>.
117. Применение препарата Бетадин в лечении инфицированных ран / В. В. Михальский, С. В. Горюнов, А. Е. Богданов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 29 (18). – С. 1780–1783.
118. Применение раневого покрытия «Аквасель Ag + повязка Гидрофайбер» в комплексном лечении больных флегмонами лица и шеи / О. А. Парамонова, Ю. П. Савченко, Т. В. Гайворонская [и др.] // Клиническая стоматология. – 2017. – № 3 (83). – С. 44–47.
119. Применение сульфата серебра в комплексном лечении гнойных ран / С. Е. Каторкин, С. А. Быстров, А. И. Безбородов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 28. – С. 2039–2042.
120. Процессы репаративной регенерации в гнойных ранах при местном сочетанном лечении физическими методами и биологически активными материалами / А. В. Прошин, Р. А. Сулиманов, И. П. Завалий, А. В. Ребинок // Вестник Новгородского государственного университета. – 2017. – № 3 (101). – С. 61–65.
121. Прошин, А. В. Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / А. В. Прошин. – Москва, 2012. – 288 с. : ил.
122. Разработка новых биологически активных перевязочных средств и методология их применения / А. А. Адамян, С. В. Добыш, Л. К. Килимчук [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2004. – № 12. – С. 10–14.
123. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под ред.

- М.И. Кузина, Б.М. Костюченка. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1990. – 591 с.
124. Раны, инфекции, лечебные повязки (Катрен-Стиль, октябрь 2009) // Коллахит : [сайт]. – URL: <http://kollahit.ru/articles/katrenstyle/>.
125. Раствор хлоргексидина биглюконата и этиловый спирт: какой из антисептиков эффективнее у новорожденных? / О. В. Ионов, И. В. Никитина, А. Р. Киртбая [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 1. – С. 79–85.
126. Растворимые и иммобилизованные папаин и трипсин-деструкторы бактериальных биопленок / Е.Ю. Тризна, Д.Р. Байдамшина, М.Г. Холявка [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 106-112.
127. Результаты применения гидроксиапатитколлагенового композита в сравнении с другими методами комплексного лечения гнойных ран мягких тканей / И.З. Гатиатуллин, Н.Н. Шевлюк, А.А. Третьяков [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. 7, № 2 (26). – С. 10-14.
128. Реологические свойства и гидролитическая устойчивость *in vitro* композиции карбоксиметилцеллюлоза-диоксидин / Т. Л. Юркштович, Н. К. Юркштович, Н. В. Голуб [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия химических наук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 7–16.
129. Родин, А.В. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга / А.В. Родин, В.В. Привольнев, В.А. Савкин // Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3-4. – С. 34-51.
130. Сагдиев, Р.Д. Применение фотодинамической терапии в лечении гнойных ран / Р.Д. Сагдиев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 6 (72). – С. 43-45.
131. Салимова, И. В. Наружная терапия поражений кожи различного генеза / И. В. Салимова, В. И. Аверина // Медицинский совет. – 2014. – № 4. – С. 106–109.
132. Сенишин, В. И. Влияние гиалуроната натрия на патохимические процессы переднего отдела глаза при применении капель с консервантом бензалкония хлоридом / В. И. Сенишин // Офтальмологический журнал. – 2016. – № 4 (471). – С. 20–22.
133. Сергеева, И. В. Комплексное лечение рожистых воспалений с применением препарата мирамистин / И. В. Сергеева // Поликлиника. – 2017. – № 4-3. – С. 41–42.
134. Сипкин, А. В. Применение магнитных наночастиц в лечении гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи : экспериментально-клиническое исследование : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. В. Сипкин. – Красноярск, 2012. – 104 с. : ил.

135. Смола, Х. Дебридмент хронических ран с помощью повязок HydroClean / Х. Смола // *Амбулаторная хирургия*. – 2017. – № 3-4. – С. 52-59.
136. Современные аспекты лечения флегмон лица и шеи / О.А. Парамонова, Ю. П. Савченко, Т. В. Гербова, А. Г. Уварова // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2018. – Т. 25, № 5. – С. 58-64.
137. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2020. – № 3 (123). – С. 54–60.
138. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д.В. Шаблин, С.Г. Павленко, А.А. Евглевский [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12. – С. 361-365.
139. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран / А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев, И.А. Ханалиева, И.В. Вихрова // *Фармация и фармакология*. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 4-32.
140. Спахи, О.В. Использование липосомальных растворов антибиотиков в комплексном лечении инфицированных и гнойных ран у детей / О.В. Спахи // *Scientific Journal «ScienceRise»*. – 2015. – № 6/4 (11). – С. 77-81.
141. Спокойный, А. Л. Оптимизация фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. Л. Спокойный. – Москва, 2017. – 117 с. : ил.
142. Сравнительная активность препаратов меда и нативного меда в отношении штаммов с экстремальными фенотипами устойчивости к антимикробным препаратам / В.В. Привольнев, М.В. Эйдельштейн, М.В. Сухорукова [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 49-55.
143. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование / Д.И. Ушмаров, С.Е. Гуменюк, А.С. Гуменюк [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 78-96.
144. Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета у больных с гнойными ранами на фоне сахарного диабета при различных способах местного лечения / О. Б. Нузова, А. А. Стадников, А. В. Студеникин, А. И. Смолягин // *Вятский медицинский вестник*. – 2022. – № 4 (76). – С. 18–23.
145. Стимуляция репарации в модели линейной раны у крыс гелем с бишофитом / Ю. В. Степенко, В. О. Солдатов, М. А. Затолокина [и др.] // *Фармация и фармакология*. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 42–52.
146. Странацко, Е.Ф. Опыт фотодинамической терапии с

