федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЗОТОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

«Обоснование комплексного применения мази с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией в местном лечении гнойных ран (экспериментальное исследование)»

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

> Научные руководитель: кандидат медицинских наук, доцент А.Ю. Григорьян Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор М.А. Затолокина

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений					
Введение	4				
Глава 1. Обзор литературы					
1.1. Течение и морфология раневого процесса					
1.2. Современные представления о методах лечения гнойно-					
воспалительного процесса	14				
1.3. Метод ультразвуковой терапии в лечении гнойно-некротических					
заболеваний мягких тканей					
1.4. Возможности фотодинамической терапии					
Глава 2. Материалы и методы исследования	31				
2.1. Материалы исследования	31				
2.2. Методы лечения	35				
2.3. Методы исследования					
Глава 3. Результаты исследований	40				
3.1. Определение in vitro спектра антимикробной активности					
исследуемых комбинаций					
3.2. Результаты клинического течения раневого процесса					
3.3. Результаты планиметрических исследований					
3.4. Микробиологическая характеристика течения раневого процесса					
3.5. Гистологическая характеристика течения раневого процесса					
Заключение	123				
Выводы	141				
Практические рекомендации					
Список литературы					

Список сокращений и условных обозначений

- ГМК гладкомышечные клетки
- КОЕ колониеобразующие единицы
- МЦ метилцеллюлоза
- МЦГ гексэтидин, иммобилизованный на метилцеллюлозе
- МЦГФ гексэтидин и фотодитазин, иммобилизованные на метилцеллюлозе
- МЦФ фотодитазин, иммобилизованный на метилцеллюлозе
- НД нормативная документация
- ПУП процент уменьшения площади ран
- ПЭО полиэтиленоксид
- ПЭОГ гексэтидин, иммобилизованный на полиэтиленоксиде
- СЗ скорость заживления
- УЗВ ультразвуковые волны
- УЗИ ультразвуковое излучение
- УЗТ ультразвуковая терапия
- ФДТ фотодинамическая терапия
- ФС фармакопейная статья
- PMN полиморфонуклеарные лейкоциты

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время одним из актуальных вопросов практической хирургии по-прежнему остается проблема лечения гнойно-воспалительного процесса. Процент частоты возникновения раневой инфекции постепенно растет и уже доходит до 45% от всей хирургической патологии. При этом, 22% приходится на внутрибольничную инфекцию, несмотря на все меры борьбы и профилактики инфекционных осложнений. Немаловажным аспектом является летальность при данном заболевании, которая составляет практически 25% [41].

С данной проблемой борются уже на протяжении долгих лет. За все время было изучено немало аспектов, арсенал медикаментозных средств пополнялся и по-прежнему продолжает пополняться, менялся хирургический подход, возникали новые средства и методы лечения, однако лечение гнойно-воспалительного процесса мягких тканей в современной хирургии остается нерешенным вопросом.

Несмотря на свою простоту, лечение гнойных ран «под повязкой» до сих пор не теряет своей актуальности. Связано это с доступностью и возможностью применения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. При этом данный метод является эффективным и экономически выгодным, так как используются современные раневые покрытия [69].

Одним из распространённых способов лечения, используемых в течении гнойно-воспалительного процесса, до сих пор остается применение антибиотикотерапии. Однако их бесконтрольное применение ведет к появлению резистентности у патогенной микрофлоры, вызывающей гнойно-воспалительную инфекцию. В связи с этим, в настоящее время возрос интерес к применению антисептиков, так как они гораздо реже вызывают устойчивость микроорганизмов к ним и имеют меньше побочных эффектов [52, 105].

Применение антисептиков в местном лечении гнойно-воспалительного процесса оказывает положительный эффект на его течение [57]. Однако, современные антисептики не обладают пролонгированным действием, что увеличивает длительность их применения и сроки лечения, а значит и

нетрудоспособность пациента. Поэтому ведется поиск новых форм и методов применения антисептических средств, которые будут обладать пролонгированным действием, тем самым уменьшив срок заживления гнойной раны [30, 67].

В последнее время изучаются и внедряются в клиническую практику физиотерапевтические методы воздействия, способные повлиять на течение гнойно-воспалительного процесса (ультразвуковая, фотодинамическая, магнито-, свето-, озоно-, NO-терапия и др.) [2, 7, 20, 40]. Они не только самостоятельно оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие, но способны пролонгировать действия антисептика [120, 128].

фотодинамической терапии в Применение лечении гнойных ран недостаточно изучено, в связи с тем, что до недавнего времени данный метод использовался только для лечения онкологических больных. И только в последние два десятилетия этот метод все чаще стали применять в лечении гнойновоспалительного процесса [74, 127]. Отмечено, что использование фотосенсибилизаторов ускоряет репаративные процессы и уменьшает сроки госпитализации [19, 107, 116]. Кроме того, в связи с многообразием дополнительных физиотерапевтических методов лечения гнойной раны, в настоящий момент остается актуальным вопрос – какой из методов эффективнее.

Данное исследование посвящено оценке комплексного воздействия антисептика, фотосенсибилизатора в сочетании с физиотерапевтическими методами воздействия.

Степень разработанности темы

В настоящее время недостаточно изучено совместное использование фотосенсибилизаторов с современными антисептиками, в том числе с гексэтидином, а также их комплексное применение в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией.

Требуют разработки многокомпонентные средства для лечения гнойновоспалительного процесса, сочетающие в себе противомикробную активность и ускорение регенеративных процессов, путем фотосенсибилизации поврежденной кожи и мягких тканей.

Не изучено сочетание противомикробной активности и недостаточно изучены особенности течения раневого процесса при их комбинированном применении с ультразвуковой и фотодинамической терапией.

Цель исследования – в условиях эксперимента оценить изолированное и комплексное воздействие на течение раневого процесса комбинаций с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией.

Задачи исследования:

- спектр противомикробной активности гексэтидина, 1. Изучить in vitro комбинации, иммобилизованных фотодитазина ИХ И на основе полиэтиленоксида И метилцеллюлозы В сравнительном аспекте С диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом на основании бактериологического метода исследования;
- 2. Изучить в эксперименте in vivo на основании клинического, планиметрического, микробиологического, гистологического И статистического методов течение раневого процесса при лечении комбинацией гексэтидином полиэтиленоксида С на основе И метилцеллюлозы;
- 3. Изучить эксперименте in vivo В на основании клинического, микробиологического, планиметрического, гистологического И статистического методов течение раневого процесса при использовании комбинаций фотодитазина, иммобилизованных гексэтидина И на метилцеллюлозе, как изолированно, так и в сочетании друг с другом;
- 4. Изучить эксперименте in vivo на основании В клинического, планиметрического, микробиологического, гистологического И статистического методов течение раневого процесса при комплексном воздействии комбинаций гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, как изолированно, так и в сочетании друг с другом, с ультразвуковой и фотодинамической терапией;

5. Сравнить между собой эффективность лечения экспериментальных гнойных ран при сочетанном использовании гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, без ультразвуковой терапии и в сочетании ультразвуковой и фотодинамической терапии.

Научная новизна

В экспериментальном исследовании in vitro впервые рассмотрели и доказали противомикробную активность современного антисептика (гексэтидина), который был иммобилизован на разных гидрофильных основах – полиэтиленоксиде и метилцеллюлозе (ПОЭГ и МЦГ соответственно), а также сочетанное применение гексэтидина и фотосенсибилизатора (фотодитазина), иммобилизованных на метилцеллюлозе (МЦГФ). Изучалась активность к грамположительной и грамотрицательной патогенной микрофлоре, а также противогрибковая активность к Саndida albicans ATCC 885-653.

Изучили влияние на заживление гнойной раны иммобилизованных форм гексэтидина, фотодитазина и их комбинации на метилцеллюлозе (МЦГ, МЦФ, МЦГФ). Провели сравнительный анализ в первые две фазы течения раневого процесса и доказали эффективность применения.

Впервые изучено воздействие мазей на основе метилцеллюлозы (МЦГ, МЦФ, МЦГФ) в сочетании с ультразвуковым и фототерапевтическим методами лечения. Установлено ранозаживляющее действие и доказана эффективность иммобилизованного на метилцеллюлозе гексэтидина и фотодитазина (МЦГФ) в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией в I и II фазу раневого процесса. Разработано средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек (патент № 2774440, 25.11.2021г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное применение гексэтидина и фотодитазина в комбинации с фотодинамической терапией (МЦГФ) в первую фазу раневого процесса, а в сочетании с ультразвуковой терапией (МЦГФ + УЗТ) во вторую фазу течения позволит увеличить результативность локального лечения гнойновоспалительного очага, в виду повышения скорости эпителизации и появления

грануляций (в 2 раза лучше), уменьшения срока очищения раны от продуктов жизнедеятельности патогенной микрофлоры, а также срока купирования отека (в 2,3 раза лучше), и как следствие, быстрого уменьшения площади раны (в 1,4 раза быстрее) в сравнении с лечением диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом.

Методология и методы исследования

Работа проводилась в несколько этапов. In vitro в сравнительном аспекте был изучен спектр антимикробной активности разработанных нами комбинаций мазей стандартным диско-диффузным методом. Вторым этапом выполнено экспериментальное моделирование гнойной раны на 360 крысах-самцах породы Вистар. План диссертационного исследования составлялся с соблюдением правил лабораторной практики РФ и в соответствии с требованиями этического комитета проведению экспериментальных исследований. Во всех сериях эксперимента, кроме контрольной, проводили ежедневные перевязки раны с исследуемой мазью один раз в сутки, на протяжении 14 дней. Динамика течения раневого процесса оценивалась следующим образом: планиметрическим, микробиологическим, морфологическим и морфометрическими методами, проводилась оценка внешнего состояния раны. Результаты лечения оценивали на первые, третьи, пятые, восьмые, десятые и пятнадцатые сутки от момента начала лечения. Затем был проведен сравнительный статистический анализ полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

- Установлена бактерицидная активность гексэтидина на основе полиэтиленоксида и метилцеллюлозы в отношении как грамположительных (St. aureus ATCC 6538-P, Bac. cereus ATCC 10702 Bac. Subtilis ATCC 6633), так и грамотрицательных (E. coli ATCC 25922, Proteus vulgaris) микроорганизмов, а также тест-штамма Candida albicans ATCC 885-653.
- Использование иммобилизованной на метилцеллюлозе формы гексэтидина способствовало сокращению сроков течения раневого процесса по сравнению с применением комбинации ПЭОГ и диоксометилтетрагидропиримидиновой мази с хлорамфениколом.

- Применение иммобилизованных на основе метилцеллюлозы гексэтидина и фотодитазина, способствует ускорению появления грануляций и эпителизации экспериментальных гнойных ран в сравнении с их изолированным применением.
- 4. Сочетанное применение гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, в комплексном воздействии с ультразвуковой терапией способствуют уменьшению сроков лечения гнойной раны в сравнении с их изолированным применением в комплексе с ультразвуковой терапией.

Личный вклад автора

Для выполнения поставленной цели и задач автором составлен план и дизайн экспериментального исследования, изучена современная отечественная и зарубежная литература, на основание которой написан литературный обзор, выполнено экспериментальное исследование на 360 крысах-самцах. Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в проведении микробиологического и гистологического исследования и оценке полученных результатов. Автор систематизирован полученные данные, провел их анализ и статистическую обработку. Доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 80-90%, в анализе и обобщении результатов работы – 90-95%.

Реализация и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены и используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО «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», а также на кафедре анатомии, оперативной медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО хирургии и «Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева».

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 при сравнении двух серий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам.

Материалы диссертации были представлены и доложены на 84-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «молодежная наука и современность», посвященной 84летию КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора Г.М.Ткаченко (Курск, КГМУ, 2019г.); на конференции «Эксперимент в хирургии и онкологии» (Курск, КГМУ, 2020г.); на 86-ой дистанционной Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2021).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований, 1 работа в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus. Получен патент РФ на изобретение №2774440 (опубликован 21.06.2022г., «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек»).

Апробация работы состоялась 30 июня 2021 года на совместном заседании кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии, гистологии, эмбриологии, цитологии, хирургических болезней №1, хирургических болезней <u>№</u>2. обшей хирургии, хирургических болезней ИНО федерального бюджетного образовательного государственного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения соответствуют специальности 3.1.9. Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследований специальности – экспериментальная разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего из 113 отечественных и 32 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 76 рисунками, включая макрофотографии, микрофотографии и диаграммы.

Глава І. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Течение и морфология раневого процесса

Раневой процесс – единая динамическая цепочка, включающая комплекс биологических реакций, возникающих сразу после повреждения мягких тканей, и заканчивающаяся восстановлением целостности ткани. Все компоненты этой цепи являются неразрывными и взаимодополняющими друг друга [4, 89].

В основе инфекционного течения заболевания находятся процессы эндогенной этиологии, возникающие вследствие попадания патогенной микрофлоры, обладающей рядом характеристик (количество попавших в рану микроорганизмов, их вирулентность, токсичность и патогенность), через участок поврежденной ткани (травмы или хирургическое вмешательство) [3, 29, 100].

В современном представлении течения раневого процесса выделяют несколько основных взаимосвязанных этапов [33, 124]:

- I фаза воспаление (происходят процессы сосудистых изменений и очищения раны);
- II фаза регенерация (восстановление поврежденных тканей путем образования и созревания грануляционной ткани);
- III фаза эпителизация и реорганизация рубца.

Данные фазы требуют активации химических медиаторов (активные формы кислорода, цитокины и т.д.) при поддержке которых происходит взаимодействие клеток: фибробластов, лейкоцитов, макрофагов, тромбоцитов, клеток эпидермиса и других, приводящих к заживлению раны [7].

После повреждения ткани индуцируется клеточный и сосудистый ответы. В основе сосудистой реакции лежит выраженная вазоконстрикция, коагуляция и вазодилатация. В течении 5-10 минут после травмы начинается интенсивная вазоконстрикция, в результате которой высвобождаются тромбоциты, которые выделяют в рану тромбоцитарный фактор роста, а также освобождают хемостатические, пролиферативные факторы, простагландины [47].

Далее следует процесс вазодилатации, которая становится выраженной через 20 минут после повреждения. В результате, под действием хемостатических

факторов, происходит миграция лейкоцитов и возрастает капиллярная проницаемость. В данном процессе основную роль занимает химический медиатор – гистамин [24].

Вскоре после этого можно наблюдать адгезию тромбоцитов и начальные признаки воспаления [43]. В течении нескольких часов после завершения клеточный. С сосудистого ответа продолжается учетом повышенной проницаемости сосудистой стенки в зону повреждения посредством диапедеза мигрируют клеточные популяции: полиморфонуклеарные (PMN) И мононуклеарные лейкоциты. Они выбрасывают гидролитические энзимы, которые разрушают бактерии и способствуют очищению раны. Помимо этого, в очищение раны и борьбе с инфекцией, принимают участие нейтрофилы, которые выделяют кислородные радикалы [4, 132].

В первые сутки после травмы в ране находится большое количество PMN, затем постепенно появляются мононуклеарные лейкоциты, а в течении последующих дней в большом количестве появляются лимфоциты, секретирующие цитокины и одновременно очищающие рану от старых нейтрофилов. С учетом короткой продолжительности жизни PMN в ране быстро начинается преобладание макрофагов, которые выполняют центральную роль в пролиферации и коллагеновом синтезе [51, 130].

На вторые-третьи сутки после ранения в ране преобладают макрофаги, которые остаются в ране до поздних сроков ее заживления. Путем фагоцитоза происходит очищение раны [104]. Макрофаги и мононуклеарные лейкоциты стимулируют деление фибробластов, путем высвобождения факторов роста. Кроме того, происходит одновременная стимуляция роста кровеносных сосудов, из-за высвобожденного фактора гемостаза [24, 45, 125].

Фибробласты доминируют среди остальных клеток после уменьшения воспалительной реакции, что приходится на первую неделю течения раневого процесса. Во время течения фибробластической пролиферации в фибронектиновом матриксе продуцируется и откладывается коллаген, который накапливается в

течении трех недель, пока не достигнет стабильного уровня, регулируя прочность раны [50, 138].

Параллельно этим процессам происходит ангиогенез – созревание новых сосудов, которые важны для формирования рубца. Связано это с тем, что фактор ангиогенеза и фактор роста способствуют миграции фибробластов. При неудовлетворительном ангиогенезе становится невозможной миграция фибробластов и как следствие – заживление раны приостанавливается. Раневая поверхность также уменьшается путем раневой «контракции» – процесс движения кожи, окружающей рану, в ее центр [4, 143].

На третей-четвертой неделе после начала гнойно-воспалительного процесса, начинается фаза реорганизации рубца. Происходит снижение синтеза коллагена и уменьшение числа макрофагов. Прочность раны растет, рубец достигает 70-80% прочности неповрежденной ткани. Формируются поперечные связи и соотношение коллагена I и III типа в рубце становится приближенным к здоровой ткани, кровеносные сосуды постепенно сужаются и исчезают [2].

Далее следует процесс раневой эпителизации, который является заключительным этапом в течении воспалительного процесса. В эпителизации важную роль играют фактор роста и фактор роста кератиноцитов [53]. Эпителиальные клетки, предлежащие к ране, после завершения процессов регенерации и формирования рубца, под влиянием факторов роста, начинают расти от интактной кожи вглубь раны. В результате их митотического деления, происходит полное закрытие раневой поверхности [15, 66, 103, 142].

Таким образом, течение раневого процесса протекает по одному механизму. С учетом того, что в последние годы выявлены регуляторы (цитокины, факторы роста), способствующие регенерации тканей в процессе заживления, одной из приоритетных задач в настоящее время, является разработка новых методик воздействия на течение раневого процесса.

1.2. Современные представления о методах лечения гнойно-

воспалительного процесса.

В настоящее время местному лечению гнойно-воспалительных процессов

посвящено большое количество исследований и работ. При этом, нет однозначного и единого мнения о тактике ведения гнойной раны. Главными задачами являются купирование болевого синдрома, очищение раны, уменьшение контагиозности раны микроорганизмами, устранение продуктов тканевого и бактериального распадов, ускорение процессов регенерации тканей [79, 81, 121].

Современные представления о местном лечении гнойно-воспалительного процесса опираются на патофизиологические звенья и фазы течения раневой инфекции. Поэтому по сей день проводятся исследования по разработке новых методов, способствующих ускорению лечения гнойных ран [35, 112, 133].

Бесспорно, хирургический метод лечения является основополагающим в лечении гнойно-воспалительного процесса мягких тканей. Необходимо произвести первичную хирургическую обработку и удалить нежизнеспособные ткани в максимально ранние сроки после получения травмы. Однако это не всегда получается в виду определенного рода обстоятельств (позднее обращение, особенности клинической картины, сложные анатомические особенности). Поэтому дальнейшее лечение невозможно без применения местных лекарственных средств [82].

В местном медикаментозном лечении применяются средства химической, биохимической и физической антисептики, а также их комбинации, применение различных раневых покрытий с определенными свойствами, в зависимости от фазы течения раневого процесса [57, 77, 92, 117, 131]. Так, в фазу воспаления основной задачей является удаление продуктов распада и адсорбция продуктов жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. А в фазу регенерации главной целью является препятствие возникновения вторичной инфекции и ускорение репаративных процессов.

В связи с вариабельным течением воспалительного процесса, возможным атипичным течением, вирулентностью микроорганизмов, а также антибиотикорезистентностью, до сих пор нет единого разработанного алгоритма оказания помощи. Поэтому активное хирургическое лечение ран (хирургическая обработка, дренирование и т.д.) невозможно без применения местных

лекарственных средств. Поэтому, до сих пор не теряет своей актуальности способ лечения ран «под повязкой» ввиду того, что является простым, дешевым и доступным методом, как в стационарной практике, так и в амбулаторном звене [56, 114].

Арсенал раневых покрытий и повязок, использующихся при таком методе лечения, в данный момент насчитывает более 1000 различных средств. При этом данные средства постоянно улучшаются и оптимизируются, так как имеют не только положительные, но и отрицательные качества [63, 115, 140].

Утвержденной классификации лекарственных средств, используемых в повязках при лечении раневого процесса, не существует. Однако выделяют следующие лекарственные формы [14]:

- Жидкие (антисептики, гипертонические растворы, растворы полимеров);
- Мягкие (пленки, гели, губки, пластыри, фиксируемые повязки, мази, пасты, кремы, линименты);
- Твердые (гранулы, порошки);
- Аэрозоли (растворы, суспензии, пленкообразующие аэрозоли).

Перевязочные средства должны обладать определенными требованиями: отсутствие аллергической реакции, высокие адсорбирующие способности, хорошая фиксация к ране и предотвращение попадания вторичной инфекции. Поэтому в настоящий момент большее внимание уделяется поликомпонентным лекарственным средствам. Так, ряд авторов [10, 80, 110] использовали трехслойную раневую повязку: первый слой – проницаемый материал, второй – сорбционный, состоящий из фторированных графитовых частиц, третий – барьерный. Другие [28, 70, 109] использовали в лечении гнойных ран перевязочный материал с включением серебра. Использование данных раневых покрытий помогло улучшить результаты лечения, ускорив очищение раны, купирование воспаление и более быстрое ее заживление. Также к ускорению заживления привело использование раневых покрытий на пенной основе с технологией Гидрофайбер [5].

Однако, несмотря на большой набор возможных перевязочных покрытий, в настоящее время по-прежнему используются антибактериальные средства. С учетом их бесконтрольного применения у микроорганизмов возникает выраженная антибиотикорезистентность. Также следует учитывать возможные побочные явления от проводимого лечения: губительное действие антибиотиков не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору [37, 52, 128].

Поэтому возрастает все больший интерес к использованию антисептиков и фотосенсибилизаторов, которые хорошо зарекомендовали себя в лечении гнойных ран, не вызывая при этом резистентности у патогенной микрофлоры [19, 83, 129, 135, 137, 139].

Они обладают высокой противомикробной активностью, оказывая бактерицидное и бактериостатическое действие. При этом антисептики обладают хорошей растворимостью в жирах, тем самым позволяя им накапливаться в коже и слизистых оболочках, что обеспечивает пролонгирующее действие. Кроме того, антибиотиков, антисептики стоят лешевле что является несомненным преимуществом в их использовании, как основного компонента в раневом покрытии [30, 105]. Однако антисептики требуют довольно длительного применения в лечении, в связи с этим в настоящее время возник интерес к фотосенсибилизаторам [55, 108].

Гексэтидин – представляет собой лекарственный препарат виде раствора или аэрозоля. Относится к группе антисептиков и обладает широким спектром антибактериального и противогрибкового действия. Гексэтидин оказывает разрушающее действие на клеточную оболочку микроорганизмов или нарушает обмен веществ патогенной микрофлоры, тем самым оказывая бактерицидное действие; в отношении грибов рода Candida – препятствует образованию соединений, которые формирует оболочка грибка. Является антагонистом тиамина. Наиболее часто используется при заболеваниях полости рта, требующих назначения антибиотиков [41, 44].

Фотодитазин – относится фотосенсибилизаторам второго поколения. Предназначен для проведения фотодинамической терапии при лечении различных

заболеваний или флуоресцентной диагностики. Наиболее часто применяется при лечении злокачественных образваний, особенно плоскоклеточного рака кожи. В последнее время применяется в лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, оказывая выраженное антибактериальное действие и ускоряя репаративные процессы мягких тканей [13, 42, 71].

Использование раневых покрытий (мазей, пленок, губок и т.д.) в местном лечении гнойно-воспалительного процесса по большей степени не вызывает какихлибо затруднений в их применении как в условиях стационарного лечения, так и в амбулаторной практике. Однако, не все препараты обладают хорошей адгезивной способностью в виду того, что созданы на жировой основе, а значит, гидрофобны и не способны смешиваться с продуктами распада микроорганизмов [31].

Исходя из этого, в настоящее время продолжаются научные исследования по иммобилизации, поиску оптимальной основы которая для сможет беспрепятственно взаимодействовать основным с лекарственным противомикробным средством, а также обладать хорошей адгезивной способностью и малой травматичностью по отношению к здоровым тканям. Иммобилизация – закрепление лекарственного средства на определенном носителе с помощью физических и физико-химических способов [5].

В последнее время в качестве основы для иммобилизации лекарственных средств большое внимание уделяется гидрофильным основам – полиэтиленоксидам и производным целлюлозы. Благодаря им происходит улучшение эффекта, связанного с действием основного агента: происходит пролонгация действия, уменьшается риск возникновения аллергической реакции, повышаются адгезивные свойства. При этом они имеют хорошую совместимость с большинством лекарственных средств (антибиотики, антисептики и пр.) [31].

Полиэтиленоксид (ПЭО) – водорастворимый термопластичный неионный гомополимер. Получают данный препарат путём полимеризации этиленоксида и различных катализаторов. В зависимости от молекулярной массы препарат может обладать различной вязкостью, в связи с чем получил высокое применение в

медицине и косметологии как основа для различных мазей. Кроме того, препарат обладает высокой осмотической активностью [31].

Метилцеллюлоза (МЦ) – является синтетическим полимером. Представляет собой гидрофильный белый порошок, растворяющийся в холодной воде, образуя прозрачный или полупрозрачный гель. Использование метилцеллюлозы в мазях повышает их гидрофильность, ускоряет процесс высвобождения активных веществ из лекарственного препарата, а также улучшает контактируемость лекарственного вещества и пораженного участка кожи [52, 137].

Несмотря на ряд положительных качеств, лекарственные средства на основе ПЭО имеют свои недостатки: вызывают дискомфорт, раздражение, чувство жжения на поверхности кожи, чего нельзя отметить у производных целлюлозы [31, 56].

Несмотря на имеющийся огромный арсенал раневых покрытий, их разнообразие, число случаев гнойно-воспалительных заболеваний не уменьшается [101]. Поэтому в настоящее время в дополнение к обыденным классическим методам лечения, все чаще применяют физиотерапевтическое воздействие, как комплексный метод лечения гнойно-воспалительного процесса. Активно используются следующие методы местного физиотерапевтического воздействия: лазеротерапия, вакуум, гипотермическое лечение, гидро-хирургическая обработка, динамическая магнитотерапия с использованием монооксида азота [34, 36, 127, 136].

Так, например, доказано эффективное действие на раневой процесс озонотерапии в комплексном применении с современными раневыми покрытиями. Проведенное лечение показало достоверное положительное влияние на течение раневой инфекции, клиническую картину, обсеменённость раны, а также микроциркуляцию в ней [26].

Одним из методов физиотерапевтического воздействия является ультразвуковая терапия (УЗТ), оказывающая не только бактерицидное и бактериостатическое действие на микроорганизмы, но и усиливающая действие антисептиков [113, 120]. Так, хорошо зарекомендовал себя озон-перфторан в его

комплексном применении с низкочастотным ультразвуком, радиоволновым воздействием, а также динамической магнитотерапией [23, 58, 72].

Одним из новых методов физиотерапевтического воздействия на гнойную рану, который развивается и внедряется в клиническую практику, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Данный метод хорошо зарекомендовал себя в лечении гнойно-воспалительного процесса, уменьшая микробную обсемененность раны, сроки лечения, улучшая клиническую картину [22, 55, 129, 137].

Таким образом, проанализировав данные современной литература, можно утверждать, что вопрос местного лечения гнойно-воспалительных процессов, остается нерешенным. Общие принципы ведения данной патологии мало изменились за последнее время, так как направлены на естественное заживление раны при щадящем уходе за ней. Для этого по сей день актуальным методом является лечение ран «под повязкой». Однако, несмотря на многообразие лекарственных средств и форм, которые постоянно модифицируются, еще не создано «идеальное» раневое покрытие, которое соответствовало современным требованиям: абсорбционная способность, выраженное противомикробное действие, высокая проницаемость для газов, безопасность применения, отсутствие аллергических реакций, атравматичность, поддержание необходимого уровня рН и влажности раны, эффективное действие во все фазы течения раневого процесса. Связано это с тем, что не все лекарственные средства отвечают современным требования причин. При ЭТОМ комплексное воздействие ПО ряду С физиотерапевтическими методами несомненно улучшают течение болезни и клиническую картину, однако имеются недостатки (невозможность проведения физиотерапевтических амбулаторном некоторых методов на этапе, несовместимость их действия с некоторыми лекарственными препаратами).

Поэтому для ликвидации данных изъянов резко возрастает потребность в разработке новых раневых покрытий и их комбинация с физиотерапевтическими методами, которые будут оказывать положительное влияние на течение гнойновоспалительного процесса.

1.3. Метод ультразвуковой терапии в лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей

Под ультразвуковой терапией (УЗТ) понимают колебания плотной физической среды с частотой более 20000 Гц. Данные колебания должны подчиняться основным физическим законам [12]:

- преломление;
- поглощение;
- отражение при переходе из разных физических сред;
- дифракции и т.д.

Ультразвуковые колебания распространяются в виде продольных ультразвуковых волн (УЗВ), следовательно, их действие зависит от ряда параметров:

- частота;
- амплитуда;
- интенсивность;
- скорость;
- экспозиция;
- степень поглощения тканями.

Выделяют следующую классификацию ультразвука [23]:

- 1. По частоте:
 - низкочастотный 20000-150000 Гц;
 - среднечастотный 100000-7000000 Гц;
 - высокочастотный 7000000-15000000 Гц;
 - сверхвысокочастотный более 15000000 Гц.
- 2. По глубине проникновения волн:
 - на 1-1,5 см при частоте 1600000-3000000 Гц;
 - на 4-5 см при частоте 800000-900000 Гц;
 - на 8-14 см 20000-45000 Гц.
- 3. По интенсивности:

- малая 0,05-0,4 Вт/см²;
- средняя 0,5-0,8 Вт/см²;
- большая 0,9-1,2 Вт/см².

На данный момент доказано, что в первую фазу течения раневого процесса лучше использовать низкочастотную УЗТ, а во вторую – среднечастотную. Также среднечастотные УЗВ применяются при выраженном инфильтративном отеке мягких тканей. Применение низко- и среднечастотного ультразвука, в зависимости от фазы раневого процесса, значительно улучшают течение гнойновоспалительной инфекции, а также сокращают количество койко-дней при стационарном лечении [40].

Ультразвук имеет способность поглощаться тканями организма. Принцип его действия построен на механическом, физико-химическом, термическом воздействии. Так, действие механическое связано с возникновением микровибрации, при которой происходит разрыв межмолекулярных связей и появление микрополостей. Данный процесс получил название кавитации. При этом происходит огромное выделение энергии с образованием парогазовых пузырей, которые при сжатии исчезают. В результате образуются ударные волны, которые значительно ускоряют процессы диффузии и растворения веществ [25].

