

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

На правах рукописи

Мосолова Анастасия Викторовна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ
ФОРМЫ КАТИОННОГО АНТИСЕПТИКА И НОВОГО ШОВНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА В УСЛОВИЯХ
РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Суковатых Борис Семенович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор Затолокина Мария Алексеевна

Курск – 2022

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БМП – бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИФ – иммобилизованная форма

ИФ γ – цитокины

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ПГА – рассасывающаяся нить на основе полигликолевой кислоты

РП – распространенный перитонит

РГП – распространенный гнойный перитонит

ФНО α – фактор некроза опухоли

Na-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

NaCl – физиологический раствор 0,9%

p – достоверность отличий между признаками

SIRS-синдром – синдром системного воспалительного ответа

VAC-система – вакуумная система лечения ран

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПЕРИТОНИТ И НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КИШЕЧНОГО ШВА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Роль перитонеального экссудата в развитии полиорганной недостаточности у больных с распространенным перитонитом	14
1.2. Способы санации брюшной полости в условиях распространенного перитонита	20
1.3. Профилактики несостоятельности швов в области хирургического вмешательства в условиях распространенного перитонита	26
1.4. Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний и его применение в хирургии	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Характеристика исследуемого материала. Дизайн исследования	40
2.1.1. Распределение материала по группам исследования и последовательность выполнения экспериментов.....	41
2.2. Методы исследования.....	43
2.2.1. Изучение влияния способа санации на течение распространенного перитонита	43
2.2.2. Изучение антисептического влияния шовного материала на рост микроорганизмов.....	48
2.2.3. Влияние антисептического шовного материала в комплексе с иммобилизированной формой на профилактику несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита	50
2.3. Методы статистической обработки.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
3.1. Этап 1. Результаты изучения влияния способа санации на течение распространенного перитонита	54

3.1.1. Результаты бактериологического исследования.....	54
3.1.2. Оценка лабораторных показателей.	56
3.1.3. Оценка уровня летальности на первом этапе.....	59
3.1.4. Результаты гистологического исследования органов брюшной полости при санации раствором в сравнении с иммобилизированной формой.....	60
3.2. Этап 2. Исследование антисептических свойств хирургического шовного материала.....	74
3.2.1. Результаты исходной и остаточной антибактериальной активности шовного материала с антисептическим покрытием.....	74
3.3. Этап 3. Анализ результатов влияния антисептического шовного материала в комплексе с гелевой формой на профилактику несостоятельности кишечных швов.	79
3.3.1. Результаты бактериологического исследование.....	79
3.3.2. Результаты лабораторных показателей.....	80
3.3.3. Оценка уровня летальности на третьем этапе.....	84
3.3.4. Результаты гистологического исследования при применении шовного материала с антисептическим покрытием в комплексе с иммобилизированной формой.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Важной проблемой в хирургии неотложных состояний остается диагностика, лечение и профилактика различных осложнений заболеваний органов брюшной полости. Ранний послеоперационный период при полостных хирургических операциях часто сопровождается возникновением осложнений, частота которых варьируется от 17,5% до 22%. При присоединении инфекционного агента этот показатель увеличивается до 29% [99]. Выполнение некоторых видов операций, этапы которых могут привести к нарушению целостности полых органов, а также к несостоятельности швов с выходом содержимого в свободную брюшную полость, и, как следствие, развитие различных форм перитонита [5]. Его возникновение может быть обусловлено попаданием любых типов микроорганизмов, однако для каждого из них существует количественная характеристика и условия, при которых возникает данное патологическое состояние. Анализ современной литературы показал, что при распространенном гнойном перитоните (РГП) летальность составляет в среднем 38,6% – 45% [57]. Параллельное развитие осложнений в виде сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности увеличивает летальность до уровня 70% и более. Результаты данных статистических исследований подтверждают, что эффективного комплексного подхода при лечении данного заболевания не существует [113].

Важнейшее место в лечебной программе распространенного перитонита (РП) принадлежит санации брюшной полости. Наиболее широко используются при перитоните водорастворимые антисептики: гипохлорит натрия, хлоргексидин, дигоскин, фурацилин [83,139]. К сожалению, современные требования к препаратам учитывают широкий спектр антибактериальной активности, длительный противовоспалительный эффект, отсутствие токсического воздействия, что приводит к существенному сокращению подходящих лекарственных средств. Поэтому для санации брюшной полости некоторые авторы

рекомендуют применять иммобилизированные формы (ИФ) антисептиков, обладающие пролонгированным антимикробным действием [74].

Также дискуссии подвергается профилактика мест хирургического вмешательства, несостоятельности швов в условиях перитонита, т.к. одним из основных факторов, способствующих возникновению осложнений в этой области, является эндогенное обсеменение микроорганизмами зоны операции. В настоящее время существуют различные способы достижения данной цели: применение шовного материала с антисептическим покрытием, укрепление мест оперативного вмешательства различными мембранами, гелями, повышающими прочность наложения швов, и др. [30]. Наибольшее распространение за рубежом получил шовный материал, выпускаемый зарубежными фирмами «Gunze» и «Ethicon», у которого в качестве антимикробного агента используется антисептик триклозан. Данный материал предлагают для сшивания ранений кожи, передней брюшной стенки, органов брюшной полости и др. Но применение хирургического шовного материала изучалось в асептических условиях, без наличия в брюшной полости различных форм распространённого перитонита, что не может быть достаточно показательным для эффективности его использования, как антимикробного агента [6,21]. Несмотря на его широкий спектр действия, в последние годы растёт настороженность ввиду того, что длительное применение триклозана способно нанести вред организму. Научные исследования доказали, что данный антисептик может вызывать проблемы с эндокринной регуляцией, разрушительно действует на иммунитет и провоцирует аллергию, может формировать высокую устойчивость к антибактериальным препаратам [132,143]. Триклозан создавался как мощное антибактериальное и противогрибковое средство, однако он может приводить к генным мутациям у бактерий, которые способствуют их стойкости при воздействии подобными препаратами; это обусловлено тем, что он не убивает микробы, а лишь замедляет их рост. Поэтому в России он не нашел широкого применения в клинической практике. В связи с этим вполне закономерен поиск новых лекарственных средств, обладающих как антибактериальными, так и иммуномодулирующими свойствами [149].

Степень разработанности темы

Большой интерес представляет новый антисептический препарат бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (БМП), относящийся к группе четвертичных аммониевых соединений [141]. Многочисленные клинические исследования предоставляют «базу» научных трудов, в которой подтверждается его широкое противовирусное, противогрибковое и антибактериальное действие. Он способен усиливать локальный иммунный ответ, ускорять регенерационные процессы, при этом не оказывая повреждающего воздействия на ткани человека. Эффективность применения как иммобилизированной формы БМП для санации брюшной полости, так и использование шовного материала с его покрытием в профилактике несостоятельности швов кишечной трубки в условиях перитонита не изучалась [139]. Остается неизученной противовоспалительная и антимикробная активность ИФ в условиях распространенного перитонита и ее влияние на морфологические изменения висцеральной и париетальной брюшины. Комплексное изучение шовного материала, импрегнированного БМП, до настоящего времени не проводилось. Не изучены исходная и остаточная бактериальная активность, влияние этого материала на частоту несостоятельности кишечного шва и летальности в условиях РП. В литературе отсутствуют сведения о течении раневого процесса в кишечной стенке после ее зашивания нитью с данным покрытием [7,143]. Все вышеизложенное определяет актуальность темы и диктует потребность в дальнейшем изучении этого вопроса.

Цель исследования: в условиях эксперимента оценить эффективность применения иммобилизированной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в лечении распространенного перитонита и шовного материала, импрегнированного данным антисептиком, в профилактике несостоятельности кишечного шва.

Задачи исследования:

1. Сравнить противовоспалительную и противомикробную активность, ассоциированную с ними летальность экспериментальных животных, при лечении распространенного перитонита водной и иммобилизированной (гелевой) формой бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония.
2. Изучить динамику морфологических изменений брюшины при санации брюшной полости водной и иммобилизированной формой бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония.
3. Дать сравнительную оценку выраженности и продолжительности антисептического действия плетеной полигликолевой нити с 10% и 20% покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием.
4. Оценить частоту несостоятельности кишечного шва и летальности животных при ушивании ран толстой кишки инертной полигликолевой нитью, с покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием в концентрации 10% и 20%.
5. Определить динамику раневого процесса в стенке кишки при ее ушивании инертной полигликолевой нитью, нитью с покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием в концентрации 10% и 20%.

Научная новизна исследования

Впервые разработана и применена для лечения экспериментального распространенного перитонита иммобилизированная форма БМП на основе Na-КМЦ, изучена ее противовоспалительная и антимикробная активность.

Впервые изучено течение экспериментального перитонита при санации брюшной полости водной и иммобилизированной формой БМП. По результатам работы был получен патент на изобретение № 2715922 от 04.03.2020 г. «Способ лечения распространенного перитонита».

Впервые произведена оценка исходной и остаточной антимикробной активности нового хирургического шовного материала с 10% и 20% покрытием БМП. Впервые в условиях эксперимента «in vivo» изучено влияние ушивания ран

толстой кишки нитями, покрытыми 10% и 20% БМП, на частоту несостоятельности и летальности экспериментальных животных.

Впервые определена динамика раневого процесса в стенке кишки при ее ушивании инертной нитью ПГА, нитью с покрытием 10% и 20% БМП. По результатам работы получен патент на изобретение № 2744538 от 11.03.2021 г. «Способ профилактики несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита в эксперименте».

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Комплексное изучение иммобилизированной формы БМП на основе Na-КМЦ показало, что она обладает высокой противовоспалительной и антимикробной активностью в условиях распространенного перитонита. При ее введении в брюшную полость морфологические признаки воспаления в брюшной полости купируются на 7-е сутки эксперимента. Изготовление ИФ препарата легко осуществить в условиях промышленного производства.

2. Шовный материал, импрегнированный БМП, обладает высокой исходной и остаточной антибактериальной активностью в течение 2-х суток, что предупреждает развитие несостоятельности кишечного шва. Под влиянием антисептического покрытия кишечный шов быстро ограничивается элементами соединительной ткани, что защищает швы от воздействия патогенной кишечной микрофлоры.

3. Изучение образцов шовного материала, покрытого 10% и 20% БМП, доказало преимущество последнего. Внедрение в клиническую практику иммобилизированной формы БМП и шовного материала, импрегнированного данным антисептиком, сделает возможным повысить эффективность профилактики несостоятельности кишечного шва и лечения больных с распространенным гнойным перитонитом.

Методология и методы диссертационного исследования

Применённый в диссертационной работе методологический комплекс основан на подходах, опубликованных в российских и зарубежных научных источниках. Дизайн исследования был составлен в соответствии с этическими нормами работы с лабораторными животными и с учетом наиболее верификационных методов и методик, позволяющих получить достоверные и репрезентативные результаты, с использованием современного оборудования [49]. Проведение исследования одобрено комиссией регионального этического комитета (выписка из протокола заседания секции доклинических исследований РЭК № 2 от 05.03.2018).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Технология изготовления иммобилизированной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы проста и доступна для внедрения в практическое здравоохранение.

2. Гелевая форма бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония превосходит по противовоспалительной и антимикробной активности водную и при введении в брюшную полость позволяет в короткие сроки купировать перитонит.

3. Шовный материал, импрегнированный бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием, обладает высокой исходной и остаточной в течение 2-х суток антисептической активностью, при этом активность нити с 20% покрытием превосходит нить с 10% покрытием.

4. При ушивании ран кишечника в условиях распространенного перитонита целесообразно использовать шовный материал, покрытый бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием в сочетании с введением в брюшную полость иммобилизированной формы антисептика.

Личный вклад автора

Автором под руководством научного руководителя и научного консультанта составлен план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автор непосредственно планировал и проводил экспериментальные исследования на животных, которые заключались в моделировании патологических процессов с использованием заимствованных и разработанных автором методик исследования (технологии проведения эксперимента). Автором проводились морфологические исследования, регистрировались и обрабатывались результаты, проводилась статистическая обработка данных, составление таблиц, графиков, иллюстраций.

Внедрение результатов научных исследований

Результаты работы послужили обоснованием для дальнейшей разработки, экспериментального изучения, выпуска малых партий хирургического шовного материала с покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием на базе научно-производственной лаборатории компании ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург). Материалы диссертации используются на лекциях и практических занятиях со студентами 2, 3, 4, 5 и 6 курсов на кафедрах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора А.Д. Мясникова; гистологии, эмбриологии, цитологии; общей хирургии, хирургических болезней института непрерывного образования, хирургических болезней № 1, хирургических болезней № 2, кафедры госпитальной хирургии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 27 мая 2022 года на совместном заседании кафедр общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора А.Д. Мясникова, хирургических болезней № 1, хирургических болезней № 2, хирургических болезней института непрерывного образования, гистологии, эмбриологии, цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России).

Достоверность полученных результатов исследования, сформулированных в диссертации, обусловлена анализом большого объема данных, полученных в ходе экспериментальных работ. Обработка полученного материала выполнена с использованием современных методов статистического анализа. Материалы диссертационного исследования представлены на: Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета, «Университетская наука: взгляд в будущее» (г. Курск, 2020); Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность», посвященной 85-летию КГМУ (г. Курск, 2020); Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность», Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ «Нестираемые скрижали: сепсис et cetera» (г. Ярославль, 2020); Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины и биологии» (г. Кемерово, 2020); Международной республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, 2020); Международной научной конференции, посвященной 86-летию КГМУ (г. Курск, 2021); XV Международной научно-практической конференции молодых ученых «Сова-2021» (г. Курск, 2021), Международной научно-практической конференции «От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем» (г. Курск, 2021);

Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее» (г. Курск, 2022).

Соответствие диссертации паспорту специальности

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

Публикации

По результатам проведенных исследований опубликовано 14 работ, из которых 5 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, получены 2 патента Российской Федерации на изобретения и 1 статья в издании, входящем в базу данных Scopus vs Web of Scince. Статьи полностью отражают основные положения диссертации.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 180 источников, из них 139 отечественных и 41 зарубежных авторов. Материал изложен на 139 страницах печатного текста, содержит 50 рисунков, в том числе макро- и микрофотографиями, 3 таблицы.

ГЛАВА 1. ПЕРИТОНИТ И НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КИШЕЧНОГО ШВА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Роль перитонеального экссудата в развитии полиорганной недостаточности у больных с распространенным перитонитом

Несмотря на прогресс современной медицины, распространенный перитонит остается ведущей причиной летальности в ургентной хирургии органов брюшной полости, в большей степени являясь последствием развития различных острых хирургических заболеваний. Средний показатель летальности колеблется в пределах 30%, а его динамика возрастает до 70% среди пациентов с терминальной стадией заболевания. Почти любой процесс, связанный с патологией ЖКТ, осложняется отграниченным или распространенным перитонитом, поэтому современные клиницисты воспринимают острый распространенный перитонит как генерализованную инфекцию в виде сепсиса. [17,72].

Патогенетические аспекты развития перитонита являются многоуровневыми и достаточно сложными. В свою очередь, данное заболевание классифицируется на: по клиническому течению (острый, хронический), по характеру экссудата (серозный, фибринозный, гнойный, гнилостный, геморрагический, каловый и др.), по распространенности (отграниченный, местный, распространенный, общий). Основным начальным механизмом, запускающим все патологические реакции в организме человека, является микробный компонент, приводящий к возникновению главных патофизиологических синдромов: SIRS- синдрому, эндотоксикозу, эндотелиальной дисфункции, интраабдоминальной гипертензии и полиорганной недостаточности [50,52]. РГП в настоящий момент времени кардинально отличается сочетанием бактериальной флоры, обладающей довольно широкими патогенными свойствами. Бактериологический пейзаж в этиологии перитонита, имеет тенденцию к повышению уровня вирулентности некоторых штаммов микроорганизмов, которые ранее относились к сапрофитам, что говорит о снижении иммунных механизмов в защите организма [28]. Микробные токсины и продукты их аутолитических процессов приводят к интоксикации организма, которые в свою очередь ухудшают состояние больного. При таком процессе

снижается выработка защитных белков, макрофагов, что дает возможность быстрого и беспрепятственного размножения микроорганизмов. В течение нескольких часов бактериальные продукты жизнедеятельности, компоненты клеточной мембраны для грамположительных и эндотоксин для грамотрицательных бактерий вызывают воспалительную реакцию. Под их влиянием происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др), факторов некроза опухоли (ФНО α), интерферонов (ИФ γ) [150].