- фотосенсибилизаторами хлоринового ряда / Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 75-81.
147. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей / Д. В. Архипов, А. А. Андреев, Д. А. Атякшин, А. А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 41–45.
148. Стручков, В. И. Гнойная рана / В. И. Стручков, А. В. Григорян, В. К. Гостищев. – Москва : Медицина, 1975. – 311 с. : ил.
149. Тактика лечения посттравматических дефектов мягких тканей конечностей / Е. Ю. Шибяев, П. А. Иванов, А. В. Неведров // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 37–43.
150. Температурный индекс кровообращения как показатель течения раневого процесса / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, А. Р. Армасов [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=30496>.
151. Тюрюмин В. С. Применение сорбционного трансмембранного диализа в лечении поверхностных гнойных ран : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / В. С. Тюрюмин. – Красноярск, 2012. – 25 с.
152. Укусы животных // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/animal-bites>. – Дата публикации: 05.02.2018.
153. Федянин, С.Д. Влияние совместного применения септомирин и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран / С.Д. Федянин // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 35-40.
154. Федянин, С.Д. Мониторинг резистентности грамотрицательной микрофлоры, выделенной у пациентов с гнойными ранами / С.Д. Федянин, В.К. Окулич // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 59-65.
155. Физико-химические основы инновационных методов и технологий в лечении ран мягких тканей / А. П. Остроушко, А. А. Глухов, А. А. Андреев [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – № 4 (41). – С. 64–72.
156. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. – 2-е перераб. и доп. изд. – Москва, 2015. – 109 с.
157. Хлыстова, Т.С. Технология получения лечебных депо-материалов на текстильной и гидрогелевой основе с использованием печатных композиций из смеси биополимеров-полисахаридов : автореферат дис. ... кандидата технических наук : 05.19.02 / Т.С. Хлыстова ; Моск. гос. ун-т дизайна и технологии. – Москва, 2015. – 18 с.

158. Цитотоксичность бензалкония хлорида в составе антиглаукомного препарата в эксперименте на культуре клеток лимба роговицы и возможности ее снижения / А. М. Суббот, Т. В. Нестерова, А. Н. Габашвили [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 7. – С. 33–37.
159. Черкашин, М. А. Местные антисептики в хирургической практике / М. А. Черкашин // Медицинская сестра. – 2008. – № 2. – С. 12–14.
160. Шабловская, Т. А. Низкочастотная ультразвуковая кавитация в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей в амбулаторной практике : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Т. А. Шабловская. – Москва, 2016. – 24 с.
161. Шастина, В.Р. Оценка эффективности антисептического препарата «МестаМицина-сенс» в комплексном лечении длительно незаживающих ран, трофических язв различной этиологии / В.Р. Шастина, С.Г. Горин, А.И. Гусейнов // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 1. – С. 91-93.
162. Шлепотина, Н. М. Применение шовного материала и развитие инфекций области хирургического вмешательства: взгляд Н.И. Пирогова и современное состояние проблемы / Н.М. Шлепотина, В.А. Тимакова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 3, № 4 (15). – С. 159-161.
163. Экспериментальное исследование влияния 0,1 % раствора бензалкония хлорида на состояние роговицы у кроликов / А. В. Терещенко, Ю.А. Белый, Е. Х. Тахчиди [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 12 (187). – С. 238–243.
164. Экспериментальное применение раневых покрытий со свойствами фотонных кристаллов для восстановления глубоких дефектов кожных покровов / И.Е. Никитюк, В.А. Кубасов, В.В. Петраш, К.А. Афоничев // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 63-70.
165. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование) / В. Н. Балин, Х. К. Каршиев, М. И. Музыкин, А. К. Иорданишвили // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2017. – № 1. – С. 77–80.
166. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II / В. А. Липатов, Д. А. Северинов, А. А. Крюков [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 245–257.

167. Ярец, Ю.И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы / Ю.И. Ярец // *Здравоохранение (Минск)*. – 2016. – № 7. – С. 39-50.
168. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems / N. Mayet, Y. E. Choonara, P. Kumar [et al.] // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2014. – Vol. 103, Iss. 8. – P. 2211–2230.
169. A new low-cost negative-pressure wound therapy versus a commercially available therapy device widely used to treat complex traumatic injuries: a prospective, randomized, non-inferiority trial / F. Kamamoto, A. L. M. Lima, M. R. Rezende [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2017. – Vol. 72, Iss. 12. – P. 737–742.
170. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds / S.L. Percival, K.E. Hill, D.W. Williams [et al.] // *Wound repair and regeneration*. – 2012. – Vol. 20, Iss. 5. – P. 647-657.
171. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages / P. Zahedi, I. Rezaeian, S.-O. Ranaei-Siadat [et al.] // *Polymers Advanced Technologies*. – 2010. – Vol. 21, Iss. 2. – P. 77-95.
172. Accelerated Wound Healing on the Skin Using a Film Dressing with β -Glucan Paramylon / K. Yasuda, M. Ogushi, A. Nakashima [et al.] // *In Vivo*. – 2018. – Vol. 32, Iss. 4. – P. 799-805.
173. Acosta, S. Clinical Outcome and Microvascular Blood Flow in VAC®- And Sorbalgon®-Treated Peri-Vascular Infected Wounds in the Groin After Vascular Surgery – An Early Interim Analysis / S. Acosta, C. Monsen, M. Dencker // *International Wound Journal*. – 2013. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 377–382.
174. Acosta. S. Negative-pressure wound therapy for prevention and treatment of surgical-site infections after vascular surgery / S. Acosta, M. Bjorck, A. Wanhainen // *British Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 104, Iss. 2. – P. e75–e84.
175. Ahrenholz, D. H. Necrotizing soft-tissue infections / D.H. Ahrenholz // *The Surgical clinics of North America*. – 1988. – Vol. 68, Iss. 1. – P. 199-214.
176. Alhede, M. The biofilm challenge / M. Alhede, Mor. Alhede // *EWMA Journal*. – 2014. – Vol. 14, No. 1. – P. 54-58.
177. An immunoproteomic approach for characterization of dormancy within *Staphylococcus epidermidis* biofilms / V. Carvalhais, F. Cerveira, M. Vilanova [et al.] // *Molecular immunology*. – 2015. – Vol. 65, Iss. 2. – P. 429-435.
178. Anderson, G.G. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms / G.G. Anderson, G.A. O'Toole // *Current topics in microbiology and immunology*. – 2008. – Vol. 322. – P. 85-105.
179. Anderson, R. Clinical procedures for safer patient care – Thompson Rivers University Edition / R. Anderson, G. R. Doyle, J. A. McCutcheon. –