Физико-химическое воздействие ультразвуковой терапии построено на явлении перестройки внутриклеточных молекулярных комплексов, в результате которой повышается выработка биологически активных веществ: гистамина, серотонина и др.

В результате воздействия УЗТ происходит переход механической энергии в тепловую, посредством разрыва крупных молекул, поэтому происходит увеличение температуры окружающих тканей, улучшается проницаемость клеточной стенки, расширяются кровеносные сосуды, ускоряются процессы диффузии, тем самым способствуя процессу регенерации [32].

Воздействие УЗТ на очаг воспаления должно производится через проводящую среду (вода, гидрогелевая губка, растворы антибиотиков, антисептиков и пр.) [93, 144]. В настоящее время в практике все чаще используется

применение УЗТ в сочетании с растворами антисептиков в лечении гнойновоспалительного процесса [48], так как УЗВ усиливают активность препарата и улучшают его проникновение вглубь тканей.

Кроме того, УЗВ оказывают бактерицидное действие: за счет кавитационной волны происходит разрушение клеточной стенки патогенных микроорганизмов, под действием ультразвука происходит увеличение температуры гнойной раны, которая оказывается губительной, происходит инактивация микробных токсинов, изменяется проницаемость клеточных мембран [91, 106]. Однако основной бактерицидный механизм приходится на кавитацию. В процессе воздействия УЗВ начинают образовываться пузырьки воздуха и микрополости, в которых происходит разложение воды на Н⁺ и ОН⁻⁻ионы. Благодаря этому улучшается внедрение антисептика в ткани за счет диффузии, улучшается санация раны [6, 25, 32].

Действие комплексного применения УЗТ и антисептика значительно лучше, чем изолированное действие кавитации или антимикробное действие антисептика. В результате воздействия ультразвукового излучения (УЗИ) на гнойную рану, при микроскопии обнаруживается повреждение клеточной стенки, в результате чего цитоплазма «вытекает» за пределы клетки. Кроме того, отмечаются морфологические изменения патогенной микрофлоры: их размер или уменьшается, или же увеличивается до крупных шарообразных форм. Некоторые авторы полагают, что после воздействия УЗВ часть микроорганизмов погибает, а для оставшихся создаются условия, непригодные для продолжительной жизни. [144]

Доказано, что бактерицидное действие низкочастотного ультразвука проявляется при экспозиции в течении 5 минут. Также, в литературе описан и бактериостатический эффект УЗТ: часть патогенных микроорганизмов погибает под действием УЗИ, другая, выжившая часть, - теряет способность к размножению [141].

В зависимости от частоты и интенсивности УЗИ возможен разный клинический эффект. Так, низкочастотный ультразвук оказывает большее механическое воздействие по сравнению со средним и высокочастотным.

Возможно его использование в качестве «ультразвукового скальпеля» для иссечения тканей, при этом он обладает достаточным гемостатическим действием, тем самым не увеличивая время операции [119, 126].

А среднечастотные УЗВ при средней интенсивности оказывают выраженное биостимулирующее действие. Кроме того, УЗТ такой частоты обладает способностью улучшать микроциркуляцию, повышать проницаемость клеточных мембран и сокращать время рассасывания кровоизлияния. Поэтому среднечастотное УЗИ целесообразно использовать в лечении гнойных ран [141].

Использование низкочастотных УЗВ в лечении гнойно-воспалительного процесса позволяют применять технику пластических операций для большего косметического эффекта при выздоровлении, так как возможно обойтись без наложения швов, только одной повязкой (техника стягивания краев раны пластырем). Кроме того, доказано, что низкочастотный ультразвук не повреждает соединительнотканные клетки, содействует разрушению рубцовых тканей и их замещения молодой грануляционной тканью [106].

Удаление некротизированной ткани методом «ультразвукового скальпеля», значительное уменьшение микробной обсемененности, косметичность результата – вот положительные стороны применения низкочастотного ультразвука в лечении гнойно-воспалительного процесса. Однако, есть и противопоказания к применению УЗТ [59]:

- 1. Абсолютные:
 - онкологические заболевания;
 - болезни системы крови;
 - декомпенсированные состояния ИБС и нервной систем;
 - высокий риск кровотечения;
 - лихорадка;
 - острая стадия инфекционной болезни;
- 2. Относительные:
 - беременность;
 - туберкулез в активной фазе;

- сахарный диабет;
- гипертоническая болезнь 3-4 ст.;
- выраженные инфильтративные изменения, при которых невозможно произвести первичную хирургическую обработку раны и наложение швов.

Таким образом, применение УЗТ является перспективным направлением в гнойно-воспалительного современном подходе К лечению процесса. воздействие Ультразвуковое частично патогенную помогает подавить микрофлору, способствует улучшению проникновения лекарственного компонента вглубь тканей, санированию раны. Благодаря этому достигается раннее развитие регенеративных процессов, тем самым ускоряется заживление гнойной раны. Несмотря на наличие большого количества научных работ, посвященных данному физиотерапевтическому воздействию, многие из них описывают действие низкочастотного ультразвука. При этом, действию среднечастотного ультразвука в лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей посвящено не так много работ. Нет единого мнения о его воздействии в сочетании с антисептиками и комплексном применении с фотодинамической терапией. Поэтому данная работа посвящена этому исследованию.

1.4. Возможности фотодинамической терапии

Исторически сложилось, что применение фотодинамической терапии началось в лечении опухолей. Постепенно данный метод претерпевал изменения, развивался и подробно изучался. Поэтому в настоящее время применение ФДТ обрело более широкий диапазон терапевтического лечения хирургической патологии, к тому же была доказана эффективность действия по отношению к патогенной микрофлоре (бактерии, грибы, вирусы). Фотодинамическая терапия используется в лечении гнойно-воспалительного процесса недавно, однако уже имеется достаточное количество научных работ по данной тематике [84].

Для применения ФТД необходимы три важных условия: фотосенсибилизатор, источник света, наличие в биологической ткани кислорода. Фотосенсибилизатор – синтетический препарат, который проникает в клетку в

неактивном состоянии [11, 60, 116]. Затем, под действием светового воздействия с определенной длинной волны происходит активация фотосенсибилизатора [39]. Находящийся в клетке молекулярный кислород взаимодействует с уже активным фотосенсибилизатором – происходит фотохимическая реакция, в результате которой, молекулярный кислород переходит в высокоактивную форму – синглетный кислород. Он обладает токсическим воздействием и повреждает клеточные структуры, в том числе и митохондрии [20, 21, 75, 97]. Запускаются процессы некроза и апоптоза. [90, 95, 123]. С учетом того, что при воздействии ФДТ запускаются процессы апоптоза в любых клетках, в которые проник фотосенсибилизатор, данная методика эффективна в лечении опухолей [16].

ФДТ имеет преимущества перед другими методами лечения гнойновоспалительного процесса (хирургическая обработка, антибиотикотерапия и др.). Связано это с тем, что ФДТ не зависит от резистентности микроорганизмов к лекарственным средствам [75, 85, 88]. ФДТ оказывает губительное воздействие на Staphylococcus aureus (в том числе и антибиотико-резистентный), Escherichia coli и других патогенных микроорганизмов [85, 107].

При использовании фотодинамической терапии можно достичь повышения ее эффективности: изменение дозы фотосенсибилизатора, мощности светового потока и его экспозиции, тем самым устранив возможные побочные эффекты. В ряде работ было выяснено, что применение одного и того же фотосенсибилизатора в лечении гнойной раны по-разному себя проявляет: он проникает в клетку грамположительных бактерий, а в грамотрицательные – нет [54, 76].

К преимуществам ФДТ можно отнести [46, 73, 96]:

- малую инвазивность метода;
- избирательность действия бактерицидный эффект ограничивается зоной облучения;
- низкую токсичность;
- возможность повторения проведения ФДТ.
 Однако имеются и противопоказания к проведению [1]:
 - 1. Абсолютные:

- декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- аутоиммунные заболевания;
- острые инфекционные заболевания;
 - 2. Относительные:
- далекое проживание от места проведения ФДТ;
- невозможность исключить действие дополнительного источника света на интересующую область;
- невозможность диспансерного наблюдения и амбулаторного лечения в указанные сроки.

При проведении ФДТ используется световое излучение, длина волны которого составляет 0,63-1,3мкм в сочетании с фотосенсибилизатором, для образования фотохимической реакции. Однако, имеются научные работы, в которых применялось низкочастотное излучение с другой световой длиной [78, 99].

За все время применения ФДТ было разработано несколько поколений фотосенсибилизаторов. Так, к первому поколению относят: фотофрин, фотокарцинорин, фотосан, фотогем, гематодрекс. Данные препараты были достаточно хорошо изучены в экспериментальных исследованиях, и поэтому их стали применять на практике. Тем не менее, при дальнейшем их исследовании выяснилось, что они имеют свои недостатки [74]:

- не обладают достаточной селективностью (сохраняются в здоровой коже на протяжении долгого времени);
- фотохимическая активность недостаточно выражена;
- в красном диапазоне работают хуже, чем в другом видимом спектре.

С учетом данных изъянов было разработано второе поколение фотосенсибилизаторов – это соединения из класса хлоринов, бактериохлоринов, фталоцианинов и пр. [94].

Хлорины (например, фотодитазин), в отличии от фотосенсибилизаторов первого поколения, имеют в своей структуре на одну двойную связь меньше. В результате этого они способны поглощать световое излучение с большей длинной волны, а это значит, что увеличивается глубина проникновения препарата в ткани [102].

Фталоцианины – это синтетические фотосенсибилизаторы второго поколения, активизирующиеся при длине световой волны в диапазоне 670-700нм и способные образовывать соединения с металлами (цинк, алюминий), которые, в свою очередь, усиливают фототоксичность [86].

Но фотосенсибилизаторы второго поколения по-прежнему не обладали достаточной селективностью, в связи с чем продолжали модифицироваться. В настоящее время появились препараты, которые относят к третьему поколению, бактериохлорофилл-серин. К НИМ например относят все те же фотосенсибилизаторы второго поколения, но они связаны с носителем, который обеспечивает их селективное проникновение в необходимые клетки. В результате действия фотосенсибилизаторов третьего поколения происходит мощное образование синглетного кислорода под действием световой волны, близкой к инфракрасному диапазону [118, 134].

Фотодитазин обладает рядом преимуществ в сравнении с фотосенсибилизаторами первого поколения [87]:

- нетоксичен;
- вызывает минимальное повреждение окружающих тканей;
- минимальная фотосенсибилизация кожи;
- выводится из организма примерно за 26 часов;
- поглощает световое излучение с длиной волны 662нм;
- фотохимическая реакция может протекать в поверхностных тканях (1-2см).

Следует отметить, что фотосенсибилизаторы первого поколения не оказывали положительного влияния на течение гнойно-воспалительного процесса. Только с разработкой и использованием препаратов второго поколения, можно говорить об успешном эффективном лечении гнойных ран. Однако, исследования

в данном направлении начали проводиться не сразу, а спустя некоторое время: периодически некоторые авторы стали уделять внимание, что препарат, долго использующийся для лечения онкозаболеваний, также можно использовать в лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей. Так, ряд авторов показали эффективность применения фотодитазина у пациентов с гнойными ранами различной локализации. В основной группе, в которой использовали фотосенсибилизатор второго поколения, клинически отмечалась более ранее начало эпителизации, сроки очищения уменьшились. При раны микробиологическом исследовании было выявлено значительное снижение патогенной микрофлоры, по сравнению с контрольной группой. Морфологическая картина также подтвердила более быстрое купирование воспаление, ускорение созревания грануляций, активность нейтрофилов, а также более ранние сроки начала образования новой грануляционной ткани [38].

Кроме того, фотодитазин стали применять не только при лечении опухолей и гнойно-воспалительного процесса, а также при лечении ожоговых ран, трофических язв венозного происхождения [27, 64, 98, 99].

На основе фотодитазина были разработаны другие препараты, повышающие его эффективность. Так, в комплексе с различными полимерами: поливинилпирролидоном, плюрониками – отмечались положительные эффекты. Комплексное применение хлорина Е6 с поливинилпирролидоном увеличило селективность накопления в опухолевых тканях, а также ускоренное выведение из здоровых [8, 9, 145].

Кроме того, такое комплексное применение существенно улучшает фотохимические свойства препарата, при сравнении с изолированным применением фотосенсибилизаторов [17, 18, 27].

Таким образом, анализ литературы показал, что список заболеваний хирургического профиля, в лечении которых применяется фотодинамическая терапия, постоянно пополняется. Не исключением стал гнойно-воспалительный процесс мягких тканей. Применение ФДТ в его лечении постепенно заменяет

привычный процесс лечения антибиотиками, в виду ряда преимуществ фотосенсибилизирующей терапии.

Подводя итоги анализа литературы, можно заключить, что по сей день остается актуальной проблема использования местных перевязочных средств, способов физиотерапевтического воздействия, их безопасного применения, а также уменьшение сроков лечения гнойно-воспалительного процесса. С учетом наличия высокой резистентности к имеющимся препаратам в настоящее время ведется активная разработка раневых покрытий, которые будут оказывать положительное действие в лечении гнойно-воспалительного процесса. Все чаще создаются многокомпонентные мази, оказывающие избирательное действие на I или II фазу процесса. Также, необходимы исследования, раневого направленные на покрытий комплексное применение раневых И физиотерапевтического воздействия, в том числе и фотодинамического, которые будут ускорять период очищения раны, процессы эпителизации и регенерации тканей, подавлять патогенную микрофлору, снижать частоту рецидивов, а также уменьшать сроки лечения. Одним из таких направлений является применение антисептиков, фотосенсибилизаторов и их комплексного воздействия с ультразвуковой и фотодинамической терапией. Изучению данных вопросов и посвящено наше исследование.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Материалы исследования

В данной научно-исследовательской экспериментальной работе материалом для изучения явились комбинации мазей, разработанные на базе Курского государственного медицинского университета (таблица 1).

Комбинация/компонент	Гексэтидин (НД 42-59737)	Фотодитазин (НД 001246-010817)	Метилцеллюлоза (ФС 9004-67-5)	ПЭО 400: ПЭО 1500 (8:2) (ФС 42-1242-96): (ФС 42- 1885-96)	Вода очищенная (ФС 42-2619-97)
Комбинация 1	0,5г	-	-	99,5г	-
Комбинация 2	0,5г	-	2г	-	97,5г
Комбинация 3	-	1г	2г	-	97Γ
Комбинация 4 (Патент РФ № 2774440)	0,5г	1г	2г	-	96,5г

Таблица 1 – комбинации мазей

Все компоненты, использованные в разработке данных комбинаций, разрешены к медицинскому применению в общей клинической практике и отвечают действующей нормативно-технической документации.

Полиэтиленоксид – водорастворимый термопластичный неионный гомополимер. В зависимости от молекулярной массы препарат может обладать различной вязкостью, в связи с чем получил высокое применение в медицине и косметологии как основа для различных мазей. Кроме того, препарат обладает высокой осмотической активностью [31].

Метилцеллюлоза – синтетический полимер. Представляет собой гидрофильный белый порошок, растворяющийся в холодной воде, образуя прозрачный или полупрозрачный гель. Использование метилцеллюлозы в мазях

повышает их гидрофильность, ускоряет процесс высвобождения активных веществ из лекарственного препарата, а также улучшает контактируемость лекарственного вещества и пораженного участка кожи [52, 137].

Гексэтидин – лекарственный препарат в виде раствора или аэрозоля. Относится к группе антисептиков и обладает широким спектром противогрибкового и антибактериального действия. Является антагонистом тиамина. Гексэтидин разрушает клеточную оболочку микроорганизмов или нарушает обмен веществ патогенной микрофлоры, тем самым оказывая бактерицидное действие; в отношении грибов рода Candida – препятствует образованию соединений, которые формирует оболочка грибка. Обладает хорошими адгезивными свойствами [41, 65].

Фотодитазин – фотосенсибилизатор второго поколения. Предназначен для проведения фотодинамической терапии при лечении различных заболеваний. Оказывает выраженное антибактериальное действие и ускоряет репаративные процессы мягких тканей. Для достижения максимального эффекта от препарата необходимо облучение монохроматическим светом с длиной волны 662нм [13, 42, 71].

Вода очищенная – жидкость, не имеющая цвета вкуса и запаха. Вода применялась в качестве растворителя.

Проведение данного эксперимента одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 7 от 30 ноября 2018г.). Серии экспериментов, проведенные на животных, соответствовали принципам Страсбургской конвенции по защите прав животных (Франция, 1986) и ГОСТу 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ №1700-ст, вступивший в силу 01.08.2015).

Исследование состояло из следующих этапов (рисунок 1).



Продолжительность лечения 15 суток, проведение измерений и вывод животных из эксперимента на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки



Рисунок 1 – дизайн исследования.

Экспериментальные комбинации и официнальная диоксометилтетрагидропиримидиновая мазь с хлорамфениколом были изучены в экспериментах in vitro. Исследование заключалось в определении антимикробного спектра действия в отношении наиболее часто встречающихся патогенных микроорганизмов, вызывающие гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей. Среди них были как грамположительные (St. aureus ATCC 6538-P, Bac. cereus ATCC 10702 Bac. Subtilis ATCC 6633), так и грамотрицательные (E. coli ATCC 25922, Proteus vulgaris) микроорганизмы, а также в отношении Candida albicans ATCC 885-653. С каждым изучаемым препаратом было проведено 6 серий экспериментов стандартным диско-диффузионным методом.

Эксперименты in vivo выполнены на 360 белых крысах-самцах породы «Вистар». Животные массой 180,0±20,0 г, отобранные для исследования, не имели внешних признаков заболевания, прошли карантин в экспериментальнобиологической клинике ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Всем животным с помощью аппарата «R340, RWD Life Science (КНР)» давался ингаляционный наркоз – Изофлюран (Бакстер (США)). На базе «лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ» в операционной с соблюдением правил асептики и антисептики производилось моделирование гнойной раны по методике П.И. Толстых [56].

На спине от шерсти выбривали участок, обрабатывали антисептиком, затем с помощью «устройства для моделирования раневой поверхности заданных размеров у лабораторных животных» [61] иссекали участок кожи и подкожной клетчатки размером около 150 мм². Затем в рану вводился марлевый шарик, пропитанный 1мл миллиардной взвеси Staphylococcus aureus 592, рана ушивалась, над раной фиксировали к коже «устройство для защиты ран» [62], с целью предупреждения её загрязнения, деформации, а также стандартизации процесса лечения.

После моделирования гнойной раны у всех экспериментальных животных через 48 часов формировался абсцесс. Швы с раны снимали, удаляли марлевый шарик и гнойное отделяемое, определяли площадь исходной раны.

2.2 Методы лечения

Во всех сериях эксперимента, кроме контрольной, проводили ежедневные перевязки раны с исследуемой мазью один раз в сутки, на протяжении 14 дней. Для этого остатки мази от предыдущей перевязки удаляли стерильным смоченным тампоном, затем производили наложение мази и стерильной марлевой салфетки.

Ультразвуковую терапию области раны проводили ежедневно, начиная с 4 суток от начала лечения, так как среднечастотное УЗИ эффективно действует во вторую фазу течения раневого процесса [40]. Остатки мази от предыдущей перевязки удаляли, наносили исследуемую мазь, затем проводили сеанс ультразвукового лечения. Для этого использовался аппарат ультразвуковой терапии двухчастотный УЗТ – 1.3.01Ф – «Мед ТеКо», соответствующий ГОСТу 25052-87. При лечении использовалась частота 2,64±0,03 МГц, работа генератора УЗ-колебаний велась в непрерывном режиме в течении 5 минут у одного животного. Эффективная интенсивность звуковых колебаний составляла 1,0 Вт/см². После сеанса ультразвуковой терапии проводили повторное наложение мази и стерильной марлевой салфетки. Наглядно аппарат для проведения УЗТ и сеанс лечения показаны на рисунке 2 А, Б.

Фотодинамическая терапия проводилась ежедневно в сериях, в состав которых входил фотосенсибилизатор, начиная с 1 суток. На сформированную модель гнойной раны наносилась исследуемая комбинация и стерильная марлевая салфетка. Через 30 минут после нанесения препарата марлевую салфетку удаляли и проводили сеанс фотодинамической терапии в течении 5 минут. В качестве источника световой энергии использовали аппарат «Невотон», соответствующий ГОСТу Р 50267.0-92. Длина волны светового излучения, которую генерирует аппарат, составляла 650-670нм (в соответствии с паспортными данными). Сеанс фотодинамической терапии в 2 В.

В сериях, где было необходимо проведение комбинации физиотерапевтических методов воздействия, сначала проводился сеанс ультразвуковой терапии, а затем фотодинамической терапии.



Рисунок 2 – физиотерапевтическое лечение гнойной раны.

А – аппарат для проведения УЗТ; Б – ультразвуковое воздействие; В – фототерапевтическое воздействие.

2.3 Методы исследования

Спектр антимикробного действия разработанных нами комбинаций препаратов осуществляли в опытах in vitro стандартным диско диффузным методом.

Культуры микроорганизмов выращивали в течение 48 часов. Смыв тестштаммов микроорганизмов производили стерильным 0,9% раствором NaCl 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. Питательную среду расплавляли, затем охлаждали до 40 °C, после чего её засевали одним из вышеперечисленных штаммов микроорганизмов и разливали по 10 мл в чашки Петри. Затем ставили в термостат на 30 минут, температурный режим составлял 37 °C. После этого в готовую среду размещали равные по диаметру, стерильные цилиндры, находившиеся на одинаковом друг от друга расстоянии. В каждый цилиндр вносили по 0,1 г экспериментальной комбинации мази. Через один час чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 36 °C в
течение 24 часов. По истечении срока инкубации измеряли зоны задержки роста тест-штаммов (мм).

В экспериментах in vivo динамика течения раневого процесса оценивалась следующим образом: проводилась оценка внешнего состояния раны, планиметрическим, микробиологическим, а также гистологическим методами. Результаты лечения оценивали на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки от начала лечения. Выведение животных ИЗ эксперимента осуществляли CO₂индуцированной эвтаназией.

При визуальной оценке гнойной раны проводилась фиксация срока ликвидации отёка окружающих тканей, полного очищения дна раны, начала появления грануляций, начала краевой эпителизации и полного заживления раны.

Планиметрический метод исследования. Площадь ран определяли следующим образом: на рану накладывали прозрачную пленку, на которую черным маркером наносили ее контур (данную процедуру выполняли поочередно всем исследуемым животным). Для объективной оценки скорости заживления раны по изменению ее площади использовали метод Л.Н. Поповой [49].

Процент уменьшения площади ран (ПУП) [71] от исходного размера (т.е. процент заживления раны) вычисляли по формуле: ПУП= $\frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%$, где S₀ – исходная средняя площадь ран на начало лечения, мм², S – средняя площадь ран на момент измерения, мм².

Скорость заживления ран (C3) [71], т.е. процент уменьшения площади за сутки, вычисляли по формуле: C3 = $\frac{\Pi У \Pi_1 - \Pi У \Pi_0}{T}$, где ПУП₁ – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения, ПУП₀ – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении, Т – количество дней между измерениями.

Микробиологическое исследование представляло собой количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата по следующей методике [49]. 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. Из каждого разведения производили посев 0,1 мл суспензии в чашки Петри с плотной питательной средой (агар). Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °C в течение 24 часов, затем 1 сутки выдерживали при комнатной температуре. После этого производили подсчет колоний, выросших на чашке, и делали соответствующий пересчет на 1 г ткани. Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) производили на тех чашках, где колонии росли изолированно и количество их не превышало 300.

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

Для проведения гистологического исследования осуществляли забор биоматериала – участок кожи, размерами 1,0x1,5 см, с подкожно-жировой клетчаткой в области экспериментально созданной раневой поверхности на 1-е, 3и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки эксперимента. Полученный кадаверный материал фиксировали в нейтральном формалине в течении 10 дней, затем заливали в парафин по стандартной методике и изготавливали гистологические срезы, толщиной 7-8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон, по методу Маллори.

При световой микроскопии полученных микропрепаратов оценивали характер и динамику морфологического течения раневого процесса в условиях применения экспериментальных мазей, по кариологическим признакам проводили качественный анализ клеточных элементов, находящихся в области раневого

дефекта и в непосредственной близости к нему (в прилежащем участке неповрежденной кожи).

обработка Была статистическая полученных выполнена В ходе экспериментального исследования результатов. Для этого использовали программы Microsoft Excel 2013 и «Statistica 10.0». Цифровые признаки представлялись как медиана, 25 и 75 перцентили (Ме (25;75)). При сравнении двух серий использовался критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам. Различия считали статистически достоверными при р ≤0,05.

Глава 3. Результаты исследований

Для обоснования применения гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на разных основах, а также изучения их ранозаживляющих способностей, в нашей работе были оценены следующие показатели: спектр антимикробной активности препаратов; клинические признаки раневой инфекции; площадь ран, процент уменьшения площади, скорость заживления; определение микробной обсемененности раны; гистологическая характеристика раннего процесса. Фиксация всех показателей происходила на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки от момента формирования гнойной раны.

3.1. Определение in vitro спектра антимикробной активности исследуемых комбинаций

Экспериментальные комбинации препаратов и официнальная диоксометилтетрагидропиримидиновая мазь с хлорамфениколом были изучены в экспериментах in vitro к наиболее часто встречающимся микроорганизмам. Среди них были как грамположительные (St. aureus ATCC 6538-P, Bac. cereus ATCC 10702 Bac. Subtilis ATCC 6633), так и грамотрицательные (E. coli ATCC 25922, Proteus vulgaris) микроорганизмы, а также Candida albicans ATCC 885-653. Результаты исследования представлены в таблице 2.

По результатам полученных данных, представленных в таблице, мы видим, что экспериментальные серии ПЭОГ, МЦГ и МЦГФ обладают широким спектром антимикробной активности. Изолированное применение фотодитазина и его иммобилизация на метилцеллюлозе в эксперименте in vitro показало, что данные препараты уступают в противомикробном действии другим комбинациям.

Гексэтидин, иммобилизованный на полиэтиленоксиде проявил наибольшую активность в отношении штаммов Bac. Subtilis ATCC 6633, E. coli ATCC 25922 и Candida albicans ATCC 885-653, однако достоверные отличия по сравнению с официнальным препаратом были только по отношению к Candida albicans ATCC 885-653 (разработанная комбинация показала зону задержки роста в 2,2 раза больше). Наименьшую активность комбинация гексэтидина и полиэтилеоноксида проявила по отношению St. aureus ATCC 6538-P.

Зоны роста иммобилизованной формы задержки гексэтидина на 1,2 метилцеллюлозе была В среднем В раз ниже В сравнении с диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом в отношении штаммов Вас. cereus АТСС 10702 и Е. coli АТСС 25922. Серия МЦГ дает одинаковую задержку роста (p>0,05) в отношении Bac. Subtilis и St. aureus ATCC 6538-Р, что в среднем в 1,2 раза меньше, чем официнальный препарат.

При сравнении ПЭОГ и МЦГ можно отметить, что первый обладает большей (p>0,05) антимикробной активностью в 1,3 и 1,4 раза в отношении Е. coli ATCC 25922 и Candida albicans ATCC 885-653 соответственно. Однако комбинация МЦГ обнаружила зоны задержки роста в 1,2 раза больше по отношению к St. aureus ATCC 6538-Р (p>0,05) в сравнении с комбинацией ПЭОГ.

Комплексное действие гексэтидина и фотодитазина иммобилизованных на метилцеллюлозе показало достоверные отличия зоны задержки роста по отношению к St. Aureus ATCC 6538-P (в 3 раза), Bac. subtilis ATCC 6633 (в 2,1 раза), Bac. cereus ATCC 10702 (в 2,1 раза) и Proteus vulgaris (в 2,7 раза) в сравнении с МЦФ в пользу комплексного применения.

При оценке задержки роста комбинация МЦГФ по сравнению с официнальным препаратом при парном сравнении проявила себя достоверно лучше в отношении St. Aureus ATCC 6538-P (в 1,4 раза), Вас. subtilis ATCC 6633 (в 1,1 раза) и Candida albicans ATCC 885-653 (в 1,6 раза), однако уступила в 1,1 раза в отношении E. coli ATCC 25922.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что иммобилизованная форма гексэтидина на различных гидрофильных основах обладает широким спектром антимикробной активности. Комплексное применение гексэтидина и фотодитазина, достоверно лучше, чем изолированное применение фотосенсибилизатора. Несмотря на то, что антимикробная активность комбинации МЦГФ в сравнении с официнальным препаратом была слабее в отношении Е. coli АТСС 25922, по отношению к наиболее частому возбудителю раневой инфекции (золотистый стафилококк) – разработанная комбинация была достоверно лучше.

			Зона задерж	кки роста, мм		
Исследуемый состав	St. aureus ATCC 6538-P	Bac. subtilis ATCC 6633	Bac. cereus ATCC 10702	E. coli ATCC 25922	Proteus vulgaris	Candida albicans ATCC 885-653
			n=6 (в каждом	и исследовании)		
Диоксометилтетрагидропиримидиновая	21,5	20,5	21	23,5	23	9,5
мазь с хлорамфениколом (серия сравнения)	(20,3; 22,8)	(19,3; 21,8)	(21; 21,8)	(23; 23,8)	(22,3; 23,8)	(9; 10,8)
Гексэтидин иммобилизованный на	15	20	19	20,5	18,5	21
полиэтиленоксиде (ПЭОГ)	(15; 15,8)	(19,3; 20,8)	(18,3; 19,8)	(19,3; 21)	(18; 19)	(20,3; 21,8) *
Гексэтидин иммобилизованный на	18,5	18,5	16,5	15,5	20,5	15,5
метилцеллюлозе (МЦГ)	(18; 19)	(17,3; 19,8)	(15,3; 19,3)	(14,3; 16,8)	(19,3; 22,5)	(15; 16)
Фотолитарии (Ф)	9	10	9,5	8	8	9
Φ отодитазин (Φ)	(8,3; 9,8)*	(9,3; 10,8)*	(9,0; 10,0)*	(7,3; 8,8) *@	$(8; 8, 8)^{*\#}$	(8,3; 9,0) @#
Фотодитазин иммобилизованный на	10	11	10,5	9	9	10
метилцеллюлозе (МЦФ)	(9,3; 10,8)*	(10,3; 11,8)	(10; 11)*	(8,3; 9,8)*	(9; 9,8)*	(9,3; 10)@
Гексэтидин и фотодитазин иммобилизованные на метилцеллюлозе (МЦГФ)	30,5 (30; 31)~ ^{\$&}	23,5 (23; 24)~ ^{\$&}	22,5 (21,3; 23)~ ^{\$}	20,5 (19,3; 21,8)~&	24 (23,3; 24,8)~ ^{\$}	15,5 (14,3; 16)~&

Таблица 2 – спектр антимикробной активности исследуемых комбинаций, Ме (25; 75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии сравнения с остальными комбинациями; @ – p≤0,05 при сравнении ПЭОГ с МЦГ, Ф, МЦФ и МЦГФ; # – p≤0,05 при сравнении МЦГ с Ф, МЦФ и МЦГФ; ~ – p≤0,05 при сравнении Ф с МЦФ и МЦГФ; \$ – p≤0,05 при сравнении МЦФ и МЦГФ; & – p≤0,05 при парном сравнении серии сравнения и МЦГФ (критерий Манна-Уитни).