Взаимодействие цитокинов друг с другом в высоких концентрациях стимулирует выработку нейтрофильной и макрофагальной активности, запускает регуляцию иммунных и метаболических процессов, как локальных, так и системных, а также индуцирует работу антигенспецифического иммунного ответа, что в своей совокупности способствует выведению патогенного фактора [25].

Полиморфноядерные лейкоциты и активированные макрофаги, попадая в брюшную полость, индуцируют ее воспаление, которое вызывает гемодинамические и дыхательные расстройства, функциональные нарушения работы внутренних органов. Одним из ведущих патологических проявлений гнойного перитонита является эндогенная интоксикация, которая обусловлена большой всасывающей поверхностью брюшной полости, сопровождающаяся повышением проницаемости стенок сосудов, и, как следствие, накоплением жидкости в брюшной полости [20].

Именно гиповолемия является одним из важных патологических процессов в условиях распространенного перитонита (Сенин А.А. и соавт., 2018), ведь потери электролитов и жидкости с рвотой и нарушенной функцией кишечника, могут достигать до 40% от всей внеклеточной жидкости в организме [112]. Последующее нарастающее действие токсических веществ, дефицит белковых и электролитных компонентов приводят к ухудшению микроциркуляции, олигемии, нарушению работы печени и почек, гиповолемии, агрегации форменных элементов крови увеличению выработки нейромедиаторов воспаления, цитокинов, интерферонов,

которые еще больше усугубляют патогенетические процессы протекания перитонита [31].

Особое значение в развитии перитонита отводится функциональной непроходимости кишечника, обусловленной реакцией парасимпатической нервной системы на воздействие эндо- и экзотоксинов в виде блокированных двигательных рефлексов [154]. В ходе подавления симпатической регуляции развивается поэтапная атония кишечника, приводящая к застаиванию его содержимого, с последующим гниением и распадом содержимого на токсические компоненты с быстрым увеличением числа патогенных микроорганизмов. Из-за расстройства пищеварения и формирования большого количества токсических продуктов распада нарушается барьерная функция желудочно-кишечного тракта, что обуславливает выраженные кислотно-щелочные и электролитные нарушения, потерю белков, расстройства работы энзимной и адреналовой систем [24].

Одним из главных компонентов в патогенезе перитонита (Белик Б.М. и соавт., 2017), является расстройство макро- и микроциркуляции [11]. На раннем этапе развития перитонита наступает сокращение венул мелкого калибра, с последующей дилатацией венозных сосудов, что приводит к дефициту объема циркулирующей крови, с дальнейшим развитием ацидоза, гипоксемического, гипоксического синдрома, нарушением газообменной функции крови. В последующем явления гипотензии под действием симпатoadреналовой системы сменяются временной централизацией кровотока. Тем не менее венозный возврат крови со временем уменьшается, что связано с депонированием крови в сосудах и скоплением плазмы в тканях. Развивается аноксия тканей, с повреждением сосудистой стенки, интерстициальный отек, повышается вязкость крови, все это приводит к возникновению ДВС-синдрома [4,97].

Обязательной составляющей в развитии перитонита остается повреждение брюшины инфекционным агентом или биологической средой. После присоединения интерстициального отека (Агзамова М.Н. и соавт., 2018), происходит утолщение, затем дезинтеграция листков брюшины, с последующим слущиванием клеток мезотелия, такие патологические изменения провоцируют

сверхинтенсивную экссудацию в брюшной полости, что также оказывает негативное воздействие [38].

В начале развития заболевания экссудат имеет серозный характер. Он отличается умеренным содержанием белковых фракций от 3 до 7%, удельный вес варьируется от 1015 до 1020, рН в пределах 6-7, отмечаются единичные сегментоядерные гранулоциты и десквамационные клетки серозных оболочек. Обычно данный патологический выпот подвергается быстрому рассасыванию и сопровождается небольшим утолщением серозных оболочек [1].

Выпот, имеющий повышенное содержание фибриногена, который при контакте с пораженными тканями переходит в фибрин, приобретает серозно-фибринозный или фиброзный характер. При контакте со слизистыми оболочками образовавшийся фибрин оседает в виде пленок, а на серозных поверхностях выпадает в виде ворсинчатых масс, что способствует склеиванию прилежащих органов и тканей с образованием спаек, и, как следствие, возникновению спаечной болезни. Возникшие спайки могут образовывать рубцовые тяжи, приводящие к нарушению функции органов желудочно-кишечного тракта [27].

По мере прогрессирования процесса экссудат может становиться мутным, приобретая гнойный компонент. Гнойный выпот содержит в себе продукты распада микроорганизмов, тканей, ферменты, белки, большое количество полиморфных лейкоцитов. В зависимости от наличия фибринозных наложений экссудат становится либо фибринозно-гнойным, либо гнойным. Прочно соединяющийся с тканями и органами, фибрин замедляет экссудацию и способствует размножению патологических микроорганизмов [146]. При присоединении анаэробной инфекции выпот может приобретать гнилостный характер (Власов А.П. и соавт., 2015), что чаще всего говорит о нарушении целостности органов брюшной полости. Гнойный распространенный перитонит, как и каловый приводит к высокой летальности больных [73]. При длительно текущем перитоните количество патологического экссудата может варьироваться до нескольких литров. Он заполняет всю брюшную полость, образуя различные затеки в карманы, пространства, сумки, что сопровождается формированием

абсцессов, гнойных затеков, брыжеечных и забрюшинных лимфангитов и лимфаденитов [33]. Перитонеальный экссудат содержит в себе большое количество лейкоцитов, лимфоцитов, белковых фракций, медиаторов воспаления, протеолитических ферментов, которые являются пусковым механизмом изменений в очаге воспаления. Экссудация провоцирует повышение проницаемости сосудистой стенки, которое опосредованно влиянием лизосомальных ферментов, метаболитами перекисного окисления, простагландинами, цитокинами. В воспалительных очагах изменяется осмотическое и онкотическое давление, вызывающие нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия [59].

Дегидратация, возникшая как следствие токсического действия экссудата, снижает сократительную функцию миокарда. Происходит уменьшение синтеза энергии в креатинфосфокиназной системе, приводящее к нарушению нормальной работы кардиомиоцитов. Внезапное сокращение выработки креатинфосфата в миофибриллах сердечной мышцы, является одним из ведущих факторов в патогенезе снижения сократительной функции миокарда [45]. В результате нарушенного обмена ухудшается работа сердечной мышцы, а токсическое действие экссудата приводит к выбросу медиаторов воспаления. В комплексе данные патогенетические аспекты (Зубрицкий В.Ф. и соавт., 2018) приводят к гемодинамическим нарушениям: уменьшается венозный возврат крови, снижается ударный и минутный объем сердца, падает артериальное давление, нарушаются процессы доставки кислорода к органам и тканям, а также выведение продуктов обмена, что провоцирует возникновение острой сердечной недостаточности [37].

Нарушение процессов кровообращения, механизмов холинергического комплекса, накопление катехоламинов, возрастание внутрибрюшной гипертензии влечет за собой недостаток перфузии в легких. В начальной стадии под действием эндотоксинов и воспалительных цитокинов лейкоциты и тромбоциты, скапливаясь в капиллярах, интерстиции и альвеолах, приводят к выделению медиаторов воспаления [60].

Данный процесс провоцирует развитие отека интерстициальной ткани и альвеол. Происходит неизбежное прогрессирование гипоксемического и гиперкапнического синдромов, нарастание респираторного ацидоза и внутриплеврального давления, что является пусковым механизмом в возникновении острой дыхательной недостаточности. Нарушение газообмена в легких характеризуется не только скоплением жидкости в альвеолах, но и их ателектазом в связи со снижением активности сурфактанта. Данные патогенетические факторы являются основой в пусковом механизме развития респираторного дистресс-синдрома легких [54,133].

Помимо дискоординации нейрорегуляции, сердечной и дыхательной деятельности содержащиеся в экссудате продукты аутолитических процессов, в том числе токсины, через гематогенный и лимфатические пути попадают в печень и почки. В итоге накопившиеся микроорганизмы и их токсины влекут за собой нарушение функций печени, главной из которых является антитоксическая. Из-за невозможности полноценно дезактивировать токсические субстанции, орган становится полнокровным, запускаются дистрофические процессы в ткани печени, повышается выброс и содержание крови щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, фракций билирубина, понижается синтез белка, постепенно развивается острая печеночная недостаточность [3,135].

Нарастающая интоксикация приводит к снижению работы почек, возникает канальцевая недостаточность, появляется избыточное поступление в кровоток мочевины и креатинина. Уменьшение кровоснабжения почек усиливает ишемию и вызывает развитие некротических изменений в почечной паренхиме, возрастают симптомы гипоксии [111]. Нарушение водно-электролитного баланса провоцирует выделение ренина и снижение секреции простагландинов (Ермолов А.С. и соавт., 2016), что увеличивает ишемические изменения в паренхиме почек и приводит к возникновению острой почечной недостаточности. Печень, почки становятся полнокровными, в них наблюдаются застойные явления. В некоторых случаях течение перитонита может сопровождаться такими осложнениями как: развитием отека легких, плеврита, перикардита за счет патологического экссудата [100].

Таким образом, анализ современной литературы доказывает важность понимания патогенетических аспектов развития перитонита. Главенствующим фактором прогрессирования заболевания является образование перитонеального экссудата. Очевидно, что уменьшения показателей летальности можно добиться путем ликвидации воспалительных процессов в брюшине, которые оказывают отрицательное воздействие на функциональное состояние внутренних органов. Устранение данного патогенетического аспекта является одним из эффективных путей оптимизации лечения распространённого перитонита.

1.2. Способы санации брюшной полости в условиях распространённого перитонита

Смерть пациентов в послеоперационном периоде чаще всего наступает из-за продолжающегося эндотоксикоза в брюшной полости, что не может не вызывать многочисленные дискуссии о выборе способа промывания брюшной полости при полноценном лечении РГП. Поэтому качество первичной санации определяет дальнейшее течение послеоперационного процесса. Вопрос санирования брюшной полости остается наболевшей темой даже при современном развитии медицины. Основными задачами при промывании брюшной полости являются ее механическое очищение и антибактериальное воздействие на микрофлору патологического экссудата с целью уменьшения тяжести бактериальной контаминации [105]. Несмотря на то, что в экстренной хирургии используются различные методы удаления патогенных микроорганизмов из брюшной полости с использованием различных антисептических растворов, все они с развитием сенсбилизации микрофлоры становятся малоэффективны [114].

В настоящее время для лечения РГП используют несколько способов санации брюшной полости: закрытый, полужакрытый, открытый, полужакрытый, лапароскопический, и комбинированный. Закрытый способ также включает в себя лапаротомию, удаление перитонеального экссудата с последующим промыванием брюшной полости раствором антисептика без установки дренажных трубок, закрытие операционной раны наглухо [109]. Данный подход используют при

надежном удалении источника перитонита, на начальных этапах развития инфекции и при серозном характере экссудата. Однако многие клиницисты отмечают, что закрытый способ не имеет широкого применения при значительном количестве экссудата, осложненных формах перитонита, где развитие послеоперационных осложнений имеет высокую вероятность возникновения, особенно в послеоперационном периоде [179].

Традиционный, или полузакрытый, способ заключается в лапаротомии, устранении источника перитонита, промывании и дренировании брюшной полости с ушиванием лапаротомной раны. Преимуществами такого варианта лечения перитонита является быстрое купирование патологического процесса с возможностью повторной санации брюшной полости в отделах, где находятся дренажи. Тем не менее при традиционном способе адекватная санация невозможна вследствие обструкции дренажной системы, которая не может полноценно предупредить развитие гнойных осложнений [102].

Полуоткрытый способ подразумевает сочетание полузакрытого способа с временным ушиванием раны и периодическим санированием брюшной полости с помощью дренажей [129]. Несмотря на проведение качественного этапного гидропрессорного промывания с максимальным удалением инфекционного субстрата, интраоперационной оценки динамики развития перитонита, ранней диагностики осложнений, данный подход имеет ряд недостатков, а именно: повреждение передней брюшной стенки как пусковой механизм в образовании послеоперационных вентральных грыж, повторное воздействие наркоза, формирование кишечных свищей и др. [67].

Открытый способ включает в себя наложение лапаростомы без ушивания брюшной полости после оперативных манипуляций, запланированные санации брюшной полости. Такой подход рекомендовано использовать при РГП, при несостоятельности кишечных швов, наличии большого количества фибринозных наложений и тяжелом гемодинамическом состоянии пациента. К недостаткам данного метода относятся тяжелые потери жидкости, электролитов и белка, прямой доступ экзогенной инфекции в брюшную полость, повторное повреждающее

воздействие на мезотелий брюшины и серозную оболочку кишечника, длительную назоинтестинальную интубацию кишечника и др. [42,84].

Малоинвазивным методом в лечении перитонита является лапароскопический способ санации. Но ликвидация источника РГП, санация и установка дренажной системы в брюшной полости при помощи видеоэндоскопических технологий (Салахов Е.К. и соавт., 2016), показаны только при наличии технических установок и владения навыков эндоскопии, на ранних стадиях заболевания и незначительной обсемененности брюшной полости [110].

При каждом способе особое место в лечении перитонита занимает периоперационная санация брюшной полости. В экспериментальных исследованиях (Черданцев Д.В. и соавт., 2018), имеются данные о положительном применении вакуум-инстилляционной терапии с VAC-системой [68]. Перитонеальный лаваж проводится непрерывно или дробно в течение нескольких дней с целью удаления и вымывания оставшихся фибриновых наложений и токсического экссудата путем инстилляцией газированного стерильного 0,9% физиологического раствора [91,169]. Но несмотря на позитивный эффект постоянного промывания брюшной полости, многие хирурги относятся к данному способу с большой осторожностью, связывая это с тем, что при нем не происходит полной обработки всей поверхности брюшины и внутренних органов, так как санирующая жидкость оказывает свое непосредственное воздействие в области стояния дренажей [89]. В санирующем растворе довольно сложно создать нужную концентрацию антибактериального препарата (Оболенский В.Н. и соавт., 2013), и тогда вместе с проточной жидкостью выводится большое количество белка. Это приводит к возникновению гнойных осложнений в брюшной полости по ходу стояния дренажей [13]. Важное место в комплексном лечении перитонита отдается не только способу санации, но и виду применяемых для этих целей антисептических растворов. Различные комбинации состава раствора могут оказывать непосредственное влияние в водно-солевом обмене, усиливать барьерные механизмы организма, повышать иммунный ответ [43]. Различают преимущественно два направления в промывании брюшной полости:

механическое воздействие промываемым раствором (гидропрессивная санация, БРЮСАН Малкова) и физические факторы (обработка ультразвуком, облучение лазером) [165].

Особое внимание клиницистов привлекает применение физических факторов воздействия в комплексном лечении РГП. Доказана высокая эффективность и безопасность использования высоконапорной гидроимпульсной санации брюшной полости (Рагимов Р.М. и соавт., 2017) физиологическим раствором, гипохлоритом натрия, предварительно обрабатываемые озоном [51]. Во многих медицинских исследованиях отмечают антимикробное, противовирусное, фунгицидное воздействие озона, также он ускоряет процессы аутолиза и пролиферации в ране. Такой способ промывания позволяет повысить качество проведения санирующих мероприятий, оптимизировать течение восстановительных функций кишечника [70]. В некоторых зарубежных исследованиях отмечается (Chimenz R. и соавт., 2019), что данный метод не может быть достаточно эффективным при тяжелых формах перитонита, учитывая степень интоксикации организма; в некоторых исследованиях отмечается (Hess D.J. и соавт., 2015) индуцирование развития спаечного процесса после воздействия монооксида озона и азота, что требует дальнейшего изучения [152].