- Chapter 4. Wound Care. – URL: <https://pressbooks.bccampus.ca/clinicalproceduresforsaferpatientcaretrubscn/chapter/4-2-wound-healing-and-assessment/>
180. Antimicrobial Activity of Clinically Used Antiseptics and Wound Irrigating Agents in Combination with Wound Dressings / T. Hirsch, S. Limoochi-Deli, A. Lahmer [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2011. – Vol. 127, Iss. 4. – P. 1539–1545.
 181. Antimicrobial Dressings for Improving Wound Healing / O. Sarheed, A. Ahmed, D. Shouqair, J. Boateng // *IntechOpen* : [IntechOpen]. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/50983>. – Published: October 12th, 2016.
 182. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of infected cutaneous wounds in rats / F.R. Paolillo, Ph. G.S. Rodrigues, A.V. Corazza [et al.] // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2015. – Vol. 12, Issue 3. – P. 354.
 183. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH / S. L. Percival, S. Finnegan, G. Donelli [et al.] // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2014. – Vol. 42, Iss. 2. – P. 293–309.
 184. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy / O. J. Fakayode, N. Tsolekile, S. P. Songca, O. S. Oluwafemi // *Biophys*. – 2018. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 49–67.
 185. Aptamer cocktails: enhancement of sensing signals compared to single use of aptamers for detection of bacteria / Y. S. Kim, J. Chung, M. Y. Song [et al.] // *Biosensors & bioelectronics*. – 2014. – Vol. 54. – P. 195–198.
 186. Bacterial hyaluronidase self-triggered prodrug release for chemophotothermal synergistic treatment of bacterial infection / H. Ji, K. Dong, Z. Yan [et al.] // *Small*. – 2016. – Vol. 12, Iss. 45. – P. 6200–6206.
 187. Baron, J. M. Optimal Support of Wound Healing: New Insights / J. M. Baron, M. Glatz, E. Proksch // *Dermatology*. – 2020. – Vol. 236, Iss. 6. – P. 593–600.
 188. Benskin, L.L. Commentary: First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence / L.L. Benskin // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 1272. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01272>.
 189. Biodegradable liposome-encapsulated hydrogels for biomedical applications: a marriage of convenience / S. Grijalvo, J. Mayr, R. Eritja, D.D. Dhaz // *Biomaterials science*. – 2016. – Vol. 4, Iss. 4. – P. 55–574.
 190. Biofilms: a diagnostic challenge in persistent infections / S. Mengi, P. Vohra, N. Sawhney, V. A. Singh // *International Journal of Research In Medical and Health Sciences*. – 2013. – Vol. 2, No.3. – URL: https://www.ijsk.org/uploads/3/1/1/7/3117743/1_microbiology.pdf.
 191. Biological Effects of Chitosan-Based Dressing on Hemostasis Mechanism / Y.-W. Wang, Ch.-Ch. Liu, J.-H. Cherng [et al.] // *Polymers*. – 2019. – Vol. 11, Iss. 11. – Art. 1906. – URL:

- <https://doi.org/10.3390/polym11111906>.
192. Boateng, J. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing - A Review / J. Boateng, O. Catanzano // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 104, Iss. 11. – P. 3653–3680.
 193. Burn Wound Healing and Treatment: Review and Advancements / M. P. Rowan, L. C. Cancio, E. A. Elster [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19, Iss. 1. – Art. 243.
 194. Burnham, J.P. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review / J.P. Burnham, M.H. Kollef // *Current opinion in infectious diseases*. – 2018. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 113-119.
 195. Calo, E. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products / E. Calo, V.V. Khutoryanskiy // *European Polymer Journal*. – 2015. – Vol. 65. – P. 252-267.
 196. Cell surface-based sensing with metallic nanoparticles / Z. Jiang, N. D. B. Le, A. Gupta, V. M. Rotello // *Chemical Society reviews*. – 2015. – Vol. 44, Iss. 13. – P. 4264–4274.
 197. Chemical acidification of wounds. An adjuvant to healing and the unfavorable action of alkalinity and ammonia / H. H. Leveen, G. Falk, B. Borek [et al.] // *Annals of surgery*. – 1973. – Vol. 178, Iss. 6. – P. 745–753.
 198. Childs, D.R. Overview of Wound Healing and Management / D.R. Childs, A.S. Murthy // *The Surgical clinics of North America*. – 2017. – Vol. 97, Iss. 1. – P. 189-207.
 199. Ciofu, O. Pseudomonas aeruginosa chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response / O. Ciofu // *APMIS. Supplementum*. – 2003. – Vol. 116. – P. 1-47.
 200. Circulating Fibrocytes-Biology and Mechanisms in Wound Healing and Scar Formation / G. Grieb, G. Steffens, N. Pallua [et al.] // *International Review of Cell and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 291. – P. 1–19.
 201. Clinical infectious outcomes associated with biofilm-related bacterial infections: a retrospective chart review / A.E. Barsoumian, K. Mende, C.J. Sanchez Jr. [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2015. – Vol. 15. – Art. 223. – 7 p. – URL: <https://www.doi.org/10.1186/s12879-015-0972-2>.
 202. Clinical presentation and bacteriologic analysis of infected human bites presenting to an Emergency Department / D.A. Talan, F.A. Abrahamian, G.J. Moran [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2003. – Vol. 37, Iss. 11. – P. 1481-1489.
 203. Colorimetric Band-aids for Point-of-Care Sensing and Treating Bacterial Infection / Y. Sun, C. Zhao, J. Niu [et al.] // *ACS central science*. – 2020. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 207–212.
 204. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials / A. Gupta, S. Mumtaz, C. H. Li [et al.] // *Chemical Society reviews*. – 2019. – Vol. 48, Iss. 2. – P. 415–427.