3.2. Результаты клинического течения раневого процесса

У всех экспериментальных животных через 48 часов после моделирования гнойной раны наблюдалась следующая картина: дно раны покрыто налётом фибрина, небольшие участки некроза, гнойно-геморрагическое отделяемое, выраженный перифокальный отёк (рисунок 3).



Рисунок 3 – модель гнойной раны на 1-е сутки.

Примечание: 1 – участок некроза; 2 – отек тканей вокруг раны; 3 – гнойное отделяемое.

На протяжении всего процесса лечения происходило постепенное изменение внешнего вида моделируемой гнойной раны: уменьшалось количество гнойного отделяемого из раны; уменьшался отёк мягких тканей, окружающих рану; дно раны покрывалось грануляциями, начиналась краевая эпителизация и происходило постепенное полное очищение раны. Динамика происходящих процессов при использовании разных гидрофильных основ отражена в таблице 3, наглядно клиническое состояние ран на 8-е сутки наблюдения представлено на рисунке 4.

	Клинические признаки, сутки						
Сория	Исчезновение Полное		Подругониз	Ионово кросрой			
Серия	перифокального	очищение	Появление	пачало краевои			
	отека	раны	грануляции	эпителизации			
Контрольная	8 (7:85)	10(10.11)	12 (11 5. 13)	11 (10: 11)			
серия (К)	0 (7, 0, 5)	10 (10,11)	12 (11,5, 15)	11 (10, 11)			
Серия	7 (7:8)	9 (9. 10)	11 (11:12)	10 (10: 11)			
сравнения (С)	7 (7, 0)	y (y, 10)	11 (11, 12)	10 (10, 11)			
Серия ПЭОГ	7 (7; 8)	8 (8; 9) *	10 (9; 11,5) *	9 (8; 9) *			
Серия МЦГ	6 (5; 7) ^{*@#}	8 (7; 9) *	7 (6,5; 7,5) *@#	8 (7,5; 9) ^{*@}			

Таблица 3 – динамика клинического течения раневого процесса, Ме (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ – р≤0,05 при сравнении серии С с сериями ПЭОГ и МЦГ; # – р≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

Анализ данных таблицы 3 показал, что в серии ПЭОГ по сравнению с контрольной серией очищение раны, появление грануляций и эпителизация наступали в 1,2 раза быстрее. При сравнении серии ПЭОГ и серии С достоверных отличий по внешним клиническим признакам выявлено не было.

По сравнению с контрольной и серией сравнения в МЦГ купирование отека наступало быстрее в 1,3 и 1,1 раз соответственно. Образование грануляций в серии МЦГ также наступало достоверно раньше в 1,7 и 1,6 раз по сравнению с сериями К и С. Начало краевой эпителизации в серии МЦГ начиналось достоверно раньше в сравнении с сериями К и С в 1,4 и в 1,3 раза.

Наблюдались статистически значимые отличия в проявлении клинических признаков и между разработанными нами комбинациями. Так, в серии МЦГ отек был купирован в 1,2 раза быстрее, чем в серии ПЭОГ, а появление грануляций наступало в 1,4 раза быстрее.







Γ

Рисунок 4 – экспериментальные раны на 8-е сутки:

А – контрольная серия (S=120,5 мм²) – в центре раны участок некротизированной ткани;

Б – серия сравнения (S=107,5 мм²) – рана заполнена гнойным отделяемым;

В – серия ПЭОГ (S=124 мм²) – по краям раны наблюдается незначительные участки гнойного содержимого, перифокальный отек отсутствует;

Г – серия МЦГ (S=82,5 мм²) – рана чистая, дно выполнено грануляциями, отмечается краевая эпителизация.

Клинические проявления раневого процесса в сериях, где основой для иммобилизации послужила метилцеллюлоза, представлены в таблице 4, состояние ран на 8-е сутки при лечении в сериях МЦФ и МЦГФ на рисунке 5.

	1							
	Клинические признаки, сутки							
Серия	Исчезновение	Полное	Подрление	Панана инаарай				
Серия	перифокального	очищение		Пачало красвои				
	отека	раны	грануляции	эпителизации				
Контрольная	8 (7 8 5)	10(10.11)	12 (11 5: 13)	11(10.11)				
серия (К)	0 (7, 0,5)	10 (10,11)	12 (11,5, 15)	11 (10, 11)				
Серия	7 (7.8)	9 (9.10)	11 (11.12)	10 (10: 11)				
сравнения (С)	, (,, 0)	, (), ()	11 (11, 12)	10 (10, 11)				
Серия МЦГ	6 (5; 7)	8 (7; 9)	7 (6,5; 7,5)	8 (7,5; 9)				
Серия МЦФ	5 (4,5; 5) *@	7 (6,5; 8) *@	6 (6; 7,5) ^{*@}	5 (5; 6) ^{*@}				
Серия МЦГФ	3 (3; 4) *@#	5 (4; 5) ^{*@#}	5 (5; 6) ^{*@}	5 (4; 6) * ^{@#}				

Таблица 4 – динамика клинического течения раневого процесса, Ме (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – р≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – р≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.

Анализируя данные таблицы 4, следует отметить, что серии МЦФ и МЦГФ по всем клиническим проявлениям лучше контрольной и серии сравнения. Так, по сравнению с серией К, исчезновение перифокального отека в серии МЦФ в 1,6 раза происходило быстрее, в серии МЦГФ – в 2,7 раза; рана очищалась раньше в серии МЦФ – в 1,4 раза, в серии МЦГФ – в 2 раза; появление грануляций в серии МЦФ начиналось раньше в 2 раза, в серии МЦГФ – в 2,4 раза; в сериях МЦФ и МЦГФ сокращались сроки эпителизации в 2,2 раза.

По сравнению с серией С в серии МЦФ купирование отека наступало раньше в 1,4 раза, в серии МЦГФ – в 2,3 раза. Полное очищение раны серий МЦФ и МЦГФ происходило быстрее в 1,3 и 1,8 раза соответсвенно. Сроки начала появления грануляций были раньше в 1,8 раз в серии МЦФ и 2,2 раза в серии МЦГФ. Эпителизация начиналась в сериях МЦФ и МЦГФ в 2 раза быстрее, чем в серии сравнения.

При сравнении серий МЦГ и МЦГФ были получены достоверные отличия по следующим проявлениям: купирование отека происходило быстрее в 2 раза в серии МЦГФ; очищение раны и сроки начала краевой эпителизации в серии МЦГФ были в 1,6 раз лучше.

Достоверных отличий по клиническим проявлениям течения раневого процесса между сериями МЦФ и МЦГФ получено не было.





A

Рисунок 5 – экспериментальные раны на 8 сутки:

А – серия МЦФ (S=77,5 мм²) – рана чистая, дно выполнено грануляционной тканью и эпителием; Б – серия МЦГФ (S=30 мм²) – рана полностью выстлана эпителиальной тканью.

Данные клинического течения при комплексном лечении гнойной раны разработанными нами комбинациями препаратов и ультразвуковым методом представлены в таблице 5, наглядные результаты лечения на рисунке 6.

Таблица 5 – динамика клинического течения раневого процесса, Ме (25; 75)

	Клинические признаки, сутки						
Серия	Исчезновение	Полное	Появление	Нацадо кразрой			
Серия	перифокального	очищение	гранундний				
	отека	раны	трапуляции	энителизации			
Серия сравнения (C) +УЗТ	6 (5,5; 7,5)	9 (8; 9,5)	11 (10; 12)	12 (11; 12,5)			
Серия МЦГ + УЗТ	6 (5; 7)	7 (7; 8)	7 (7; 8)	7 (6; 8)			
Серия МЦФ + УЗТ	5 (4; 5) *	6 (6; 7) *	6 (6; 7) *	5 (4; 6) *@			
Серия МЦГФ + УЗТ	3 (3; 4) *@#	5 (4; 5) *@	5 (5; 6) *@	5 (4; 6) *@			

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии C+У3T с остальными сериями; @ –р≤0,05 при сравнении серии МЦГ+У3T с сериями МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T; # – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T. Согласно полученным данным, серии МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ достоверно отличались от серии C + УЗТ. В серии МЦФ + УЗТ купирование отека происходило в 1,2 раза быстрее, а в серии МЦГФ + УЗТ в 2 раза быстрее. Рана очищалась быстрее в 1,5 и 1,8 раза в сериях МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ соответственно. Появление грануляций в серии C + УЗТ было в 1,8 раз позже, чем в серии МЦФ + УЗТ, а в МЦГФ + УЗТ – в 2,2 раза. Сроки эпителизации одинаково достоверно меньше в 2,4 раза в сериях МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ.



Рисунок 6 – экспериментальные раны на 8 сутки:

А – серия сравнения + УЗТ (S=89 мм²) – по краям раны отмечаются незначительные участки гнойного отделяемого; Б – серия МЦГ+УЗТ (S=51,5 мм²) – рана чистая, дно выполнено грануляциями, отмечается краевая эпителизация; В – серия МЦФ + УЗТ (S=79,5 мм²) – рана чистая, дно выполнено грануляционной тканью; Г – серия МЦГФ + УЗТ (S=26 мм²) – рана чистая, дно выполнено эпителиальной тканью, перифокальный отек отсутствует.

При сравнении разработанных нами комбинаций между собой были выявлены достоверные отличия между сериями МЦГ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ по всем клиническим проявлениям. В серии МЦГФ + УЗТ исчезновение перифокального отека наступало в 2 раза быстрее, очищение раны, появление грануляций и начало эпителизации в 1,4 раза раньше, чем в серии МЦГ + УЗТ.

Также в серии МЦФ + УЗТ по сравнению с серией МЦГ + УЗТ эпителизация наступала в 1,4 раза быстрее. Кроме того, достоверные отличия были выявлены в сериях, в состав которых входил фотосенсибилизатор: серии МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ отличались между собой началом купирования отека в 1,7 раз в пользу последней комбинации.

Клинические проявления при комплексном лечении гнойной раны мазью с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией представлены в таблице 6.

		Клинические признаки, сутки						
Copug	Исчезновение	Полное	Подржанию	Цанана кразрай				
Серия	перифокального	очищение	грануцяций	эпителизации				
	отека	раны	трапуляции					
Серия МЦГФ	3 (3; 4)	5 (4; 5)	5 (5; 6)	5 (4; 6)				
Серия МЦГФ + УЗТ	3 (3; 4)	5 (4; 5)	5 (5; 6)	5 (4; 6)				

Таблица 6 – динамика клинического течения раневого процесса, Ме (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.

Исходя из полученных данных можно сказать, что сроки всех клинических проявлений течения гнойно-воспалительного процесса были одинаковы при лечении мазью с гексэтидином и фотодитазином как в сочетании с ультразвуковым методом, так и без него.

Хорошие ранозаживляющие свойства разработанных нами комбинаций препаратов можно объяснить тем, что каждая составляющая действует на определённое звено этиопатогенетического процесса и выполняет свою функцию. Гидрофильные основы – метилцеллюлоза и полиэтиленоксид адсорбируют жизнедеятельность продукты микроорганизмов, а также предотвращают дегидратацию раневой поверхности. Входящий в состав антисептик оказывает бактерицидное влияние на патогенную микрофлору, тем самым укорачивая фазу воспаления, к тому же не вызывает резистентность у микроорганизмов. Фотодитазин, входящий В состав препаратов, под фототерапевтическим воздействием оказывает как бактерицидное воздействие, так и ускоряет репаративные процессы во вторую фазу. Ультразвуковая терапия способствует ускорению разрешения воспалительного процесса и активизирует процессы репарации в тканях. В связи с этим, сочетание гексэтидина и фотодитазина при их иммобилизации на метилцеллюлозе (МЦГФ) и в комбинации с ультразвуковой

терапией (МЦГФ + УЗТ) обладают наиболее выраженным результатом: ускоряют эпителизацию и появление грануляционной ткани, купируют отек, а также способствуют очищению раны.

3.3. Результаты планиметрических исследований

Планиметрические данные, полученные при лечении гнойных ран с использованием иммобилизованной формы гексэтидина на разных гидрофильных основах представлены в таблице 7.

Анализируя полученные данные, можно утверждать, что площадь ран на 1 сутки во всех экспериментальных сериях была сопоставима и достоверно не отличалась друг от друга. В серии МЦГ происходило постепенное уменьшение площади раны, которое достоверно отличалось от контрольной серии на всех сроках лечения. Процент уменьшения площади раны на 5-е сутки был больше на 15,2%, а уже к 10-м суткам – на 32,3%.

При сравнении серии МЦГ с серией С, достоверные отличия наблюдались только в первую фазу раневого процесса. Так, на 3-е сутки уменьшение площади было на 5,6%, а на 5-е сутки на 10,6% больше в опытной серии.

В серии ПЭОГ произошло увеличение площади раны к 3-им суткам, а к 5-м начала постепенно уменьшаться. С учетом увеличения площади на 3-и сутки разница между уменьшением процента площади раневой поверхности между серией ПЭОГ и контрольной составила 10,3%, а по отношению к серии сравнения – 15,1%. Начиная с 3-их суток и до конца лечения достоверных отличий между серией ПЭОГ и контрольной серией не наблюдалось. Однако с 3-их по 8-е сутки были значимые различия по сравнению с серией С и на 8-е сутки сокращение площади раны было на 10,4% больше в серии сравнения.

С 3-их по 10-е сутки были получены достоверные отличия при сравнении разработанных нами комбинаций. На 3-и сутки разница в сокращении площади составила 20,7%, на 5-е – 18,4%, на 8-е – 27,4%, а на 10-е – 22,5% в пользу препарата, где за основу для иммобилизации была взята метилцеллюлоза.

На 15-е сутки от начала лечения площадь раны в контрольной серии уменьшилась на 84,5мм², в серии сравнения – на 105,5мм², в серии ПЭОГ – на 106,5 мм², в серии МЦГ – на 123,5мм². Достоверные отличия были только между контрольной серией и МЦГ.

Динамика скорости заживления представлена в таблице 8. Из анализа данных следует, что скорость заживления достоверно выше в серии МЦГ с 1-х по 10-е сутки лечения, чем в контрольной серии, а по сравнению с серией С с 1-х по 8-е сутки.

В серии ПЭОГ на 1-3 сутки заживление раны достоверно не происходило, однако на 3-5 сутки скорость была достоверно выше, чем в контрольной серии и серии сравнения, а на 8-10 сутки только по отношению к серии К.

При сравнении опытных серий между собой на 1-3 и 5-8 сутки скорость заживления достоверно выше в серии МЦГ, однако с 10-х по 15-е сутки заживление раны у ПЭОГ выше, чем в МЦГ. Максимальная скорость заживления в опытных сериях наблюдалась на 8-10 сутки от начала лечения.

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о том, что гексэтидин, иммобилизованный на метилцеллюлозе показал хорошие результаты на всех сроках лечения, однако большую активность проявил во второй фазе, как и комбинация ПЭОГ. Последний, в свою очередь вызывает увеличение площади раневой поверхности в первую фазу течения раневой инфекции, однако к 15-м суткам рана уменьшается и данные не имеют статистических различий по сравнению с контрольной серией, серией сравнения и МЦГ.

Серия Показате		1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут
Серия	TIORUSUTOSID	n=36	n=30	n=24	n=18	n=12	n=6
	$S = (x + z^2)$	149	143	136,5	120,5	98,5	64,5
Контрольная	5 раны (мм)	(147,8; 152)	(141,3; 145)	(133; 138)	(117,3; 123,8)	(97; 101)	(61,5; 67,5)
серия (К)	ПVП (%)		4,1	9,2	20,3	34,6	57,4
	11911(70)	-	(2,2; 5,7)	(8; 11,5)	(18,5; 21,5)	(32,8; 35,9)	(55,8; 57,8)
	S pour $(\lambda \alpha t^2)$	151,5	139	130,5	107,5	73	46
Серия	5 раны (мм)	(148; 156,3)	(136,3; 140,8) *	(127,8; 132) *	(105: 108,8) *	(68; 77,5) *	(43,5; 47,8)
сравнения (С)	ПVП (9/)		8,9	13,8	28,9	52,6	70,6
	11911 (70)	-	(6,1; 10,9) *	(11,5; 16,2)	(27; 32,2) *	(50; 54,7) *	(68,9;71,5)
	S раны (мм ²)	153	159,5	141,5	124	81	46,5
Серия ПЭОГ		(149; 155,3)	(153,3; 166,8) *@	(132,5; 147,5) @	(120,3; 126) @	(79,8; 85,5)	(45,3; 47,8)
	ПVП (9/)		- 6,2	6	18,5	44,4	68,8
	11911 (70)	-	(- 9,7; 0,0) *@	(2,7; 12,2) @	(16,8; 19,5) @	(42,7; 47,4)	(68,3; 69,9)
		152	130	115	82.5	51.5	28.5
	S раны (мм ²)	(148,8;	(129.2.124) *@#	(114, 110) *@#	(20, 25) *#	(50, 52) *#	(28, 20) *
Серия МЦГ		154,3)	(128,5; 134)	(114; 119) 🐃	(80; 83)	(30; 33) "	(28; 29)
			14,5	24,4	45,9	66,9	81,6
	11У11 (%)	-	(10,2; 16,5) *@#	(21,5; 25,1) *@#	(43,6; 47,6) *#	(64,5; 67,6) *#	(80,8; 81,9) *

Таблица 7 – динамика изменения площади ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме (25; 75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями ПЭОГ и МЦГ; # – p≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

Таблица 8 – заживление ран у экспериментальных животных в процессе лечения,

	Скорость заживления, %/сут						
Серия	1 -3 сутки	3-5 сутки	5-8сутки	8-10 сутки	10-15 сутки		
	n=30	n=24	n=18	n=12	n=6		
Контрольная	2	2,6	3,4	6,9	4,7		
серия (К)	(1,1;2,8)	(1,7; 3,6)	(2,6; 4,5)	(6,1; 7,7)	(4,1; 5,1)		
Серия	4,4	2,5	5,3	10,8	3,9		
сравнения (С)	(3; 5,4) *	(1,6; 3,6)	(4,7; 5,9)*	(9,3; 12,9) *	(2,8; 4,1)		
	- 3,1	6,6	3,7	13,9	5,1		
Серия 11901	(-4,8;0,0) *@	(2,3; 9,6) *@	(1,9; 7,1)	(12,2; 14,7) *	(4,5; 5,3)		
	7,2	4,8	7,2	10,2	3,1		
Серия МЦІ	$(5,1;8,3)^{*@\#}$	(3,6; 6,2) *@	$(6,4;8,1)^{*@\#}$	(9,3; 12,1) *	(3,0; 3,4) #		

Me (25;75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями ПЭОГ и МЦГ; # – p≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

Планиметрические данные течения раневого процесса в сериях, где основой для иммобилизации послужила метилцеллюлоза, представлены в таблице 9, а скорость заживления ран в таблице 10.

Исходя из анализа данных следует, что серия МЦФ по срокам заживления раны достоверно отличалась в лучшую сторону от контрольной серии на всем протяжении эксперимента, а на 8-е и 10-е сутки еще и от серии сравнения. На 3-е сутки разница между уменьшением площади поверхности в серии МЦФ и контрольной составила 7,4 %, на 8-е – 27,6%, а к 10-м суткам составляла 53,3%.

Серия МЦГФ отличалась на всем протяжении лечения от контрольной серии, серии сравнения и МЦГ. К 8-м суткам от начала лечения сокращение площади ран в серии МЦГФ было на 60,2% больше, чем в К, на 51,6% – чем в С, на 34,6% – чем в МЦГ.

При сравнении серий, в состав которых входил фотосенсибилизатор, отличия наблюдались до 8 суток, после – достоверных значений получено не было. На 3-е сутки площадь раны в серии МЦГФ была меньше на 21,7%, чем в МЦФ, а к 8-м суткам разница составляла 32,6%. Достоверных отличий при сравнении МЦФ и МЦГ не было получено на всех сроках лечения.

Серия	Показатели	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут
Серия	Показатель	n=36	n=30	n=24	n=18	n=12	n=6
	$\mathbf{S} = (1 + 1)^2$	149	143	136,5	120,5	98,5	64,5
Контрольная	5 раны (мм.)	(147,8; 152)	(141,3; 145)	(133; 138)	(117,3; 123,8)	(97; 101)	(61,5; 67,5)
серия (К)	ПVП (0/.)		4,1	9,2	20,3	34,6	57,4
	11911 (70)	-	(2,2; 5,7)	(8; 11,5)	(18,5; 21,5)	(32,8; 35,9)	(55,8; 57,8)
		151 5	130	130.5	107.5	73	46
	S раны (мм ²)	(148: 156.3)	(1363.1408)	(127.8, 132)	(105, 108.8)	(68, 77, 5)	(135.178)
Серия		(140, 150,5)	(130,3, 140,8)	(127,8, 132)	(105. 100,0)	(08, 77,5)	(43,3, 47,8)
сравнения (С)			8.9	13.8	28.9	52.6	70.6
	ПУП (%)	-	(6.1; 10.9)	(11.5: 16.2)	(27: 32.2)	(50: 54.7)	(68.9:71.5)
			(*)-)-*))	(;-;-;-)	(,,-,-)	(**;**;;)	(***;*;***;**)
	S Datis (MM^2)	152	130	115	82,5	51,5	28,5
	5 puills (mm)	(148,8; 154,3)	(128,3; 134)	(114; 119)	(80; 85)	(50; 53)	(28; 29)
Серия МЦІ	ПУП (%)		14 5	24.4	45.9	66.9	81.6
		-	$(10.2 \cdot 16.5)$	(21.5, 25.1)	(43.6.47.6)	(64.5, 67.6)	$(80.8 \cdot 81.9)$
			(10,2, 10,0)	(21,0, 20,1)	(13,0, 17,0)	(01,2, 07,0)	(00,0,01,0)
	S раны (мм ²)	152	133,5	121	77,5	18	-
Сорид МИФ	5 puille (inim)	(148; 154)	(126,5; 140,3) *	(116,5; 126,5) *	(70,8;90) *@	(15,8; 19,5) *@	
Серия мцФ			11.5	19	47.9	87.9	
	ПУП (%)	-	(7.5: 14.8) *	(14.6: 23.2) *	(38.9: 53.9) *@	(86.4: 90.1) *@	-
			(,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	(,,,,,,,,,,,,	((
	S раны (мм ²)	152	99,5	62	30	7	-
Серия МЦГФ	- F ((149; 154)	$(93,3;114)^{+@\#\sim}$	$(58,5;69,3)^{*@\#\sim}$	$(25,5;37,5)^{+}$	$(6,8;8)^{+}$	
			33,2	59	80,5	94,2	
	ШУШ (%)	-	(25,4; 29,2) *@#~	(55; 62) ^{*@#~}	(75,5; 82,9) *@#~	(94,7; 95,6) *@#	-
			TC			,	

Таблица 9 – динамика изменения площади ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме (25; 75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.

Таблица 10 – заживление ран у экспериментальных животных в процессе лечения,

		Скорост	ть заживления,	⁄о/сут	
Серия	1-3 сутки	3-5 сутки	5-8сутки	8-10 сутки	10-15 сутки
	n=30	n=24	n=18	n=12	n=6
Контрольная	2	2,6	3,4	6,9	4,7
серия (К)	(1,1;2,8)	(1,7; 3,6)	(2,6; 4,5)	(6,1; 7,7)	(4,1; 5,1)
Серия	4,4	2,5	5,3	10,8	3,9
сравнения (С)	(3; 5,4)	(1,6; 3,6)	(4,7; 5,9)	(9,3; 12,9)	(2,8; 4,1)
	7,2	4,8	7,2	10,2	3,1
серия міці	(5,1; 8,3)	(3,6; 6,2)	(6,4; 8,1)	(9,3; 12,1)	(3,0; 3,4)
Сория МИФ	5,7	1,9	9,3	17,4	
Серия міцФ	(3,8; 7,4) *	(0,94 5,7)	(6,1; 11,3) *@	(16,1; 19,9) *#	-
Серия МЦГФ	16,6 (12,7; 19,6) *@#~	12,5 (9,6; 16,7) *@#~	7,6 (4,6; 8,2) *	7,8 (6,2; 10,2) ~	-

Me (25;75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – р≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – р≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.

Из анализа данных таблицы следует, что достоверные отличия по скорости заживления в серии МЦФ наблюдались на 1-3, 5-8 и 8-10 сутки по сравнению с контрольной серией. По отношению к серии сравнения только на 5-8 сутки.

Серия МЦГФ отличалась более высокой скоростью заживления по сравнению остальными сериями на 1-3 и 3-5 сутки лечения (р≤0,05), а также на 5-8 сутки по сравнению с контрольной серией.

На 8-10 сутки препарат МЦФ обладал большей ранозаживляющей способностью по сравнению с контрольной серией, МЦГ и МЦГФ (р≤0,05). Максимальная скорость заживления серии МЦФ пришлась на вторую фазу течения раневой инфекции (8-10 сутки), а препарата МЦГФ на первую фазу – 1-3 сутки.

В экспериментальных сериях, в которых проводилось фототерапевтическое воздействие к 15 суткам произошло полное заживление раны.

Данные планиметрических результатов при комплексном лечении гнойной раны разработанными нами комбинациями препаратов и ультразвуковым методом представлены в таблице 11.

Исходя из полученных данных следует, что площадь раны в сериях МЦГ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ на всех сроках лечения достоверно отличалась от серии C + УЗТ. А серия МЦФ + УЗТ имела достоверные отличия по сравнению с контролем на 3-е, 5-е, и 10-е сутки наблюдения. В сериях, в комбинацию которых входил фотодитазин к 15 суткам гнойная рана полностью зажила.

Достоверные отличия уменьшения площади раны были между серией МЦГ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ на всех сроках наблюдения. Между сериями МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ отличия (р≤0,05) были вплоть до 8 суток.

К 5-м суткам от начала лечения сокращение площади ран в серии МЦГ + УЗТ было на 9,6% больше, чем в серии С + УЗТ, в серии МЦФ + УЗТ – на 7,1%, в серии МЦГФ + УЗТ – на 41,9%. Серия МЦГФ + УЗТ отличалась по проценту уменьшения площади от серии МЦГ + УЗТ на 32,3%, от серии МЦФ + УЗТ на 34,8% (р≤0,05).

К 10-м суткам наблюдения достоверное уменьшение площади в сериях МЦГ + УЗТ, МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ было больше на 19,7%, 30,7% и 36,8% соответственно, чем в серии C + УЗТ, а в серии МЦГФ + УЗТ больше на 17,1%, чем в МЦГ + УЗТ.

Динамика наблюдения скорости заживления в сериях с использованием ультразвуковой терапии отражена в таблице 12. Серия МЦГ + УЗТ отличалась более высокой скоростью заживления по сравнению с серией С + УЗТ на 3-5, 5-8 и 8-10 сутки наблюдения (p≤ 0,05). Из анализа данных следует, что скорость заживления на 1-3 сутки достоверно выше в сериях МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ, а в последней еще и на 3-5 сутки по сравнению с серией С + УЗТ.

По сравнению с серией МЦГ + УЗТ достоверные отличия по скорости заживления наблюдались на 1-8 сутки в МЦГФ + УЗТ, на 5-10 сутки в серии МЦФ + УЗТ.

		1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут
Серия	TIORASATCJIB	n=36	n=30	n=24	n=18	n=12	n=6
Conva	S pour $(\lambda \alpha t^2)$	151,5	139	127	89	59	27,5
спавнения (С)	5 раны (мм-)	(148; 157)	(137; 140,8)	(124; 131)	(85,3; 91)	(54,8; 60,3)	(27; 28,8)
			8,7	15,7	41,7	60,5	81,3
1564	11911 (70)	-	(6,1; 10,6)	(12,8; 17,1)	(38,8; 43,2)	(58,7; 64,5)	(81,2; 82,1)
	S moves $(x \alpha t^2)$	151	132	115	51,5	29,5	9,5
Серия МЦГ +	з раны (мм.)	(146,8; 154)	(129; 136,8) *	(106; 115,3) *	(48,3; 54) *	(25,5; 34,3) *	(7,5; 10) *
УЗТ			12,2	25,3	66	80,2	93,7
	ПУП (%) S раны (мм ²)	-	(8,6; 15,2) *	(23; 28,1) *	(63,7; 66,9) *	(77,0; 83) *	(93,4; 95,1) *
		152,5	132	116	79,5	13	
Серия МЦФ +		(149,8; 155)	(129,3; 134) *	(112,8; 118,5) *	(72,8; 82)	(11,8; 14,3) *	-
УЗТ			13,1	22,8	48,4	91,2	
	11911 (70)	-	(11,9; 14,7) *	(21,8; 25,2) *	(45; 52,8)	(90,4; 91,9) *	-
	\mathbf{S} many $(nn t^2)$	152	96,5	62 (57. 60.2) *@#	26	4	
Серия МЦГФ	5 раны (мм-)	(149,5; 135)	(90; 110) *@#	03 (37, 09,3)	(24,3; 29,8) *@#	(4; 5) *@	-
+ ¥3T			35,9	57,6	82,7	97,3	
	11 ¥ 11 (%)	-	(27,2; 41,6) *@#	(54,9; 63,2) *@#	(80,5; 83,9) *@#	(96,8; 97,3) *@	-
Примеча	ание: * – р≤	0,05 при срав	нении серии С+У	ЗТ с остальными	сериями; @ – р	≤0,05 при срав	внении серии

МЦГ+УЗТ с сериями МЦФ+УЗТ и МЦГФ+УЗТ; # – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ+УЗТ и МЦГФ+УЗТ.