В экспериментальных исследованиях доказана эффективная санация брюшной полости антисептическим раствором в сочетании с фотосенсибилизатором фотодитазином. Отмечается уменьшение прогрессирования патологического процесса в брюшной полости, улучшение микроциркуляции и активности пролиферирующих тучных клеток на гистологическом уровне. Однако фотодинамическое воздействие носит локальный характер (Волкиевский А.Б. и соавт., 2017), а антибактериальный эффект ограничивается зоной лазерного облучения, что показывает явные недостатки данного метода [23,124,138].

В настоящее время для промывания брюшной полости активно используют теплые изотонические растворы кристаллоидов (физиологический раствор), противомикробные препараты (фурацилин 1:500, хлоргексидин 0,02%), анолит

нейтральный (содержит 0,3 г/л оксиданта), обеспечивающие бактерицидный эффект [9]. Для проведения полноценных saniрующих мероприятий необходимо не менее 5-6 литров раствора. Данные препараты, имея низкую стоимость и универсальность использования, позволяют добиться уменьшения бактериальной загрязненности брюшной полости [167]. Однако большинство экспериментальных и клинических исследований подтверждают в незначительной степени эффективное воздействие данных растворов на постсанационную интоксикацию, повреждающее действие на эпителий брюшины, и недостаточное предупреждение развития послеоперационных гнойных осложнений в брюшной полости [40].

В литературе имеются результаты исследования (Назыров Ф.Г. и соавт., 2012) с использованием такого антисептика, как декасан 0,02%. Клинически доказано, что действующее вещество декаметоксин оказывает значительное воздействие на грамположительные и грамотрицательные штаммы микроорганизмов, обладая при этом противовирусным, детоксикационным и спазмолитическим действием [78]. Но имеется ряд исследований (Акешов А.Ж. и соавт., 2016), где установлено, что, помимо побочных эффектов в виде крапивницы, болей за грудиной, декасан желателно не применять, если пациент страдает гипертонической болезнью, аритмиями различного характера, и самое главное, при повышении температуры тела выше 38°C, что имеет место у большого числа больных с разлитым гнойным перитонитом [2,159].

Стоит подчеркнуть, что удаление экссудата при помощи гидропрессорной санации не ликвидирует протекание патологического процесса в брюшной полости. Какой бы тщательной ни была санация, инфекция продолжает гнездиться в области затеков, большом и малом сальнике, между петлями кишечника, под оставшимися нитями фибрина, в естественных анатомических карманах брюшной полости, что требует введение антисептиков с длительным антисептическим действием [66,88].

Следовательно, после гидропрессорной санации брюшной полости необходимо вводить дополнительно лекарственные препараты, обладающие длительным антибактериальным действием. Поэтому особое внимание в

практикующей хирургии приковано к созданию пролонгированных видов антисептических препаратов, которые обладают более широким спектром действия, имеют повышенную прочность во внешней среде, и способны доставлять активные лекарственные вещества в очаг воспаления [58].

В клинике общей хирургии Курского государственного медицинского университета была разработана пролонгированная форма гипохлорита натрия (Суковатых Б.С.и соавт., 2014), которая позволила улучшить результаты лечения у больных с распространенной формой перитонита. К сожалению, гипохлорит натрия активен лишь против аэробных бактерий и не обладает антибактериальным действием в отношении анаэробных микроорганизмов, которые также присутствуют в перитонеальном экссудате [69,136].

По данным литературы имеются сведения о применении иммобилизированной формы гипохлорита натрия, мазевых форм saniрующих растворов многокомпонентного действия на водорастворимой основе, таких как левомеколь, нитацид и др. Следует отметить исследования с использованием в качестве основы порошка карбоксиметилцеллюлозы в соединении с различными антисептиками (гипохлорит натрия), сорбентами (силикс) [81,153]. Создание пролонгированной формы лекарственного препарата сделало возможным повышение результатов лечения и профилактики больных с распространенной формой перитонита. Положительными свойствами пролонгированных антисептиков является их достаточная эффективность в купировании воспалительных процессов, отсутствие токсического и повреждающего действия на мезотелий брюшины [48,151]. Однако некоторые авторы (Винник Ю.С. и соавт., 2015) выделяют перечень недостатков в данных лекарственных формах.

Например, введение такого препарата, как силикс, имеет ряд противопоказаний: кишечная непроходимость, язвенная болезнь, эрозии желудка или кишечника в стадии обострения, так как он может привести к нарушениям эвакуаторной функции кишечника и рецидиву кровотечения [119]. Данные ограничения в экстренной хирургии недопустимы, так как частой причиной развития перитонита являются заболевания желудочно-кишечного тракта [74].

Таким образом, предметом дискуссии в современной литературе остается вопрос выбора универсального санирующего раствора при распространенном гнойном перитоните, обладающего длительным антисептическим эффектом, высоким бактерицидным действием без токсического и повреждающего действия на эпителий брюшной полости. Для гидропрессивной санации брюшной полости, основной целью которой является механическое удаление токсического экссудата, не имеет принципиального значения выбор водного раствора антисептика. Но для подавления оставшейся микрофлоры, необходимо применять антисептики, обладающие широким антимикробным спектром в отношении не только аэробной флоры, но и анаэробных бактерий.

1.3. Профилактики несостоятельности швов в области хирургического вмешательства в условиях распространенного перитонита

В связи с увеличением и возросшей технической сложностью проводимых операций, начиная с 40-х годов XX в., перед медициной встал вопрос о поиске «универсального» шовного материала. Стоит отметить, что предложенный на тот момент времени ассортимент хирургических нитей не отличался особо выдающимися манипуляционными и физико-механическими свойствами, что приводило к возрастанию частоты послеоперационных осложнений [15,118]. Накопленный предшествующими поколениями опыт показал тенденцию в развитии данного вопроса (Вайнер Ю.С. и соавт., 2017), ведь хирурги понимали, что успех проведенных операций также будет зависеть от выбора хирургического материала. Прогресс в медицине привел к созданию различных форм шовного материала, которые позволили закрыть вопрос несостоятельности межкишечных анастомозов в плановой хирургии, снизив показатели послеоперационных осложнений до 0,5%. В экстренной хирургии проблема послеоперационных осложнений в условиях распространенного перитонита остается актуальной и в настоящее время [16,41]. Вопрос несостоятельности кишечного соустья подвергался множеству дискуссий, так как большой объем операций, проводимых

в отечественных клиниках, выполняется в экстренном порядке. В России зафиксировано статистическое увеличение хирургической активности до 58,4-65,3%, причем доля urgentных вмешательств за последнее время возросла до 73,1% [86].

Большинство хирургических операций, осуществляющихся на органах желудочно-кишечного тракта, проводят на фоне распространенного перитонита (до 85,4% случаев), что повышает риск возникновения несостоятельности кишечных швов и связанных с ним послеоперационных осложнений. Развитие медицинских технологий не стоит на месте, и в настоящее время предложено множество методов по укреплению и профилактике несостоятельности наложенных швов [85,94].

Одним из способов повышения прочности швов в области хирургического вмешательства считается отдаленное формирование межкишечного соустья. Данный подход применяется в условиях распространенного перитонита, когда состоятельность кишечных швов ставится под вопросом. Несмотря на своевременное хирургическое вмешательство и санацию брюшной полости, процент дефектных анастомозов на органах ЖКТ варьируется от 20% до 40% [127,168]. Анастомозы в случае распространенного перитонита выполняют чаще всего в отсроченном порядке (Белоконев В.И. и соавт., 2018), когда стихают воспалительные процессы в кишечной стенке, и тем самым снижают риск возникновения послеоперационных осложнений [75]. При резекции кишки, результат герметичности и прочности, будет зависеть от вида анастомозирования и техники наложения шва. Многие современные хирурги за рубежом (Bakker N. И соавт., 2016) отдают своё предпочтение однорядному шву, опираясь на множество проведенных клинических и экспериментальных работ, называя его «золотым стандартом» при операциях, проводимых на желудке и кишечнике [170]. В России выбор техники наложения кишечного шва до сих пор остается «камнем преткновения», и большая часть практикующих врачей отдаёт своё предпочтение двухрядному кишечному шву, ссылаясь на большую его герметичность [5,98].

Возникновение повышенной контаминации микроорганизмами зоны хирургического вмешательства, является одним с патогномонических причин для развития несостоятельности наложенных швов. Это объясняется тем, что шовный материал не только способствует возникновению воспалительной реакции, но и увеличивает риск проникновения микрофлоры в стенку кишки [86]. В литературе данное явление получило название как «шовная болезнь». Именно она благоприятствует появлению гнойно-некротических осложнений, прорезыванию лигатур и формированию рубцовых сужений зоны анастомоза [29,123].

Поэтому в качестве профилактики несостоятельности швов и повышения их прочности широкое распространение в медицине получили работы, связанные с биополимерными веществами, используемыми как «барьер» между анастомозом и окружающей его средой. К таким материалам можно отнести клей, плёнки, губки, аутокани и др. [64]. В литературе имеется большое количество как экспериментальных, так и рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, доказывающих эффективность применения клеевых субстанций [6]. Фибриновый, цианокрилатный клей предлагается использовать не только в роли «герметика», профилактирующего несостоятельность швов, но и в качестве гемостатического препарата, предупреждающего локальное кровотечение. Помимо свойств «склеивания» раневых поверхностей, он обладает способностью усиливать процессы регенерации. Рекомендуют его к применению в областях общей хирургии и травматологии, сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии, торакальной хирургии, пластической и ожоговой хирургии. Помимо герметизирующих свойств, данный клей используют как противовоспалительное средство в целях уменьшения послеоперационного фиброза [44,103]. Несмотря на такие положительные стороны клея, активного применения в абдоминальной хирургии он не нашел (Князюк А.С. и соавт., 2017), так как в течение некоторого времени после операции клей может набухать, травмируя при этом окружающие ткани. Учитывая этот недостаток, хирургический клей применяют с большой осторожностью в сердечно-сосудистой хирургии, где он рекомендован для

герметизации сосудистых анастомозов, имеющих повышенный риск возникновения кровотечения [56,120].

Для предупреждения появления несостоятельности кишечных швов и анастомозов предлагают использовать гемостатическую, адсорбирующую губку австрийского производства «Тахокомб». Она представляет собой коллагеновое вещество, поверхность которого содержит фибриноген и тромбин. В ряде проведенных экспериментальных исследований (Калач А.Г. и соавт., 2016), была отмечена эффективность использования «Тахокомб» в качестве средства для профилактики несостоятельности однорядных толстокишечных анастомозов. Это выражалось в снижении воспалительной реакции в послеоперационном периоде и уменьшении процессов экссудации в наложенном соустье [47]. Однако многие клиницисты подчеркивают нецелесообразность применения губки при гнойных осложнениях, где приоритет отдается антибактериальной активности, особенно в условиях распространенной инфекции такой как перитонит [90].

В последние годы был разработан метод повышения прочности, герметичности однорядного кишечного шва, и одновременной профилактики спаечной болезни, с помощью пленочных имплантов на основании полимеров целлюлозы [36]. Отмечалось, снижение частоты послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности кишечных анастомозов, уменьшение спайкообразования, выраженности и длительности воспалительной реакции в зоне оперативного вмешательства. Данные плёнки рекомендованы не только как средство для укрепления швов, но и для использования в качестве, как бесшовный способ укрытия десерозированного участка кишки. В условиях распространенного перитонита укрывание шва пленками, недостаточно изучено и может создавать благоприятные условия для размножения микроорганизмов, тем самым вызывая отдаленные гнойные послеоперационные осложнения [65,178].

Резорбирующийся материал занимает не последнее место в хирургической практике. Нити с разными сроками биодеградации разработаны в зависимости от целенаправленности операции таким образом, чтобы пик распада шовного материала приходился на момент формирования прочной рубцовой ткани [46,176].

В настоящее время в «большой» хирургии стараются избегать применения кетгута, хитозина, коллагена, так как они имеют довольно небольшую прочность и достаточно высокую воспалительную реакцию. Очень сложно определить их «истинный» срок распада в тканях организма, что создаёт риск возможных послеоперационных осложнений в области хирургического вмешательства [93].

Наибольшей популярностью у практикующих врачей пользуется шовный материал, изготовленный на основании синтетических рассасывающихся волокон (Князюк А.С. и соавт., 2017), к ним относятся: полигликолевая кислота, сополимер молочной и гликолевой кислоты, полилактид, полидиоксанон, сополимер лактида и гликолида и др. [19,178]. Производят их в виде комплексных нитей, чаще всего со специальным покрытием, что повышает манипуляционные свойства шовного материала. В качестве «защитного» слоя чаще всего используют: полиглактин 370 и стеарат кальция, сополимеры гликолида и капролактона. Но данный шовный материал никак не может предупредить контаминацию области хирургического вмешательства, тем самым повышая риск послеоперационных гнойных осложнений [180].

Новой тенденцией в разработке шовных материалов стало применение биологически активных компонентов, входящих в состав, либо покрывающих саму нить. Эти вещества при контакте с тканями организма со временем расщепляются и оказывают собственное терапевтическое воздействие за счет всасывания в окружающую среду. Чаще всего под биологически активным компонентом подразумеваются бактерицидные, гемостатические, коагуляционные, противоопухолевые, анестезирующие, сенсibiliзирующие препараты и др. [115,155]. В связи с этим в медицинской практике становятся популярными шовные материалы, несущие на своей поверхности биологически активные компоненты. Они могут покрываться различными фармакологическими препаратами, оказывающими непосредственное терапевтическое воздействие в области наложения кишечного шва [49].

Многие авторы (Морозов А.В. и соавт., 2019; Василеня Е.С. и соавт, 2016) озвучивают потребность в ведении данной технологии изготовления

хирургических нитей, которая подкрепляется высокой частотой послеоперационных осложнений особенно в гнойной хирургии [22,25]. Например, в большинстве случаев применение системной антибактериальной терапии остается малоэффективной, что подразумевает необходимость локального воздействия на источник инфицирования [87].

По современным данным антибактериальное, противовоспалительное, сенсibiliзирующее покрытие шовного материала уменьшает частоту возникновения несостоятельности анастомозов. Это объясняется снижением степени обсеменения микроорганизмами зоны наложения соустья, а также снижением воспалительной реакции в тканях. Хирургическая нить может быть покрыта анестезирующими и ранозаживляющими препаратами, что улучшает репаративные процессы в области ран кишечной стенки [80].

Российский рынок предоставляет небольшой выбор производителей шовного материала с бактерицидным и бактериостатическим покрытием. Хирургические нити «Капрогент» (ООО «Линтекс»), содержащие гентамицин [144], «Никант», «Никант-П» (ООО «Волоть», АО «ВНИИСВ»), содержащие доксициклин и ГОС [96], «Абактолат» (ООО «Волоть»), содержащие эритромицин [61], представляют из себя полиамидное волокно с антибактериальным компонентом. Данный шовный материал не является универсальным в использовании, так как большая часть микроорганизмов с развитием сенсibiliзации, теряет чувствительность к антибактериальным препаратам. Следует учитывать тот факт, что гентамицин, доксициклин, эритромицин противопоказаны при почечной и печёночной недостаточности, что не позволяет использовать их у пациентов, имеющих такую сопутствующую патологию [98]. В 2017 году отечественные исследования (Сергеева А.Н. и соавт., 2017) позволили разработать нить «Тверан-ХЦ-Ккр», которая имеет в своем покрытии антибактериальный препарат ципрофлоксацин. «Тверан-ХЦГ-Ккр» представляет из себя кручёное полиамидное волокно с покрытием из ципрофлоксацина и моногидрат-1-гидроксигерматрана. Область применения всех вышеперечисленных шовных материалов предпочтительнее там,

где существует высокая вероятность первичного или вторичного инфицирования тканей [71,125].

Но несмотря на позитивные тенденции, применение ципрофлоксацина имеет ряд противопоказаний в виде атеросклероза сосудов головного мозга, выраженной почечной или печеночной недостаточности, эпилепсии, нарушения ритма, пожилого возраста. Учитывая, что данные сопутствующие состояния встречаются довольно часто у пациентов с несостоятельностью швов, использование такого шовного материала в ургентной хирургии ставит под вопросом его универсальность [55,162].