205. Comparison of culture and molecular identification of bacteria in chronic wounds / D.D. Rhoads, R.D. Wolcott, Y. Sun, S.E. Dowd // *International journal of molecular sciences*. – 2012. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 2535-2550.
206. Comparison of the antimicrobial efficacy of povidone-iodine-alcohol versus chlorhexidine-alcohol for surgical skin preparation on the aerobic and anaerobic skin flora of the shoulder region / D. Dorfel, M. Maiwald, G. Daeschlein [et al.] // *Antimicrobial resistance and infection control*. – 2021. – Vol. 10. – Art. 17. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00874-8>.
207. Controlled Release of Chlorhexidine Digluconate Using B-Cyclodextrin and Microfibrillated Cellulose / N. Lavoine, N. Tabary, I. Desloges [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2014. – Vol. 121. – P. 196–205.
208. Cooper, R.A. Biofilms in wounds: a review of present knowledge / R.A. Cooper, T. Bjarnsholt, M. Alhede // *Journal of Wound Care*. – 2014. – Vol. 23, Iss. 11. – P. 570, 572-574, 576-580.
209. Corey, G.R. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin-structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good / G.R. Corey, M.E. Stryewski // *Clinical infectious diseases*. – 2011. – Vol. 52, Suppl. 7. – P. S469-476.
210. Current Wound Healing Procedures and Potential Care / M. B. Dreifke, A. A. Jayasuriya, A. C. Jayasuriya // *Materials Science & Engineering. C*. – 2015. – Vol. 48. – P. 651–662.
211. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells / P.V. AshaRani, G. Low Kah Mun, M.P. Hande, S. Valiyaveetil // *ACS Nano*. – 2009. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 279.
212. Daeschlein, G. Antimicrobial and Antiseptic Strategies in Wound Management / G. Daeschlein // *International Wound Journal*. – 2013. – Vol. 10, Iss. s1. – P. 9–14.
213. Development and dynamics of *Pseudomonas* sp. biofilms / T. Tolker-Nielsen, U.C. Brinch, P.C. Ragas [et al.] // *Journal of bacteriology*. – 2000. – Vol. 182, Iss. 22. – P. 6482-6489.
214. Development of an Intelligent Photosensitive Antibacterial Wound Dressing: Simultaneous Detection and Treatment of Bacterial Infection for Accelerated Wound Healing / Q. Zhou, J. Wang, Y. Liang [et al.] // *ChemNanoMat*. – 2020. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 516–523.
215. Development of ointment with antimicrobial activity from plant materials and its study / L.G. Proshina, T.I. Okonenko, G.A. Antropova [et al.] // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. – 2020. – Vol. 613. – Art. 012116. – 7 p. – URL: <https://www.doi.org/10.1088/1755-1315/613/1/012116>.
216. Dhivya, S. Wound dressings – a review / S. Dhivya, V. V. Padma, E. Santhini // *BioMedicine*. – 2015. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 24–28.

217. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / E. T. Martin, K. S. Kaye, C. Knott [et al.] // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2016. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 88–99.
218. Direct Antimicrobial Activity of IFN- β / A. Kaplan, M.W. Lee, A.J. Wolf [et al.] // *Journal of immunology*. – 2017. – Vol. 198, Iss. 10. – P. 4036-4045.
219. Doussineau, T. Ratiometric pH-nanosensors based on rhodamine-doped silica nanoparticles functionalized with a naphthalimide derivative / T. Doussineau, S. Trupp, G. J. Mohr // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2009. – Vol. 339, Iss. 1. – P. 266–270.
220. Eckmann, C. The importance of source control in the management of severe skin and soft tissue infections / C. Eckmann // *Current opinion in infectious diseases*. – 2016. – Vol. 29, Iss. 2. – P. 139-144.
221. Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial / A. Michalsen, R. Lüdtkke, Ö. Cesur [et al.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 137, Iss. 2. – P. 452-459.
222. Effectiveness of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the healing of chronic diabetic foot ulcers / A. Nather, S.B. Chionh, A. Y. Y. Han [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. – 2010. – Vol. 39, Iss. 5. – P. 353-358.
223. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug in the Treatment of Experimental Wounds in Rats / E. V. Silina, N. E. Manturova, V. I. Vasin [et al.] // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12, Iss. 5. – P. 11–26.
224. Elyassi, A.R. Medicinal leech therapy on head and neck patients: a review of literature and proposed protocol / A.R. Elyassi, J. Terres, H.H. Rowshan // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2013. – Vol. 116, Iss. 3. – P.167-172.
225. Eming, S. A. Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation / S. A. Eming, P. Martin, M. Tomic-Canic // *Science translational medicine*. – 2014. – Vol. 6, No. 265. – P. 265sr6.
226. Enhanced Performance and Mode of Action of a Novel Antibiofilm Hydrofiber® Wound Dressing / D. Parsons, K. Meredith, V. J. Rowlands [et al.] // *BioMed Research International*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–14.
227. Enoch, S. Basic science of wound healing / S. Enoch, D.J. Leaper // *Surgery*. – 2008. – Vol. 26, Iss. 2. – P. 31-37.
228. Enzyme-responsive polymeric vesicles for bacterial-strain-selective delivery of antimicrobial agents / Y. Li, G. Liu, X. Wang [et al.] // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2016. – Vol. 55, Iss. 5. – P. 1760–1764.
229. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review / I. Pastar, O. Stojadinovic, N. C. Yin [et al.] // *Advances in Wound Care*. – 2014. – Vol. 3, Iss. 7. – P. 445–464.
230. Evaluation of microencapsulation of the UFV-AREG1 bacteriophage