Таблица 11 – динамика изменения площади ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме (25; 75)

Таблица 12 – заживление ран у экспериментальных животных в процессе лечения,

	Скорость заживления, %/сут						
Серии	1 -3 сутки	3-5 сутки	5-8сутки	8-10 сутки	10-15 сутки		
	n=30	n=24	n=18	n=12	n=6		
Серия сравнения (С) +УЗТ	4,4 (3;5,3)	3,7 (2; 4,8)	8,5 (7,8; 10)	10,8 (9,9; 11,9)	4 (3,6; 4,5)		
Серия МЦГ + УЗТ	6,0 (4,3; 7,6)	7,7 (4,8; 8,7) *	13 (12,5; 13,7) *	7,6 (4,9; 9) *	2,4 (2,2; 2,8)		
Серия МЦФ + УЗТ	6,5 (5,9; 7,3) *	5 (4,2; 6,1)	9,1 (6,1; 10,1) @	21,7 (14,5; 24) @	-		
Серия МЦГФ + УЗТ	17,9 (13,64 20,8) *@#	10,2 (7,7; 16,3) *@#	8,6 (6; 9,8) @	7,2 (6,6; 8,6) [#]	-		

Me (25;75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии C+У3T с остальными сериями; @ – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ+У3T с сериями МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T; # – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T.

При сравнении серий МЦФ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ в первую фазу течения раневого процесса (1-5 сутки) было достоверное преимущество по СЗ в комбинации МЦГФ + УЗТ, а во вторую фазу (10 сутки наблюдения) – скорость заживления была в 3 раза выше в серии без антисептика (р≤0,05). Максимальная скорость заживления в серии МЦГ + УЗТ пришлась на 5-8 сутки, в серии МЦФ + УЗТ – на 8-10 сутки, в серии МЦГФ + УЗТ – на 1-3 сутки.

Планиметрические показатели, полученные при комплексном лечении гнойной раны мазью с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией представлены в таблице 13, скорость заживления в этих сериях – в таблице 14.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что процент уменьшения площади раны на 10 сутки в серии МЦГФ + УЗТ на 3,1% больше, чем в серии МЦГФ (р≤0,05). На остальных этапах лечения достоверных результатов отличий между двумя сериями не наблюдалось.

К 10-м суткам площадь раны в серии МЦГФ уменьшилась на 145 мм², а в серии МЦГФ + УЗТ – на 148 мм².

			-		, i	
Серии	Показатель	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут
eepiin	TIORUSUTOID	n=36	n=30	n=24	n=18	n=12
	S раны	152	99,5	62	30	7
Серия	(MM ²)	(149; 154)	(93,3; 114)	(58,5; 69,3)	(25,5; 37,5)	(6,8; 8)
ΜЦΓΦ	ПVП (%)		33,2	59	80,5	94,2
	11911 (70)	-	(25,4; 29,2)	(55; 62)	(75,5; 82,9)	(94,7; 95,6)
Comme	S раны	152	96,5	63	26	4
Серия МПГФ	(MM ²)	(149,5; 135)	(90; 110)	(57; 69,3)	(24,3; 29,8)	(4; 5) *
$\pm V2T$	ПVП (0/.)		35,9	57,6	82,7	97,3
- 331	11311(70)	-	(27,2; 41,6)	(54,9; 63,2)	(80,5; 83,9)	(96,8; 97,3) *

Таблица 13 – динамика изменения площади ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Me (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.

Таблица 14 – заживление ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Me (25;75)

	Скорость заживления, %/сут						
Серии	1 -3 сутки	3-5 сутки	5-8сутки	8-10 сутки			
	n=30	n=24	n=18	n=12			
Серия МЦГФ	16,6 (12,7; 19,6)	12,5 (9,6; 16,7)	7,6 (4,6; 8,2)	7,8 (6,2; 10,2)			
Серия МЦГФ + УЗТ	17,9 (13,64 20,8)	10,2 (7,7; 16,3)	8,6 (6; 9,8)	7,2 (6,6; 8,6)			

_____ Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.

Таким образом, данные планиметрических исследований, полученные в результате экспериментального исследования, свидетельствуют об эффективности разработанных нами комбинаций препаратов. Раны полностью зажили к 15-м суткам в сериях эксперимента, в состав которых входил фотосенсибилизатор. В

серии МЦГ ПУП к 15-м суткам составил более 81,6%, а в серии МЦГ + УЗТ – более фотодитазина, 93.7%. Комбинация гексэтидина и иммобилизованных на метилцеллюлозе, в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией уменьшили площадь раны на 97,3% уже к 10-м стукам от начала лечения. Показатели ПУП были выше в сериях с использованием ультразвукового метода лечения и фотодинамической терапии. Высокая скорость заживления раны в серии МЦГФ и МЦГФ + УЗТ в первые трое суток свидетельствует об активности данной комбинации в I фазу раневого процесса. Однако, в сериях без наличия антисептика - МЦФ и МЦФ + УЗТ скорость заживления достоверно не отличалась в первые пять суток наблюдения по сравнению с лечением официнальным препаратом, но данные комбинации активно себя проявили во II фазу течения раневой инфекции, где скорость заживления была достоверно выше, чем в остальных сравниваемых сериях.

3.4. Микробиологическая характеристика течения раневого процесса

Исходная микробная обсеменённость экспериментально моделируемой гнойной раны во всех сериях исследования на первые сутки составляла в среднем 6,2 (6; 6,4) x10⁷ КОЕ/г. Результаты сравнения микробиологического исследования в сериях с иммобилизованным на разных основах гексэтидином представлены в таблице 15.

Из анализа полученных данных следует, что достоверные различия между контрольной серией и серией сравнения были с 5-х по 8-е сутки: микробная обсемененность в серии С была меньше. В свою очередь, показатели наличия микроорганизмов оставались высокими на всех сроках наблюдения в контрольной серии.

	(КОЕ в 1 г ткани)							
Серии	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут		
	n=6 (в каждом исследовании)							
Контрольная	6,3	4,9	4,5	4,6	3,8	3,4		
сория (V)	(6,1; 6,4)	(4,8; 5,1)	(4,3; 4,7)	(4,4; 4,6)	(3,7; 3,9)	(3,2; 3,7)		
серия (К)	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁶	x10 ⁶	x10 ⁵		
Серия	6,2	2,1	2,1	1,8	4,5	2,5		
сравнения	(6; 6,5)	(1,9; 2,2)	(1,9; 2,1)	(1,6; 1,8)	(4,3; 4,7)	(2,4; 2,6)		
(C)	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁶ *	x10 ⁵ *	x10 ⁴ *	x10 ³		
	6,4	4,9	2,9	2,6	2,6	2,3		
Серия ПЭОГ	(6,1; 6,5)	(4,7; 5,1)	(2,6; 3,1)	(2,5; 2,7)	(2,2; 2,9)	(2,1; 2,4)		
	x10 ⁷	x10 ⁶ *	x10 ⁶	x10 ⁶	x10 ⁶	x10 ⁴ @		
	6,4	1,2	4,2	4,1	2,8	1,1		
Серия МЦГ	(6,2; 6,6)	(1,1; 1,2)	(4,1; 4,2)	(3,9; 4,2)	(2,6; 3)	(1; 1,2)		
	x10 ⁷	x10 ⁷ *	x10 ⁴ *#	x10 ^{4 *#}	x10 ^{4 *#}	x10 ³ *		

Таблица 15 – динамика определения микробной обсемененности ран, Ме (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ – р≤0,05 при сравнении серии С с сериями ПЭОГ и МЦГ; # – р≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

Микробная обсеменённость в серии ПЭОГ была достоверно меньше, чем в серии К в 10 раз только на 3-и сутки от начала лечения. При этом достоверных отличий от серии сравнения не наблюдалось вплоть до 15 суток, где обсеменённость в серии ПЭОГ в 9,2 раза больше, чем в серии С.

В серии МЦГ контаминации раны микроорганизмами на всем сроке лечения была достоверно меньше, чем в контрольной серии, на 5-е сутки – в 1000 раз меньше, на 15-е – в 30 раз. По отношению к серии сравнения достоверных отличий не наблюдалось.

При сравнении опытных серий на 3-и, 5-е и 8-е сутки лечения микробная обсеменённость раны была достоверно меньше в серии МЦГ в 69, 63 и 93 раза соответственно, чем в серии ПЭОГ.

Результаты микробной обсеменённости ран в сериях, где основой для иммобилизации послужила метилцеллюлоза, представлены в таблице 16.

	(КОЕ в 1 г ткани)						
Серии	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут	
		n=6	(в каждом	исследован	нии)		
Контрольная	6,3	4,9	4,5	4,6	3,8	3,4	
cepug (K)	(6,1; 6,4)	(4,8; 5,1)	(4,3; 4,7)	(4,4; 4,6)	(3,7; 3,9)	(3,2; 3,7)	
серия (К)	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁶	x10 ⁶	x10 ⁵	
Серия	6,2	2,1	2,1	1,8	4,5	2,5	
сравнения	(6; 6,5)	(1,9; 2,2)	(1,9; 2,1)	(1,6; 1,8)	(4,3; 4,7)	(2,4; 2,6)	
(C)	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁶	x10 ⁵	x10 ⁴	x10 ³	
	6,4	1,2	4,2	4,1	2,8	1,1	
Серия МЦГ	(6,2; 6,6)	(1,1; 1,2)	(4,1;4,2)	(3,9; 4,2)	(2,6; 3)	(1; 1,2)	
	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁴	x10 ⁴	x10 ⁴	x10 ³	
	6,4	4,4	4,7	2,2	4,8		
Серия МЦФ	(6,2; 6,5)	(4,2; 4,5)	(4,5; 4,8)	(2,1; 2,4)	(4,7; 4,9)	-	
	x10 ⁷	x10 ⁶	x10 ^{5*}	x10 ⁴ *	x10 ^{2 *@#}		
Серия МЦГФ	6,1	4,3	4,4	2,1	2,4		
	(5,9; 6,2)	(4,1; 4,3)	(4,2; 4,5)	(1,9; 2,2)	(2,2; 2,5)	-	
	x10 ⁷	x10 ^{5 *@#~}	$x10^{3} * @ \# \sim$	x10 ^{3 *@#}	x10 ^{2 *@#}		

Таблица 16 – динамика определения микробной обсемененности ран, Ме (25; 75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.

В серии МЦФ микробная обсемененность была достоверно меньше, чем в контрольной серии с 5-х по 10-е сутки лечения. На 5-е сутки количество микробов было меньше в 95,7 раз, а уже на 10-е сутки – почти в 8 тысяч раз. Достоверные отличия наблюдались только на 10-е стуки при сравнении МЦФ с серией сравнения

и МЦГ. Обсеменённость в серии МЦФ в 93,8 раз меньше, чем в серии С и в 58,3 раза – чем в серии МЦГ.

На всех сроках лечения серия МЦГФ достоверно отличалась по микробной обсемененности от контрольной серии, серии сравнения и МЦГ. На 3 сутки микробная обсемененность ран в 114 раз меньше, чем в серии К; в 48,9 раз – чем в серии сравнения и в 27,9 раз по сравнению с серией МЦГ. На 10-е сутки обсеменённость ран в серии МЦГФ была меньше по сравнению с контролем более чем в 15 тысяч раз, в 187,5 раз – с серией сравнения, в 116,7 раз по отношению к серии МЦГ.

При сравнении серий МЦФ и МЦГФ обсеменённость ран достоверно отличалась только на 3-е и 5-е сутки от начала лечения. В серии МЦГФ была меньше в 10,2 раза на 3-е сутки, в 106,8 раз – на 5-е сутки. При этом на 10-е сутки микробная обсеменённость в сериях МЦФ и МЦГФ составила всего лишь 480 и 240 КОЕ/г соответственно (р>0,05).

Осуществить забор материала для микробиологического исследования на 15е сутки в сериях МЦФ и МЦГФ и их сочетании с ультразвуковой терапией не представлялось возможным, так как раны полностью зажили.

Микробная обсемененность ран в сериях с использованием ультразвуковой терапии представлена в таблице 17. Исходя из полученных данных можно утверждать, что микробная обсеменённость серии C + УЗТ была достоверно больше в сравнении с серией МЦГ + УЗТ на 5-е и 15-е сутки, от серии МЦФ + УЗТ – на 3-и, 8-е и 10-е сутки, от серии МЦГФ + УЗТ – на всех сроках лечения. Все раны сравниваемых серий были меньше контаминированы, чем серии сравнения, кроме серии МЦГ + УЗТ на 15-е сутки. Обсемененность была выше в 6,6 раз. Однако, при сравнении серий МЦГ + УЗТ и МЦФ + УЗТ на 5-е сутки в 11,5 раз обсемененность была достоверно была достоверно больше в последней серии.

В серии МЦГФ + УЗТ микробная обсеменённость была достоверно меньше на всех сроках лечения по отношению к сериям C+УЗТ и МЦГ + УЗТ: на 3-е сутки в 48,8 раз и 27,9 раз соответсвенно; на 10-е сутки в 171,4 и 109,5 раз соответсвенно. При сравнении серий, в лечении которых использовалась фотодинамическая

терапия, достоверные отличия были получены только на 3-и и 5-е сутки от начала лечения. Обсеменённость была меньше в серии МЦГФ + УЗТ, чем в серии МЦФ + УЗТ в 10,2 раза на 3-и сутки, в 107,1 раз – на 5 сутки.

Данные микробиологического исследования, полученные при комплексном лечении гнойной раны мазью с гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией представлены в таблице 18. Из анализа полученных данных следует, что микробная обсемененность в серии МЦГФ + УЗТ была достоверно меньше в 1,2 раза на 8-е и в 1,1 раз – на 10-е сутки по сравнению с серией МЦГФ. На других сроках лечения достоверных отличий получено не было.

	(КОЕ в 1 г ткани)								
Серии	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут			
		n=6 (в каждом исследовании)							
Серия	6,2	2.1	1,9	1,3	3,6	1,5			
сравнения	(6,1; 6,3)	$(2,2,2) \times 10^7$	(1,8; 1,9)	(1,2; 1,4)	(3,4; 3,9)	(1,3; 1,7)			
(C) +¥3T	x10 ⁷	(2;2,3) X10 ²	x10 ⁶	x10 ⁵	x10 ⁴	x10 ³			
Серия	6,2	1,2	3,9	3,1	2,3	1			
МЦГ +	(5,9; 6,4)	(1,1; 1,3)	(3,7; 4)	(2,9; 3,2)	(2,1; 2,3)	(0,9; 1,1)			
УЗТ	x10 ⁷	x10 ⁷	x10 ⁴ *	x10 ⁴	x10 ⁴	x10 ⁴ *			
Серия	6,3	4,4	4,5	1,4	4,3				
МЦΦ +	(6,1; 6,5)	(4,3;4,4)	(4,3; 4,6)	(1,3; 1,6)	(4,1;4,4)	-			
УЗТ	x10 ⁷	x10 ⁶ *	x10 ⁵ @	x10 ⁴ *	$x10^{2}$ *				
Серия	6,2	4,3	4,2	1,7	2,1				
МЦГФ +	(6,1;6,2)	(4,1; 4,4)	(4,1; 4,3)	(1,5; 1,8)	(2; 2,2)	-			
УЗТ	x10 ⁷	$x10^{5}$ *@#	x10 ^{3 *@#}	x10 ³ *@	x10 ^{2*@}				

Таблица 17 –	линамика определения микробной обсемененности р	ыян	Me (25.	75	١
таолица т /	dimumika onpedentina mikpoonon oocemenennoerin p	'ully	1110 (20,	10	,

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии C+У3T с остальными сериями; @ – р≤0,05 при сравнении серии МЦГ+У3T с сериями МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T; # – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T.

	(КОЕ в 1 г ткани)							
Серии	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут		
	n=6 (в каждом исследовании)							
Серия	6,1	4,3	4,4	2,1	2,4			
Серия МЦГФ	(5,9; 6,2)	(4,1;4,3)	(4,2; 4,5)	(1,9; 2,2)	(2,2; 2,5)	-		
	x10 ⁷	x10 ⁵	x10 ³	x10 ³	x10 ²			
Серия	6,2	4,3	4,2	1,7	2,1			
МЦГФ +	(6,1;6,2)	(4,1; 4,4)	(4,1;4,3)	(1,5; 1,8)	(2; 2,2)	-		
УЗТ	x10 ⁷	x10 ⁵	x10 ³	x10 ³ *	x10 ² *			

Таблица 18 – динамика определения микробной обсемененности ран, Ме (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сказать, что использование в лечении гнойных ран разработанных нами комбинаций способствует уменьшению микробной обсеменённости по сравнению с контрольной и серией сравнения. Достоверные результаты наблюдаются в сериях МЦФ и МЦГФ, и их комбинации с ультразвуковой терапией. При этом антимикробная активность серии МЦФ проявляется во вторую фазу течения раневого процесса, в то время как МЦГФ – в первую. К 10-м суткам количество микроорганизмов в данных сериях незначительно отличаются друг от друга.

3.5. Гистологическая характеристика течения раневого процесса

С целью морфологического изучения течения раневой инфекции, особенностей репаративных процессов были исследованы срезы экспериментальных ран.

При микроскопическом изучении гистологических срезов краев раны, окрашенных гематоксилином и эозином через сутки после моделирования раневого дефекта, было выявлено наличие дефекта эпителиального покрова, на поверхности которого визуализировалась фибрино-эритроцито-лейкоцитарная пленка. Хорошо визуализируемая дерма отечна и инфильтрирована лейкоцитами. В поле зрения преобладают нейтрофилы и эозинофилы. Кровеносные сосуды

расширены и кровенаполнены, наблюдается диапедезное кровоизлияние в, окружающие раневой дефект, ткани (рисунок 7). В некоторых срезах на поверхности раневого дефекта определяются некротизированные участки ткани (рисунок 8).

В непосредственной близости к раневому дефекту кожи в сосочковом слое дермы плотность клеток очень высокая, в поле зрения преобладают лейкоциты, хорошо выражены признаки интерстициального отека. В наружном слое эпидермиса снижены процессы ороговения и на поверхности визуализируются отложения фибрина (рисунок 9).



Рисунок 7 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 1-е сутки эксперимента у животных всех экспериментальных серий. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А). Ув. х400 (Б, В).





Рисунок 8 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 1-е сутки эксперимента у животных всех экспериментальных серий. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А). Ув. х 400 (Б).





Рисунок 9 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 1-е сутки эксперимента у животных всех экспериментальных серий. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х 400.

Гистологическая картина контрольной серии.

На 3-и сутки (рисунок 10) в микропрепаратах среза кожи в области раневого дефекта визуализируется широкая зона лейкоцитарной инфильтрации вплоть до гиподермы. Покрывающий рану на всем протяжении струп имеет большую толщину и образован, преимущественно, структурными элементами крови и слоем некротизированных клеток. В области новообразованной грануляционной ткани определяется большое количество вертикально ориентированных кровенаполненных кровеносных сосудов, малого диаметра. В поле зрения визуализируется большое количество лимфоцитов, эритроцитов, макрофагов и тучных клеток, находящихся в стадии дегрануляции. Признаки интерстициального отека хорошо выражены.



Рисунок 10 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3-и сутки эксперимента у животных контрольной серии. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б, В), х400 (Г).

На 5-е сутки (рисунок 11) в контрольной серии в области раневого дефекта края раны неровные, обращает на себя внимание выраженная зональность в гистологических срезах области раневого дефекта. Дно раны покрыто некротизированной ткань, которая отделена лейкоцитарным валом от подлежащей новообразованной грануляционной ткани.



Рисунок 11 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных контрольной серии. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х200 (В, Г).

В области грануляционной ткани плотность клеток очень высокая, наблюдается хорошо выраженный гетероморфизм клеток и продолжают сохраняться участки с кровоизлиянием и геморрагическим пропитыванием ткани в непосредственной близости к лейкоцитарному валу. В поле зрения преобладают макрофаги, лейкоциты, ведущими элементами среди которых являются нейтрофилы, эндотелиоциты и тучные клетки. В глубоких слоях грануляционной ткани визуализируется единичные, мелкие, вертикально расположенные кровеносные сосуды расширенного диаметра.

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 12) происходит достоверное уменьшение площади раневого дефекта, на фоне снижения площади зоны круглоклеточной инфильтрации тканей, окружающих область раны. Толщина струпа, покрывающего рану снижена. Составным компонентом струпа являются преимущественно нейтрофилы лимфоциты, находящиеся И В стадии В физиологической дегенерации. нижележащей новообразованной грануляционной ткани визуализируется большое количество мелки кровенаполненных кровеносных сосудов, пространственная ориентация которых продолжает сохраняться вертикальной.



Рисунок 12 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных контрольной серии. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б), х400 (В).

Плотность клеток на единице площади среза продолжает сохраняться высокой. В поле зрения среди клеток фибробластического дифферона преобладаю фибробласты. Так же, визуализируются в большом количестве агранулоциты, макрофаги и гладкомышечные клетки (ГМК) небольших размеров с тенденцией к локальному скоплению.

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 13) в контрольной серии наблюдается неполное очищение дна раны от некротических масс. При этом процессы регенерации и пролиферации морфологически достаточно хорошо выражены. Края раны ровные, покрыты утолщенным регенерировавшим эпителием. В дерме

хорошо выражена граница между неповрежденной и грануляционной тканью. В толще грануляционной ткани визуализируется большое количество новообразованных вертикально расположенных кровеносных капилляров и сосудов микроциркуляторного русла. Кровеносные сосуды кровенаполнены, их диаметр расширен. Признаков внутри и межклеточного отека нет. Продолжает круглоклеточная инфильтрация тканей, сохраняться прилежащих К зоне повреждения тканей.



Рисунок 13 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных контрольной серии. Окрашено гематоксилином и эозином (A, B, Г, Д, E). Окрашено по методу Ван-Гизон (Б) Ув. х100 (A, Б), х200 (E), х400 (B, Г, Д).

На 15-е сутки эксперимента (рисунок 14) происходит полная эпителизации раневого дефекта. В новообразованном эпидермисе хорошо визуализируются все слои. В базальном и шиповатом слое сохраняется высокая пролиферативная активность кератиноцитов, морфологическим подтверждением которой является визуализация эпителиоцитов, находящихся в стадии митоза. Следует отметить, что

к указанному сроку происходит полная трансформация грануляционной ткани в соединительную. Плотность клеток низкая, преобладает клеточный компонент над волокнистым. Визуализируемые кровеносные сосуды расширены, кровенаполнены, не имеют вертикальной ориентации.

В поле зрения преобладают клетки фибробластического дифферона, тела которых имеют веретеновидную форму и горизонтальную ориентацию. Так же, наблюдаются единичные лимфоциты И макрофаги. В глубоких слоях новообразованной соединительной ткани визуализируется значительное количество макрофагов, находящихся в стадии высокой функциональной активности и крупных ГМК, цитоплазма которых ярко оксифильная, пенистая. По ее периферии расположены крупные темно базофильные ядра. Наблюдаемое увеличение размеров ГМК, связанное, вероятнее всего с повышением их функциональной (фагоцитарной) активности.



Рисунок 14 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных контрольной серии. Окрашено гематоксилином и эозином (В, Г), по методу Ван-Гизон (Ж, З), по методу Маллори (А, Б, Д, Е). Ув. х100 (А, В, Д, Ж), х200 (Б, Е), х400 (Г, З).

Гистологическая картина серии сравнения.

На 3-и сутки эксперимента (рисунок 15) в микропрепаратах среза кожи в области раневого дефекта, наблюдаемая зона лейкоцитарной инфильтрации, распространяется вплоть до гиподермы. Снаружи визуализируются отложения фибриновых и некротических масс (струп), отграниченные лейкоцитарным валом от подлежащей грануляционной ткани. В толще грануляционной ткани, в большом количестве, визуализируются вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Плотность клеток высокая, клеточный компонент является преобладающим. По кариологическим признакам среди клеток хорошо идентифицируемы элементы лимфо-гистиоцитарного ряда.





Рисунок 15 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3-и сутки эксперимента у животных серии сравнения. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х200 (А), х100 (Б).

На 5-е сутки (рисунок 16) в микропрепаратах среза кожи в области раны наблюдаются признаки отека и небольшие участки коагуляционного некроза на месте струпа. Наблюдаются обширные зоны геморрагического пропитывания тканей. В вертикально ориентированных сосудах грануляционной ткани визуализируются признаки тромбоза. Плотность клеток высокая, в поле зрения преобладают, лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги. Ярко выражена граница с интактной дермой.


Рисунок 16– микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии сравнения. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х200 (А, Б), х400 (В).

На 8-е сутки (рисунок 17) в микропрепаратах среза кожи в области раны, в наблюдается значительное снижение сравнении с предыдущими сутками, При преобладают плотности клеток. этом зрения В поле клетки лимфогистиоцитарного ряда. В глубоких слоях дермы или у дна раны визуализируются локальные скопления макрофагов с тенденцией к слиянию и образованию гигантских многоядерных клеток. В толще грануляционной ткани новообразованные визуализируются мелкие капилляры с признаками капилляростаза.

На 10-е сутки (рисунок 18) в микропрепаратах среза кожи в области раны наблюдается краевая эпителизация. В новообразованном эпителии определяются все слои, но их толщина несколько меньше, чем в области интактной кожи.

В области новообразованной рубцовой ткани преобладает волокнистый компонент над клеточным. Волокна тонкие, не достаточно зрелые, образуют неупорядоченную сетевидную структуру. Наблюдается тенденция к их слиянию и образованию пучков. На границе с интактной дермой визуализируются вертикально ориентированные скопления адипоцитов.

73



Рисунок 17 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии сравнения. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х200 (А, Б), х400 (В, Г).

На месте локальных скоплений макрофагов, наблюдаемых на предыдущих сутках, на данном сроке в этих участках уже визуализируются гигантские многоядерные клетки крупных размеров, с гомогенно окрашенной оксифильной цитоплазмой и расположенными по периферии в виде кольца темно-базофильными ядрами.



Рисунок 18 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии сравнения. Окрашено по методу Ван-Гизон. Ув. х100 (А), х200 (Б), х 400 (В).

На 15-е сутки (рисунок 19) в микропрепаратах среза кожи в области раны наблюдается практически полная эпителизация раневого дефекта с сохранением части. В области краев струпа В центральной раны визуализируется гиперпролиферация эпителия И как следствие, увеличение толщины новообразованного эпителия в сравнении с эпидермисов интактной кожи.

В толще соединительнотканного рубца наблюдается преобладание волокнистого компонента над клеточным. Новообразованные волокна тонкие, с горизонтальной ориентацией. Граница между рубцовой тканью и интактной дермой хорошо выражена. В клеточном составе преобладают элементы фибробластического дифферона и лимфоциты. Кровеносные сосуды расширены и кровенаполнены.



Рисунок 19 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии сравнения. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б, В, Г).

Гистологическая картина серии ПЭОГ.

На 3-и сутки (рисунок 20) область раневого дефекта покрыта зернистофибринозным нейтрофилы. слоем, содержащим преимущественно Визуализируются локально расположенные некротизированные участки. Полиморфноядерные лейкоциты определяются в глубоких слоях дермы, плотность В клеток высокая. гиподерме визуализируются участки c единично расположенными жировыми клетками разного диаметра, не склонные к слиянию в дольки.



Рисунок 20 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3и сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х200 (А). Ув. х100 (Б).

В глубоких слоях дермы продолжает сохраняться набухание тканей, визуализируются обширные очаги отложений фибриновых масс, инфильтрированных сегментоядерными и палочкоядерными нейтрофилами, моноцитами и эозинофилами (рисунок 21).



Рисунок 21 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3и сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А). Ув. х400 (Б).

В непосредственной близости к раневой поверхности определяется большое количество расширенных кровеносных сосудов, склонных к тенденции кровоизлияния в окружающую ткань. Плотность клеток не высокая, при этом в поле зрения визуализируются не только фибробласты, но, в большом количестве, и лимфоциты, в сравнении с областью раны, где выявляются преимущественно сегментоядерные нейтрофилы (рисунок 22).





Рисунок 22 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3и сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400.

На 5-е сутки (рисунок 23) в микропрепаратах среза кожи в области раны наблюдается широкая зона круглоклеточной инфильтрации, глубина проникновения которой распространяется через все слои кожи. Выражены признаки интерстициального отека, определяются участки геморрагического проитывания. Грануляционный вал четко отграничивает, находящийся снаружи и образованный преимущественно клетками крови, струп подлежащую И грануляционную толще которой визуализируются ткань, В вертикально ориентированные новообразованные кровеносные сосуды.

На 8-е сутки в микропрепарате хорошо визуализируется регенерация эпителия с краев раны. Эпидермис нарастает на грануляционную ткань. Однако, обращает на себя внимание наличие некоторой неоднородности в морфологических изменения ран при указанных условиях эксперимента.

77



Рисунок 23 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х 200 (A, B), х400 (Б).

Хорошо выражена граница между новообразованной и неповрежденной тканью дермы, вдоль которой визуализируется большое количество адипоцитов (рисунок 24). На границе контакта, со стороны раневой поверхности плотность клеток высокая, клеточный компонент преобладает над волокнистым. Визуализируются единичные тонкие коллагеновые волокна.



Рисунок 24 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х 100.

Среди клеток преимущественно встречаются лимфоциты, фибробласты и фиброциты. Со стороны интактной дермы наблюдается противоположная морфологическая «картина» - плотность клеток низкая, волокнистый преобладает над клеточным, коллагеновые волокна собраны в пучки и расположены плотно и компактно по отношению друг к другу, что является характерным для строения сетчатого слоя дермы (рисунок 25А).

В глубоких слоях кожи, в гиподерме, продолжают определяться локальные очаги с хорошо визуализируемыми границами скопления фибриновых масс с круглоклеточной инфильтрацией (рисунок 25 Б).



Рисунок 25 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400 (А). Ув. х100 (Б).

Относительно собственно площади раны, следует отметить наличие высокой плотности клеток с преобладанием полиморфноядерных и одноядерных лейкоцитов в поле зрения и единично визуализируемыми, горизонтально расположенными фибробластами (рисунок 26 A).