Современной тенденцией в хирургии является применение в качестве биологически активного покрытия шовного материала с использованием универсальных антисептиков широкого спектра действия [117]. Компания «Ethicon» продвигает хирургические нити «Vicryl Plus», «PDS Plus», «Monocryl Plus», которые являются аналогами таких же нитей, но только имеют покрытие антибактериальным препаратом триклозаном. К данной компании присоединились корейская фирма «Meta Biomed» и японская «Gunze». Имея достаточно широкий спектр действия, данный препарат завоевал большую популярность за рубежом, входя в состав почти каждого антисептического продукта косметического использования. В средства личной гигиены триклозан также добавляли для усиления антибактериального эффекта продукции [123,134,163].

Однако после проведения некоторых экспериментальных и клинических исследований за рубежом было установлено (Ghuman A. И соавт., 2015) мутагенное воздействие триклозана [175]. Продукты распада данного антибиотика могут воздействовать на репродуктивную функцию, вызывая бесплодие. Помимо токсичности и возможности появления аллергических реакций, чувствительность бактерий к нему неуклонно снижается [62,128].

В качестве антисептического покрытия стали использоваться в производстве шовного материала препараты, содержащие ионы серебра, что значительно увеличило защиту от заражения золотистым стафилококком и кишечной палочкой до 90%. В Корее были разработаны нити (Konig L. И соавт., 2015), где в роли

антимикробного агента используется диацетат хлоргексидина, но, имея слишком токсичную природу, широкого применения они не нашли [161].

Фирмы ООО «Волоть» и ООО «Медин-Н» выпускают хирургическую нить «Копроаг», покрытую 6% раствором хлоргексидина биглюконата [77]. Нить имеет достаточно прочные и эластические свойства, минимальную фитильность и капиллярность, антимикробный эффект сохраняется до трёх дней. Производители рекомендуют ее к использованию в области онкоурологии, акушерства-гинекологии. Но несмотря на свой длительный антисептический эффект, 6% раствор хлоргексидина не является эффективным покрытием против большинства патогенных микроорганизмов, встречающихся в условиях распространенного перитонита [107,157].

Шовный материал выпускается не только для уменьшения или уничтожения патологических микроорганизмов, но и с целью ускорения регенераторных процессов в области поврежденных тканей. По данным зарубежной литературы (Rand B.C. и соавт., 2015) фирмой «Ethicon» также была разработана хирургическая нить, имеющая в своем покрытии стволовые клетки. Создан шовный материал, содержащий фактор роста фибробластных клеток, помещенных на синтетический аналог прямого антикоагулянта [164,174]. В США проводились исследования нитей (Pusa V. И соавт., 2019), в состав покрытия которых входили минеральные компоненты, способные служить переносчиком лекарственных препаратов к месту воздействия [177].

В условиях эксперимента были разработаны и изучены полиэфирные и полиэтиленовые нити, покрытые комплексом аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты. Основной задачей такого шовного материала служило установление прочной физической связи между тканями и ускорение процессов заживления. Предполагается, что данные нити найдут свое применение и станут незаменимыми в травматологии и ортопедии, но в экстренной хирургии в условиях распространенного перитонита своего применения пока данный шовный материал места не нашел [12,158].

Отечественные ученые в своих исследованиях выделяют радикально новое направление в оперативной онкологии, связанное с разработкой хирургического шовного материала на основании радиоактивных волокон, содержащих в себе радиоизотопы, действие которых проявляется в выделении ионизирующего излучения [53]. При хирургическом лечении пациентов в прогрессирующей стадии заболевания применяются нити, в технологии производства которых в качестве покрытия используются моноклональные антитела anti-CD3/anti CD28 [76]. Впервые была создана нить с наномембранным покрытием и ультратонкими кремниевыми сенсорами, благодаря которым можно отслеживать состояние раны, развитие воспалительной реакции и ускорять регенераторные процессы. Такой хирургический материал можно применять в комплексе с лекарственными препаратами, отслеживая их терапевтическое воздействие. Но данные шовные разработки ассоциируются пока с чистыми ранами, где интенсивность действия микробного агента очень низкая, в условиях же гнойной инфекции такие исследования не проводились, что дает возможность к появлению и развитию многочисленных научных разработок в этой сфере [34,137].

Таким образом, невзирая на современные подходы по усовершенствованию методик, предназначенных для профилактики несостоятельности и повышения непроницаемости кишечных швов в условиях РПП, минимизировать уровень послеоперационных осложнений, и как следствие, уменьшить частоту летальности, в экстренной хирургии пока не представляется возможным. Анализ современной литературы показал, что наиболее перспективным в этом направлении является применение нитей, имеющих в своем покрытии антисептиком, который будет обладать наиболее широким спектром действия в отношении патогенной микрофлоры, в сочетании с введением такого же антисептика в брюшную полость.

1.4. Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний и его применение в хирургии

Особое место в медицине отдается выбору применения антисептических препаратов. Данное вещество должно быть не только действенным в отношении

патогенной микрофлоры, но и не иметь негативного влияния на организм. Многие авторы отмечают (Кирсанова М.А. и соавт., 2018; Лещин Я.М. и соавт., 2019), что с возрастанием устойчивости микроорганизмов снижается антибактериальный эффект часто применяемых антисептиков, что заставляет хирургов проводить поиск новых универсальных средств [26,104].

Большой интерес в хирургической практике занимает группа препаратов, относящаяся к четвертичным аммониевым соединениям, одним из представителей которой является бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (мирамистин). Во многих отечественных и зарубежных исследованиях отмечался его широкий противобактериальный, противогрибковый, противовирусный эффект, включающий также штаммы микроорганизмов госпитальной природы [130]. Помимо своих антисептических свойств, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония способен усиливать местный иммунитет, ускорять процессы пролиферации и регенерации и не оказывать отрицательного действия на ткани организма. Антисептик не обладает мутагенностью, канцерогенностью и эмбриотоксичностью. Из побочных эффектов можно отметить только индивидуальную непереносимость, которая по результатам исследования также быстро купируется без вреда для здоровья пациентов.

Данный параметр делает его универсальным лекарственным средством с целью не только лечения, но и предупреждения патологических изменений различного происхождения и любой локализации [122]. Препарат обладает бактерицидной активностью в отношении аэробных и анаэробных бактерий, госпитальных штаммов повышенной полирезистентностью, аскомицет, дрожжевых грибов, спорообразующих бактерий [108].

Ряд исследований (Синолиц А.В. и соавт., 2017; Куница В.Н. и соавт., 2016) подчеркивает его противовирусную активность в особенности к вирусам герпеса, гриппа, ветряной оспы, скарлатины, и что не менее важно, в отношении вируса иммунодефицита человека. Антисептик обладает селективным действием, не оказывая при этом негативных эффектов на организм человека [30,57].

В литературе имеются клинические данные о применении раствора мирамистина (Лугенов А.М. и соавт., 2016) в хирургии, гинекологии, проктологии, стоматологии, травматологии, комбустиологии, терапии и венерологии. Он способствует повышению защитных механизмов иммунного ответа, стимулирует макрофагальную и фагоцитарную клеточную активность, улучшает реакцию перекисного окисления липидов, способствует ускорению регенеративных процессов [39]. В стоматологической практике его назначают при выраженных воспалениях ротовой полости, при повышенной кровоточивости и чувствительности десен, для санации после удаления зубов или для обработки зубных протезов. Антисептик обладает широким спектром действия, что позволяет применять его при поражении слизистой оболочки в виде полосканий, аппликаций, смоченных марлевых тампонов [92,173]. В акушерстве и гинекологии данный препарат используют также для ведения операционных осложнений после хирургических вмешательств, как на внутренних органах малого таза, так и наружной женской половой системы. Гинекологи отмечают снижение контаминации в области оперативного вмешательства. При местном применении отмечается высокая активность в отношении специфически устойчивой инфекции бактериальной природы, быстрое стихание воспалительных процессов в очаге поражения [35,116].

Многие хирурги (Суковатых Б.С. и соавт., 2016) подчеркивают универсальность БМП как антисептического препарата для лечения инфекций кожи и мягких тканей. В исследованиях неоднократно доказывается его широкий спектр действия по сравнению с такими антисептиками как диоксидин, хлоргексидин и др. Отмечается положительный эффект, отсутствие раздражающего воздействия и аллергических реакций при применении БМП на раны и слизистые оболочки [63,172]. Отечественные практикующие хирурги, в своих исследованиях предлагают комплексное применение раствора в сочетании с различными антибактериальными препаратами для лечения гнойных ран [92]. Особенностью данного подхода является использование пролонгированной формы БМП, адсорбированной на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в

сочетании с антибактериальным препаратом. Отмечается положительный лечебный эффект и сокращение течения фаз раневого процесса по сравнению с использованием обычных антисептических растворов. Доказана высокая и длительная антибактериальная активность в отношении аэробной и анаэробной инфекции [79,106]. Активной популярностью пользуется БМП в лечении ожогов, пролежней, трофических язв, местных грибковых инфекций и нагноившихся поверхностных ран. Например, при лечении 1-2 степени ожогов антисептик способствует быстрому очищению раны за счет снижения бактериальной активности в воспалительных тканях, профилактирует развитие реинфекции, ускоряет образование грануляций в ране и оптимизирует процессы эпителизации [140]. С профилактической и лечебной целью бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония используют в виде тампонов и повязок для консервативной терапии трофических язв, и пролежней. Препарат рекомендую применять в зависимости от стадии течения заболевания, для оптимизации течения заживления раневых дефектов [14]. Зарубежные ученые (Lefebver A. И соавт., 2015) в своих клинических исследованиях доказывают эффективность применения БМП при воспалительных заболеваниях толстой кишки. Подчеркивается положительное антисептическое, регенеративное действие препарата у больных, страдающих неспецифическим язвенным колитом и хроническим колитом, в стадии обострения. Антисептик рекомендуют использовать как антисептический препарат для санации внутренних органов. Его применяют для орошения плевральной полости, мочевого пузыря, суставов, полости матки [142,160]. Разработан ряд исследований, предлагающий введение БМП в общий желчный проток, для лечения и профилактики развития холангита, тем самым усиливая эффективность местного антибактериального лечения при воспалении желчевыводящих путей. В литературе имеются данные о применении раствора мирамистина в комбинации с антибактериальными препаратами для профилактики гнойных осложнений при видеолапароскопических операциях. Авторы рекомендуют использование антисептика для прицельной обработки брюшной полости при проведении лапароскопической аппендэктомии, холецистэктомии, лапароскопических

гинекологических операциях. Выраженный бактерицидный эффект препарата делает нецелесообразным дренирование брюшной полости, предотвращает развитие гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [8,121].

Был разработан аналог данного препарата - дезмистин, действующим веществом которого также является БМП, только концентрацию препарата уменьшали с помощью разведения до получения 0,01-0,05% раствора, аналогично раствору 0,01% и использовали с целью двукратного промывания брюшной полости. Проводился ряд исследований по изучению антибактериальной активности аргумистина на основе частиц серебра химически модифицированного молекулами БМП [131,148,171]. В некоторых исследованиях предлагается использовать водный раствор мирамистина (Данилова Т.А. и соавт., 2017) в комплексном лечении больных с различными формами перитонита. Также есть ряд исследований, где его применяют в профилактике и лечении гнойных осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных, оперированных по поводу рака кишечника различной этиологии в условиях распространенного перитонита [18].

Отмечается, что при санации брюшной полости раствором антисептика, отсутствуют признаки токсического повреждения внутренних органов и мезотелия серозных оболочек. При внутрибрюшном введении антисептика сохраняется высокий показатель антибактериальной активности препарата как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы кишечной флоры. Он не оказывает раздражающего воздействия на органы и ткани, способствует профилактике спайкообразования в области хирургического вмешательства, усиливает процессы регенерации и образования грануляционной ткани [101]. Помимо этого, применение препарата в комплексном лечении перитонита, приводит к повышению местного иммунитета, уменьшению показателей летальности больных, тем самым сокращая сроки лечения в стационаре. Однако существенным недостатком водного раствора при введении его в брюшную полость является кратковременный антибактериальный эффект. До настоящего времени не разработана пролонгированная форма мирамистина, для

внутрибрюшного введения у больных с распространенным перитонитом, которая оказывала бы длительное воздействие на бактериальную флору, содержащуюся в патологическом экссудате [7,21,115].

Таким образом, анализ литературы показал, что ведущим патогенетическим механизмом развития распространенного перитонита, приводящего к полиорганной недостаточности, является образование токсического перитонеального экссудата. Санация брюшной полости в условиях распространенного перитонита должна включать тщательную гидропрессивную обработку водным раствором, с последующим введением в нее пролонгированной формы антисептического вещества. Универсальным способом профилактики дефектов кишечного шва в условиях РГП, является применение шовного материала, обладающего широким антибактериальным действием в отношении аэробной и анаэробной микрофлоры. Одним из наиболее современных и высокоэффективных антисептиков, применяемых в медицине, является бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, который эффективен в отношении аэробной и анаэробной инфекции, вирусов, грибов. Поэтому представляется целесообразным создать и изучить эффективность применения его пролонгированной формы, вводимой в брюшную полость после гидропрессивной санации. Можно предположить, что использование шовного материала с БМП при наложении кишечного шва в условиях перитонита позволит снизить послеоперационную несостоятельность межкишечного соустья.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследуемого материала. Дизайн исследования

В качестве материала для исследования были выбраны: иммобилизованная форма 0,01% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (БМП) на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и водный раствор 0,01% БМП (Мирамистин® производство компании ООО «Инфамед», Россия); шовный материал на основе полигликолевой кислоты (ПГА, производство компании «Gunze», Япония) без антисептического покрытия; нить ПГА производство компании ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург) с покрытием БМП в концентрации 10% и 20%. Шовный материал использовался для наложения кишечного шва в комплексе с иммобилизованной формой в условиях распространенного гнойного перитонита.

Экспериментальное исследование проводилось на 656 крысах-самцах линии «Wistar» массой 200-250 гр. на базе лаборатории «Экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины» ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Животных отбирали в эксперимент без внешних признаков заболевания после двухнедельного карантина в условиях вивария Курского государственного медицинского университета. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ №51 от 29 августа 2014 г.) Уход и содержание экспериментальных животных проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, а также Правилами, утвержденными Приказом Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» [81].

2.1.1. Распределение материала по группам исследования и последовательность выполнения экспериментов

Дизайн выполнения экспериментальной работы представлен на рисунке 1, согласно которому исследование было проведено в 3 этапа.