- in alginate-Ca microcapsules using microfluidic devices / D. M. G. Boggione, L.S. Batalha, M. T. P. Gontijo [et al.] // *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces.* – 2017. – Vol. 158. – P. 182-189.
231. Evaluation of silver-containing activated carbon fiber for wound healing study: in vitro and in vivo / Y.H. Lin, J.H. Lin, S.H. Wang [et al.] // *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials.* – 2012. – Vol. 100, Iss. 8. – P. 2288-2296.
232. Evaluation of Wound Healing Activity of Root of *Mimosa Pudica* / D. D. Kokane, R. Y. More, M. B. Kale [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2009. – Vol. 124, Iss. 2. – P. 311–315.
233. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing / I. A. Darby, B. Laverdet, F. Bonté, A. Desmoulière // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* – 2014. – Vol. 7. – P. 301–311.
234. Fibrous Wound Dressings Encapsulating Essential Oils as Natural Antimicrobial Agents / I. Liakos, L. Rizzello, H. Hajiali [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B.* – 2015. – Vol. 3, Iss. 8. – P. 1583–1589.
235. Flemming, H.C. The biofilm matrix / H.C. Flemming, J. Wingender // *Nature reviews. Microbiology.* – 2010. – Vol. 8, Iss. 9. – P. 623-633.
236. Formulation and Production of a Novel Pharmaceutical Substance for Treatment of Infected Wounds – a Chitosan Chymopsin Complex / L. L. Brkich, T. S. Salnikova, G. E. Brkich [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2018. – Vol. 10, Iss. 6. – P. 1310–1313.
237. Frykberg, R. G. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds / R. G. Frykberg, J. Banks // *Advances in Wound Care.* – 2015. – Vol. 4, Iss. 9. – P. 560–582.
238. Fu, J. Limitation of a Localized Surface Plasmon Resonance Sensor for Salmonella Detection / J. Fu, B. Park, Y. Zhao // *Sensors and Actuators B Chemical.* – 2009. – Vo. 141, Iss. 1. – P. 276–283.
239. Gillian, B. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our armoury? / B. Gillian // *Journal of Foot and Ankle Research.* – 2011. – Vol. 4, Suppl. 1. – Art. 7. – URL: <https://doi.org/10.1186/1757-1146-4-S1-P7>.
240. Golan, Y. Current Treatment Options for Acute Skin and Skin-structure Infections / Y. Golan // *Clinical infectious diseases.* – 2019. – Vol. 68, Iss. 3. – P. S206–S212.
241. Gold nanoparticles in chemical and biological sensing / K. Saha, S. S. Agasti, C. Kim [et al.] // *Chemical reviews.* – 2012. – Vol. 112, Iss. 5. – P. 2739–2779.
242. Goossens, An. New wound dressings: classification, tolerance / An Goossens, M.B. Cleenewerck // *European journal of dermatology.* – 2010. – Vol. 20, No. 1. – P. 24-26.
243. Graves, N. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review / N. Graves, H. Zheng // *Wound Practice and Research.* – 2014. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 4-19.
244. Growth Factors and Cytokines in Wound Healing / S. Barrientos,

- O. Stojadinovic, M. S. Golinko [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2008. – Vol. 16, Iss. 5. – P. 585–601.
245. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment / U.S. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – October, 2013. – URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Acute-Bacterial-Skin-and-Skin-Structure-Infections---Developing-Drugs-for-Treatment.pdf>.
246. Guo, S. Factors affecting wound healing / S. Guo, L.A. DiPietro // *Journal of dental research*. – 2010. – Vol. 89, Iss. 3. – P. 219-229.
247. Häggström, M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014 / M. Häggström // Wikiversity : site. – 2014. – URL: https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Mikael_Häggström_2014.
248. Hall-Stoodley, L. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases / L. Hall-Stoodley, J.W. Costerton, P. Stoodley // *Nature reviews. Microbiology*. – 2004. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 95-108.
249. Han, G. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments / G. Han, R. Ceilley // *Advances in therapy*. – 2017. – Vol. 34, Iss. 3. – P. 599–610.
250. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm / L.M. Weigel, R.M. Donlan, D.H. Shin [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 231-238.
251. Hurlow, J. Clinical Experience with Wound Biofilm and Management: a Case Series / J. Hurlow, P. G. Bowler // *Wound management*. – 2009. – Vol. 55, Iss. 4. – P. 38–49.
252. Ilina, O. Mechanisms of Collective Cell Migration at a Glance / O. Ilina, P. Friedl // *Journal of cell science*. – 2009. – Vol. 122, Pt. 18. – P. 3203–3208.
253. Immobilization of bacteriophage in wound-dressing nanostructure / F. Nogueira, N. Karumidze, I. Kusradze [et al.] // *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. – 2017. – Vol. 13, Iss. 8. – P. 2475-2484.
254. Impact of *Staphylococcus aureus* on Pathogenesis in Polymicrobial Infections / N. Nair, R. Biswas, F. Gotz, L. Biswas // *Infection and Immunity*. – 2014. – Vol. 82, Iss. 6. – P. 2162-2169.
255. Impact on Wound Healing and Efficacy of Various Leg Ulcer Debridement Techniques / M. Doerler, S. Reich-Schupke, P. Altmeyer, M. Stücker [et al.] // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2012. – Vol. 10, Iss. 9. – P. 624–631.
256. In situ Treatment With Novel Microbiocides Inhibits Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in a Murine Wound Infection Model / J. P. Hoffmann, J. K. Friedman, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in*