В слое грануляционной ткани располагается множество вертикально ориентированных кровеносных капилляров. В глубоких слоях раны плотность клеток снижается, в поле зрения преимущественно визуализируются эозинофилы, лимфоциты и веретенообразные клетки (рисунок 26 Б).





Рисунок 26 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400. В новообразованной соединительной ткани следует отметить наличие неоднородности в ее строении. В частности, в центральных зонах раневого дефекты визуализируются локальные участки, содержащие коллагеновые волокна с тенденцией к образованию пучков с четко упорядоченной архитектоникой. В таких участках плотность клеток низкая и в поле зрения определяются элементы фибробластического дифферона (рисунок 27).





Рисунок 27 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А). Ув. х400 (Б).

На 10-е сутки эксперимента в условиях применения ПЭОГ в препаратах хорошо визуализируется слой грануляционной ткани с вертикально расположенными кровенаполненными сосудами. Поверх грануляционной ткани располагается эпидермис, в котором определяются все слои. Поверх нарастающего эпителия в некоторых препаратах визуализируется бессосудистый слой рыхло расположенных лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов, находящихся в стадии распада. В прилегающем к ране, сосочковом слое дермы наблюдается круглоклеточная инфильтрация. На срезе форма раны клиновидная, ПО латеральным поверхностям которой, хорошо определяется граница с интактной дермой (рисунок 28). Со стороны интактной дермы визуализируются пучки зрелых коллагеновых волокон, чередующиеся с единичными лимфоцитами, фиброцитами и фибробластами (рисунок 29 А).

80





Рисунок 28 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено по методу Ван-Гизон (А). Окрашено гематоксилином и эозином (Б). Ув. х200.

В области раны плотность клеток значительно меньше, чем на предыдущем сроке. Клеточный компонент продолжает преобладать над волокнистым. В поле зрения визуализируются преимущественно лимфоциты и овальной формы фибробласты, ось клетки которых ориентированна горизонтально (рисунок 29 Б).





Рисунок 29 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400

На 15-е сутки эксперимента на срезе зона регенерации имеет клиновидную форму. На некоторых препаратах раневой дефект не полностью покрыт эпителиальной тканью, визуализируются отдельные участки с некротическими массами (рисунок 30). Следует отметить, что в зоне регенерации присутствуют волосяные фолликулы и сальные железы.





Рисунок 30 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено по методу Ван-Гизон (А). Окрашено гематоксилином и эозином (Б). Ув. х200.

Грануляционная ткань, занимаемая площадь которой значительно меньше, чем на предыдущем сроке, локализуется преимущественно в поверхностных слоях дермы. Поверх регенерировавшего эпидермиса, не полностью покрывающего раневую поверхность, визуализируется зернистый слой с распадающимися лейкоцитами (рисунок 31 A).

Лейкоцитарная инфильтрация слоев кожи продолжает сохраняться, в поле зрения преобладают нейтрофилы, лимфоциты и моноциты, а также разрозненные, делящиеся клетки эпидермиса (рисунок 31 Б).





Рисунок 31 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии ПЭОГ. Окрашено по методу Ван-Гизон (А). Окрашено гематоксилином и эозином (Б). Ув. х 400.

Гистологическая картина серии МЦГ.

На 3-и сутки эксперимента (рисунок 32) в условиях применения МЦГ лейкоцитарно-фибриновая пленка на поверхности раны утолщена. Мелкозернистый экссудат пропитывает все слои раны. Лейкоцитарная инфильтрация имеет тенденцию к диффузному распространению. Лимфоциты и нейтрофилы визуализируются в глубоких слоях дермы и гиподермы.





Рисунок 32 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3и сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100.

В области дермы определяются новообразованные капилляры, имеющие вертикальную направленность (рисунок 33А).



Рисунок 33 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3и сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400 (А). Ув. х200 (Б).

В глубоких слоях дермы и гиподермы визуализируются участки с хорошо выраженными признаками интерстициального отека И участки с четко отграниченными контурами, содержащие массы фибрина, пронизанные лейкоцитами (рисунок 33Б). Мышечные волокна истончены, между ними выявляются полиморфно ядерные лейкоциты и единичные горизонтально расположенные фибробласты. Следует так же отметить, что плотность клеточного компонента в более глубоких слоях кожи в несколько раз больше волокнистого.

На 5-е сутки (рисунок 34) в микропрепаратах среза кожи в области раны продолжает сохраняться струп, состоящий из некротизированных клеток. Зона инфильтрации и отек наблюдаются вплоть до глубоких слоев дермы. В клеточном инфильтрате преобладают клетки фибробластического дифферона, лейкоциты и макрофаги, участков геморрагического пропитывания нет. Следует отметить наличие гигантских многоядерных клеток, локализующихся у дна раны.



Рисунок 34 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б), х400 (В, Г).

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 35) отека в тканях нет. Рана имеет форму в виде кармана. При применении МЦГ на поверхности зернисто-фибринозный слой с распадающимися лейкоцитами. Со стороны интактной кожи наблюдается краевая эпителизация раневого дефекта в виде «наползания» эпителия поверх новообразованной грануляционной ткани. Стратификация эпителия сохранена, однако при сравнении с эпидермисом неповрежденной кожи, снижена толщина слоев. В базальном и шиповатом слоях визуализируется большое количество митозов. Следует отметить, о наличии большого количества лимфоцитов в толще эпителиального пласта. На границе интактной и новобразованной дермы наблюдается выраженный лейкоцитарный вал. По латеральной поверхности соединительнотканного рубца в зоне контакта определяется значительное количество адипоцитов, без тенденции к слиянию.



Рисунок 35 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В грануляционной ткани визуализируется большое количество новообразованных кровеносных капилляров, в просвете которых определяются эритроциты. Плотность клеток высокая, инфильтрация нейтрофилами значительно снижена. При этом, в сравнении с предыдущими сутками, в поле зрения преимущественно, лимфоциты, моноциты, эозинофилы встречаются, И горизонтально ориентированные фибробласты (рисунок 36 А).

Глубоких слоях кожи, в непосредственной близости к новообразованной дерме плотность клеток снижена, отмечается преобладание волокнистого компонента. Среди клеточного состава хорошо визуализируются лимфоциты и клетки фибробластического дифферона (рисунок 36 Б).

85





Рисунок 36 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400.

В зоне непосредственного контакта новообразованной и интактной дермы визуализируются в небольшом количестве тонкие новообразованные волокна, расположенные рыхло и хаотично. Обращает на себя внимание разная плотность клеток с преобладающим большинством в области зоны повреждения. Наличие разного количества клеточных элементов в области контакта и определяет визуальную границу между новообразованной соединительной тканью и интактной дермой (рисунок 37).



Рисунок 37 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400.

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 38) в условиях применения МЦГ практически вся раневая поверхность покрыта нарастающим сверху эпидермисом со сохраненной стратификацией и хорошей степенью выраженности рогового слоя.

На срезе раневой дефект имеет клиновидную форму. В подлежащей грануляционной ткани визуализируется большое количество вертикально ориентированных новообразованных кровеносных сосудов.



Рисунок 38 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено по методу Ван-Гизон. Ув. х200.

В сравнении с предыдущим сроком эксперимента плотность клеток снижена, на фоне преобладания над волокнистым компонентом. В поле зрения визуализируются преимущественно горизонтально ориентированные клети фибробластического ряда, определяются единичные лимфоциты, моноциты и эозинофилы (рисунок 39 A).

Граница между новообразованной тканью дермы раневого дефекта и интактной дермой хорошо выражена. Со стороны интактной дермы визуализируются пучки, образованные зрелыми коллагеновыми волокнами (при окраске по методу Ван-Гизон ярко оксифильные) с расположенными между ними клетками фибробластического дифферона и единичными лимфоцитами. Со стороны новообразованной ткани плотность клеток высокая, новообразованные соединительнотканные волокна тонкие, не зрелые (при окраске по методу Ван-Гизон 39 Б).

87





Рисунок 39 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином (А). Окрашено по методу Ван-Гизон (Б). Ув. х400.

К завершению эксперимента на 15 сутки наблюдается полное закрытие раневого дефекта многослойным плоским ороговевающим эпителием, с хорошо выраженной стратификацией. Площадь, занимаемая грануляционной тканью значительно меньше, чем на предыдущем сроке и локализуется преимущественно в поверхностных слоях дермы. Послойное строение кожи в области дефекта восстановлено, наблюдаются даже зачатки волосяных фолликулов (рисунок 40).



Рисунок 40 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено по Маллори. Ув. х200.

В области перехода интактной и новообразованной ткани дермы визуализируется большое количество новообразованных зрелых коллагеновых волокон, степень упорядоченности, компактности и плотности расположения которых, увеличивается в сторону интактной дермы (рисунок 41 A). В новообразованной соединительной ткани присутствует значительное количество расширенных кровеносных сосудов, заполненных эритроцитами (рисунок 41 Б). В эпидермисе в базальном и шиповатом слоях визуализируется большое количество клеток, находящихся в стадии митотического деления. Следует, так же, отметить, о наличии лимфоцитов в эпидермисе и подлежащей новообразованной соединительной ткани. В поле зрения преобладают эозинофилы, лимфоциты, моноциты и клетки фибробластического ряда. Визуализируемые кровеносные сосуды расширены и кровенаполнены.





Рисунок 41 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено по методу Маллори. Ув. х400.

В глубоких слоях дермы визуализируются адипоциты с тенденцией к слиянию в дольки. Волокнистый компонент преобладает над клеточным. При этом, новообразованные коллагеновые волокна формируют пучки (рисунок 42).





Рисунок 42 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Анализируя клеточный состав инфильтрата (таблица 19), можно сделать вывод, что серия ПЭОГ достоверно отличалась от серии сравнения по количеству

Серия	Сутки	Клеточный состав						
		Тучные клетки	Фибробласты	Фиброциты	Макрофаги	Гранулоциты	Агранулоциты	
К	3-и	3 (3; 3,8)	2 (1,3; 2,8)	3 (2,3; 3)	24,5 (24; 25)	65 (64,3; 65,8)	2,5 (2; 3)	
	5-е	6 (5,3; 6,8)	4 (4; 4,8)	5 (4,3; 5,8)	22,5 (22; 23,8)	54 (53,3; 54,8)	8,5 (7,3; 9)	
	8-e	3,5 (3; 4)	19,5 (19; 20,8)	9 (9; 9,8)	16,5 (15,3; 17)	46 (44,3; 47,8)	5 (4,3; 5,8)	
	10-e	4 (3,3; 4,8)	28 (27,3; 28,8)	23,5 (22,3; 24,8)	15 (14,3; 15,8)	27,5 (26,3; 28,8)	2 (2; 2,8)	
	15-e	2,5 (2; 3,8)	41,5 (41; 42,8)	31 (30,3; 31,8)	9,5 (9; 10)	11,5 (11; 12,8)	3 (2,3; 3,8)	
С	3-и	3 (3; 3,8)	7,5 (6,3; 8) *	5,5 (4,3; 6,8)	17,5 (17; 18) *	61,5 (60,3; 62,8)	4,5 (4; 5,8)	
	5-е	2 (1,3; 2,8) *	5 (4,3; 5,8)	5,5 (5; 6,8)	24,5 (23,3; 25,8)	52,5 (53,3; 54,8)	8,5 (7,3; 9)	
	8-e	2 (1,3; 2,8)	24,5 (23,3; 25,8) *	14,5 (13,3; 15,8)	12,5 (11,3; 13,8)	43,5 (42,3; 53,8)	9,5 (9; 10,8)	
	10-e	1 (1; 1,8) *	36,5 (35,3; 37,8) *	23,5 (22,3; 24,8)	13,5 (12,3; 14,8)	22 (20,3; 24,5)	2,5 (2; 3)	
	15-е	2 (1,3; 2)	37,5 (36,3; 38,8)	35,5 (34,3; 36,8)	10 (9,3; 10,8)	13 (11,3; 14)	2 (1,3; 2,8)	
ПЭОГ	3-и	3 (2,3; 3,8)	4,5 (4; 5,8)	2 (1,3; 2,8)	21,5 (20,3; 22,8)	65,5 (64,3; 66,8)	3,5 (2,3; 4)	
	5-е	4,5 (4; 5,8)	6 (5,3; 6,8)	3,5 (3; 4)	24,5 (23,3; 25,8)	57 (56; 58)	4,5 (3,3; 5) @	
	8-e	4 (3,3; 4,8)	21,5 (20,3; 22,8)	10,5 (10; 11,8)	16 (14,3; 17)	44,5 (43,3; 46,5)	3 (3; 3,8)	
	10-е	2 (2; 2,8)	33,5 (32,3; 34,8)	25,5 (24,3; 26,8)	13 (12,3; 13,8)	24,5 (23,3; 25,8)	2 (2; 2)	
	15-е	5 (4,3; 5,8) @	36,5 (35,3; 37,8) *	34,5 (34; 35,8)	10,5 (9,3; 11,8)	11 (10,3; 11,8)	2 (1,3; 2,8)	
МЦГ	3-и	5 (4,3; 5,8) #	6,5 (5,3; 7,8) *	7,5 (6,3; 8,8) *#	21,5 (20,3; 22,8)	52,5 (51,3; 53,8) *#	6,5 (5,3; 7,8) *#	
	5-е	6,5 (5,3; 7,8) @	12,5 (11,3; 14,5) *@	8,5 (7,3; 10,5) #	14,5 (13,3; 15) @#	47,5 (46,3; 49,5) #	9,5 (8,3; 10,8) #	
	8-e	4,5 (3,3; 5)	26,5 (25,3; 28,5) *#	23,5 (22,3; 24,8) *#	11,5 (11; 12) *#	28,5 (27,3; 29,8) *#	5 (5; 5,8) @	
	10-e	4,5 (3,3; 5,8) @	38 (37; 39,8) *	28,5 (27,3; 29,8) *@	9,5 (8,3; 10,8) *	15 (12,5; 16) *#	4,5 (4; 5,8) *#	
	15-е	1,5 (1; 2) #	38,5 (37,3; 39,8)	38,5 (37,3; 39,8) *	8,5 (7,3; 9,8)	11 (9,3; 12)	2 (1,3; 2)	

Таблица 19 – клеточный состав ткани в области раны, Ме (25; 75)

Примечание: * − р≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ − р≤0,05 при сравнении серии С с сериями

ПЭОГ и МЦГ; # – р≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

агранулоцитов на 5-е сутки, которых было меньше в разработанной комбинации, при этом количество тучных клеток на 15-е сутки в серии ПЭОГ было достоверно больше.

При сравнении серий МЦГ и С на разных сроках наблюдения отмечались достоверные результаты по клеточному составу. Так, на 5-е сутки количество фибробластов было достоверно больше в серии МЦГ, а макрофагов – меньше, чем в серии с использованием официнального препарата. На 10-е сутки от начала лечения количество тучных клеток и фиброцитов было достоверно меньше в серии сравнения.

Оценивая две экспериментальные серии, следует отметить, что с 3-их по 8-е сутки количество фиброцитов в серии с использованием метилцеллюлозы было больше, чем в серии ПЭОГ (р≤0,05). При этом, несмотря на постепенное уменьшение количества макрофагов и гранулоцитов в процессе лечения, в период с 5-х по 8-е и с 3-их по 10-е сутки соответственно, в серии ПЭОГ их количество было достоверно больше, чем в серии МЦГ.

Гистологическая картина серии МЦФ.

На 3-и сутки эксперимента (рисунок 43) в поле зрения определяется хорошо выраженная зональность в области раневого дефекта. Вначале определяется широкая зона струпа, составным компонентом которого являются компоненты плазмы (хорошо визуализируются нити фибрина), эозинофилы, моноциты, макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы в преобладающем большинстве. Далее, определяется зона так называемого лейкоцитарного вала. образованная преимущественно лимфо-, плазмо-, гистиоцитами. Чуть глубже, определяется широкая полоса геморрагического пропитывания ткани, где в поле зрения преобладают эритроциты. Далее визуализируется грануляционная ткань, особенностью которой является выраженный полиморфизм клеточных элементов. Плотность клеток высокая. Следует так же отметить, о наличии тучных клеток, находящихся в стадии накопления секрета и значительное количество макрофагов и единичных ГМК.

91



Рисунок 43 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3-и сутки эксперимента у животных серии МЦФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), Х200 (Б), х400 (В).

На 5-е сутки эксперимента (рисунок 44) в поле зрения широкая зона грануляционной ткани с хорошо выраженной границей между интактной дермой. Плотность клеток продолжает оставаться высокой. В поле зрения преобладают клетки воспалительного ряда. Визуализируются участки с геморрагическим пропитыванием ткани. На границе с грануляционным валом хорошо выражены вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Они расширеные и кровенаполненные.



Рисунок 44 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), Х200 (Б, В, Г).

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 45) толщина покрывающего раневой дефект струпа незначительная. Следует отметить о начале эпителизации раневого дефекта. С латеральных сторон раны наблюдается нарастание многослойного плоского ороговевающего эпителия, толщина которого в несколько раз меньше, чем над областью неповрежденной кожи. Все его слои хорошо идентифицируются. В области базального и шиповатого слоев эпидермиса определяется значительное количество мититотически делящихся эпителиоцитов. Новообразованный эпителий инфильтрирован лимфоуитами. Роговой слой тонкий, не везде выражен. Зона инфильтрации вокруг новообразованной грануляционной ткани в сравнении с предыдущими сутками значительно ниже. В зоне грануляционной ткани определяются мелкие вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Плотность клеток продолжает оставаться высокой. В клеточном компоненте преобладают макрофаги, лимфоциты, тучные клетки фибробласты, И ориентированные горизонтально. В глубоких слоях грануляционной ткани визуализируются локально расположенные скопления ГМК небольших размеров. Хорошо выражена граница между неповрежденной тканью и зоной регенерации.



Рисунок 45 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), Х200 (В), х400 (Г).

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 46) наблюдаются начальные этапы эпителизации раневого дефекта. Тонкий эпителиальный пласт покрывает не всю зону раневого дефекта, при этом, содержит все слои эпидермиса. Поверх наползающего многослойного эпителия визуализируется струп, содержимое которого представлено нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, отложениями фибрина и эритроцитами, находящимися в стадии деструкции.

В области новообразованной грануляционной ткани плотность клеток низкая, В поле зрения преобладает волокнистый компонент. Соединительнотканные волокна и расположенные в них кровенаполненные преимущественно горизонтальной ориентации. Среди кровеносные сосуды наибольшее клеточного состава количество принадлежит элементам фибробластического дифферона.



Рисунок 46 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ. Окрашено гематоксилином и эозином (A, B). По методу Ван-Гизон (Б). Ув. х100 (A, Б), х200 (В).

На 15-е сутки эксперимента (рисунок 47) наблюдается полная эпителизация раневого дефекта. Область раны покрыта толстым слоем эпидермиса. Все слои многослойного плоского ороговевающего эпителия хорошо выражены. В базальном и шиповатом слоях визуализируются эпидермоциты в стадии митотического деления. В эпителиоцитах зернистого слоя определяются крупные темные гранулы кератогиалина. Далее, полоска блестящего слоя отграничивает слученные чешуйки рогового слоя с поверхности эпителия.

По латеральной поверхности раны граница между новообразованной гануляционной тканью и интактной дермой выражена слабо. Так же наблюдается процесс врастания дериватов кожи – волос в область новообразованной соединительной ткани. Под эпидермисом определяются срезы волосяных фолликулов.

Новообразованные волокна высокой степени зрелости, образуют пучки, вектор их ориентации направлен горизонтально, расположены более упорядоченно в сравнении с предыдущим сроком эксперимента. Соотношение структурных компонентов соединительной ткани сдвинуто в сторону волокон. Плотность клеток низкая, в поле зрения преобладают фиброциты и фибробласты. Визуализируются единичные лимфоциты и макрофаги. В глубоких слоях дермы визуализируются локальные скопления ГМК.



Рисунок 47 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ. Окрашено гематоксилином и эозином (A, B, Г). По методу Ван-Гизон (Б, Д). Ув. х100 (A, Б), х400 (B, Г, Д).

Гистологическая картина серии МЦГФ.

На 3-и сутки эксперимента (рисунок 48) в области раны визуализируется широкая зона грануляций по верх раневого дефекта. Далее определяется широкая зона отложений фибрина. В глубоких слоях раны наблюдаются признаки Между интерстициального отека. слоями: струп, лейкоцитарный вал. грануляционная ткань - наблюдается хорошо выраженные границы. Так же, визуализируется широкая зона кровоизлияний, геморрагического пропитывания тканей. Обращает на себя внимание большое количество вертикально ориентированных кровенаполненных кровеносных сосудов. Плотность клеток высокая. Наблюдается большое количество адипоцитов. В микроциркуляторном глубоких русле наблюдается капилляростаз. В слоях визуализируется некротизированные участки. В поле зрения, в преобладающем клеточном компоненте визуализируются лимфоциты, фибробласты, эозинофилы и тучные клетки с стадии накопления секрета. Макрофаги единичные.



Рисунок 48 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 3-и сутки эксперимента у животных серии МЦГФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х200 (В), х400 (Г).

На 5-е сутки эксперимента (рисунок 49) происходит краевая эпителизация _ «Наползающий» эпителий многослойный раневого дефекта. плоский неороговевающий, он покрывает более 30% поверхности раны, несмотря на наличие широкой зоны струпа. В нем хорошо визуализируются почти все слои слой. В исключение составляет роговой новообразованной эпидермиса, грануляционной ткани продолжает сохраняться высокая плотность клеток в фоне единице площади среза, на появления молодых горизонтально ориентированных волокон.



Рисунок 49 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х200 (В).

Новообразованная грануляционная ткань занимает практически всю зону раневого дефекта кожи, достигая сосочкового слоя дермы. В клеточном составе преобладают макрофаги, тучные клетки, находящиеся преимущественно в стадии дегрануляции, эндотелиоциты и лейкоциты, ведущими элементами среди которых являются нейтрофилы. По латеральной поверхности раны граница между грануляционной тканью и неповрежденной дермой слабо выражена. Сохраняются участки с кровоизлиянием и отеком ткани.

Активно протекающий процесс ангиогенеза, морфологическим субстратом которого является наличие большого количества вертикально ориентированных кровеносных капилляров, является своеобразным катализатором для коллагенногенеза. Определяемые единичные, незрелые коллагеновые волокна имеют горизонтальную ориентацию. В глубоких слоях раны на фоне значительного

преобладания клеточного компонента, в поле зрения визуализируются кроме клеток воспалительного ряда и клетки фибробластического дифферона.

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 50) в области повреждения кожи продолжается эпителизация раны. Визуализируемые кровеносные сосуды расширены, кровенаполнены. В поле зрения большое количество тучных клеток в лимфоцитов ГМК. В глубоких стадии накопления секрета, И слоях визуализируются очаги локального скопления ГМК. В области сверху расположенного струпа определяются нейтрофилы, находящиеся в стадии биологической деструкции и участки с геморрагическим пропитывании. В нижележащих слоях много горизонтально ориентированных волокон. В кровеносных сосудах микротромбозы. В поле зрения в толще грануляционной ткани визуализируются макрофаги, фиброциты, тучные клетки, ГМК мелких размеров.



Рисунок 50 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б, В), х400 (Г).

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 51) новообразованный многослойный эпителий покрывает более половины поверхности дефекта кожи. Тонкий, покрывающий эпителий недостаточно зрелый, составляющие его слои хорошо идентифицируются, однако толщина их отличается от толщины слоев эпидермиса здоровой кожи. А некоторых срезах новообразованный эпителий покрыт снаружи струпом, морфологической составляющей которого являются эритроциты и нейтрофилы, находящиеся в стадии физиологической деструкции. Общая площадь раневого повреждения в несколько раз меньше, чем на предыдущем сроке эксперимента.

Следует отметить, что несмотря на, все еще высокую плотность клеток в поле зрения, волокнистый компонент является преобладающим. Новообразованные волокна расположены рыхло, горизонтально ориентированы, наблюдается тенденция к слиянию их в пучки. В клеточном компоненте, абсолютное большинство принадлежит элементам фибробластического дифферона, встречаются единичные лимфоциты и тучные клетки в стадии накопления секрета.

По латеральной поверхности раны, граница между молодой рубцовой тканью и интактной соединительной тканью дермы продолжает оставаться хорошо выраженной.



Рисунок 51 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х200 (В).

На 15-е сутки эксперимента (рисунок 52) наблюдается полная эпителизация раневого дефекта, на фоне отсутствия волосяных фолликулов, в толще новообразованной соединительной ткани дермы. Граница со здоровой тканью нечеткая, волокнистый компонент преобладает над клеточным, в поле зрения фиброциты, фибробласты преимущество визуализируются единичные И лимфоциты, плотность клеток низкая. Кровеносные сосуды мелкие, вертикально ориентированных нет. Появляются зачатки волос. Соединительнотканные волокна рубцовой ткани ориентированы преимущество горизонтально, но без тенденции к слиянию в пучки. В необразованном эпителии, покрывающий дефект, рогового слоя еще нет, очень выражен блестящий слой.



Рисунок 52 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ. Окрашено гематоксилином и эозином (Б, В, Г). По методу Ван-Гизон (А). Ув. х100 (А, Б), х200 (В), х400 (Г).

Анализируя таблицу 20, можно заключить, что при сравнении серии МЦФ и серии сравнения в первой на 5-е и 10-е сутки достоверно больше клеток фибробластического дифферона (фиброцитов и фибробластов соответственно). Однако, на 3-и сутки от начала лечения в МЦФ в 1,3 раза больше количество макрофагов по сравнению с серией сравнения (р≤0,05), но на 15-е сутки их количество достоверно становится в 1,8 раз меньше.

На всех сроках лечения серия МЦГФ достоверно отличалась по клеточному составу (за исключение тучных клеток и агранулоцитов) от контрольной серии. При сравнении МЦГФ и серии сравнения, начиная с 5-ых суток и до конца лечения количество фиброцитов было достоверно больше в разработанной комбинации, а количество фибробластов только до 8-ых суток. Количество гранулоцитов в серии с антисептиком и фотосенсибилизатором на протяжении всего срока лечения было достоверно меньше, чем в серии сравнения и составило максимум на 3-и сутки (50,5 клеток).

При сравнении серий с фотосенсибилизатором достоверные отличия были лишь в количестве агранулоцитов с 3-их по 5-е сутки лечения – при изолированном применении фотодитазина их было меньше в 2,6 и 2,3 раза соответственно.

Гистологическая картина серии сравнения + УЗТ.

На 5-е сутки эксперимента (рисунок 53) визуализируется обширная зона круглоклеточной инфильтрации за пределами области раневого дефекта. В новообразованной грануляционной ткани определяется большое количество вертикально ориентированных кровенаполненных кровеносных сосудов. В поле зрения преобладает клеточный компонент над волокнистым. По кариологическим признакам хорошо идентифицируются лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, фибробласты и единичные макрофаги.

101

Серия	Сутки	Клеточный состав							
		Тучные клетки	Фибробласты	Фиброциты	Макрофаги	Гранулоциты	Агранулоциты		
К	3-и	3 (3; 3,8)	2 (1,3; 2,8)	3 (2,3; 3)	24,5 (24; 25)	65 (64,3; 65,8)	2,5 (2; 3)		
	5-e	6 (5,3; 6,8)	4 (4; 4,8)	5 (4,3; 5,8)	22,5 (22; 23,8)	54 (53,3; 54,8)	8,5 (7,3; 9)		
	8-e	3,5 (3; 4)	19,5 (19; 20,8)	9 (9; 9,8)	16,5 (15,3; 17)	46 (44,3; 47,8)	5 (4,3; 5,8)		
	10-е	4 (3,3; 4,8)	28 (27,3; 28,8)	23,5 (22,3; 24,8)	15 (14,3; 15,8)	27,5 (26,3; 28,8)	2 (2; 2,8)		
	15-е	2,5 (2; 3,8)	41,5 (41; 42,8)	31 (30,3; 31,8)	9,5 (9; 10)	11,5 (11; 12,8)	3 (2,3; 3,8)		
С	3-и	3 (3; 3,8)	7,5 (6,3; 8)	5,5 (4,3; 6,8)	17,5 (17; 18)	61,5 (60,3; 62,8)	4,5 (4; 5,8)		
	5-e	2 (1,3; 2,8)	5 (4,3; 5,8)	5,5 (5; 6,8)	24,5 (23,3; 25,8)	52,5 (53,3; 54,8)	8,5 (7,3; 9)		
	8-e	2 (1,3; 2,8)	24,5 (23,3; 25,8)	14,5 (13,3; 15,8)	12,5 (11,3; 13,8)	43,5 (42,3; 53,8)	9,5 (9; 10,8)		
	10-е	1 (1; 1,8)	36,5 (35,3; 37,8)	23,5 (22,3; 24,8)	13,5 (12,3; 14,8)	22 (20,3; 24,5)	2,5 (2; 3)		
	15-е	2 (1,3; 2)	37,5 (36,3; 38,8)	35,5 (34,3; 36,8)	10 (9,3; 10,8)	13 (11,3; 14)	2 (1,3; 2,8)		
МЦГ	3-и	5 (4,3; 5,8)	6,5 (5,3; 7,8)	7,5 (6,3; 8,8)	21,5 (20,3; 22,8)	52,5 (51,3; 53,8)	6,5 (5,3; 7,8)		
	5-e	6,5 (5,3; 7,8)	12,5 (11,3; 14,5)	8,5 (7,3; 10,5)	14,5 (13,3; 15)	47,5 (46,3; 49,5)	9,5 (8,3; 10,8)		
	8-e	4,5 (3,3; 5)	26,5 (25,3; 28,5)	23,5 (22,3; 24,8)	11,5 (11; 12)	28,5 (27,3; 29,8)	5 (5; 5,8)		
	10-е	4,5 (3,3; 5,8)	38 (37; 39,8)	28,5 (27,3; 29,8)	9,5 (8,3; 10,8)	15 (12,5; 16)	4,5 (4; 5,8)		
	15-е	1,5 (1; 2)	38,5 (37,3; 39,8)	38,5 (37,3; 39,8)	8,5 (7,3; 9,8)	11 (9,3; 12)	2 (1,3; 2)		
	3-и	3,5 (3; 4)	8,5 (7,3; 9,8) *	6,5 (5,3; 7,8)	23,5 (21,5; 24,8) @	55 (54,3; 55,8)	3,5 (2,3; 4)		
	5-e	5,5 (4,3; 6,8)	15,5 (14,3; 16,8) *@	9,5 (8,3; 10,8)	15,5 (14,3; 16,8)	50,5 (49,3; 51)	4 (3,3; 4,8) @#		
ΜЦΦ	8-e	2 (1,3; 2)	29,5 (27,5; 30,8) *	26,5 (25,3; 27,8) *	9,5 (8,3; 10,8) *	30 (29; 31,8)	3 (2,3; 3,8)		
	10-е	2 (1,3; 2)	44,5 (42,5; 45,8) *	32,5 (31,3; 33,8) *@	8,5 (7,3; 9,8) *	11,5 (11; 12) *	2 (1,3; 2) #		
	15-е	1,5 (1; 2)	35,5(34,3; 36,8) *	45,5 (44,3; 46,8) *	5,5 (4,3; 6,8) @	9 (8,3; 9,8)	3,5 (2,3; 4)		
МЦГФ	3-и	4,5 (4; 5)	8,5 (7,3; 9,8) *	8,5 (7,3; 9,8) *	19,5 (18,3; 20,8) *	50,5 (49,3; 51,8) *@	9 (7,5; 9,8) *~		
	5-e	4,5 (4; 5)	16,5 (15,3; 17,8) *@	11,5 (10,3; 13,5) *@	13,5 (12,3; 14,8) *@	44,5 (43,3; 45,8) *@	9 (8,3; 10,5) ~		
	8-e	2,5 (2; 3)	32 (31,3; 32,8) *@	28,5 (27,3; 29) ^{*@}	7,5 (5,5; 8,8) *	27,5 (25,5; 28,8) *@	3 (2,3; 3,8)		
	10-е	2 (1,3; 2)	44,5 (43,3; 45,8) *	36,5 (35,3; 37,8) *@	$6,\overline{5}(5,3;7,8)^{*@}$	8,5 (7,3; 9,8) *@	2 (2; 2,8)		
	15-e	3,5 (2,3; 4)	33,5 (32,3; 34,8) *	48 (45,5; 49,8) *@	4,5 (3,3; 5) ^{*@}	7,5 (6,3; 8,8) *@	3,5 (3; 4,8)		

Таблица 20 – клеточный состав ткани в области раны, Ме (25; 75)

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.