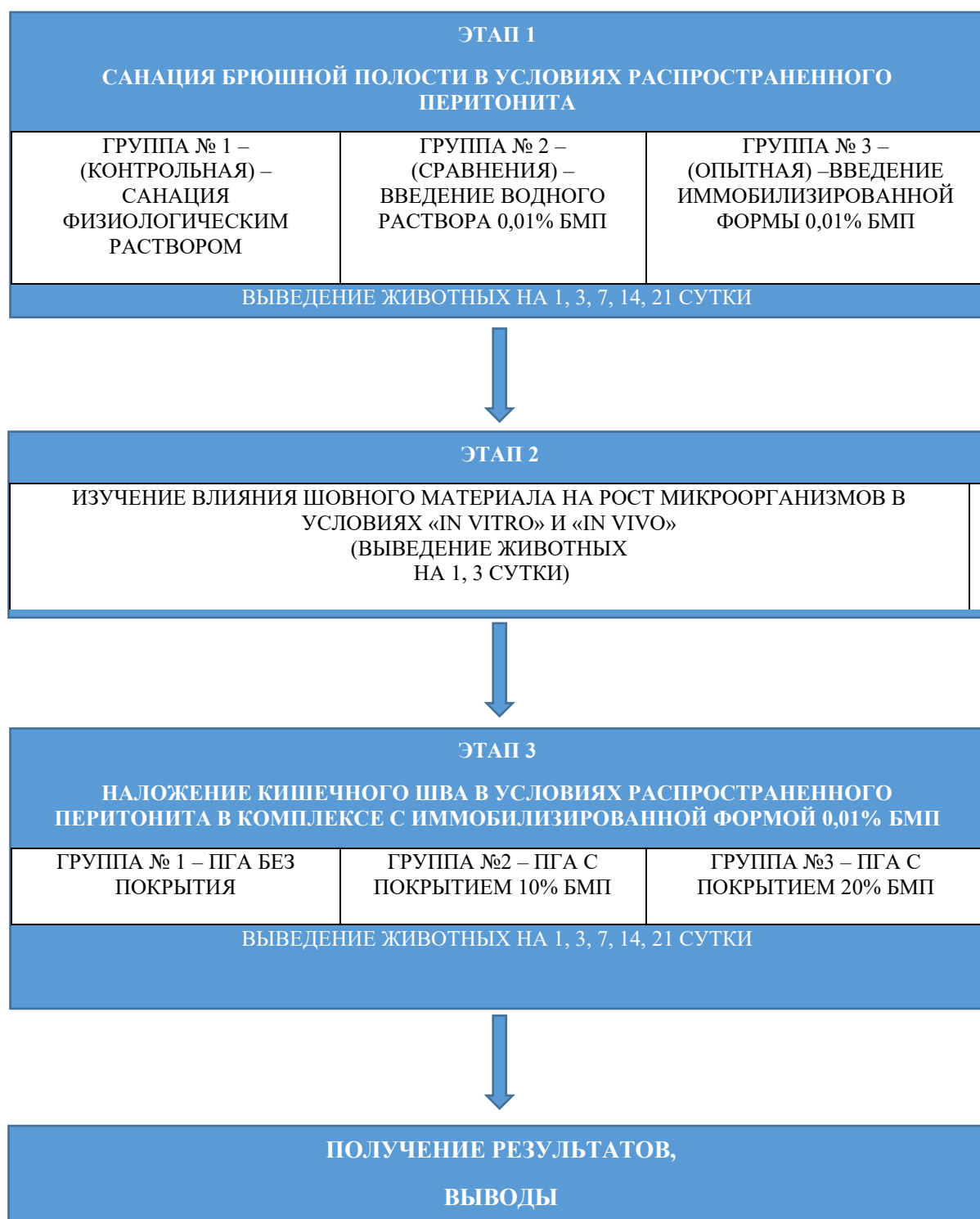


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Этап 1. Для изучения влияния ИФ 0,01% БМП на основе Na-КМЦ на купирование РГП в условиях «*in vivo*», все экспериментальные животные были разделены на три группы: животным 1-й группы (контрольная) через сутки после моделирования перитонита, проводилась санация брюшной полости физиологическим раствором NaCl 0,9%; животным 2-й группы (сравнения) через сутки после моделирования перитонита, производили удаление перитонеального экссудата, затем санацию брюшной полости проводили водным раствором 0,01% БМП; в 3-й (опытной) группе через сутки после моделирования перитонита и удаления экссудата, в брюшную полость вводили 3-5 мл. ИФ 0,01% БМП на основе Na-КМЦ. Забор материала для морфологических и лабораторных исследований производили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки послеоперационного периода.

Этап 2. Исследование исходной антибактериальной и остаточной антибактериальной активности шовного материала проводилось в условиях «*in vitro*» и «*in vivo*», где изучали их свойства и влияние шовного материала на рост микроорганизмов в питательной среде. Во всех исследованиях было сформировано 3 группы в соответствии с количеством образцов шовного материала. Выведение животных из эксперимента в исследованиях «*in vivo*» проводили на 1-е и 3-и сутки.

Этап 3. Для изучения влияния антисептического шовного материала в комплексе с ИФ на течение распространенного перитонита, все экспериментальные животные были разделены на три группы: животным 1-й группы (контрольная) через сутки после моделирования перитонита и удаления перитонеального экссудата наносили раневой дефект на стенку толстой кишки длиной 1 см, который ушивали с помощью ПГА нити без антисептического покрытия, затем в брюшную полость вводили 3-5мл. ИФ 0,01% БМП на основе Na-КМЦ; животным 2-й группы (сравнения) через сутки после моделирования перитонита и удаления перитонеального экссудата наносили раневой дефект на стенку толстой кишки стандартно (1см), который ушивали с помощью антисептической ПГА нити с покрытием 10% БМП, после чего во все ее отделы вводили 3-5 мл. ИФ; животным 3-й группы (опытная) проводили аналогичные манипуляции, что и животным в группе № 2, но дефект кишки ушивали с помощью ПГА нити с покрытием 20%

БМП, затем во все ее отделы вводили 3-5 мл. ИФ. Забор материала для морфологических и лабораторных исследований производился на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки от начала экспериментального исследования в послеоперационном периоде. Все экспериментальные животные были распределены на группы в каждом этапе исследования (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение животных по группам на всех этапах эксперимента

Этап	Название исследования	Группы распределения		Количество животных
№1	Санация брюшной полости в условиях перитонита	1.Контрольная (промывание NaCl 0,9%)		106
		2.Сравнения (санация раствором 0,01% БМП)		106
		3.Опытная (введение ИФ 0,01% БМП)		106
№2	Изучение антибактериальной активности «in vivo»	1-е сутки	3-и сутки	
		ПГА+10% БМП	ПГА+10% БМП	10
		ПГА+20% БМП	ПГА+20% БМП	10
№3	Введение иммобилизированной формы 0,01% БМП и наложение кишечного шва в условиях перитонита	1.Контрольная (нить ПГА без покрытия)		106
		2.Сравнения (нить ПГА с покрытием 10% БМП)		106
		3.Опытная (нить ПГА с покрытием 20% БМП)		106
ИТОГО				656

2.2. Методы исследования

2.2.1. Изучение влияния способа санации на течение распространенного перитонита

Под ингаляционным наркозом проводилось моделирование перитонита по методике патента РФ №2338265. Введение профильтрованной 10% каловой взвеси в изотоническом растворе NaCl 0,9% из расчета 1 мл на 100 г массы тела, пункционным способом производили в левое и правое подреберье, в левую и правую подвздошную область (рисунок 2).

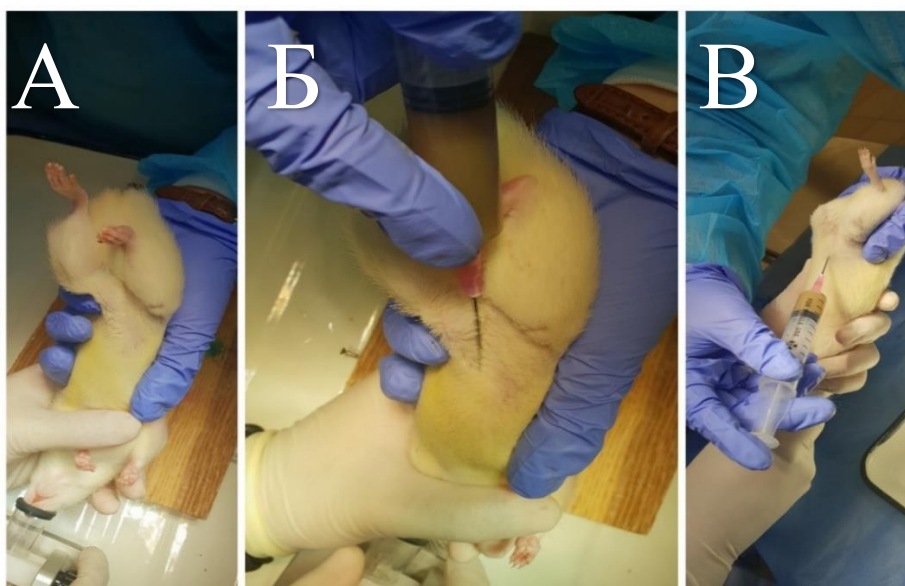


Рисунок 2 – Этапы введения каловой 10% взвеси. А – подключение животного к ингаляционному наркозу, Б – одна из четырех точек введения каловой взвеси (левое подреберье), В – введение каловой взвеси в левую подвздошную область.

Через сутки после моделирования перитонита под общим ингаляционным наркозом с помощью «Isoflurane», выполняли фиксацию животного на спине с разведенными конечностями. Далее производили трехкратное обрабатывание операционного поля с помощью раствора йодопирона 1%, затем обрабатывали однократно – 95% раствором этилового спирта. Операционное поле отграничивали с 4-х сторон стерильным бельем, выполняли срединную лапаротомию, длиной 5 см по белой линии живота, отступив от мечевидного отростка 0,5 см в направлении к лобковому симфизу. После послойного рассечения раны входили в брюшную полость, где наблюдались явления гнойного перитонита: расширенные петли тонкой и толстой кишки с застойным содержимым и ослабленной перистальтикой, инъецированные сосуды висцерального листка брюшины, патологический мутный выпот в межпетельном пространстве, латеральных карманах, отложение нитей фибрина на органах ЖКТ, кровенаполнение паренхиматозных органов (рисунок 3).

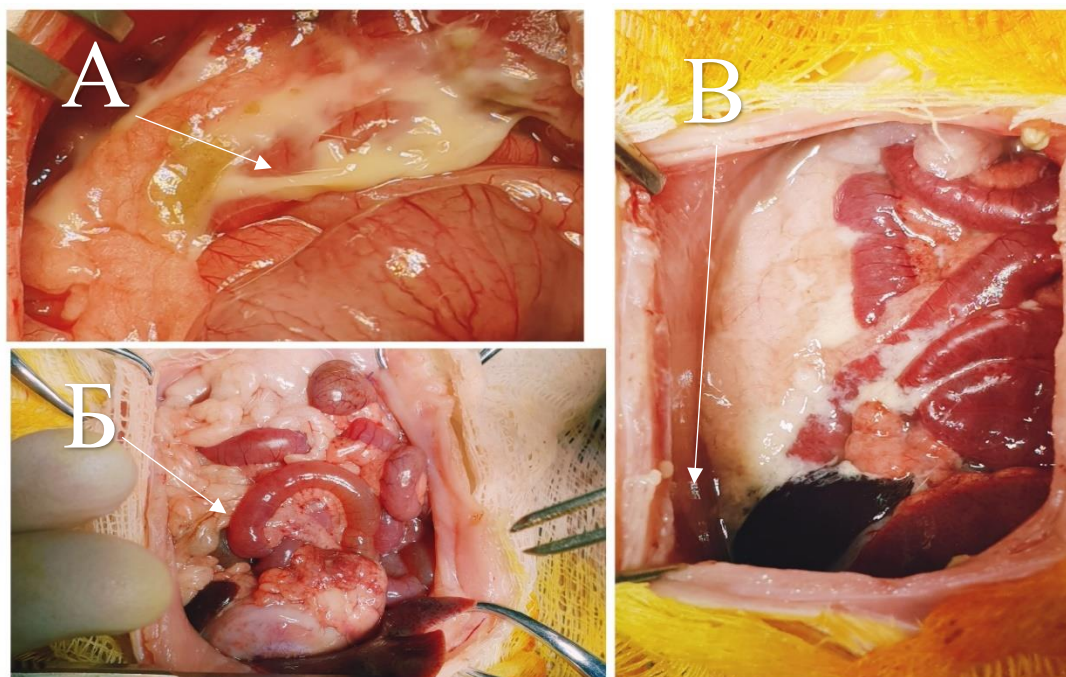


Рисунок 3 – Брюшная полость крысы через 24ч. после моделирования перитонита. А – наложение нитей фибрина, Б – расширенные петли тонкой кишки, В – наличие перитонеального экссудата в брюшной полости.

Животным 1-ой группы после установления макроскопических признаков наличия перитонита удаление перитонеального экссудата производили санацию брюшной полости физиологическим раствором, после этого лапаротомную рану ушивали наглухо. Экспериментальным животным 2-ой группы после удаления перитонеального экссудата и санации брюшной полости производили введение водного раствора 0,01% БМП. Гемостаз проводили по ходу операции. По окончании оперативного вмешательства рану ушивали наглухо.

Животным 3-ей группы перед операцией готовили ИФ БМП на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на базе кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ под руководством к.ф.н., доцента М.С. Чекмаревой по следующей методике: брали 2 гр. порошка натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, которые заливали 100 мл раствора 0,01% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония комнатной температуры, не более 25°C. Смесь тщательно перемешивали и оставляли для набухания. После набухания полученный гель фильтровали и разливали во флаконы по 100 мл, закрывали и стерилизовали при 120°C в течение 5 мин [63]. После удаления

перитонеального экссудата, производили введение ИФ 0,01% БМП на основе Na-КМЦ (патент на изобретение № 2715922 от 04.03.2020 г. «Способ лечения распространенного перитонита»).

Для установления наличия антисептического эффекта БМП в растворе и в ИФ, при санации брюшной полости, производился забор и бактериологический посев экссудата, взятый на 1-е, 3-и сутки после операции (рисунок 4), так как на дальнейших сроках эксперимента выпота в брюшной полости не было обнаружено. Из эксперимента животных выводили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после операции путем передозировки средств для ингаляционного наркоза.

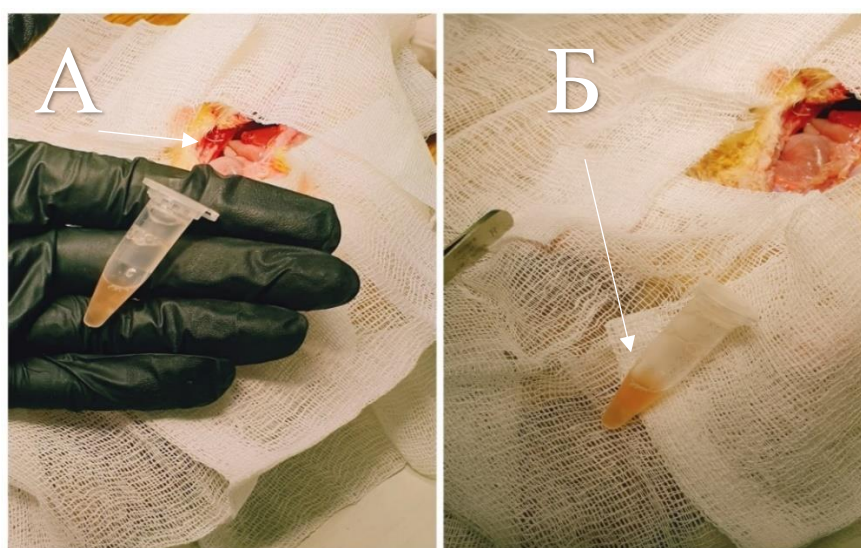


Рисунок 4 – Экссудат из брюшной полости на 1-е сутки после операции. А – брюшная полость крысы, Б – выпот из брюшной полости на 1-е сутки эксперимента после санации раствором БМП.

Оценка количества микрофлоры в 1 мл. содержимого брюшной полости, проводилась на базе кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ под руководством к.м.н., доцента Л.Г. Климовой. Данный показатель рассчитывали по следующей формуле: N (КОЕ/мл) = $n \cdot 10 \cdot 10$, где N – число колоний в 1 мл экссудата, n – количество всех колоний, выросших на чашках Петри, 10 – перерасчет на 1 мл суспензии, 10 (10^{-2} , 10^{-4} , 10^{-6} в зависимости от разведения материала) – разведение материала, посеянного на чашку Петри, откуда ведется подсчет колоний). На всех сроках эксперимента проводили забор материала для гистологических и лабораторных исследований (лейкоцитоз, ЛИИ).

Для подсчета лейкоцитоза по стандартной методике, в асептических условиях, после выведения животного из эксперимента вскрывалась грудная клетка, производилась пункция сердца, откуда кровь бралась на исследование.

После подсчета показателей лейкоцитарной формулы, рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации по Островскому, представленный следующей формулой: $ЛИИ = (ПК + Ми + Ю + П + С) / (Л + Мо + Э + Б)$, где

ПК – палочкоядерные нейтрофилы;

Ми – миелоциты;

Ю – юные;

П – плазматические клетки;

С – сегментоядерные нейтрофилы;

Л – лимфоциты;

Мо – моноциты;

Э – эозинофилы;

Б – базофилы [132].

Морфологическое исследование проводилось под руководством д.м.н., профессора, профессора кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ М.А. Затолокиной. Для гистологического изучения реактивных изменений в тканях иссекали единым блоком участок передней брюшной стенки крысы размерами 1x1 см, фрагмент печени, поджелудочной железы, участки толстой кишки. Извлеченные фрагменты биологического материала погружали в 10% раствор забуференного нейтрального формалина на 2 недели с обязательной заменой раствора на 2-е сутки. После фиксации из взятого блока иссекали кусочки и заливали в парафин по стандартной методике. Далее изготавливали гистологические срезы, толщиной 5-7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином (с целью обзорного изучения), по Маллори и по Ван-Гизон (с целью реактивных изменений окружающей соединительной ткани). Микроскопирование и микрофотосъемку осуществляли с помощью оптической системы, состоящей из светового микроскопа Leica CME, цифровой окуляр-камеры DCM – 510. Проводили морфометрическое исследование, с последующей оценкой

течения раневого процесса и качественного анализа клеточного компонента. Гистологические препараты были сфотографированы при увеличении x100, x200 и x400 крат с документированием снимков в программе FUTURE WINJOE, входящей в комплект поставки окуляр – камеры.