- microbiology. – 2020. – Vol. 10. – Art. 3106. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03106>.
257. In Vitro Activities of Tedizolid and Linezolid against Gram-Positive Cocci Associated with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections and Pneumonia / K.-H. Chen, Y.-T. Huang, C.-H. Liao [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2015. – Vol. 59, Iss. 10. – P. 6262–6265.
258. In Vitro and In Vivo Activity of Fosfomicin Alone and in Combination with Rifampin and Tigecycline Against Gram-Positive Cocci Isolated from Surgical Wound Infections / O. Simonetti, G. Morroni, R. Ghiselli [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2018. – Vol. 67, Iss. 1. – P. 139–143.
259. In vivo activity of optimized apidaecin and oncocin peptides against a multiresistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strain / E. Ostorhazi, É. Nemes-Nikodem, D. Knappe, R. Hoffmann // Protein and peptide letters. – 2014. – Vol. 21, Iss. 4. – P. 368-373.
260. Increasing the presence of biofilm and healing delay in a porcine model of MRSA-infected wounds / E.D. Roche, P.J. Renick, S.P. Tetens [et al.] // Wound Repair Regen. – 2012. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 537-543.
261. Inhibiting bacteria and skin pH in hemiplegia: eVects of washing hands with acidic mineral water / H. Kurabayashi, K. Tamura, I. Machida, K. Kubota // American journal of physical medicine & rehabilitation. – 2002. – Vol. 81, Iss. 1. – P. 40–46.
262. Insight Into Membrane Selectivity of Linear and Branched Polyethylenimines and Their Potential as Biocides for Advanced Wound Dressings / S. J. Fox, M. H. Urf Turabe Fazil, C. Dhand [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2016. – Vol. 37. – P. 155–164.
263. Integrating recognition elements with nanomaterials for bacteria sensing / J. Chen, S. M. Andler, J. M. Goddard [et al.] // Chemical Society reviews. – 2017. – Vol. 46, Iss. 5. – P. 1272–1283.
264. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection / I. Pastar, A.G. Nusbaum, J. Gil [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, Iss. 2. – Art. e56846.
265. Investigation of the Effects of Molecular Parameters on the Hemostatic Properties of Chitosan / Zhang Hu, Sitong Lu, Yu Cheng [et al.] // Molecules. – 2018. – Vol. 23, Iss. 12. – Art. 3147. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules23123147>.
266. Jiang, L. Intelligent Nanoparticle-Based Dressings for Bacterial Wound Infections / L. Jiang, S. C. J. Loo // ACS Applied Bio Materials. – 2021. – Vol. 4, Iss. 5. – P. 3849–3862.
267. Kamoun, E. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings / E. Kamoun, E.S. Kenawy, X. Chen // Journal of advanced research. – 2017. – Vol. 8, Iss.

3. – P. 217-233.
268. Keeley, E. C. Fibrocytes: Bringing New Insights into Mechanisms of Inflammation and Fibrosis / E. C. Keeley, B. Mehrad, R. M. Strieter // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2010. – Vol. 42, Iss. 4. – P. 535–542.
269. Koh, T. J. Inflammation and Wound Healing: the Role of the Macrophage / T. J. Koh, L. A. DiPietro // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2011. – Vol. 13. – Art. e23.
270. Kondo, T. Molecular Pathology of Wound Healing / T. Kondo, Y. Ishida // *Forensic Science International*. – 2010. – Vol. 203, Iss. 1–3 (203). – P. 93–98.
271. Kostakioti, M. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era / M. Kostakioti, M. Hadjifrangiskou, S.J. Hultgren // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2013. – Vol. 3, Iss. 4. – Art. a010306. – URL: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a010306>.
272. Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery / A. Gröbe, A. Michalsen, H. Hanken [et al.] // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2012. – Vol. 70, Iss. 1. – P. 221-227.
273. Low Cost Inkjet Printed Smart Bandage for Wireless Monitoring of Chronic Wounds / M. F. Farooqui, A. Shamim // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 28949. – URL: <https://doi.org/10.1038/srep28949>.
274. Major concerns regarding the generic product specification for wound care / K. Harding, P. Chadwick, S. L. A. Jeffery [et al.] // *Journal of Wound Care*. – 2019. – Vol. 28, Iss. 8. – Art. 497. – URL: <http://dx.doi.org/10.12968/jowc.2019.28.8.497>.
275. Mani, R. A. Is wound bed preparation assessably noninvasively? / R. A. Mani // *Wound bed preparation* / Cherry G, Harding KG, Ryan TJ (eds). – London : Royal Society of Medicine Press, 2000. – P. 23–28. – (International congress and symposium series ; No. 250).
276. Martin, P. Cellular and Molecular Mechanisms of Repair in Acute and Chronic Wound Healing / P. Martin, R. Nunan // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173, Iss. 2. – P. 370–378.
277. MEMS Capacitive Sensor for Wound Monitoring Applications / T. Duell, M. Muehlbauer, T. Seitzinger [et al.]. – DOI 10.1088/1757-899X/417/1/012040 // *5th International Conference on Mechanics and Mechatronics Research (ICMMR 2018)*. – IOP Publishing. 2018. – 2018. – Vol. 417. – Art. 012040. – (IOP Conference Series: Materials Science and Engineering).
278. Methods for the detection and identification of pathogenic bacteria: past, present, and future / L. Varadi, J. L. Luo, D. E. Hibbs [et al.] // *Chemical Society reviews*. – 2017. – Vol. 46, Iss. 16. – P. 4818–4832.
279. Mulcahy, L.R. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease / L.R. Mulcahy, V.M. Isabella, K. Lewis // *Microbial ecology*. – 2014. –