Рисунок 53 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии сравнения + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х400 (В).

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 54) в области среза раневого дефекта кожи визуализируется широкая зона новообразованной грануляционной ткани, по завершении которой в глубоких слоях дермы определяются скопления белой жировой ткани. Продолжают сохраняться признаки интерстициального отека, степень выраженности которых значительно меньше, на предыдущем сроке. Новообразованные сосуды ориентированы вертикально к поверхности кожи. В наружных слоях визуализируются участки с геморрагическим пропитыванием и отложением фибриновых масс.

В клеточном компоненте, преобладающим на данном сроке, по кариологическим признакам хорошо идентифицируются лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, фибробласты, плазмоциты, эозинофилы и единичные ГМК небольших размеров.



Рисунок 54 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии сравнения + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б), х400 (В).

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 55) наблюдается эпителизация раневого дефекта кожи. «Наползающий» эпителий – многослойный плоский неороговевающий, количество слоев в котором убывает в направлении от краев раны к ее центру. В базальном и шиповатых слоях эпидермиса визуализируются эпителиоциты, находящиеся в стадии митотического деления. В сравнении с эпидермисом интактной кожи в количественном отношении численность эпителиоцитов в несколько раз меньше в шиповатом и зернистом слоях. Блестящий слой хорошо выражен на всем протяжении новообразованного эпителия, а компоненты рогового слоя выражены незначительно и чаще он отсутствует на поверхности эпителия. Раневой дефект заполнен рубцовой ткань, в поле зрения преобладает волокнистый компонент. Граница между рубцовой и интактной дермой хорошо выражена, преимущественно за счет того, что новообразованные волокна еще не объединены в пучки, а расположены разрозненно.

В клеточном компоненте преобладают элементы фибробластического дифферона с абсолютным большинством фибробластов. Так же, визуализируются единичные лимфоциты, макрофаги и ГМК небольших размеров.



Рисунок 55 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии сравнения + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином (Б). По методу Ван-Гизон (А, В, Г). Ув. х100 (А), х200 (В, Г), х400 (Б).

На 15-е сутки эксперимента (рисунок 56) происходит полная эпителизация раны. Новообразованный эпидермис имеет одинаковую толщину на всем

протяжении и структурно не отличим от интактного эпителия. Его слои образованы несколькими рядами клеток.

В подлежащем сосочковом слое дермы визуализируются мелкие кровенаполненные сосуды локальные лимфоцитов. И скопления Новообразованные соединительнотканные волокна достаточной степени зрелости, наблюдается тенденция их слияния в пучки, между которыми наблюдается скопление клеточных элементов. В глубоких слоях дермы определяются скопления ГМК, цитоплазма которых ярко оксифильная и по ее периферии располагаются темно базофильные ядра. В клеточном компоненте преобладают фиброциты и фибробласты.

Следует так же отметить, что граница между зоной повреждения и интактной дермой слабо выражена, что косвенно свидетельствует о высокой степени зрелости в структурном и функциональном плане новообразованной соединительной ткани, волокна которой на данном сроке, объединены в пучки, расположены более упорядоченно и сама ткань по морфологическим особенностям соответствует плотной неоформленной соединительной.

С латеральных краев раны в толще рубцовой ткани появляются волосяные фолликулы и сальные железы.



Рисунок 56 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии сравнения + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б), х400 (В).

Гистологическая картина серии МЦГ + УЗТ.

На 5-е сутки эксперимента (рисунок 57) снаружи раневой дефект покрыт широким струпом, материальным субстратом которого является некротические массы и фибриновые отложения. В тканях окружающих раневой дефект выражены интерстициального отека. Круглоклеточная инфильтрация признаки визуализируется далеко за границами раневого дефекта. В поле зрения преобладают нейтрофилы и макрофаги, являющиеся в свою очередь основными структурными элементами лейкоцитарного отграничивающего вала, грануляционную ткань. В толще которой, визуализируются клетки лейкоцитарнолимфоцитарного ряда.



Рисунок 57 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х400 (В).

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 58) рана очищена от гнойно некротических отложений. В области грануляционной ткани определяются крупного диаметра вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Плотность клеток продолжает оставаться высокой, однако, визуализируется большое количество тонких, незрелых, расположенных без определенной структурности, соединительнотканных волокон. В поле зрения, по кариологическим признакам идентифицируются лимфоциты, фибробласты, фиброциты и тучные клетки в стадии накопления секрета.

Граница между интактной дермой и зоной повреждения хорошо выражена.



Рисунок 58 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (Б), х200 (А), х400 (В).

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 59) область раны полностью покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, толщина которого неоднородна на всем протяжении раневого дефекта.

Новообразованная соединительная ткань недостаточно зрелая, граница с интактной дермой хорошо выражена. В поле зрения клеточный компонент преобладает над волокнистым. Хорошо визуализируются лимфоциты, эозинофилы, макрофаги и клетки фибробластического дифферона.



Рисунок 59 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б, Г). По методу Ван-Гизон (В). Ув. х100 (В), х200 (А, Б), х400 (Г).

На 15-е сутки эксперимента (рисунок 60) покрывающий рану эпидермис имеет одинаковую толщину. Все его слои хорошо выражены.



Рисунок 60 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦГ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином (А), По методу Ван-Гизон (Б, В), по методу Маллори (Г, Д). Ув. х100 (А, Б, В, Г), х400 (Д).

Раневой заполнен новообразованной дефект соединительной ткань, основным элементом которой являются соединительнотканные волокна, имеющие определенную упорядоченность и проявляющие тенденцию к образованию коллагеновых пучков, результатом чего является отсутствие хорошо идентифицируемой границы между зоной повреждения и интактной дермой. В поле зрения преобладают клетки фибробластического дифферона.

При этом, следует отметить о наличии в глубоких слоях новообразованной дермы локальных скоплений макрофагов и ГМК, размеры которых крупные, цитоплазма оксифильная и по ее перифери локализуются темно базофильные ядра.

Гистологическая картина серии МЦФ + УЗТ.

На 5-е сутки эксперимента (рисунок 61) в области раневого дефекта хорошо визуализируется отложения некротических и фибриноидных масс, под которыми
определяется обширная зона геморрагического пропитывания тканей, отделенная, в свою очередь лейкоцитарным валом от новообразующейся грануляционной ткани. Зона инфильтрации очень обширная и распространяется до мышечной ткани. В поле зрения в области грануляционной ткани визуализируются преимущественно клетки гистиоцитарного ряда, а также, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты. Плотность клеток в единице площади среза высокая. В дне раны наблюдаются локальные скопления макрофагов и отмечаются начальные этапы образования ГМК, размеры которых еще не большие, а количество ядер не превышает 5-7 на один мононуклеар.



Рисунок 61 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х400 (В, Г).

Б

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 62) грануляционный вал, покрывающий снаружи раневую поверхность узкий, степень реактивности тканей менее выражена, чем на предыдущие сутки. Новообразованные сосуды визуализируются в большом количестве, кровенаполненные, вертикально ориентированы, в более глубоких слоях наблюдаются локальные очаги скопления ГМК и лимфоцитов,

много макрофагов, плотность клеток высокая. В поле зрения в толще грануляционной ткани преобладают лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, фибробласты. В наружных слоях визуализируются очаги кровоизлияний и пропитывание тканей эритроцитами, отек интерстиция и очаговые отложения фибрина.



Рисунок 62 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б), х400 (В).

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 63) наблюдается эпителизация раны в виде краевого наползания многослойного плоского ороговевающего эпителия со стороны латеральных краев раневого дефекта кожи во внутрь. Полной эпителизации к данному сроку не наблюдается. Кнаружи от новообразованного эпидермиса продолжают визуализироваться элементы струпа (некротические и фибриновые отложения). Новообразованный эпителий тонкий без четкой структурной организации слов и полным отсутствием рогового слоя.

В толще новообразованной грануляционной ткани продолжает сохраняться высокая плотность клеток и преобладание клеточного компонента над волокнистым. Волокнистый компонент представлен тонкими, незрелыми коллагеновыми волокнами c горизонтальной ориентацией И рыхло расположенными. Наблюдается четко выраженная граница между грануляционной тканью интактной тканью дермы.

В клеточном компоненте преобладают элементы фибробластического дифферона, тела клеток имеют преимущественно горизонтальную ориентацию.

Следует так же отметить о наличии в поле зрения ГМК в виде локальных скопления в области дна раны.



Рисунок 63– микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином (А, В, Г, Д). По методу Ван-Гизон (Б). Ув. х100 (А, Б), х200 (В, Г, Д).

На 15-е сутки эксперимента (рисунок 64) наблюдается полная эпителизация раны. Новообразованный многослойный плоский ороговевающий эпителий тонкий, дериваты кожи в области новообразованной соединительной ткани не визуализируются, граница по латеральной поверхности между зоной повреждения и интактной дермой нечеткая. Волокнистый компонент преобладает на клеточным, новообразованные волокна толстые с тенденцией к объединению в пучки, ориентированы преимущество продольно. В глубокий слоях и дне раны много ГМК. Сохраняется инфильтрация и в области интактной дермы. Визуализируются локальные скопления лимфоцитов. Коллагеновые волокна толстые, горизонтально ориентированы, при этом плотность клеток продолжает оставаться высокой. Визуализируемые кровеносные сосуды расширенные и кровенаполненные, не имеют четкой вертикальной ориентации.



Рисунок 64 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦФ + УЗТ. Окрашено по методу Маллори (А, В, Г). По методу Ван-Гизон (Б, Д, Е). Ув. х100 (А, Б), х200 (В, Г), х400 (Д, Е).

В условиях применения УЗТ был выявлен ряд достоверных отличий в клеточном составе в условиях применения разных комбинаций (таблица 21). Так, в серии МЦГ + УЗТ количество гранулоцитов на протяжении всего срока лечения было меньше, чем в серии C + УЗТ. Клеток фиброцитов и фибробластов на 5-е и 8-е сутки также достоверно было больше в серии МЦГ + УЗТ (соответственно).

Количество фибробластов в серии МЦГФ + УЗТ достоверно отличилось от серии МЦГ + УЗТ с 8-х по 15-е сутки, а фиброцитов на 15-е сутки, что говорит об улучшении процессов репарации в серии с применением фотосенсибилизатора. При этом на 10-е сутки отмечены достоверные отличия по сравнению с серией МЦФ + УЗТ. При сравнительном анализе серий сравнения и МЦГФ в сочетании с УЗТ выявлено, что на протяжении всего срока лечения количество фиброцитов было достоверно больше в разработанной комбинации, а макрофагов и гранулоцитов – в серии с использованием официнального препарата.

Серия	Сутки	Клеточный состав								
		Тучные клетки	Фибробласты	Фиброциты	Макрофаги	Гранулоциты	Агранулоциты			
C+Y3T	5-e	1,5 (1; 2)	8,5 (7,3; 9,8)	8 (6,3; 9)	21 (20; 22,8)	52,5 (50,5; 53,8)	8,5 (7,3; 9,8)			
	8-e	3 (2,3; 3,8)	28,5 (27,3; 29,8)	15,5 (14,3; 16,8)	12,5 (12; 13,8)	37 (36,3; 38,5)	2,5 (2; 3)			
	10-е	2 (1,3; 2)	38,5 (37,3; 39,8)	31,5 (30,3; 32)	9,5 (8,3; 10)	17,5 (16,3; 18,8)	2 (1,3; 2)			
	15-е	3 (2,3; 3,8)	35,5 (34,3; 36,8)	38,5 (37,3; 39,8)	9,5 (8,3; 10)	9,5 (9; 11,5)	3,5 (3; 4)			
МЦГ+УЗТ	5-e	7 (6,3; 7,8) *	18,5 (17,3; 19,8)	14,5 (13,3; 15,8) *	10,5 (9,3; 11,8) *	41,5 (40,3; 43,5) *	7,5 (7; 8,8)			
	8-e	1,5 (1; 2)	34,5 (34; 36,5) *	28,5 (27,3; 29,8)	9 (8,3; 9,8)	21,5 (20,3; 23,5) *	4 (3,3; 4,8)			
	10-е	3,5 (3; 4)	44,5 (43,3; 46,5)	34,5 (33,3; 35,8)	6,5 (5,3; 7,8)	7 (6,3; 7,8) *	3,5 (2,3; 4,8)			
	15-е	2 (1,3; 2)	41,5 (40,3; 42,8)	44,5 (42,5; 45,8)	5,5 (5; 6,8)	4,5 (3,3; 5) *	2,5 (1,3; 3,8)			
МЦФ+УЗТ	5-e	5,5 (4,3; 6,8) *	19,5 (18,3; 20,8)	10,5 (9,3; 11,8)	13,5 (12,3; 14,8)	45,5 (45; 46,8)	5,5 (4,3; 6) *			
	8-e	1,5 (1; 2)	30,5 (30; 31,8)	29,5 (28,3; 30,8)	8,5 (7,3; 9,8)	27,5 (26,3; 28,8)	2,5 (1,3; 3)			
	10-е	3 (2,3; 3,8)	45,5 (44,3; 46)	34,5 (33,3; 35,8)	6 (5,3; 6,8)	9,5 (9; 10,8)	2 (1,3; 2)			
	15-е	2 (1,3; 2)	32,5 (31,3; 34,5) @	49,5 (48,3; 51,5) *	5,5 (4,3; 6,8)	6,5 (5,3; 7,8)	4 (3,3; 4)			
МЦГФ+УЗТ	5-e	2 (2; 2,8) [@]	24,5 (23,3; 25,8) *	16,5 (15,3; 17,8) *#	12,5 (11,3; 13,8) *	38,5 (37,3; 39,8) *	6 (6; 6,8)			
	8-e	3,5 (2,3; 4)	29,5 (28,3; 30,8) @	35,5 (34,3; 36,8) *	4,5 (3,3; 5) *	21,5 (20,3; 22,8) *	5,5 (4,3; 6,8) *#			
	10-e	1,5 (1; 2) @	34,5 (33,3; 35,8) @#	54 (52,5; 54,8) *	3,5 (2,3; 4) *	5,5 (3,5; 6,8) *	1,5 (1; 2)			
	15-e	2 (1,3; 2)	28,5 (27,3; 29,8) @	61,5 (60,3; 62,8) *@	3 (2,3; 3,8) *	3,5 (3; 4) *	2 (1,3; 2,8)			
Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии С+УЗТ с остальными сериями; @ – р≤0,05 при сравнении серии										

Таблица 21 – клеточный состав ткани в области раны, Ме (25; 75)

МЦГ+УЗТ с сериями МЦФ+УЗТ и МЦГФ+УЗТ; # – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ+УЗТ и МЦГФ+УЗТ

Гистологическая картина серии МЦГФ + УЗТ.

На 5-е сутки эксперимента (рисунок 65) в области дефекта кожи (на поверхности раны) визуализируется обширная зона струпа, материальным субстратом которого являются некротические массы, отложения фибрина, клеточный детрит (в поле зрения определяются нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и эритроциты, находящиеся в стадии биологической деструкции).



Рисунок 65 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б), х200 (Г, Д), х 400 (В).

Граница между новообразованной и интактной соединительной тканью по латеральной поверхности раны выражена очень контрастно. В области новообразованной грануляционной ткани, отделенной лейкоцитарным валом то струпа, определяются вертикально ориентированные мелкие кровеносные сосуды и очаговые скопления адипоцитов. В поле зрения преобладают клетки воспалительного ряда. В более глубоких слоях раны ярко выражена макрофагальногистиоцитарная реакция.

На 8-е сутки эксперимента (рисунок 66) в области раны кожи хорошо визуализируется струп, структурным компонентом которого являются эритроциты и нейтрофилы, находящиеся в стадии биологической деструкции. В нижележащих слоях наблюдаются обширные участки кровоизлияний. Новообразованная грануляционная ткань отграничена лейкоцитарным валом. В ее толще визуализируются хаотично расположенные соединительнотканные волокна, без тенденции к слиянию в пучки. Кровеносные сосуды ориентированы горизонтально, расширены.

В клеточном компоненте в поле зрения преобладают лимфоциты, фибробласты и фиброциты. Много волокна, клеток мало. Граница с неповрежденный тканью нечеткая. В толще новообразованной грануляционной ткани определяется большое количество адипоцитов.



Рисунок 66 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (В), х 400 (Б).

На 10-е сутки эксперимента (рисунок 67) наблюдается полная эпителизация раневого дефекта. Новообразованный тонкий эпителиальный пласт покрывает всю зону раневого дефекта и состоит из хорошо идентифицируемых слоев многослойного плоского ороговевающего эпителия. Над «молодым» эпителием продолжают сохраняться в некоторых участках, элементы струпа, содержащего некротические массы и дегенеративно измененные лимфогистиоцитарные элементы. В области новообразованной рубцовой ткани, заполняющей всю область дефекта, на фоне несколько большей плотности клеток (в сравнении с интактной

дермой) наблюдается преобладание волокнистого компонента над клеточным. Соединительнотканные волокна И расположенные между НИМИ мелкие кровеносные сосуды преимущественно горизонтальной ориентации. Среди наибольшее клеточного состава количество принадлежит элементам фибробластического дифферона.



Рисунок 67 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А), х200 (Б), х 400 (В).

На 15-е сутки (рисунок 68) отмечается полная эпителизация раны, новообразованный эпидермис тонкий, незрелый, не все слои сформированы, не визуализируется зернистый слой. Так же, следует отметить о неравномерном образовании эпидермиса – разная его толщина на протяжении раневого дефекта. В некоторых участках под эпителием сохраняется зона кровоизлияний и полное слущивания рогового слоя эпидермиса. В глубоких слоях дермы продолжают сохраняться участки локального скопления лимфоцитов. На фоне преобладания волокнистого компонента над клеточным, плотность клеток продолжает высокой. Соединительнотканные сохраняться достаточно волокна, ориентированные горизонтально, незрелые. Граница между рубцовой тканью и интактной дермой нечеткая. В поле зрения много тучных клеток в стадии накопления секрета, фибробластов, фиброцитов, единичные эозинофилы и лимфоциты. Кровеносные сосуды мелкие, кровенаполненные.



Рисунок 68 – микрофотография среза кожи в области раневого дефекта на 15-е сутки эксперимента у животных серии МЦГФ + УЗТ. Окрашено гематоксилином и эозином (А, В, Г). По методу Ван Гизон (Б). Ув. х100 (А, Б), х400 (В, Г).

При сравнительном анализе клеточного состава инфильтрата раны в условиях применения комбинации МЦГФ изолированно и в сочетании с УЗТ (таблица 22) было выявлено, что количество фиброцитов достоверно отличается на всех сроках наблюдения в пользу сочетанного применения, а количество фибробластов только на 5-ые, 10-ые и 15-е сутки от начала лечения. Данные результаты говорят о том, что применение УЗТ в лечении гнойно-воспалительного процесса ускоряет процессы эпителизации и регенерации мягких тканей. При этом количество гранулоцитов в серии МЦГФ + УЗТ было достоверно меньше, чем в серии МЦГФ на всех сроках лечения, а макрофагов на 8-е и 10-е сутки, что свидетельствует о положительном действии УЗТ на уменьшение воспалительного процесса.

	Сутки	Клеточный состав						
Серия		Тучные	Фибробласты	Фиброциты	Макрофаги	Гранулоци	Агранулоци	
		клетки				ты	ТЫ	
МЦГΦ	5-е	4,5	16,5	11,5	13,5	44,5	9	
		(4; 5)	(15,3; 17,8)	(10,3; 13,5)	(12,3; 14,8)	(43,3; 45,8)	(8,3; 10,5)	
	8-e	2,5	32	28,5	7,5	27,5	3	
		(2; 3)	(31,3; 32,8)	(27,3; 29)	(5,5; 8,8)	(25,5; 28,8)	(2,3; 3,8)	
	10-e	2	44,5	36,5	6,5	8,5	2	
		(1,3; 2)	(43,3; 45,8)	(35,3; 37,8)	(5,3; 7,8)	(7,3; 9,8)	(2; 2,8)	
	15-e	3,5	33,5	48	4,5	7,5	3,5	
		(2,3; 4)	(32,3; 34,8)	(45,5; 49,8)	(3,3; 5)	(6,3; 8,8)	(3; 4,8)	
МЦГФ +УЗТ	5-е	2	24.5	16.5	12.5	38,5	6	
		(2; 2.8) *	(23.3; 25.8) *	(15.3; 17.8) *	(11.3: 13.8)	(37,3; 39,8)	(6; 6,8) *	
						*		
	8-e	3,5	29,5	35,5	4,5	21,5	5,5	
		(2,3; 4)	(28,3; 30,8)	(34,3; 36,8) *	(3,3; 5) *	(20,3; 22,8)	(4,3; 6,8) *	
						*		
	10-e	1,5	34,5	54	3,5	5,5	1,5	
		(1; 2)	(33,3; 35,8) *	(52,5; 54,8) *	(2,3; 4) *	(3,5; 6,8) *	(1; 2)	
	15-е	2	28,5	61,5	3	3,5	2	
		(1,3; 2)*	(27,3; 29,8)*	(60,3; 62,8) *	(2,3; 3,8)	(3; 4) *	(1,3; 2,8) *	

Таблица 22 – клеточный состав ткани в области раны, Ме (25; 75)

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.

Таким образом, согласно данным гистологического исследования в срезах ран экспериментальных животных, не получавших лечения, на поверхности раны визуализируются скопления фибриновых и некротических масс. Края раны неровные, кратерообразно извитые. В тканях окружающих раневой дефект наблюдается диффузная лейкоцитарная инфильтрация, кровеносные сосуды расширены, с признаками тромбоза и кровоизлияний в окружающую ткань (наблюдается диапедезные кровоизлияния).

К 5-м суткам эксперимента во всех сериях происходило формирование лейкоцитарного вала, основной функцией которого являлось разграничение некротизированной и грануляционной ткани, степень сформированности которой зависела от условий эксперимента.

В серии без лечения, площадь занимаемая некротизированной тканью была максимальной. Наблюдалось диапедезное пропитывание и макрофагальнонейтрофильная инфильтрация новообразованной грануляционной ткани.

В сериях с лечением на 5-е сутки эксперимента, плотность клеток на единице площади среза была достоверно ниже. При этом визуализировались преимущественно макрофаги, тучные клетки, находящиеся преимущественно в стадии дегрануляции, эндотелиоциты и лейкоциты, ведущими элементами среди которых являются нейтрофилы.

В серии сравнения граница между грануляционной тканью И неповрежденной дермой слабо выражена. Сохраняются участки с кровоизлиянием и отеком ткани. В остальных сериях эксперимента кроме формирования обширной занимаемой грануляционной тканью, 30НЫ, следует отметить 0 начале пролиферации клеток покровного эпителия и наличии хорошо выраженной латеральной границы между грануляционной тканью и неповрежденной дермой, что свидетельствует об активных процессах регенерации.

В серии МЦГ и МЦГФ регенерирующий эпителий покрывает 1/3 ширины грануляционной ткани, несмотря на наличие широкой зоны струпа. При этом новообразованная грануляционная ткань занимает практически всю зону раневого дефекта кожи, достигая сосочкового слоя дермы.

Активно протекающий процесс ангиогенеза, морфологическим субстратом которого является наличие большого количества вертикально ориентированных кровеносных капилляров, является своеобразным катализатором для коллагенногенеза. Определяемые единичные, незрелые коллагеновые волокна имеют горизонтальную ориентацию. В глубоких слоях раны на фоне значительного преобладания клеточного компонента, в поле зрения визуализируются кроме клеток воспалительного ряда и клетки фибробластического дифферона.

В условиях применения УЗТ наблюдалось увеличение степени выраженности реактивных изменений, вектор направленности которых свидетельствовал об ускорении процессов пролиферации и регенерации. Наблюдалось достоверное снижение плотности клеток на единице площади среза

раневого дефекта, количество визуализируемых коллагеновых волокон, имеющих горизонтальную ориентацию, было достоверно большим.

На 10-е сутки эксперимента наблюдается практически полное замещение раневого дефекта вплоть до сосочкового слоя дермы, грануляционной тканью высокой степени зрелости с максимальной выраженностью в серии МЦГФ. Полная эпителизация раны наблюдается во всех сериях, кроме серии сравнения и без лечения, с наилучшей представленностью в серии МЦГФ. При этом, новообразованный эпителий тонкий, не имеет выраженного рогового слоя, а покрываемая им площадь раны соответствует 2/3-м от общей площади раневого дефекта.

Соотношение клеточного и волокнистого компонентов сдвинуто в сторону последнего. Визуализируемые зрелые коллагеновые волокна имеют извитой ход и горизонтальную направленность. Хорошо выражена граница между зрелой грануляционной тканью и интактной дермой.

В серии без лечения раневой дефект заполнен грануляционной тканью только на 50 %, в структурной организации которой преобладают клетки воспалительномакрофагального ряда.

В условиях добавления УЗТ наблюдается сближение краев раны и полная эпителизация раневого дефекта кожи. При этом, только в серии МЦГФ+УЗТ толщина эпидермиса достигает уровня интактной кожи. Хорошо выражена граница между грануляционной тканью и интактной дермой. В клеточном компоненте преобладают элементы фибробластического дифферона. Следует отметить, что в условиях МЦГФ+УЗТ происходит не только полное восполнение кожного дефекта и регенерация покровного эпителия, но и восстановление производных кожи – волосяных фолликулов.

Таким образом, комплексный анализ данных, полученных в ходе проведённого эксперимента, подтверждает высокую эффективность разработанных нами комбинаций. В эксперименте in vitro доказана эффективность

гексэтидина, иммобилизованном на полиэтиленоксиде и на метилцеллюлозе, по отношению как грамположительным, так и к грамотрицательным микроорганизмам, а также грибами рода Candida.

Применение комбинаций ПЭОГ и МЦГ достоверно (р≤0,05) улучшает клиническое течение раневого процесса (очищение раны, появление грануляций, начало краевой эпителизации) по сравнению с контрольной серией. Однако, динамика микробной обсеменённости в серии ПЭОГ не достоверно не отличалась от контрольной серии и была достоверно больше на 15-е сутки лечения по сравнению с серией сравнения. При этом, на 3-е сутки в комбинации ПЭОГ произошло увеличение площади ран в 1,04 раза по сравнению с исходной площадью на 1-е сутки, что может быть связано с высокой адсорбирующей составляющей ПЭОГ.

При использовании комбинации гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, как изолировано, так и в комплексе друг с другом, было доказано, что комбинации, в состав которых входил фотодитазин (МЦФ и МЦГФ) достоверно улучшают исчезновение перифокального отека в среднем в 2,1 раза, способствуют появлению грануляций и началу краевой эпителизации быстрее в 2 раза, площади ран на уменьшаются в среднем в 2,9 раза быстрее по сравнению с контрольной серией и серией сравнения. При этом скорость заживления раны в I фазу раневого процесса достоверно была быстрее в 2,9 раза в серии МЦГФ, а микробная обсеменённость в 10,1 раз меньше по сравнению с серией МЦФ.

При лечении экспериментально моделируемой гнойной раны разработанными нами комбинациями, иммобилизованными на метилцеллюлозе, в сочетании с ультразвуковой терапией, также были получены достоверные отличия по клиническому течению, скорости заживления и ПУП ран по сравнению с серией сравнения. Однако, при сравнении применения МЦГФ изолированно и в комбинации с УЗТ достоверные отличия были выявлены лишь на 10-е сутки по площади раны и ПУП, а на 8-е и 10-е сутки по микробной обсеменённости. Так,

ПУП в серии МЦГФ + УЗТ была в 1,04 раза меньше, а обсемененность в 1,1 раза меньше по сравнению с серией МЦГФ.

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение в лечении гнойных ран разработанных нами комбинаций на основе метилцеллюлозы МЦГ, МЦФ, МЦГФ оказывает выраженное противовоспалительное (за счёт наличия антисептика широкого спектра, фотосенсибилизатора второго поколения), сорбирующее (за счет наличия в составе метилцеллюлозы) действие фазу экссудации и пролиферации воспалительного процесса. При этом, комбинация МЦГФ более активна в I фазу, а МЦФ – во вторую фазу течения раневой инфекции. Использование данных комбинаций в сочетании с ультразвуковым методом лечения во II фазу улучшает процесс заживления ран.