2.2.2. Изучение антисептического влияния шовного материала на рост микроорганизмов

Хирургический шовный материал готовился на базе научно-производственной лаборатории компании ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург). Для производства плетеной нити ПГА с покрытием БМП в концентрации 10%, брали шовный материал на основе полигликолевой кислоты без антисептического покрытия, и наносили первый слой 2% ϵ -капролактона и 10% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (от массы полимера), второй слой с 10% ϵ -капролактоном и 10% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (от массы полимера), с покрытием БМП в концентрации 20% - первый слой 2% ϵ -капролактона и 20% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (от массы полимера), второй слой наносили с 10% ϵ -капролактоном и 20% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (от массы полимера).

Далее изучение антисептического эффекта исследуемых образцов шовного материала в отношении факультативно-аэробных микроорганизмов проводилось на базе кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ под руководством к.м.н., доцента Л.Г. Климовой в условиях «*in vitro*» и «*in vivo*» в два этапа. На первом этапе, в условиях «*in vitro*», для определения исходной антисептической активности, проводили исследование методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем анализа угнетения роста тест-микроорганизмов, рекомендованных ГФ-ХИ: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Proteus vulgaris* (ATCC 4636), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (NCTC 2625), используемых для определения антимикробного действия лекарственных веществ [132].

Культуры тест-штаммов микроорганизмов выращивали на плотной среде (мясо-пептонный агар) при температуре $37^{\circ}\text{C}\pm 10^{\circ}\text{C}$ в течение 18-20 часов. Взвесь микроорганизмов готовили путем разведения тест-культур стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Микробная нагрузка составила 1000000 микроорганизмов/мл. В чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, разливали расплавленную питательную среду, содержащую микроорганизмы. На поверхность засеянной среды (рис.5Б) накладывали отрезки исследуемых стерильных образцов шовного материала длиной 2 см. Затем чашки инкубировали при температуре $37^{\circ}\text{C}\pm 10^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов. После истечения указанного срока проводили измерение (в мм) зоны задержки роста тест-микробов вокруг образцов шовных материалов [132].

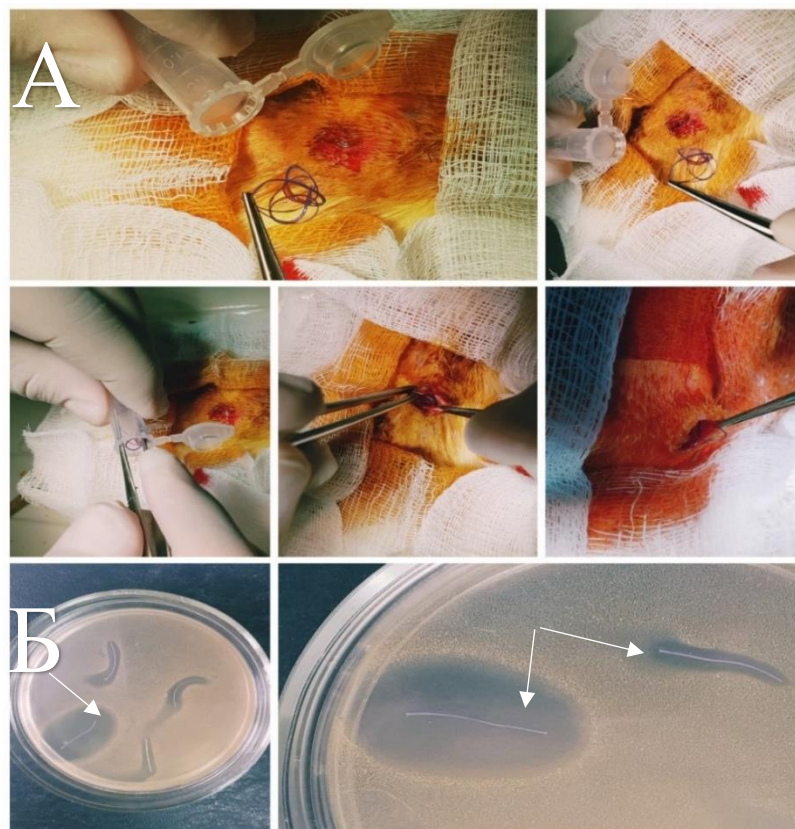


Рисунок 5 – Исследование остаточной антибактериальной активности шовного материала. А – забор исследуемого шовного материала в асептических условиях, Б – задержка зоны роста вокруг образцов нитей на питательной среде.

На втором этапе, с целью изучения продолжительности антисептической активности шовного материала в условиях «in vivo», все экспериментальные

животные были разделены на три группы в соответствии количеству образцов шовного материала. Под общим ингаляционным наркозом с помощью «Isoflurane», выполняли фиксацию животного на животе с разведенными конечностями, трехкратно обрабатывали операционное поле 1% раствором йодопирона и однократно – 95 % раствором этилового спирта. На спине у крыс, с одной и другой стороны, параллельно позвоночнику, наносилась линейная рана длиной не более 2 см. Раны ушивались инертными нитями (рисунок 5А). Остаточную антисептическую активность шовных образцов определяли на 1-е, 3-и и 5-е сутки по описанному выше методу диффузии в агар на плотной питательной среде путем анализа угнетения роста тест-микроорганизмов, рекомендованных ГФ-ХІ.

2.2.3. Влияние антисептического шовного материала в комплексе с иммобилизированной формой на профилактику несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита

Всем животным моделирование перитонита осуществлялось по методике патента РФ №2338265, пункционным введением в брюшную полость 10% каловой взвеси. Через сутки после моделирования перитонита под общим ингаляционным наркозом с помощью «Isoflurane», выполняли фиксацию животного на спине с разведенными конечностями, трехкратно обрабатывали операционное поле 1% раствором йодопирона и однократно – 95 % раствором этилового спирта. Затем отграничивали операционное поле с 4-х сторон стерильным бельем, выполняли срединную лапаротомию, длиной 5 см по белой линии живота, отступив от мечевидного отростка 0,5 см в направлении к лобковому симфизу. В брюшной полости наблюдались явления перитонита: расширенные петли кишечника, инъецированные сосуды висцерального листка брюшины, патологический мутный выпот с содержимым нитей фибрина. Животным 1-ой группы после установления макроскопических признаков наличия перитонита и удаления перитонеального экссудата с помощью NaCl 0,9%, наносили раневой дефект на стенку толстой кишки длиной 1 см, который ушивали ПГА нитью без антисептического покрытия,

затем производили введение 3-5 мл. иммобилизированной формы 0,01% БМП, и ушивали лапаротомную рану наглухо.

Экспериментальным животным 2-й группы (опытная) наносили раневой дефект на стенку толстой кишки стандартно (1см), который ушивали с помощью антисептической ПГА нити с покрытием 10% БМП (рисунок 6 А,Б), затем во все ее отделы вводили 3-5 мл иммобилизированной формы 0,01% БМП на основе Na-КМЦ.

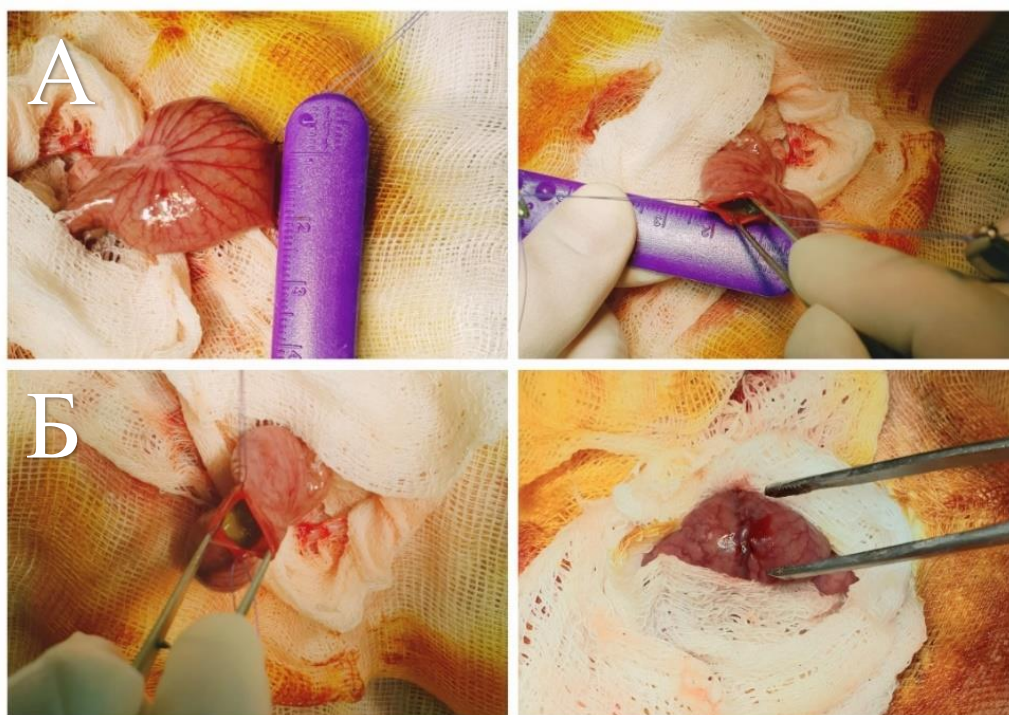


Рисунок 6 – Наложение кишечного шва. А – нанесение дефекта на стенку толстой кишки длиной 1см, Б – наложения двурядного кишечного шва нитью ПГА с антисептическим покрытием 10% БМП.

Животным 3-й группы (опытная) – после моделирования перитонита по описанной выше методике, производили удаление перитонеального экссудата с помощью NaCl 0,9%. Затем наносили раневой дефект на стенку толстой кишки стандартно (1см), который ушивали с помощью антисептической ПГА нити с покрытием 20% БМП, затем производили промывание брюшной полости физиологическим раствором, после чего во все ее отделы вводили 3-5 мл иммобилизированной формы 0,01% БМП на основе Na-КМЦ (рис.7), лапаротомную рану ушивали наглухо инертным хирургическим шовным материалом (патент на изобретение № 2744538 от 11.03.2021 г. «Способ

профилактики несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита в эксперименте»).

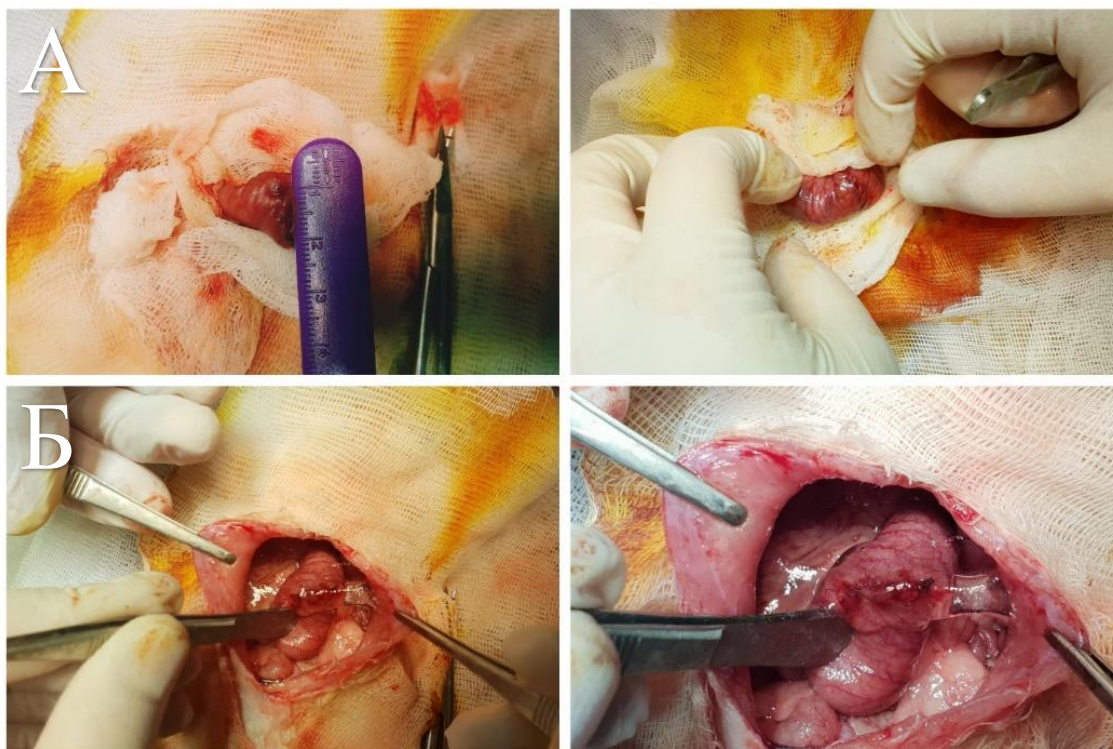


Рисунок 7 – Наложение кишечного шва нитью ПГА с антисептическим покрытием 20% БМП. А – нанесение дефекта на стенку толстой кишки с последующим ушиванием, Б – введение ИФ 0,01% БМП в брюшную полость.

На всех этапах экспериментального исследования проводили динамическое наблюдение за общим состоянием животных. Забор материала для морфологических и лабораторных исследований производили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после операции, путем передозировки средств для ингаляционного наркоза.

Производился забор и бактериологический посев экссудата, взятый на 1-е, 3-и и сутки после операции. На всех этапах наблюдения проводили забор материала для морфологических и лабораторных исследований по описанным выше методикам.

2.3. Методы статистической обработки

С целью статистического описания результатов использовали табличное и графическое представление данных. Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления значений среднего арифметического

(M), среднего квадратического отклонения (δ), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического (m). Определяли показатели описательной статистики (Me [25; 75]). Были обнаружены существенные отклонения от кривой распределения Гаусса, поэтому было принято решение в качестве основной методики определения уровня статистической значимости использовать непараметрический критерий Манна–Уитни ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования, при допустимом для экспериментальных медико-биологических исследований уровне $p \leq 0,05$. В качестве программной среды использовали триал-версию (версия, предусматривающая бесплатное распространение в сети Интернет, а также неполный, ограниченный функционал программы, но достаточный для выполнения указанных расчетов) программы Statistica 10.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Этап 1. Результаты изучения влияния способа санации на течение распространенного перитонита

3.1.1. Результаты бактериологического исследования

Для оценки влияния антисептического эффекта раствора 0,01% БМП и ИФ 0,01% БМП на основе Na-КМЦ на течение распространенного перитонита, производился бактериологический посев содержимого брюшной полости на 1-е, 3-и сутки в послеоперационном периоде. Анализу подвергался количественный состав микроорганизмов в 1 мл. содержимого брюшной полости (рисунок 8).