- Vol. 68. Iss. 1. – P. 1-12. – URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00248-013-0297-x>.
280. Mulla, S. Comparison of MIC with MBEC assay for in vitro antimicrobial susceptibility testing in biofilm forming clinical bacterial isolates / S. Mulla, A. Kumar, S. Rajdev // *Advances in Microbiology*. – 2016. – Vol. 6, No. 2. – P. 73-78.
281. Mulley, G. Inactivation of the antibacterial and cytotoxic properties of silver ions by biologically relevant compounds / G. Mulley, A. Jenkins, N. Waterfield // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Iss. 4. – Art. e94409
282. Nair, H. K. R. The use of an organic wound ointment in healing of chronic wounds / H. K. R. Nair, S. Y. Radzali // *Wounds Asia*. – 2020. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 27-32.
283. Namazova-Baranova, L. S. Antibiotic Resistance in Modern World / L. S. Namazova-Baranova, A. A. Baranov // *Pediatric pharmacology*. – 2017. – Vol. 14, Iss. 5. – P. 341–354.
284. Nanosensoren für die biotechnologische und medizinische forschung = Nanosensors for biotechnological and medical research // G. J. Mohr, S. Trupp, A. Schulz, T. Doussineau // *Technisches Messen*. – 2010. – Vol. 77, Iss. 3. – P. 194–199.
285. Negut, I. Treatment Strategies for Infected Wounds / I. Negut, V. Grumezescu, M.A. Grumezescu // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, Iss. 9. – Art. 2392. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>.
286. Novel Antimicrobial Peptides Formulated in Chitosan Matrices are Effective Against Biofilms of Multidrug-Resistant Wound Pathogens / J. A. Neff, D. F. Bayramov, E. A. Patel, J. Miao // *Military medicine*. – 2020. – Vol. 185, Suppl. 1. – P. 637–643.
287. Omadacycline for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections / F. M. Abrahamian, G. Sakoulas, E. Tzani [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2019. – Vol. 69, Vol. 1. – P. 23–32.
288. On-Demand Dissolvable Self-Healing Hydrogel Based on Carboxymethyl Chitosan and Cellulose Nanocrystal for Deep Partial Thickness Burn Wound Healing / W. Huang, Y. Wang, Z. Huang [et al.] // *ACS applied materials & interfaces*. – 2018. – Vol. 10, Iss. 48. – P. 41076-41088.
289. Percival, S. L. Restoring balance: biofilms and wound dressings / S. L. Percival // *Journal of Wound Care*. – 2018. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 102–113.
290. Percival, S.L. Biofilms and wounds: an overview of the evidence / S.L. Percival, S.M. McCarty, B. Lipsky // *Advances in wound care*. – 2015. – Vol. 4, Iss. 7. – P. 373-381.
291. Percival, S.L. Wounds and Infection // *Biofilms in Infection Prevention and Control : A Healthcare Handbook*. – Academic Press, 2014. – P. 127-139. – URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397043-5.00008-6>.
292. Pereira, R.F. Traditional Therapies for Skin Wound Healing / R.F. Pereira, P.J. Bártolo // *Advances in Wound Care*. – 2016. – Vol. 5, No. 5. – URL: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506>

293. Pharmacological control of inflammation in wound healing / S.K. Shukla, A.K. Sharma, V. Gupta, M.H. Yashavarddhan // *Journal of tissue viability*. – 2019. – Vol. 28, Iss. 4. – P. 218-222.
294. Poon, V.K. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care / V.K. Poon, A. Burd // *Burns*. – 2004. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 140-147.
295. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices / P.L. Bigliardi, S. A. L. Alsagoff, H. Y. El-Kafrawi [et al.] // *International journal of surgery*. – 2017. – Vol. 44. – P. 260-268.
296. Powers, J. G. Dressings for chronic wounds / J. G. Powers, L. M. Morton, T. J. Phillips // *Dermatologic Therapy*. – 2013. – Vol. 26, Iss. 3. – P. 197–206.
297. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America / D.L. Stevens, A.L. Bisno, H.F. Chambers [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Vol. 59, Iss. 2. – P. 147-159.
298. Preoperative Skin Antiseptics for Preventing Surgical Wound Infections After Clean Surgery / Jo C Dumville, Emma McFarlane, Peggy Edwards [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2013. – Vol. 28, Iss. 3. – Art. CD003949.
299. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies / L. Martinengo, M. Olsson, R. Bajpai [et al.] // *Annals of epidemiology*. – 2019. – Vol. 29. – P. 8–15.
300. Properties of PVA hydrogel wound-care dressings containing UK propolis / R.N. Oliveira, G.B. McGuinness, M. E. T. Ramos [et al.] // *Macromolecular Symposia*. – 2016. – Vol. 368, Iss. 1. – P. 122-127. – URL: <https://doi.org/10.1002/masy.201500149>.
301. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds / M. Fazli, T. Bjarnsholt, K. Kirketerp-Moller [et al.] // *Wound repair and regeneration*. – 2011. – Vol. 19, Iss. 3. – P. 387-391.
302. Rai, M. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials / M. Rai, A. Yadav, A. Gade // *Biotechnology advances*. – 2009. – Vol. 27, Iss. 1. – P. 76-83.
303. Rational design, synthesis and evaluation of γ -CD-containing cross-linked polyvinyl alcohol hydrogel as a prednisone delivery platform / A. Marican, F. Avila-Salas, O. Valdés [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 10, Iss. 1. – Art. 30. – URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010030>.
304. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications / S. K. Nethi, S. Das, C. R. Patra, S. Mukherjee // *Biomaterials science*. – 2019. – Vol. 7, Iss. 7. – P. 2652–2674.
305. Reducing the Risk of Surgical Site Infections: Does Chlorhexidine