Заключение

В настоящее время в практической хирургии довольно часто встречается такое осложнение, как местный гнойно-воспалительный процесс. Вопрос профилактики и лечения пациентов с гнойно-воспалительным процессом остается открытым, несмотря на огромный спектр различных антимикробных препаратов. Связано это с антибиотикоустойчивыми штаммами микроорганизмов, которые появляются ввиду бесконтрольного применения лекарственных препаратов [68]. Применение раневых покрытий в лечении гнойных ран является одним из наиболее простых и дешевых методов лечения, поэтому не теряет актуальности в наши дни [30, 69].

Не все раневые покрытия обладают хорошей адгезивной способностью, малой травматичностью при использовании и хорошими дренажными качествами. В связи авторов предлагает с этим, ряд использовать препараты, иммобилизованные на гидрофильной основе, которые беспрепятственно взаимодействуют с лекарственным компонентом, адсорбируют микроорганизмы и жизнедеятельности. Такой основой может продукты ИХ послужить метилцеллюлоза или полиэтиленоксид [5, 31].

Следует заметить, что, по результатам анонимного анкетирования, проводимого в 2016 году при поддержке Российского общества хирургов, лидирующую позицию в лечении гнойно-воспалительного процесса занимает официнальный препарат диоксометилтетрагидропиримидиновая мазь с хлорамфениколом. Так, в I фазу течения раневого процесса 37% опрошенных предпочли его использование, во II фазу – 34,9%. Результаты данного исследования подробно отражены в работе В.В. Привольнева [44].

С учетом распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в лечении гнойно-воспалительного процесса все чаще стали применять антисептики, которые оказывают положительный эффект, несмотря на то что не обладают пролонгированным действием, что в свою очередь увеличивает период нетрудоспособности больного [30, 57, 67]. Однако, при подборе правильной основы можно продлить их действие.

Кроме того, для ускорения процесса заживления раны и уменьшения сроков госпитализации в настоящее время стали применять фотосенсибилизаторы [74]. Использование фотодинамической терапии в лечении гнойных ран плохо изучено, так как данный метод разрабатывался и использовался для лечения онкологических больных. И только в последние два десятилетия этот метод все чаще стали применять в лечении гнойно-воспалительного процесса [127]. Отмечена высокая эффективность ФДТ при лечении злокачественных опухолей кожи [16, 94]. Тем не менее, несмотря на преимущество метода и целесообразность его клинического применения, исследования в этом направлении, в доступной литературе, не позволяют ответить на вопрос о влиянии фотодинамической терапии на течение раневого процесса: нет однозначных данных о морфологических особенностях ранозаживления под действием фотодинамической терапии.

В дополнение к классическим методам лечения гнойных ран, в последнее время стали применять физиотерапевтическое воздействие (магнитнотерапия, озонотерапия, ультразвуковая и фотодинамическая терапия) [2, 7, 20, 40]. Доказано, что ультразвуковая терапия оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, а также усиливает действие антисептиков [113, 120]. Так, Емельянов А.Ю. в своей работе показал возможности комбинированного применения озона и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран [23]. При этом лечение ран «под повязкой» является по сей день актуальным методом, в виду своей простоты, доступности и экономической выгоде [69].

Все вышеперечисленные обстоятельства обуславливают необходимость разработки комбинаций мазей на основе метилцеллюлозы и полиэтиленоксида, в сочетании с антисептиками и фотосенсибилизаторами, а также их воздействии на рану в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией. Требуется их всестороннее экспериментальное изучение в качестве средств для лечения гнойных ран.

Цель исследования: в условиях эксперимента оценить изолированное и комплексное воздействие на течение раневого процесса комбинаций с

гексэтидином и фотодитазином в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией.

Экспериментальные комбинации препаратов и официнальная диоксометилтетрагидропиримидиновая мазь с хлорамфениколом были изучены в экспериментах in vitro. Исследование заключалось в определении антимикробного спектра действия в отношении наиболее часто встречающихся патогенных микроорганизмов.

Эксперименты in vivo выполнены на 360 белых крысах-самцах породы «Вистар». Животные массой 180,0±20,0 г, отобранные для исследования, не имели внешних признаков заболевания. С соблюдением правил асептики и антисептики производилось моделирование гнойной раны по методике П.И. Толстых [56]. Для стандартизации условий лечения: предупреждения деформации раны, высыхания, загрязнения раневой поверхности и укусов другими животными над раной подшивали к коже «Устройство для защиты ран» [62]. В результате экспериментального моделирования ран все животные выжили. Во всех сериях эксперимента, кроме контрольной, проводили ежедневные перевязки раны с исследуемой комбинацией один раз в сутки, на протяжении 14 дней. Для этого остатки мази от предыдущей перевязки удаляли стерильным смоченным тампоном, затем производили наложение мази и стерильной марлевой салфетки.

Ультразвуковую терапию области раны проводили ежедневно, начиная с 4 суток от начала лечения. Остатки мази от предыдущей перевязки удаляли, наносили исследуемую мазь, затем проводили сеанс ультразвукового лечения. При лечении использовалась частота 2,64±0,03 МГц, работа генератора УЗ-колебаний велась в непрерывном режиме в течении 5 минут у одного животного.

Фотодинамическая терапия проводилась ежедневно в сериях, в состав которых входил фотосенсибилизатор, начиная с 1 суток. На сформированную модель гнойной раны наносилась исследуемая комбинация и стерильная марлевая салфетка. Через 30 минут после нанесения препарата марлевую салфетку удаляли и проводили сеанс фотодинамическая терапии в течении 5 минут.

В сериях, где было необходимо проведение комбинации физиотерапевтических методов воздействия, сначала проводился сеанс ультразвуковой терапии, а затем фотодинамической терапии.

Определение спектра антимикробного действия разработанных составов иммобилизованных лекарственных препаратов осуществляли в опытах in vitro методом диффузии в агар на плотных питательных средах с использованием тестштаммов наиболее распространенных микроорганизмов. Среди них были как грамположительные (St. aureus ATCC 6538-P, Bac. cereus ATCC 10702 Bac. Subtilis ATCC 6633), так и грамотрицательные (E. coli ATCC 25922, Proteus vulgaris) микроорганизмы, а также Candida albicans ATCC 885-653.

Течение раневого процесса у экспериментальных животных оценивали клиническим методом: фиксировали сроки ликвидации отека окружающих тканей, сроки очищения раны, появления грануляций, начала краевой эпителизации и полного заживления раны. Для объективной оценки скорости заживления раны использовали планиметрический метод Л.Н. Поповой. Определяли площадь, процент уменьшения площади и скорость заживления раны. Микробиологическое исследование представляло собой количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата. Для проведения гистологического исследования осуществляли забор биоматериала – участок кожи, размерами 1,0х1,5 см, с подкожно-жировой клетчаткой в области экспериментально созданной раневой поверхности. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон, по методу Маллори.

Результаты лечения оценивали на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки от начала лечения. Выведение животных из эксперимента осуществляли CO₂-индуцированной эвтаназией.

Все полученные в ходе экспериментального исследования результаты были статистически обработаны. Цифровые признаки представлялись как медиана, 25 и 75 перцентили (Ме (25;75)). При сравнении двух серий использовался критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам.

При определении зоны задержки роста антисептика гексэтидина, иммобилизованном на полиэтиленоксиде и на метилцеллюлозе, а также сочетанное применение гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, было выяснено, что данные комбинации обладают широкой противомикробной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, и в отношении тест-штамма Candida albicans ATCC 885-653. Комбинация МЦГФ по сравнению с официнальным препаратом при парном сравнении проявила себя достоверно лучше в отношении St. Aureus ATCC 6538-P (в 1,4 раза), Вас. subtilis ATCC 6633 (в 1,1 раза) и Candida albicans ATCC 885-653 (в 1,6 раза), однако уступила в 1,1 раза в отношении Е. coli ATCC 25922.

Через 48 часов после моделирования гнойной раны во всех сериях экспериментов раны выглядели следующим образом: дно раны покрыто налётом фибрина, небольшие участки некроза, гнойно-геморрагическое отделяемое, выраженный перифокальный отёк. Микроскопическая картина первых суток экспериментального моделирования гнойной раны имела следующий вид: дефект эпителия, на поверхности которого отмечаются значительные фибринозные инфильтрирована лейкоцитами, наложения. Дерма отечна. Преобладают нейтрофилы и эозинофилы. Визуализируются расширенные кровеносные сосуды с тенденцией к кровоизлиянию в окружающие ткани. Моделируемая гнойная рана во всех сериях экспериментов была сопоставима на 1-е сутки по микробной обсемененности (6,2 (6; 6,4) x10⁷ КОЕ/г) и площади раны 151 (147; 154) мм². Все это позволило сравнивать происходящие изменения в динамике и судить о достоверности полученных результатов.

При сравнительном анализе течения раневого процесса при лечении комбинацией с гексэтидином, иммобилизованном на полиэтиленоксиде и на метилцеллюлозе, были выявлены достоверные отличия при сравнении с контрольной серией и серией сравнения. Анализ полученных данных (рисунок 69) свидетельствует о том, что в серии ПЭОГ по сравнению с контрольной серией очищение раны, появление грануляций и эпителизация наступали в 1,2 раза быстрее.

В комбинации МЦГ купирование отека наступало быстрее в 1,3 по сравнению с контролем, и в 1,1 раз – с серией сравнения, образование грануляций наступало раньше в 1,7 и 1,6 раз, а начало краевой эпителизации начиналось достоверно раньше в 1,4 и в 1,3 раза соответственно.

При сравнении опытных комбинаций лучшие результаты со стороны клинической картины показала серия МЦГ: отек был купирован в 1,2 раза быстрее, чем в ПЭОГ, а появление грануляций наступало в 1,4 раза быстрее.



Рисунок 69 – динамика клинических признаков течения раневого процесса. Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями ПЭОГ и МЦГ; # – p≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

При планиметрическом анализе данных (рисунок 70) выявлены достоверные отличия по ПУП комбинации МЦГ по сравнению с контрольной серией на протяжении всего срока лечения, с серией сравнения – в первую фазу раневого процесса. С 3-их по 10-е сутки были получены достоверные отличия при сравнении

разработанных нами комбинаций. На 3-и сутки разница в сокращении площади составила 20,7%, на 5-е – 18,4%, на 8-е – 27,4%, а на 10-е – 22,5% в пользу препарата, где за основу для иммобилизации была взята метилцеллюлоза.

В серии ПЭОГ площадь раны увеличилась к 3-им суткам, а к 5-м начала постепенно уменьшаться. Вероятнее всего, это связано с высокой адсорбирующей составляющей основы, которая оказывала раздражающее действие на окружающие рану мягкие ткани.

Скорость заживления в опытных сериях на 3-5-е сутки была в 2,7 раз, а на 8-10 сутки – и в 1,8 раз выше по сравнению с контрольной серией и серией сравнения. Степень обсемененности ран микроорганизмами в серии МЦГ была достоверно ниже, чем в контрольной серии на протяжении всего срока лечения, но не отличалась от серии сравнения. При сравнении ее с ПЭОГ на 5-е, 8-е и 10-е сутки лечения микробная обсеменённость раны была достоверно меньше в серии МЦГ в 69, 63 и 93 раза соответственно, чем в серии ПЭОГ (p=0,02).



Рисунок 70 – динамика процента уменьшения площади раневой поверхности.

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с остальными сериями; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями ПЭОГ и МЦГ; # – p≤0,05 при сравнении серий ПЭОГ и МЦГ.

Морфологическая картина также подтверждает преимущество комбинации МЦГ. Так, количество фиброцитов на 3-и, 5-е и 8-е сутки больше в серии МЦГ в 3,8, 2,4 и 2,2 раза соответственно по сравнению с серией ПЭОГ (р≤0,05). При этом, несмотря на постепенное уменьшение количества макрофагов и гранулоцитов в процессе лечения, в период с 5-х по 8-е и с 3-их по 10-е сутки соответственно, в серии ПЭОГ их количество было достоверно больше, чем в серии МЦГ.

Проведя комплексную оценку данных комбинаций, можно сделать заключение, что серия МЦГ проявила достоверно более выраженную активность на всём протяжении лечение гнойной раны по сравнению с ПЭОГ, что отражалось планиметрических, микробиологических при оценке И гистологических показателей, а также клинических признаков. В фазу воспаления метилцеллюлоза адсорбирует экссудат и продукты распада и жизнедеятельности микроорганизмов, способствует очищению раны, уменьшает гидратацию тканей, предотвращает высыхание раневой поверхности, а также пролонгирует действие гексэтидина, что также отражено в работах других авторов [43]. Входящий в состав гексэтидин оказывает бактерицидное влияние на патогенную микрофлору, тем самым укорачивая фазу воспаления, к тому же не вызывает резистентность у микроорганизмов. Комбинация ПЭОГ проявила себя хуже, что было достоверно подтверждено. В первую фазу происходило увеличение площади раны, тем самым увеличивался срок заживления. Данное обстоятельство связано с тем, что полиэтиленоксид обладает более выраженными адсорбирующими свойствами [111] по сравнению с метилцеллюлозой, тем самым, в фазу экссудации, оказывает раздражающие действие на прилегающие к ране мягкие ткани, и затормаживает репаративный процесс. Экспериментальные животные в серии ПЭОГ вели себя более агрессивно и раздражительно, по сравнению с серией МЦГ.

С учетом вышеизложенных фактов, для проведения дальнейших серий эксперимента с применением фотодитазина, гексэтидина и оценки их изолированного и сочетанного влияния на процесс течения гнойной раны, основой для иммобилизации было принято решение использовать метилцеллюлозу.

При анализе данных (рисунок 71), следует, что серии МЦФ и МЦГФ по всем клиническим проявлениям показала себя лучше контрольной и серии сравнения. Так, по сравнению с контрольной серией, исчезновение перифокального отека в серии МЦФ в 1,6 раза происходило быстрее, в МЦГФ – в 2,7 раза, рана очищалась раньше в МЦФ – в 1,4 раза, в МЦГФ – в 2 раза, появление грануляций в МЦФ начиналось раньше в 2 раза, в МЦГФ – в 2,4 раза, в сериях МЦФ и МЦГФ сокращались сроки эпителизации в 2,2 раза.

При сравнении серий МЦГ и МЦГФ были получены достоверные отличия по следующим проявлениям: купирование отека происходило быстрее в 2 раза в серии МЦГФ (p=0,015), очищение раны и сроки начала краевой эпителизации в серии МЦГФ наступало в 1,6 раз раньше (p=0,012).



Рисунок 71 – динамика клинических признаков течения раневого процесса.

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.

В серии МЦГФ купирование отека происходило уже на 3 стуки, а краевая эпителизация начиналась на 5 сутки, в то время как в МЦГ на 6 и 8 сутки соответственно (различия статистически достоверны, р≤0,05).

При анализе планиметрических данных выявлено, что серия МЦФ по срокам заживления раны достоверно отличалась от контрольной серии на всем протяжении эксперимента, а на 8-е и 10-е сутки еще и от серии сравнения. На 3-е сутки разница между ПУП в серии МЦФ и контрольной составила 7,4%, на 8-е – 27,6%, а к 10-м суткам составляла 53,3%. Площадь ран и ПУП достоверно отличались с 1-х по 8-е сутки при сравнении серий, в состав которых входил фотосенсибилизатор, на 10-е сутки в комбинации МЦГФ ПУП была больше на 6,3% (р>0,05) по сравнению с МЦФ.

Из рисунка 72 мы видим, что максимальная скорость заживления МЦГФ была на 1-3 сутки и составила 16,6 %/сут., что достоверно отличало её от остальных серий, также, как и на 3-5 сутки (СЗ – 12,5%/сут). При изолированном применении фотодитазина (МЦФ) наибольший процент скорости репарации мягких тканей пришелся на вторую фазу течения раневого процесса, и составил 17,4%/сут, на 8-10 сутки от начала лечения, что достоверно отличало от остальных серий.

Серия МЦГФ по степени микробной обсеменённости достоверно отличалась на всех сроках лечения от контрольной серии, серии сравнения и МЦГ. На 3 сутки микробная обсемененность ран серии МЦГФ была в 114 раз меньше (p=0,013), чем в контрольной серии, в 48,8 раз – чем в серии сравнения (p=0,021) и в 27,9 раз по сравнению с серией МЦГ (p=0,016). На 10-е сутки обсеменённость ран в серии МЦГФ была меньше по сравнению с контролем более чем в 15 тысяч раз, в 187,5 раз – с серией сравнения, в 116,7 раз по отношению к серии МЦГ. При сравнении серий МЦФ и МЦГФ обсеменённость ран достоверно отличалась только на 3-е и 5-е сутки от начала лечения. В серии МЦГФ была меньше в 10,2 раза на 3-е сутки, в 106,8 раз – на 5-е сутки. При этом на 10-е сутки микробная обсеменённость в сериях МЦФ и МЦГФ составила 480 и 240 КОЕ/г соответственно (p>0,05).



Рисунок 72 – динамика скорости заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения.

Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии К с сериями МЦФ и МЦГФ; @ – p≤0,05 при сравнении серии С с сериями МЦФ и МЦГФ; # – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ с сериями МЦФ и МЦГФ; ~ – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ и МЦГФ.

Начиная с 5-ых суток и до конца лечения количество фиброцитов было достоверно больше в серии МЦГФ, а количество фибробластов только до 8-ых суток по сравнению с серией сравнения. Количество гранулоцитов в серии МЦГФ на протяжении всего срока лечения было меньше, чем в серии сравнения в среднем в 1,6 раза (р≤0,05).

Комплексный анализ полученных результатов позволил сделать вывод о том, что сочетанное применение гексэтидина и фотодитазина оказывало благоприятное влияние на заживление гнойной раны, ускоряя исчезновение перифокального отека, появление грануляций и начало эпителизации, значительно быстрее происходит уменьшение площади ран в І фазу течения раневого процесса, а также уменьшает микробную обсемененность раны по сравнению с их изолированным применением. При этом изолированное применение фотодитазина, иммобилизованном на метилцеллюлозе, показало достоверные различия в результатах по сравнению с серией МЦГ, отмечалась более выраженная противовоспалительная и регенераторная активность. При этом максимальное отличие применения фотосенсибилизатора пришлось на II фазу раневого процесса (8-10 сутки).

Из анализа комплексного воздействия на течение раневого процесса комбинаций МЦГ, МЦФ, МЦГФ с ультразвуковой терапией и фотодинамическим воздействием следует, что в комбинации сочетанного применения гексэтидина и фотодитазина, клиническое течение раневого процесса протекало эффективнее, чем лечение диоксометилтетрагидропиримидиновой мазью с хлорамфениколом в сочетании с УЗТ (данные различия статистически достоверны). Уже на 3-е сутки в серии МЦГФ + УЗТ произошло исчезновение перифокального отека, а к 5-м – полное очищение раны, начало эпителизации и грануляции. Серия МЦФ достоверно отличалась по всем критериям от контрольной, а начало краевой эпителизации также по сравнению с серией сравнения (рисунок 73).

Площадь раны и ПУП в сериях МЦГ + УЗТ и МЦГФ + УЗТ на всех сроках лечения достоверно отличалась от серии сравнения + УЗТ. А комбинация МЦФ + УЗТ имела достоверные отличия по сравнению с серией сравнения + УЗТ на 3-е, 5-е, и 10-е сутки наблюдения. Так, процент уменьшения площади ран на 5 сутки составил в серии C + УЗТ 15,7 (12,8; 17,1)%, в серии МЦГ + УЗТ – 25,3 (23; 28,1)%, в серии МЦФ + УЗТ – 22,8 (21,8; 25,2)%, в серии МЦГФ + УЗТ 57,6 (54,9; 63,2)%. Площадь раны к 10-м суткам составила в серии C + УЗТ 59 (54,8; 60,3) мм², в серии МЦГ + УЗТ – 29,5 (25,5; 34,3) мм², в серии МЦФ + УЗТ – 13 (11,8; 14,3) мм², а в серии МЦГФ + УЗТ – 4 (4; 5) мм².



Рисунок 73 – динамика клинических признаков течения раневого процесса. Примечание: * – p≤0,05 при сравнении серии C+У3T с остальными сериями; @ – p≤0,05 при сравнении серии МЦГ+У3T с сериями МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T; # – p≤0,05 при сравнении серий МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T.

Из анализа данных (рисунок 74) следует, что в комбинации МЩГФ + УЗТ максимальная скорость заживления раны пришлась на I фазу течения раневого процесса и составила 17,9 %/сут – на 1-3 стуки и 10,2 %/сут – на 3-5 сутки, а в комбинации МЦФ + УЗТ на II фазу течения раневого процесса (8-10 сутки) - 21,7 %/сут, что достоверно отличает их от серии МЦГ + УЗТ и друг от друга.



Рисунок 74 – динамика скорости заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения.

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серии C+У3T с остальными сериями; @ – р≤0,05 при сравнении серии МЦГ+У3T с сериями МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T; # – р≤0,05 при сравнении серий МЦФ+У3T и МЦГФ+У3T.

Микробная обсеменённость серии C + УЗТ достоверно отличалась от МЦГ + УЗТ на 5-е и 15-е сутки, от МЦФ + УЗТ – на 3-и, 8-е и 10-е сутки. Все раны сравниваемых серий были меньше контаминированы, чем в серии сравнения, кроме серии МЦГ + УЗТ на 15-е сутки – обсемененность была выше в 6,6 раз. В серии МЦГФ + УЗТ микробная обсеменённость была достоверно меньше на всех сроках лечения по отношению к сериям C +УЗТ и МЦГ + УЗТ, а к серии МЦФ + УЗТ только до 5-х суток. На 5-е сутки обсемененность в серии МЦГФ + УЗТ была меньше в 452 раза по сравнению с серией C + УЗТ, в 9,3 раза – с серией МЦГ + УЗТ, в 107,1 раз – с серией МЦФ + УЗТ.

Количество фибробластов в серии МЦГФ + УЗТ достоверно отличилось от серии МЦГ + УЗТ с 8-х по 15-е сутки, а фиброцитов на 15-е сутки, что говорит об улучшении процессов репарации в серии с применением фотосенсибилизатора. При сравнительном анализе серий сравнения и МЦГФ в сочетании с УЗТ выявлено, что на протяжении всего срока лечения количество фиброцитов было достоверно больше (в среднем в 1,9 раза) в разработанной комбинации, а макрофагов и гранулоцитов – в серии с использованием официнального препарата.

Анализируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что комплексное воздействие комбинации гексэтидина с фотодитазином, иммобилизованные на метилцеллюлозе, с ультразвуковой и фотодинамической терапией дают более выраженный эффект в лечении гнойных ран по сравнению с их изолированным применением в сочетании с ультразвуковой терапией: раннее исчезновение перифокального отека, высокая скорость заживления раны в I фазу течения раневого процесса, достоверно меньшая микробная обсемененность в I и II фазу течения. В свою очередь, изолированное применение фотодитазина, иммобилизованном на метилцеллюлозе, в комбинации с ультразвуковой терапией показало достоверно лучшие результаты по скорости заживления во II фазу по сравнению с серией МЦГ + УЗТ.

При анализе сравнения между собой результатов эффективности лечения экспериментальных гнойных ран при сочетанном использовании гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, без ультразвуковой терапии и в сочетании с ней и фотодинамической терапией было выявлено, что данные показателей клинического течения, а также скорости заживления достоверно не отличались друг от друга на всем протяжении лечения.

Однако, при определении микробной обсеменённости ран были выявлены достоверные отличия на 8-е и 10-е сутки от начала лечения обсеменённость в серии МЦГФ + УЗТ была в 1,2 раза меньше (p=0,015) на 8-е сутки и в 1,1 раз меньше (p=0,04) – на 10-е сутки, по сравнению с комбинацией МЦГФ без проводимого ультразвукового лечения (рисунок 75). Площадь ран и ПУП имели достоверные отличия только на 10-е сутки (рисунок 76). Так, площадь в серии без проведения

ультразвуковой терапии составила 7 (6,8; 8) мм², а ПУП – 95,2 (94,7; 95,6) %, а в серии МЦГФ + УЗТ – 4 (4; 5) мм² и 97,3 (96,8; 97,3) % соответсвенно.

Количество фиброцитов достоверно больше на всех сроках наблюдения в серии МЦГФ + УЗТ, а количество фибробластов только на 5-ые, 10-ые и 15-е сутки от начала лечения, чем в серии МЦГФ. Так, на 10-е сутки эксперимента, в поле зрения в соединительной ткани, расположенной под новообразованным эпидермисом, преобладают фибробласты – 35%, фиброциты – 54%, на 15-е сутки количество клеток–резидентов в 11,5 раз (р \leq 0,05) превышает количество клеток– нерезидентов на фоне абсолютного преобладания волокнистого компонента.

Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что применение комбинации МЦГФ в сочетании с ультразвуковой терапией способствует уменьшению микробной обсемененности, ускорению процессов эпителизации и регенерации, и как следствие уменьшению площади ран и ускорению течения раневого процесса.



Рисунок 75 – динамика микробной обсеменённости у экспериментальных животных.

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.



Рисунок 76 – динамика ПУП ран у экспериментальных животных в процессе лечения.

Примечание: * – р≤0,05 при сравнении серий МЦГФ и МЦГФ+УЗТ.

Проведенные нами исследования подтвердили эффективность применения гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, в сочетании с ультразвуковой и фотодинамической терапией. Так, полное заживание раны в серии МЦФ произошло на 14 сутки, в серии МЦФ + УЗТ – на 13 сутки, в серии МЦГФ – на 12 сутки, в серии МЦГФ + УЗТ – на 11 сутки от момента начала лечения. Следует отметить, что в I фазу течения раневого процесса лучшие результаты были отмечены при их сочетанном применении (МЦГФ), а во II фазу – изолированное применение фотодитазина, иммобилизованном на метилцеллюлозе. Однако сочетанное применение гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, в комбинации с ультразвуковой терапией (МЦГФ + УЗТ) показало лучшие результаты как в I, так и во II фазу течения раневого процесса, чем в серии без проводимого ультразвукового лечения (различия статистически значимы на 8-е и 10-е сутки).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные в результате экспериментального исследования данные могут послужить основой для дальнейшей разработки и улучшения комбинаций, предназначенных для лечения гнойно-воспалительного процесса. Согласно полученным результатам, разработка новых раневых покрытий на основе антисептика и фотосенсибилизатора является перспективной для ускорения процесса заживления гнойной раны, уменьшения ее микробной обсемененности.

Сочетанное применение гексэтидина и фотодитазина, иммобилизованных на метилцеллюлозе, а также их сочетание с ультразвуковой терапией можно рассматривать в качестве предмета изучения для дальнейших исследований. Главной тенденцией последующих разработок следует считать уменьшение микробной обсемененности, улучшение процессов эпителизации и регенерации, и как следствие – сокращение сроков лечения.

выводы

1. При определении зон задержки роста микроорганизмов установлено, что гексэтидин + полиэтиленоксид, гексэтидин + метилцеллюлоза и гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза активны в отношении следующих штаммов: St. aureus ATCC 6538-P (15 мм, 18,5 мм и 30,5 соответственно), Bac. cereus ATCC 10702 (19 мм, 16,5 мм и 22,5 мм соответственно), Bac. Subtilis ATCC 6633 (20 мм, 18,5мм и 23,5 мм соответственно), E. coli ATCC 25922 (20,5 мм, 15,5 мм и 20,5 мм соответственно), Proteus vulgaris (18,5 мм, 20,5 мм и 24 мм соответственно), Candida albicans ATCC 885-653 (21 мм, 15,5 мм и 15,5 мм соответственно). Применение гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза по сравнению с официнальным препаратом при парном сравнении показало достоверно лучшие результаты в отношении St. Aureus ATCC 6538-P в 1,4 раза (p=0,015), Bac. subtilis ATCC 6633 в 1,1 раза (p=0,004) и Candida albicans ATCC 885-653 в 1,6 раза (p=0,002).

2. Применение гексэтидина на метилцеллюлозе достоверно сокращало продолжительность изучаемых показателей клинического течения раневого процесса: исчезновение отека наступило на 1 сутки раньше, появление грануляций и начало эпителизации на 3 и 2 суток раньше по сравнению с гексэтидином на полиэтиленоксиде и серией сравнения соответственно. К 15-м суткам процент уменьшения площади в серии гексэтидин + метилцеллюлоза был в 1,2 раза выше, чем в серии гексэтидин + полиэтиленоксид и серии сравнения.

3. Комплексное применение гексэтидина и фотодитазина, на метилцеллюлозе, достоверно превосходило серию гексэтидин на метилцеллюлозе по изучаемым показателям клинического метода исследования в среднем в 1,4-2 раза, процент уменьшения площади в серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза был больше в 1,4 раза на 10-е сутки (p=0,008) по сравнению с серией гексэтидин + метилцеллюлоза, а микробная обсеменённость в 116,7 раза ниже (p=0,02).

4. Комплексное применение комбинации гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза и ультразвуковой терапии достоверно сокращало I и II фазу раневого процесса по сравнению с серией сравнения + ультразвуковая терапия и

гексэтидин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия в 1,8-2,4 раза и в 1,4-2 раза соответственно. Процент уменьшения площади ран серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия на 10-е сутки составил 97,3%, что в 1,2 раза (р=0,0001) и в 1,6 раз (р≤0,0001) больше, чем в серии гексэтидин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и серии сравнения + ультразвуковая терапия и серии сравнения + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия на 10-е сутки была более чем в 100 раз меньше, чем в серии гексэтидин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия. Между сериями гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия. Между сериями гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и серии гексэтидин на 10-е сутки была более чем в 100 раз меньше, чем в серии гексэтидин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия на 10-е сутки была более чем в 100 раз меньше, чем в серии гексэтидин - метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и фотодитазин + фотодитазин + ультразвуковая терапия. Между сериями гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия и фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия достоверно значимые отличия наблюдались по показателю скорость заживления – при комплексном применении максимальная скорость пришлась на 1 сутки (17,9 %/сут), а в изолированном на 8-10 сутки (21,7 %/сут).

5. комбинации +При применении гексэтилин +фотодитазин метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия достоверные отличия при сравнении с серией гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза выявлены лишь на 10-е сутки при изучении планиметрических показателей, так процент уменьшения площади в серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия составил 97,3%, а в серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза – 95,2%, р=0,00003. Микробная обсеменённость в серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия была на 8-е и 10-е сутки в 1,2 раза и в 1.1 раз соответственно ниже, чем серии гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза (p=0,015 и p=0,04 соответственно).