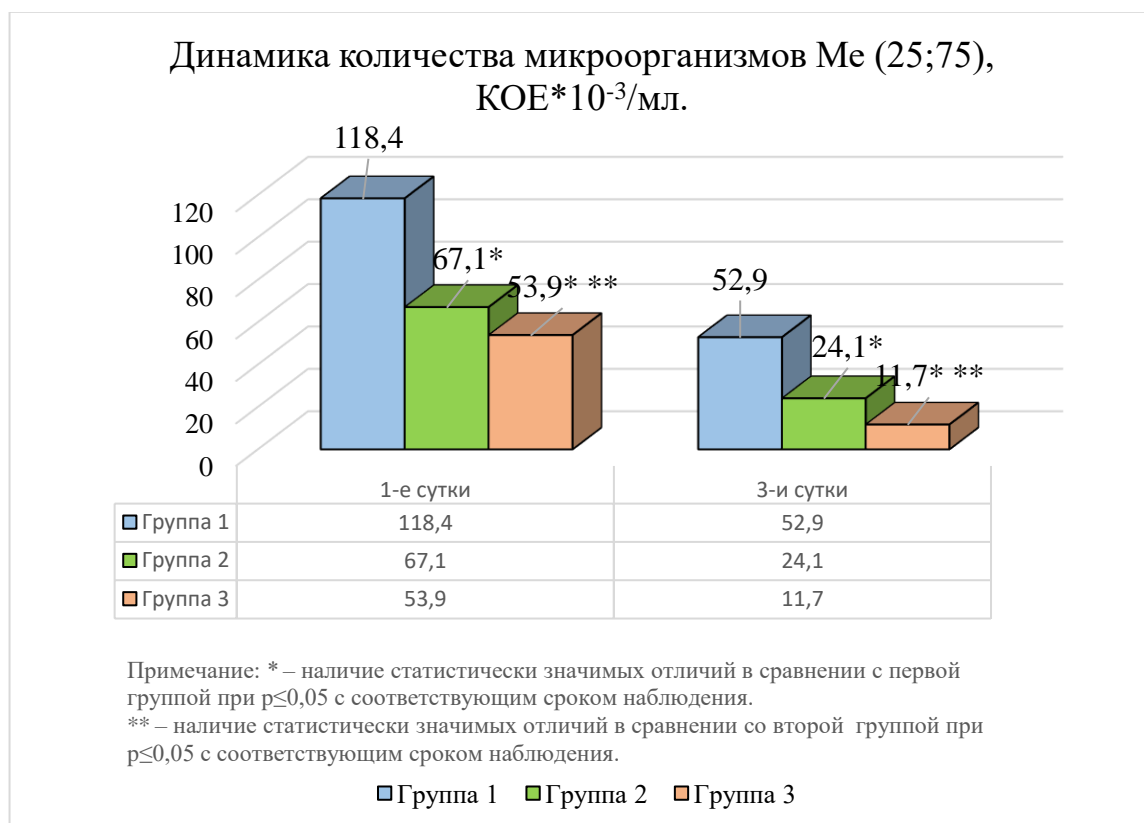


Рисунок 8 – Количество микроорганизмов в 1мл. содержимого брюшной полости на 1-е и 3-и сутки эксперимента.

По данным бактериологического исследования было установлено, что на 1-е сутки после операции в контрольной группе (без применения антисептика) количество микроорганизмов составило 118,4 (116,4;122,3) КОЕ*10⁻³/мл., в группе

сравнения (раствор 0,01% БМП) – 67,1 (65,7;70,1) КОЕ*10⁻³/мл., в опытной (иммобилизованная форма 0,01% БМП) – 53,9 (50,4;56,2) КОЕ*10⁻³/мл. На 1-е сутки после операции число микроорганизмов в группе, где не применялся антисептический раствор, было в 1,8 раза выше, чем в группе животных, где применялся водный раствор 0,01% БМП, и 2,2 раза выше, чем в группе с введением ИФ, что было статистически достоверно.

Во второй группе (водный раствор БМП) количество колониеобразующих единиц было в 1,2 раза выше ($p \leq 0,05$), чем в группе с применением ИФ. Стоит отметить, что в эти же сутки, показатель микроорганизмов в опытной группе (ИФ) был 2,2 раза меньше, чем в контрольной группе (без антисептика) и в 1,2 раза меньше, чем в группе с применением водного раствора БМП.

На 3-и сутки от начала исследования в контрольной группе животных (без применения антисептического раствора) количество микроорганизмов составило 52,9 (47,4;63,2) КОЕ*10⁻³/мл., в группе сравнения (раствор 0,01% БМП) – 24,1 (19,5;27,6) КОЕ*10⁻³/мл., в опытной (иммобилизованная форма 0,01% БМП) – 11,7(8,7;13,3) КОЕ*10⁻³/мл. Наиболее выраженный антисептический эффект наблюдался в опытной группе животных, где на 3-и сутки эксперимента количество колониеобразующих единиц при сопоставлении с контрольной группой было в 4,5 раза достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, при сопоставлении с группой сравнения ниже в 2 раза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что рост микроорганизмов в группе сравнения (водный раствор 0,01% БМП) и в опытной группе (иммобилизованная форма 0,01% БМП) был достоверно ниже, чем в контрольной группе, где для санации брюшной полости антисептик не применялся. В ходе эксперимента было установлено, что иммобилизованная форма БМП обладает наиболее выраженным антисептическим эффектом по сравнению с контрольной группой (без антисептика) и группой сравнения (водный раствор), что статистически достоверно выше на всех исследуемых сроках послеоперационного периода.

3.1.2. Оценка лабораторных показателей.

Для анализа воспалительных изменений у экспериментальных животных, производился забор крови на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки в послеоперационном периоде с подсчетом количества лейкоцитов и ЛИИ (рисунок 9).

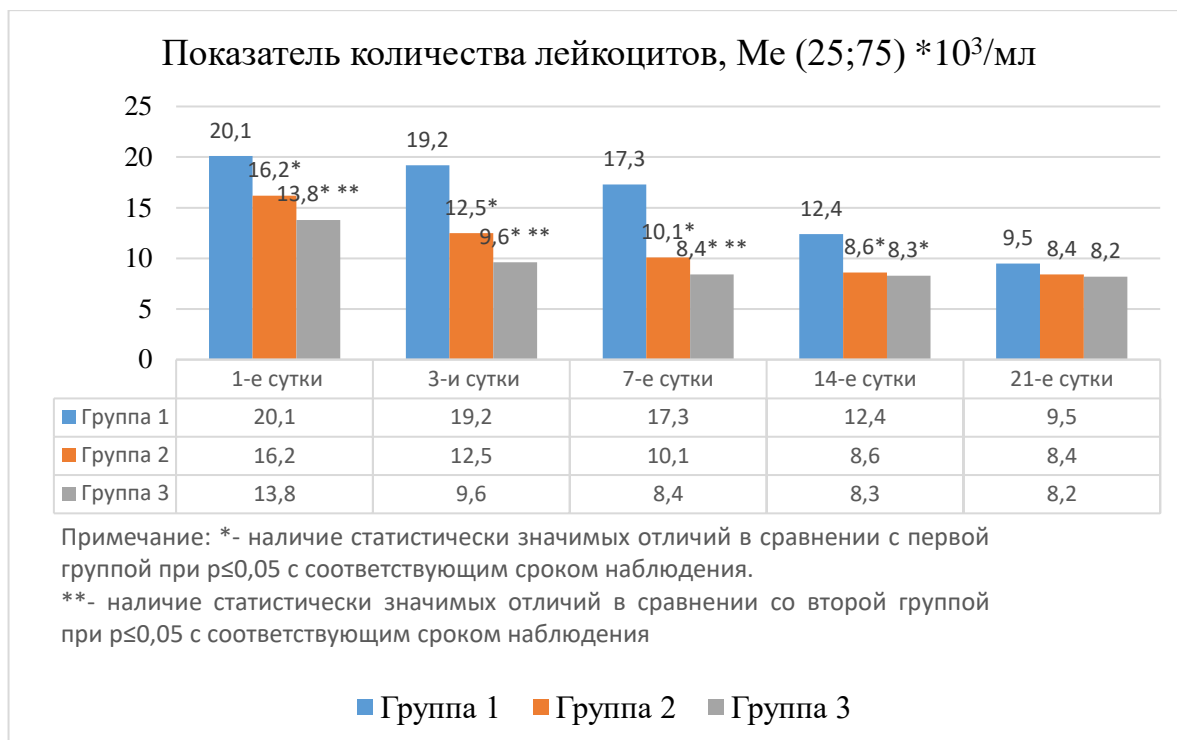


Рисунок 9 – Динамика количества лейкоцитов в зависимости от способа санации брюшной полости.

В контрольной группе животных (группа №1) без применения антисептика на 1-е сутки в раннем послеоперационном периоде отмечался значительный подъем лейкоцитов до 20,1 (18,2;24,3)*10³/мл., что в 1,2 раза больше, чем в группе, где применялся водный раствор БМП, и в 1,4 раза выше, чем в группе, где применялась ИФ ($p \leq 0,05$). Отмечалось постепенное снижение лейкоцитоза в этой группе к 7-м суткам послеоперационного периода до 17,3 (14,9;19,2)*10³/мл., что в 1,7 раза и в 2 раза достоверно больше, чем в группе №2 и группе №3 соответственно. Лейкоцитоз в контрольной группе животных так и не доходил до нормальных показателей даже на 14-е сутки эксперимента.

В серии эксперимента, где применялся водный раствор БМП (группа №2) на 1-е сутки отмечалось значительное снижение лейкоцитоза в сравнении с контрольной группой, что составляло 16,2 (14,4;17,3)*10³/мл., и было в 1,2 раза

выше, чем в группе животных с применением ИФ ($p \leq 0,05$). Достоверное уменьшение показателя наблюдалось к 3-м суткам послеоперационного периода, что составило $12,5 (10,9;14,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$, и было в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе, но в 1,3 раза выше, чем в опытной. В последующем отмечалось снижение лейкоцитоза к 7-м суткам до $10,1 (7,9;12,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,2 раза достоверно выше, чем в группе животных с введением ИФ, но в 1,7 раза ниже, в сравнении с контрольной группой без применения антисептика. Верхних границ нормы уровень лейкоцитов достигал к 14-м суткам эксперимента.

В опытной группе (группа №3), где применялась ИФ на 1-е сутки послеоперационного периода отмечалось наиболее значительное уменьшение лейкоцитоза до $13,8 (11,9;15,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в сравнении с группой без введения антисептика было в 1,4 раза меньше, и в 1,2 раза ниже, чем в группе сравнения с применением водного раствора ($p \leq 0,05$). Стоит отметить, что до верхних границ нормы показатель лейкоцитоза доходил уже к 3-м суткам эксперимента и составил $9,6 (7,9;12,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$ Начиная с 7-х суток, число лейкоцитов оставалось в пределах нормы. К 14-м суткам регистрировался нормальный показатель лейкоцитов в опытной группе. К 21-м суткам во всех экспериментальных группах животных количество лейкоцитов варьировалось в пределах нормы.

Динамический показатель ЛИИ находился в непосредственной связи с динамикой лейкоцитоза в исследуемых группах. В контрольной группе без применения антисептика на 1-е сутки отмечалось значение ЛИИ $8,1 (6,9;11,3) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,6 раза достоверно больше, чем в группе сравнения и в 2,6 раза больше, чем в опытной группе животных. Незначительное снижение ЛИИ регистрировалось к 3-м суткам эксперимента, однако к 7-м суткам послеоперационного периода составляло $5,2 (3,9;8,1) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что было выше 2,5 раза, чем в группе, где применялся водный раствор БМП, и в 3,7 раза выше чем в группе животных, где вводилась ИФ ($p \leq 0,05$). ЛИИ так и не достигал нормальных значений даже к 14-м суткам.

В группе сравнения, где применялся водный раствор, отмечалось значение ЛИИ до $5,1 (3,8;7,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что было в 1,6 раза меньше в сравнении с

контрольной группой, но также в 1,6 раза больше, чем в опытной группе животных ($p \leq 0,05$). К 3-м суткам индекс составил $4,6 (3,5; 6,3) \cdot 10^3/\text{мл.}$, и был в 1,6 раза достоверно ниже, чем в группе животных без применения антисептика, но в 1,5 раза выше, чем в группе животных с применением ИФ. Стоит отметить, что к 7-м суткам шло плавное снижение лейкоцитарного индекса $2,1 (1,9; 3,5) \cdot 10^3/\text{мл.}$ К 14-м суткам индекс интоксикации составлял $1,5 (1,3; 2,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$ и находился в пределах верхней границы нормальных значений (рисунок 10).

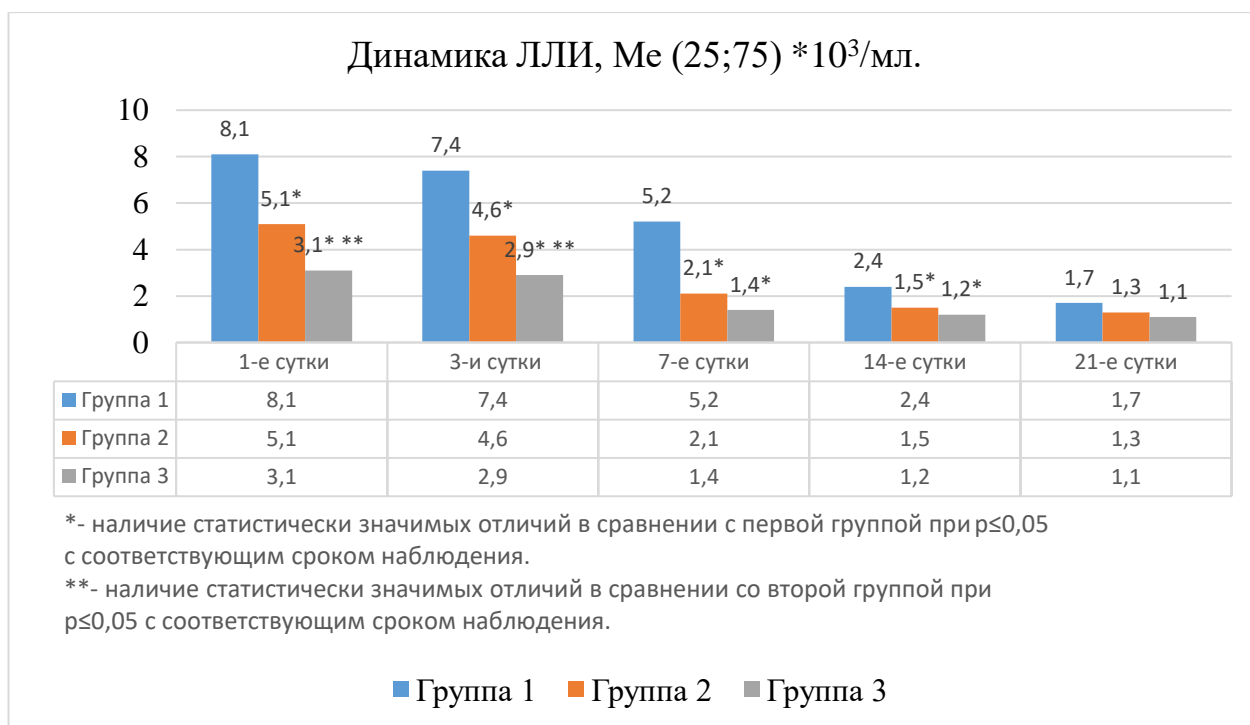


Рисунок 10 – Динамика ЛЛИ в зависимости от способа санации брюшной полости.

В опытной группе с применением ИФ показатель ЛЛИ на 1-е сутки ниже, чем в 1-ой и в 2-ой группе, и составил $3,1 (2,4; 3,7) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,6 раза и в 2,6 раза меньше соответственно ($p \leq 0,05$). К 3-м суткам после операции индекс равен $2,9 (1,8; 3,4) \cdot 10^3/\text{мл.}$ Отмечается равномерное уменьшение ЛЛИ и нормализация его значений уже к 7-м суткам до $1,4 (1,1; 2,5) \cdot 10^3/\text{мл.}$, в послеоперационном периоде. К 21-м суткам во всех экспериментальных группах животных количество ЛЛИ варьировалось в пределах нормы.