- Gluconate Provide a Risk Reduction Benefit? / C. E. Edmiston Jr., B. Bruden, M. C. Rucinski [et al.] // *American Journal of Infection Control*. – 2013. – Vol. 41, Iss. 5, Suppl. – P.S49–S55.
306. Regeneration of Fat Cells From Myofibroblasts During Wound Healing / M. V. Plikus, C. F. Guerrero-Juarez, M. Ito [et al.] // *Science (New York, N.Y.)*. – 2017. – Vol. 355, No. 6326. – P. 748–752.
307. Risk Factors for Postoperative Wound Infections and Prolonged Hospitalization After Ventral/Incisional Hernia Repair / C. Kaoutzaris, S. W. Leichtle, N. J. Mouawad [et al.] // *Hernia*. – 2015. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 113–123.
308. Rohmayanti. Modern Wound Care Application in Diabetic Wound Management / Rohmayanti, E. Handayani // *International Journal of Research in Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 5, No. 2. – P. 702–706.
309. Role of Polymeric Biomaterials as Wound Healing Agents / P. Agrawal, S. Soni, G. Mittal, A. Bhatnagar // *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. – 2014. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 180–190.
310. Sakonlas, G. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains / G. Sakonlas, R.C. Moelering // *Clinical infectious diseases*. – 2008. – Vol. 46, Suppl. 5. – P. S360-367.
311. Sense-and-treat hydrogel used for treatment of bacterial infection on the solid matrix / Z. Yan, P. Shi, J. Ren, X. Qu // *Small*. – 2015. – Vol. 11, Iss. 41. – P. 5540–5544.
312. Singh, A.P. Medicinal leech therapy (hirudotherapy): a brief overview // *Complementary therapies in clinical practice*. – 2010. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 213-215.
313. Skin tissue engineering – in vivo and in vitro applications / F. Groeber, M. Holeiter, M. Hampel [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2011. – Vol. 63, Iss. 4-5. – P. 352-366.
314. “Smart” polymer enhances the efficacy of topical antimicrobial agents / C. C. De Silva, N. Israni, A. Zanwar [et al.] // *Burns*. – 2019. – Vol. 45, Iss. 6. – P. 1418–1429.
315. Sorption-drainage Devices in Complex Treatment of Purulent Wounds and Abscesses of Soft Tissues / S. M. Smotryn, A.I. Aslauski, V.D. Melamed, P.V. Grakovich // *Novosti Khirurgii*. – 2016. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 457-464.
316. Spectrum of antibiotic resistant bacteria and fungi isolated from chronically infected wounds in a rural district hospital in Ghana / R. Krumkamp, K. Oppong, B. Hogan [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, Iss. 8. – Art. e0237263. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237263>.
317. *Staphylococcus aureus*: A predominant cause of surgical site infections in a rural healthcare setup of Uttarakhand / S. Pal, A. Sayana, A. Joshi, D. Juyal // *Journal of family medicine and primary care*. – 2019. – Vol. 8, Iss. 11. – P. 3600-3606.

318. Stüttgen, G. Die Hautoberfläche // Funktionelle Dermatologie / G. Stüttgen, H. Schaefer. – Berlin ; Heidelberg ; New York : Springer, 1974. – P. 184–190.
319. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing / S.E. Dowd, Y. Sun, P.R. Secor [et al.] // BMC microbiology. – 2008. – Vol. 8. – Art. 43. – URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-8-43>.
320. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria / C. G. Starr, J. Ghimire, S. Guha [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2020. – Vol. 117, Iss. 15. – P. 8437–8448.
321. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review / M. Mir, M.N. Ali, A. Barakullah [et al.] // Progress in Biomaterials. – 2018. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1-21. – URL: <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0083-4>.
322. The pH of varicose ulcer surfaces and its relationship to healing / I. A. Wilson, M. Henry, R. D. Quill, P. J. Byrne // VASA. – 1979. – Vol. 8, Iss. 4. – P. 339–342.
323. The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease / L. S. Weyrich, S. Dixit, A. G. Farrer [et al.] // Australasian Journal of Dermatology. – 2015. – Vol. 56, Iss. 4. – P. 268–274.
324. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings / M.A. Fonder, G.S. Lazarus, D.A. Cowan [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58, Iss. 2. – P. 185-206.
325. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period / S. Jasemi, M. Douraghi, H. Adibhesami [et al.] // Letters in applied microbiology. – 2016. – Vol. 63, Iss. 6. – P. 466–472.
326. Vowden, K. Wound Dressings: Principles and Practice / K. Vowden, P. Vowden // Surgery (Oxford). – 2017. – Vol. 35, Iss. 9. – P. 489–494.
327. Walker, M. The biological fate of silver ions following the use of silver-containing wound care products – a review / M. Walker, D. Parsons // International wound journal. – 2014. – Vol. 11, Iss. 5. – P. 496-504.
328. Wang, C. Gold nanorod probes for the detection of multiple pathogens / C. Wang, J. Irudayaraj // Small. – 2008. – Vol. 4, Iss. 12. – P. 2204–2208.
329. Wang, X. D. Fluorescent pH-sensitive nanoparticles in an agarose matrix for imaging of bacterial growth and metabolism / X. D. Wang, R. J. Meier, O. S. Wolfbeis // Angewandte Chemie (International ed. in English). – 2013. – Vol. 52, Iss. 1. – P. 406–409.
330. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis / T. Bjarnsholt, K. Kirketerp-Moller, P.O. Jensen [et al.] // Wound Repair Regen. – 2008. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 2-10.

331. Wilgus, T. A. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions / T. A. Wilgus, S. Roy, J. C. McDaniel // *Advances in Wound Care*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 7. – P. 379–388.
332. Wolcott, R. The role of biofilms: are we hitting the right target? / R. Wolcott, S. Dowd // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2011. – Vol. 127, Suppl. 1. – P. 28S-37S.
333. Wound bed preparation: a systemic approach to wound management / G.S. Schultz, R.G. Sibbald, V. Falanga [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2013. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S1-28.
334. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data / A. Sood, M. S. Granick, N. L. Tomaselli // *Advances in Wound Care*. – 2014. – Vol. 3, Iss. 8. – P. 511–529.
335. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review / J.S. Boateng, K.H. Matthews, H. N. E. Stevens, G.M. Eccleston // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2008. – Vol. 97, Iss. 8. – P. 2892-2923.
336. Wound repair and regeneration / G.C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M.T. Longaker // *Nature*. – 2008. – Vol. 453. – P. 314-321.
337. Wound-healing with mechanically robust and biodegradable hydrogel fibers loaded with silver nanoparticles / K. Neibert, V. Gopishetty, A. Grigoryev [et al.] // *Advanced healthcare materials*. – 2012. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 621-630.