6. При гистологическом исследовании было выявлено достоверное (р≤0,05) клеток фибробластического дифферона увеличение (являющихся скорости раневого морфологическим субстратом заживления дефекта), прямопропорциональной находящихся В зависимости OT длительности эксперимента, с наибольшей степенью выраженности в экспериментальных сериях с применением ультразвуковой терапии (начиная с 8-х суток эксперимента, в серии

гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза количество фибробластов и фиброцитов было в 1,2 раза больше, чем в серии гексэтидин + метилцеллюлоза. Добавление ультразвуковой терапии способствовало увеличению количества клеток фибробластического дифферона в 1,4 раза с 5-х суток эксперимента (к окончанию эксперимента – в 1,3 раза), с наибольшей степенью выраженности в серии гексэтидин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия).

7. По данным морфологического исследования наиболее оптимальной является комбинация гексэтидин + фотодитазин + метилцеллюлоза + ультразвуковая терапия в лечении гнойной раны. Морфологическими критериями явилось следующее: эпителизация раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента, в поле зрения в соединительной ткани, расположенной под новообразованным эпидермисом, преобладают клеточные элементы фибробластического дифферона (фибробласты – 35%, фиброциты – 54%), на 15 сутки количество клеток– резидентов в 11,5 раз ($p \le 0.05$) превышает количество клеток–нерезидентов на фоне абсолютного преобладания волокнистого компонента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение комбинации МЦГФ в I фазу раневого процесса следует осуществлять следующим образом: на рану накладывается комбинация МЦГФ и асептическая повязка, через 30 минут после нанесения комбинации повязка удаляется и проводится сеанс фотодинамической терапии в течении 5 минут, рекомендуемая длина волны светового излучения 662 нм. Затем на рану накладывается асептическая повязка. Перевязки и фототерапевтическое лечение проводится ежедневно, 1 раз в сутки.

2. Во II фазу течения раневого процесса к комбинации МЦГФ рекомендовано добавить ультразвуковую терапию следующим образом: на рану накладывается комбинация МЦГФ и проводится сеанс ультразвуковой терапии в течении 5 минут. При лечении использовать частоту 2,64±0,03 МГц, интенсивность звуковых колебаний – 1,0 Вт/см², УЗ-колебания вести в непрерывном режиме. После сеанса ультразвуковой терапии провести повторное наложение комбинации и асептической повязки, а через 30 минут провести сеанс фотодинамической терапии. Перевязки и проведение ультразвуковой и фотодинамической терапии осуществлять 1 раз в сутки, ежедневно.

3. Рекомендовать для дальнейшего клинического изучения комбинацию фотодитазина с в комбинации с антисептиками, иммобилизованными на гидрофильных основах с целью профилактики и лечения гнойно-воспалительного процесса мягких тканей.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Азимшоев, А. М. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран фотосенсибилизатором хлорного типа : диссертация ... канд. мед. наук : 14.00.27 / А. М. Азимшоев. – Москва, 2009. – 103 с.
- Алексеева, Н. Т. Исследование воздействия различных методов лечения гнойных ран на формирование рубца / Н. Т. Алексеева, Д. Б. Никитюк, А. А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 418–424.
- Аралова, М. В. Лечение трофических язв нижних конечностей гидроактивными раневыми покрытиями / М. В. Аралова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 25–28.
- Бордаков, В. Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран / В. Н. Бордаков ; Белорусский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии. – Минск : БГМУ, 2014. – 30 с.
- 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.
- 6. Возможности использования ультразвуковой кавитации при обработке ран в комбустиологии / С. Х. Кичемасов, Ю. Р. Скворцов, И. В. Чмырёв, А. А. Степаненко // Скорая медицинская помощь. – 2006. – Т. 7, № 3 : Материалы международной конференции, посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе «Актуальные проблемы термической травмы» (Санкт-Петербург). – С. 149–150.
- Возможности озонотерапии в коррекции молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса на фоне сахарного диабета (обзор литературы) / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, А. И. Дробушевская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 101–105.
- 8. Волгин, В. Н. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи / В. Н. Волгин, Е. Ф. Странадко, О. В.

Тришкина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 5. – С. 4–10.

- Волгин, В. Н. Изучение фармакокинетики «Фотодитазина» при базальноклеточном раке кожи / В. Н. Волгин, Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, вып. 1. – С. 33–37.
- 10. Гайворонская, Т. В. Оптимизация лечения больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области : диссертация ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Т. В. Гайворонская. – Краснодар, 2008. – 328 с.
- Гейниц, А. В. Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее / А. В. Гейниц, Г. И. Цыганова // Лазерная медицина. – 2014. – № 18 (4): Материалы научно-практической конференции, Москва, 4–5 декабря 2014 г. – С. 11–12.
- 12. Голямина, И. П. Ультразвук / И. П. Голямина Москва : Советская энциклопедия, 1979. 400 с.
- 13.Горохов, В. В. Влияние фотодинамической терапии на течение раневого процесса : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.17 / В. В. Горохов. Ярославль, 2016. 155 с.
- 14. Григорьян, А. Ю. Местное лечение гнойных ран препаратами на основе энтеросгеля: экспериментальное исследование : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.17 / А. Ю. Григорьян. – Курск, 2012. – 131 с.
- Губин, М. А. Из истории развития учения о гнойной ране / М. А. Губин,
 Р. Н. Киков, Е. Н. Корчагина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2011. № 16-1 (111). С. 122–124.
- 16. Гюлов, Х. Я. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины / Х. Я. Гюлов, Н. А. Шаназаров // Вестник МЦ УД ППК. 2017. № 3 (68). С. 10–12.
- 17. Дербенев, В. А. Лазерная фотохимическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда / В. А. Дербенев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2010. № 12. С. 17–22.
- 18. Доброквашин, С. В. Новые технологии в лечении гнойных ран и полостей /

С. В. Доброквашин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 822–823.

- 19. Дуванский В. А., Влияние фотодинамической терапии на репаративные процессы гнойных ран / В. А. Дуванский, В. И. Елисеенко, Е. Ф. Шин // Материалы 3-го международного конгресса «Раны и раневые инфекции». – Москва, 2016. – С. 99–100.
- Дуванский, В. А. Фотодинамическая терапия и NO-терапия в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза / В. А. Дуванский // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, № 1 (2). С. 5.
- 21. Дуванский, В. А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв / В. А. Дуванский, В. И. Елисеенко // Лазерная медицина. 2006. Т. 10, № 2. С. 10–14.
- 22. Дуванский, В. А. Влияние фотодинамической терапии на репаративные процессы венозных язв / В. А. Дуванский, В. И. Елисеенко, Е. Ф. Шин // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 45–46.
- 23. Емельянов, А. Ю. Возможности комбинированного применения озона и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран (экспериментальноклиническое исследование) : диссертации ... канд. мед. наук : 14.00.27 / А. Ю. Емельянов. – Москва, 2006. – 152 с.
- 24. Железникова, Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г. Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. 2009. № 1. С. 10–17.
- 25. Зайнутдинов, А. М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях / А. М. Зайнутдинов // Казанский медицинский журнал. Т. 90, № 3. 2009. С. 42–51.
- 26. Засорин, А. А. Применение озонотерапии и повязок urgo в лечении вялогранулирующих ран / А. А. Засорин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 59–62.
- 27. Зинатуллин, Р. М. Совершенствование лечения больных с термическими ожогами : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Р. М. Зинатуллин. – Уфа, 2011. – 25 с.

- 28. Иванков, М. П. Новые раневые покрытия с наноструктурным серебром «Асептика» в лечении гнойных ран / М. П. Иванков, И. Н. Шандуренко, Ю. К. Мельникова [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 4 (38). – С. 29–34.
- 29. Иммунологические аспекты патогенеза вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, А. Т. Яковлев, Е. Н. Ярыгина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 2 (62). С. 3–7.
- 30. Исследование чувствительности микрофлоры ожоговых ран к антисептикам / Д. О. Вагнер, Л. П. Пивоварова, Л. Н. Попенко [и др.] // Скорая медицинская помощь : сборник тезисов Всерос. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 27.
- 31. 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. № 18 (4). С. 179–183.
- 32. Кисляков, В. А. Результаты применения ультразвуковой кавитации в лечении рецидивов язв и гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / В. А. Кисляков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 2 – С. 25–33.
- 33. 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.
- 34. Комбинированная антибактериальная регионарная внутриартериальная и вакуумная терапия гнойных поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В. В. Иващенко, Е. Р. Балацкий, Ю.И. Журавлева [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 48–52.
- 35. Коротких, Н. Г. Опыт комплексного лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи / Н. Г. Коротких, Т. В. Недосейкина, А. А.

Глухов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 830–834.

- 36. Крайневысокочастотная и лазерная терапия в лечении больных с гнойными ранами мягких тканей / В. А. Дербенев, А. Ф. Набиев, А.В. Стешин [и др.] // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 8–11.
- 37. Краснолуцкая, В.Н. Современные подходы к лечению гнойных ран / В. Н. Краснолуцкая, Д. В. Сесорова // Медицина. 2017. Т. 2, № 5. С. 10–12
- 38. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран фотосенсибилизатором хлорного типа / П. И. Толстых, В. А. Дербенёв, И. Ю. Кулешов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 17–22.
- 39. Лапченко, А. С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в отоларингологии / А. С. Лапченко // Журнал отоларингологии. – 2015. – № 6. – С. 4–9.
- 40. Лечение гнойно-септических состояний в хирургии с использованием аппарата ультразвуковой кавитации АУХЗ-100-«ФОТЕК» : учебное пособие для врачей / Д. Н. Панченков, Ю. В. Иванов, А. А. Нечунаев [и др.]. – Москва : МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 2015. – 24 с.
- 41. Лечение гнойных ран иммобилизированными формами антисептиков /
 Б. С. Суковатых, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] // Врач. 2016. № 3.
 С. 16–20.
- 42. Логунова, E. B. Клинико-лабораторное обоснование применения фотосенсибилизаторов второго антимикробной поколения ДЛЯ фотодинамической терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей / Е. В. Логунова // Российская оториноларингология. – 2014. – № 1. – С. 144–148.
- 43. Межирова, Н. М. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. 2011. № 1 (2). С. 32–33.
- 44. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного

анкетирования хирургов России / В. В. Привольнев, Ю. С. Пасхалова, А. В. Родин, В. А. Митиш // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 19–24.

- 45. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко,
 А. А. Чернышев, Н. В. Зотова // Цитокины и воспаление. 2008. № 1. –
 С. 15–23.
- 46. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии / О. Е. Шишкина, Л. Ю. Бутакова, Ю. О. Иванченко, С. С. Антонов // Лазерная медицина. 2013. Т. 17, № 1. С. 35–37.
- 47. Миронов, В. И. Раневой процесс: современные аспекты патогенеза /
 В. И. Миронов, И. И. Гилёва // Сибирский медицинский журнал. 2009. –
 Т. 89, № 6. С. 20–25.
- 48. Митрофанов, В. Н. Опыт применения ультразвуковой кавитации при лечении пациентов с хроническим полостным остеомиелитом / В. Н. Митрофанов, О. П. Живцов // Медицинский альманах. 2013. № 3 (27). С. 25-31.
- 49. Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 3. С. 21–28.
- 50. Монаков, В. А. Принципиальная схема использования дренажно- вакуумной системы в лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В. А. Монаков, А. Л. Савельев // Известия Самарского научного центра РАН: социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2014. Т. 16, № 4 (5). С. 1406–1411.
- 51. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при лечении экспериментальной инфицированной раны гелем на основе густого экстракта травы прозанника крапчатого / В. Н. Бубенчикова, А. Ю. Малютина, М. А. Затолокина [и др.] Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. URL: https://science-

education.ru/ru/article/view?id=9345.

- 52. Морфологические особенности заживления раневой поверхности при использовании новых препаратов на основе карбоксиметилцеллюлозы / А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева, М. А. Затолокина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 272.
- 53. Оболенский, В. Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения /
 В. Н. Оболенский // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21, № 5. –
 С. 282–289.
- 54. 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.
- 55. Оценка антимикробного эффекта по результатам моделирования фотодинамической реакции in vitro / Г. М. Исмаилов, Е. К. Словоходов, В. И. Ярема [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 36–40.
- 56. Оценка экспериментальной и клинической эффективности иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б. С. Суковатых, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2016. Т. 175, № 1. С. 42–47.
- 57. Оценка эффективности применения 10 % антисептического препарата повидон-йод в лечении гнойных ран мягких тканей в эксперименте / Б. С. Ниязов, О. Р. Динлосан, С. Б. Ниязова [и др.] // Научный форум: медицина, биология и химия : сборник статей по материалам I международной заочной науч.-практ. конф. – Москва, 2016. – С. 106–109.
- Оценка эффективности применения КВЧ и сочетанного КВЧ-лазерного воздействия в комплексном лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / И. Л. Вагина, Н. М. Хелминская, И. С. Истомина [и др.] // Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 23–26.
- 59. Павлов, Ю. И. Влияние ультразвуковых колебаний низкой и средней частоты на течение гнойного раневого процесса / Ю. И. Павлов // Хирургия.

- 1989. - № 6. - C. 62–66.

- 60. Патент № 2164427 Российская Федерация, МПК А61N 5/067 (2006.01). Способ лечения гнойных заболеваний мягких тканей : № 99113816/14 : заявл. 06.07.1999 : опубл. 27.03.2001 / Странадко Е. Ф., Дуванский В. А., Толстых М. П. [и др.]. – 5 с.
- 61. Патент № 79701 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2006.01).
 Устройство для моделирования раневой поверхности заданных размеров у лабораторных животных : № 2008125641/22 : заявл.: 24.06.2008 : опубл. 10.01.2009 / Хруслов М. В., Калуцкий П. В., Иванов А. В. [и др.]. 7 с.
- 62. 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.]. 7 с.
- 63. Пеплоу, М. Умная повязка / М. Пеплоу // В мире науки. 2015. № 5 (6). –
 С. 109–111.
- 64. Повышение фотодинамической эффективности «Фотосенса» при совместном введении с ПВП / Г. А. Меерович, С. Ш. Каршиева, И. Г. Меерович [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2013. № 3. С. 45–51.
- 65. Поликомпонентные препараты в местном лечении ран / С. А. Беликова, Б. С. Суковатых, А. И. Бежин [и др.] // Врач. 2016. № 3. С. 16–20.
- 66. Привольнев, В. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В. В. Привольнев, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 214–222.
- 67. Применение иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола в лечении гнойных ран / А. С. Горохова, А. Ю Григорьян, А. И. Бежин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 3. С. 43–51.
- 68. Применение мирамистина и метронидазола в лечении экспериментальных гнойных ран / С. И. Тиганов, А. Ю. Григорьян, Ю. Ю. Блинков [и др.] //

Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 1. – С. 43–48.

- 69. Применение многокомпонентной пленки в лечении ран в эксперименте / А. Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкушева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 60–68.
- 70. Применение сульфатиазола серебра в комплексном лечении гнойных ран /
 С. Е. Каторкин, С. А. Быстров, А. И. Безбородов [и др.] // Российский медицинский журнал. 2017. Т. 25, № 28. С. 2039–2042.
- 71. Применение фототерапии в комплексном лечении экспериментальных гнойных ран / А. С. Гинюк, Г. П. Рычагов, Т. А. Летковская [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 8–15.
- 72. Просычева, О. О. Применение минимизированной гипербарической оксигенации и антимикробного перевязочного материала в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области : автореферат дис. ... канд. мед наук : 14.01.14 / О. О. Просычева. Москва, 2013. 26 с.
- 73. Противоопухолевый иммунный ответ и фотодинамическая терапия / Е. В. Абакушина, Ю. С. Романко, М. А. Каплан, А. Д. Каприн // Радиация и риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2014. – Т. 23, № 4. – С. 92–98.
- 74. Радаев, А. А. Исторические аспекты развития фотодинамической терапии / А. А. Радаев // Сборник лекций по фотодинамической терапии. Москва, 2014. С. 1–3.
- 75. Результаты клинических испытаний эффективности фотодинамической терапии гнойных ран с препаратом Фотосенс / Е. К. Словоходов, В. И. Полсачев, Г. М. Исмаилов [и др.] // Материалы заключительной VII совместной научно-практической конференции, посвященной 58-й годовщине образования городской клинической больницы № 54. Москва, 2015. С. 179–183.
- 76. Результаты лечения инфекции в области хирургического вмешательства методом фотодинамической терапии / Г. М. Исмаилов, Е. К. Словоходов, В. И. Ярема [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 28–

36.

- 77. Результаты применения нового метода комбинированной антимикробной фотодинамической терапии в хирургии гнойных ран / Н. Д. Маслакова, Э. В. Могилевец, А. Л. Савосик [и др.] // Военная медицина. 2016. № 3 (40). С. 60–63.
- 78. Решение проблемы тяжелых кожных заболеваний с помощью фотодинамической терапии / В. А. Евтушенко, Е. В. Льготина, В. В. Ашмаров [и др.] // Инновации РАН – 2009 : материалы ежегодной научно-практической конференции (Томск, 18–20 ноября 2009 г.). – Томск, 2009. – С. 526–529.
- 79. Садкеев, А. М. Использование инновационных повязок Асептисорб-ДТ и Асептисорб-ДК в лечении гнойных ран / А. М. Садкеев // Врач. – 2017. – № 3. – С. 59–63.
- 80. Синтез и применение наноструктурированного графита / Г. П. Хандорин, Г. И. Дубов, В. И. Мазин [и др.] // Известия Томского политехнического университета. – 2010. – Т. 316, № 3. – С. 5–11.
- 81. Современные методы лечения раневых процессов / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова, М. Н. Климентов [и др.] // Проблемы современной науки и образования. 2015. № 5 (35). С. 110–113.
- 82. Современные принципы лечения гнойных ран: учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия» / С. Я. Ивануса, П. Н. Зубарев, Б. В. Рисман, О. А. Литвинов. Санкт-Петербург : Онли-Пресс, 2017. С. 54–63.
- 83. 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. – № 6 (1). – С. 4–32.
- 84. Странадко, Е. Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России / Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. 2012. – Т 16, № 2. – С. 4–14.
- 85. Странадко, Е. Ф. Опыт фотодинамической терапии с

фотосенсибилизаторами хлоринового ряда / Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 75–81.

- 86. Страховская, М. Г. Перспективный фотосенсибилизатор для антимикробной фотодинамической терапии / М. Г. Страховская // Клиническая практика. – 2013. – Т. 1, № 13. – С. 25–30.
- 87. Теоретические и практические аспекты лазерной фотохимии для лечения гнойных ран / П. И. Толстых, В. А. Дербенев, А. М. Азимшоев, В. И. Елисеенко // Российский биотерапевтический журнал. 2008. № 4. С. 20–24.
- 88. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Пролегомены / под ред. П. И. Толстых, О. Э. Луцевич. – Москва : Альтаир, 2012. – 249 с.
- 89. Тобоев, Г. В. Клинико-морфологические характеристики регенераторной активности мягких тканей в лечении больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Г. В. Тобоев. – Воронеж, 2010. – 47 с.
- 90. Толстых, П. И. Перспективные способы лазерной фотохимии для лечения некоторых онкологических и хирургических заболеваний / П. И. Толстых // Медицинский вестник. – 2008. – № 16. – С. 15.
- 91. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б. С. Брискин, М. В. Полянский, А. В. Прошин [и др.] // Инфекции в хирургии. 2007. № 5 (3). С. 33–40.
- 92. Ушкалова, Е. А. Далбаванцин новая возможность в лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных резистентным Staphylococcus aureus / Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова // Фарматека. – 2014. – № 18 (291). – С. 32–36.
- 93. Фарзалиев, Л. А. Сочетанное использование квантовой и ультразвуковой терапии в лечении и профилактике гнойно-воспалительных осложнений ран передней брюшной стенки / Л. А. Фарзалиев, З. Э. Джафарли // Вестник хирургии Казахстана. 2016. № 1. С. 29–32.
- 94. Филоненко, Е. В. История развития флуоресцентной диагностики и

фотодинамической терапии и их возможности в онкологии / Е. В. Филоненко // Российский химический журнал. – 2013. – Т. LVI, № 2. – С. 1–12.

- 95. Фотоактивируемая дезинфекция в комплексном лечении стоматологической патологии / Д. Е. Суетенков, О. А. Изгарёва, Т. Л. Харитонова, Е. А. Гриценко // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2013. Т. 13, № 1. С. 76–79.
- 96. Фотодинамическая терапия способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей / Е. В. Санарова, А. В. Ланцова, М. В. Дмитриева [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 109–118.
- 97. Фотодинамическая терапия в комплексной подготовке гнойных ран к пластическим операциям / А. А. Раджабов, В. А. Дербенев, Г. И. Исмаилов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 94.
- 98. Фотохимическая терапия трофических язв венозного генеза / О. Б. Тамразова, А. В. Молочков, Г. Э. Баграмова, О. Н. Померанцев // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 62–67.
- 99. Фотохимическая терапия экспериментальных ожоговых ран / Ф. Е. Шин, П. И. Толстых, Е. Ф. Странадко [и др.] // Лазерная медицина. 2009. Т. 13, № 3. С. 55–65.
- 100. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации / Б. Р. Гельфанд, В. А. Кубышкин, Р. С. Козлов [и др.]. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва : Изд-во МАИ. – 2015. – 109 с.
- 101. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии / О. А. Беляева, А. Г. Лунёва, В. В. Крыжевский [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 374–383
- 102. Чан, Т. Х. И. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей / Т. Х. И. Чан, Г. В. Раменская, Н. А. Оборотова // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т. 8, № 4. С. 99–104.
- 103. Черешнев, В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы

системного воспаления / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1 (2). – С. 9–20.

- 104. Черешнев, В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления /
 В. А. Черешнев, М. В. Черешнева // Медицинская иммунология. 2011. –
 Т. 13, № 6. С. 557–568.
- 105. Чувствительность к антисептикам информативная характеристика микробных культур / И. Р. Ахмадзянова, Э. Х. Алиева, Ю. Н. Маслов [и др.]
 // Новая наука: стратегии и векторы развития. 2017. Т. 2, № 2. С. 24–26.
- 106. Шаблоская, Т. А. Низкочастотная ультразвуковая кавитация в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей в амбулаторной практик : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Т. А. Шабловская. – Москва, 2015. – 14 с.
- 107. Шин, Е. Ф. Влияние фотодинамической терапии на репаративные процессы экспериментальных огнестрельных ран / Е. Ф. Шин, В. И. Елисеенко, В. А. Дуванский // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 56–57.
- 108. Шин, Е. Ф. Фотодинамическая терапия экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей / Е. Ф. Шин, В. А. Дуванский, В. И. Елисеенко // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 33–38.
- 109. Экспериментальное изучение специфической активности раневых покрытий с наноструктурным покрытием серебра / А. А. Адамян, С. В. Добыш, И. А. Чекмарева [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2009. – № 3. – С. 77–88.
- 110. Экспериментальное обоснование эффективности раневой абсорбирующей повязки на основе наноструктурированного графита / Н. В. Рязанцева, Г. П. Хандорин, О. Л. Хасанов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т. 8, № 4. С. 60–63.
- 111. Эффективность иммобилизированной формы бензалкония хлорида в лечении гнойных ран / А. С. Горохова, А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин [и др.]
 // Новости хирургии. 2016. Т. 24, № 6. С. 539–545.
- 112. Эффективность иммобилизированных форм хлоргексидина в лечении

гнойных ран / Б. С. Суковатых, А. Ю. Григорян, А. И. Бежин [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 138–144.

- 113. Эффективность ультразвуковой кавитации при лечении гнойнонекротических осложнений синдрома диабетической стопы / П. А. Муньос Сэпэда, Л. А. Блатун, Ю. С. Пасхалова [и др.] // Сборник научных трудов 4го Международного научно-практического конгресса «Раны и раневые инфекции». – Москва, 2018. – С. 123–124.
- 114. 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.
- 115. Adhikari, N. K. J. qSOFA Score for patients with sepsis in low-and middleincome countries / N. K. J. Adhikari, G. D. Rubenfeld // JAMA. – 2018. – Vol. 319, Iss. 21. – P. 2175–2177.
- 116. 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, Iss. 3. – P. 354.
- 117. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations / C. Fleischmann, A. Scherag, N. K. Adhikari [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2016. Vol. 193, Iss. 3. P. 259–272.
- 118. Brandis, A. S. Bacteriochlorophyll sensitizers in photodynamic therapy / A. S. Brandis, Y. Salomon, A. Scherz // Chlorophylls and bacteriochlorophylls / ed. B. Grimm [et al.]. Springer, 2006. P. 485–494. (Advances in Photosynthesis and Respiration (AIPH) : vol. 25).
- 119. Comparison of harmonic scalpel and high-frequency electrocautery in radial artery harvesting / B. Erkut, Y. Unlu, S. Karapolat [et al.] // The Journal of cardiovascular surgery. – 2008. – Vol. 49, Iss. 3. – P. 371–379.
- 120. Conner-Kerr, T. Current perspectives on therapeutic ultrasound in the

management of chronic wounds: a review of evidence / T. Conner-Kerr, M. E. Oesterle // Chronic Wound Care Management and Research. – 2017. – Vol. 4. – P. 89–98.

- 121. Dalbavancin for outpatient parenteral antimicrobial therapy of skin and soft tissue infections in a returning traveler: Proposal for novel treatment indications / J. Mischlinger, H. Lagler, H. Harrison [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. 2017. Vol. 129, Iss. 17-18. P. 642–645.
- 122. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa / C. J. Sanchez Jr, K. S. Akers, D. R. Romano [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, Iss. 8. – P. 4353–4361.
- 123. Dougherty, T. J. An update on photodynamic therapy applications / T. J. Dougherty // Journal Clinical Laser Medical Surgery. – 2012. – Vol. 20, No. 1. – P. 3–7.
- 124. Harless, W. W. Revisiting perioperative chemotherapy: the critical importance of targeting residual cancer prior to wound healing / W. W. Harless // BMC Cancer. 2009. Vol. 22, Iss. 9. Art. 118. URL: https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-118.
- 125. Healy, B. ABC of wound healing: Infections / B. Healy, A. Freedman // BMJ. –
 2006. Vol. 332. P. 838–841.
- 126. High-intensity focused ultrasound for localized thyroid-tissue ablation: preliminary experimental animal study / O. Esnault, B. Franc, J. P. Monteil, J. Y. Chapelon // Thyroid. – 2004. – Vol. 14, Iss. 12. – P. 1072–1076.
- 127. Histological evaluation of wound healing process after photodynamic therapy of rat oral mucosal ulcer / P. Deyhimi, H. Khademi, R. Birang [et al.] // Journal of dentistry (Shīrāz, Iran). – 2016. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 43–48.
- 128. In situ treatment with novel microbiocide 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.

- 129. Kessel, D. Apoptosis and associated phenomena as a determinant of the efficacy of photodynamic therapy / D. Kessel // Photochemical & photobiological sciences.
 2015. Vol. 14, Iss. 8. P. 1397–1402.
- 130. Lemaire, S. Cellular Pharmacokinetics of the Novel Biaryloxazolidinone Radezolid in Phagocytic Cells: Studies with Macrophages and Polymorphonuclear Neutrophils / S. Lemaire, P.M. Tulkens, F. V. Bambeke // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, Iss. 6. – P. 2540–2548.
- 131. Mechanisms of Inactivation by high-voltage atmospheric cold plasma differ for Escherichia coli and Staphylococcus aureus / L. Han, S. Patil, D. Boehm [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2015. – Vol. 82, Iss. 2. – P. 450–458.
- 132. Modulation of the Local Neutrophil Response by a Novel Hyaluronic Acid-Binding Peptide Reduces Bacterial Burden during Staphylococcal Wound Infection / J. C. Lee, J. L. Greenwich, G. G. Zhanel [et al.] // Infection and immunity. – 2010. – Vol. 78, Iss. 10. – P. 4176–4186.
- 133. Morphology analysis of Escherichia coli treated with nonthermal plasma / J. Guo,
 Z. Li, K. Huang [et al.] // Journal of applied microbiology. 2017. Vol. 122, Iss.
 1. P. 87–96.
- 134. Multimodal bacteriochlorophyll theranostic agent / T. V. B. Liu, J. Chen, L. Burgess [et al.] // Theranostics. 2011. Vol. 1. P. 354–362.
- 135. 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.
- 136. Plasma discharge and time-dependence of its effect to bacteria / I. Justan,
 L. Cernohorska, Z. Dvorak [et al.] // Folia Microbiol. 2014. Vol. 59, Iss. 4. –
 P. 315–320.
- 137. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications / S.
 K. Nethi, S. Das, C. R. Patra C.R., S. Mukherjee // Biomaterials science. 2019. Vol. 7, Iss. 7. P. 2652–2674.
- 138. Resistance pattern of clinical isolates involved in surgical site infections / A. Arsalan, S. B. Naqvi, A. Sabah [et al.] // Pakistan journal of pharmaceutical

sciences. - 2014. - Vol. 27, Iss. 1. - P. 97-102.

- 139. 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.
- 140. The acute effects of preoperative ozone theraphy on surgical wound healing /
 H. Sahin, T. Simsek, H. Turkon [et al.] // Acta cirúrgica brasileira. 2016. –
 Vol. 31, Iss. 7. P. 472–478.
- 141. Ultrasound features of purulent skin and soft tissue infection without abscess /
 C. E. Nelson, A. E. Chen, R. D. Bellah [et al.] // Emergency radiology. 2018. –
 Vol. 25, Iss. 5. P. 505–511.
- 142. Vacuum-assisted closure therapy for the treatment of skin and soft-tissue infections. Are wound specimens of use in planning secondary wound closure? / M. Diefenbeck, U. Mennenga, P. Gückel [et al.] // Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie. 2011. Vol. 149, Iss. 3. P. 324–329.
- 143. Velnar, T. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms / T. Velnar, T. Bailey, V. Smrkolj // The Journal of international medical research. – 2009. – Vol. 37, Iss. 5. – P. 1528–1542.
- 144. Wang, R. Comparisons of negative pressure wound therapy and ultrasonic debridement for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis / R. Wang, Y. Feng, B. Di // International journal of clinical and experimental medicine. 2015. Vol. 8, Iss. 8. P. 12548–12556.
- 145. Wilson, M. Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation
 / M. Wilson, J. Dobson, W. Harvey // Current microbiology. 2012. Vol. 25, Iss. 2. – P. 77–81.