Таким образом, результаты исследуемых лабораторных показателей свидетельствуют о том, что наиболее эффективный способ лечения

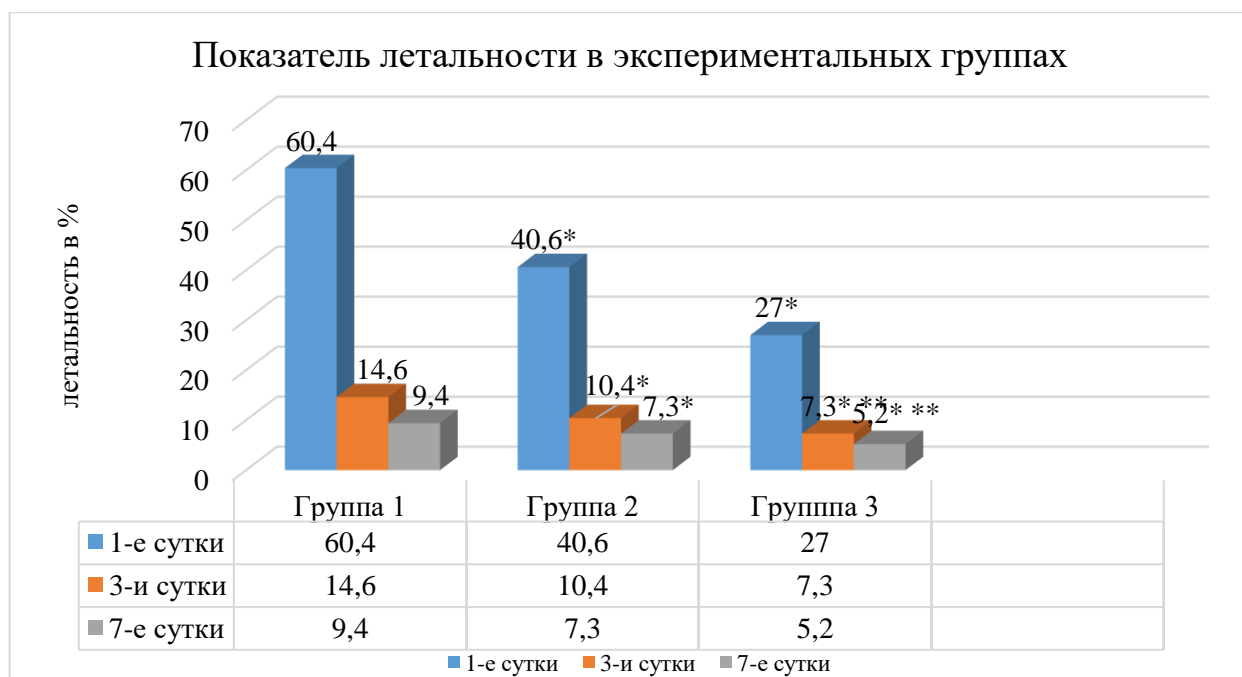
распространенного перитонита отмечался в 3-е группе эксперимента, где в брюшную полость вводили иммобилизованную форму БМП. У животных 2-й группы с применением водного раствора БМП, также отмечался положительный эффект от лечения, но наиболее статистически значимое снижение лейкоцитоза, ЛИИ до нормальных показателей наблюдалось в опытной группе, что свидетельствовало об уменьшении воспалительных патологических процессов в брюшной полости.

3.1.3. Оценка уровня летальности на первом этапе.

При подсчете летальности в исследуемых группах животных было установлено, что самый высокий показатель на всем этапе эксперимента был в группе животных, где для санации брюшной полости применяли физиологический раствор.

На 1-е и 3-и сутки в группе животных с применением NaCl 0,9% уровень летальности, был достоверно в полтора раза выше в сравнении с группой, где применялся водный раствор БМП. Через семь дней от начала эксперимента в этой же группе летальность была выше в 1,3 раза относительно группы сравнения (водный раствор), и в 1,8 раза выше в сравнении с опытной группой (ИФ), что было статистически значимо. Экспериментальная группа животных с применением иммобилизованной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония показала самый низкий уровень летальности (рисунок 11). На 1-е сутки он был ниже в 2,2 раза ($p \leq 0,05$) в сравнении с контрольной группой (физиологический раствор), и в полтора раза ниже, чем в группе сравнения (водный раствор БМП).

На 3-и сутки наблюдалось двукратное снижение показателя летальности в сравнении с группой, где применялся физиологический раствор, и в 1,4 раза ниже в сравнении с группой, где применялась жидкая форма 0,01% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, что было статистически достоверно. Через неделю после начала эксперимента в сравнении с контрольной группой животных, описываемый показатель снижался в 1,3 раза.



Примечание: * - наличие статистически значимых отличий в сравнении с первой группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

** - наличие статистически значимых отличий в сравнении со второй группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

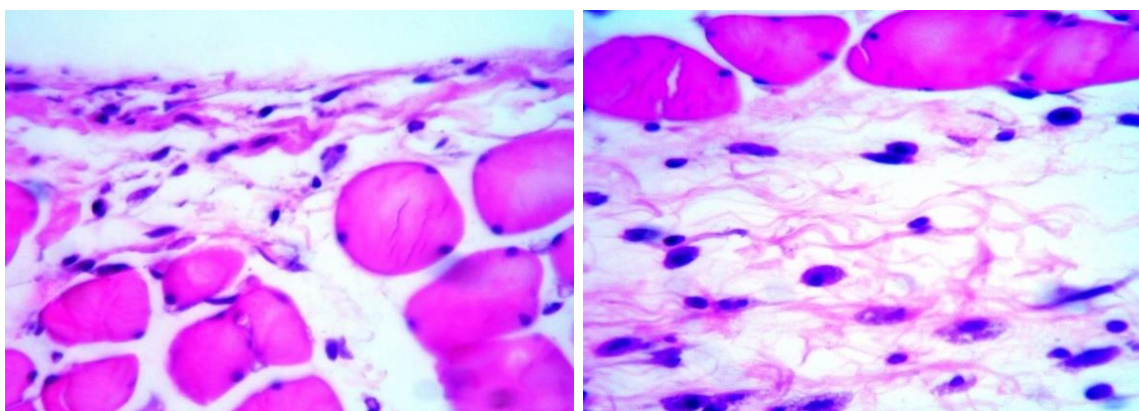
Рисунок 11 – Динамика уровня летальности в экспериментальных группах животных.

На этом же сроке уровень летальности в этой группе ниже в 1,8 раза в сравнении с контрольной группой, где применялся физиологический раствор, и в 1,4 раза ниже группы, где вводилась водная форма ($p \leq 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о достоверно высокой антисептической активности иммобилизированной формы 0,01% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в сравнении с его жидкой формой.

3.1.4. Результаты гистологического исследования органов брюшной полости при санации раствором в сравнении с иммобилизированной формой

В микропрепаратах срезов передней брюшной стенки, окрашенных гематоксилином и эозином, в группе животных №2 (санация раствором 0,01% БМП), через 24 часа в раннем послеоперационном периоде отмечалось наличие в рыхлой соединительной ткани клеток воспалительного ряда фибробластов и фиброцитов. Плотность клеток соответствовала неизменной функции эпителия.

В поле зрения преобладали лаброциты в стадии накопления секрета и макрофаги, плотность клеток была высокой. Отмечались единичные гранулоциты и агранулоциты (рисунок 12А).



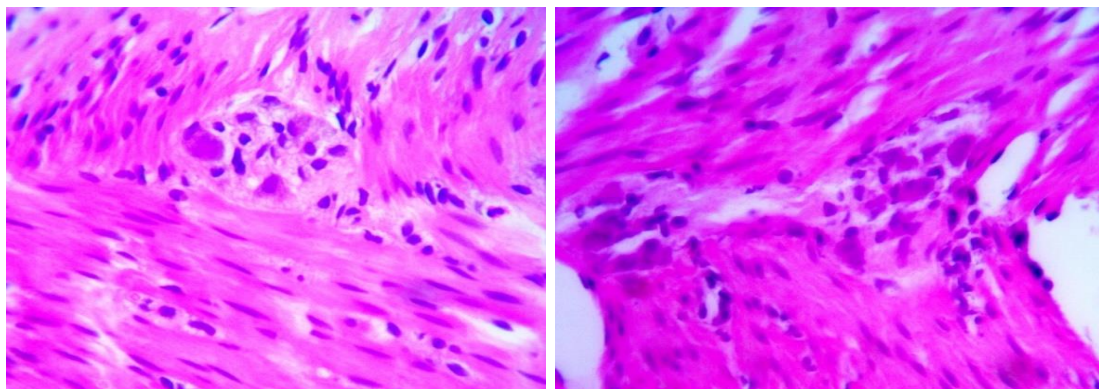
А

Б

Рисунок 12 – Микрофотография среза передней брюшной стенки на первые сутки после оперативного вмешательства. А – лаброциты в стадии накопления секрета, санация раствором БМП, Б – клетки фибробластического дифферона, введение ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400 (А, Б).

В группе животных №3 (введение иммобилизированной формы 0,01% БМП) на 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечались негусто расположенные коллагеновые волокна в области париетального листка брюшины, где в промежутках между ними попадали в поле зрения фибробласты и фиброциты, а также клетки воспалительного компонента. Плотность клеток соответствует измененной функции эпителия. В поле зрения среза определялось значительное количество клеток воспалительного ряда, среди которых помимо гранулоцитов и тучных клеток, отмечались нейтрофилы и единичные макрофаги (рисунок 12Б).

Через 24 часа от начала эксперимента после санации водным раствором 0,01% БМП, при микроскопии срезов толстой кишки отмечалось, что слизистая и подслизистая оболочки не имеют патоморфологических изменений. В ходе микроскопии мышечной оболочки были зафиксированы воспалительные изменения в Ауэрбаховском сплетении (рисунок 13А). Наблюдалось скопление нервных клеток достаточно крупных размеров, содержащих в себе нейроны с отежной цитоплазмой, а также сморщенные гипохромные и нормохромные нейроны.



А

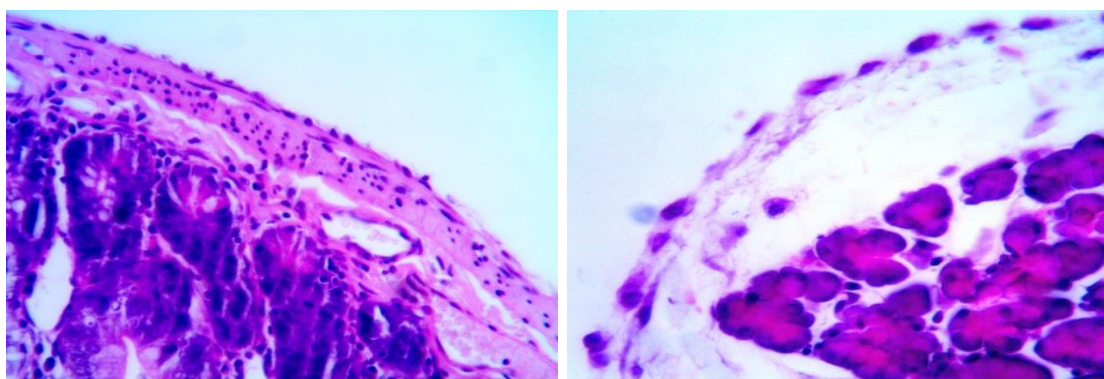
Б

Рисунок 13 – Микрофотография среза толстой кишки на первые сутки от начала эксперимента. А – реактивно измененные ганглии межмышечного нервного сплетения после введения раствора БМП, Б – неизменные морфологически ганглии межмышечного нервного сплетения после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400 (А, Б).

Микроскопия срезов стенки толстого отдела кишечника при введении в брюшную полость ИФ, выявила выраженные признаки интерстициального отека структур кишечной стенки. В некоторых участках мышечной оболочки визуализировалось утолщение серозной оболочки и скопление в толще этих соединительнотканых утолщений клеток фиброцитарного, макрофагального и воспалительного рядов (рисунок 13Б).

При изучении срезов поджелудочной железы через сутки от начала эксперимента в группе животных №2 хорошо наблюдались структуры разделения между зимогенной и гомогенной зонами в ацинусах органа. Островки Лангерганса были без патологических реакций. При этом, следует отметить, что эндодерма висцерального листка брюшины была затронута воспалительной реакцией, что выражалось в набухании клеточных структур, изменении их формы (от плоской до кубической).

Под мезотелием в рыхлой соединительной ткани визуализировались признаки интерстициального отека (рисунок 14А).

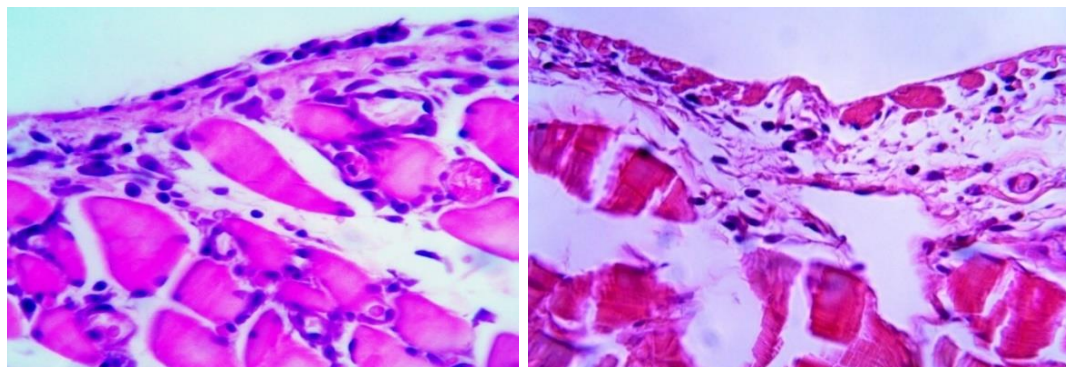


А

Б

Рисунок 14 – Микрофотография среза поджелудочной железы на первые сутки после операции. А – преобладание клеточного компонента после санации раствором БМП, Б – визуализация клеток фибробластического дифферона, единичных макрофагов. Мезотелий не изменен после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400 (А, Б).

При изучении срезов поджелудочной железы в группе №3 регистрировались признаки утолщенного и отечного висцерального листка брюшной полости, в слоях которого преобладали гранулоциты, нейтрофилы и небольшое количество гистиоцитов (рисунок 14Б). Через трое суток от начала эксперимента при санации брюшной полости водным раствором гистологическое исследование париетального листка брюшины передней брюшной стенки выявило пропитывание париетального листка брюшины в области соединительной ткани лейкоцитами и лимфоцитами (рисунок 15А). Наблюдались выраженные признаки отека интерстиции соединительной ткани. В микроциркуляторном русле отмечалось полнокровие сосудов и присутствовал капилляростаз. В некоторых срезах наблюдается подпаивание к париетальному листку брюшины серозных оболочек органов брюшной полости.



А

Б

Рисунок 15 – Микрофотография среза передней брюшной стенки на третьи сутки от начала эксперимента. А – инфильтрация клетками воспалительного ряда после санации раствором БМП, Б – высокая плотность клеток, выраженные признаки интерстициального отека после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ (А, Б).

При введении иммобилизированной формы БМП после оперативного вмешательства в области париетального листка брюшины наблюдались ярко выраженные признаки воспаления. Среди клеток преимущественно определялись клетки воспалительного ряда и лейкоциты (рисунок 15Б).

В стенке толстой кишки на третьи сутки послеоперационного периода в группе животных, где санация производилась раствором бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмония, наблюдалась инфильтрация клетками воспалительного ряда (нейтрофилы и лимфоциты) соединительной ткани брюшины и прослоек между симпластами скелетной мышечной ткани. Выражены признаки отека интерстиции соединительной ткани. Со стороны микроциркуляторного русла наблюдалось выраженное кровенаполнение и капилляростаз. Отмечалась круглоклеточная инфильтрация не только слизистой и подслизистой оболочек, но и мышечной оболочки. Со стороны межмышечного нервного сплетения реактивных изменений не выявлено. Висцеральная брюшина без патологии, мезотелиоциты плоские без признаков реактивно-деструктивных изменений. Однако в межмышечных ганглиях наблюдалось преобладание гиперхромных нейронов. Также, следует отметить, о наличии реактивных изменений в мезотелии серозной оболочки толстого отдела кишечника или висцеральном листке брюшины в ходе эксперимента, которые заключались в изменчивости форм мезотелиоцитов с сочетанием от плоской формы до кубической, и достигающих до призматических, отека цитоплазматической мембраны и гипербазофилии (рисунок 16).

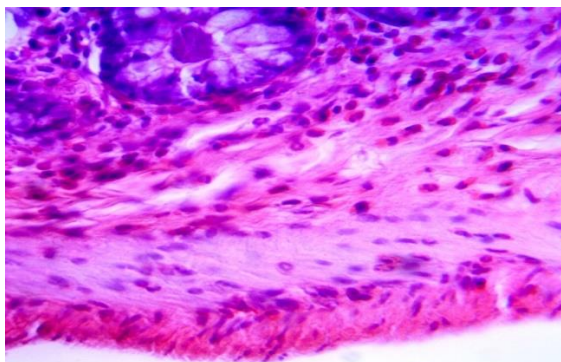


Рисунок 16 – Микрофотография среза стенки толстой кишки на третьи сутки после санации раствором БМП. Инфильтрация всех оболочек стенки толстого кишечника после санации раствором, плотность клеток воспалительного ряда снижена после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

Со стороны особенностей кровоснабжения толстого отдела кишечника наблюдалось расширение венозных сосудов, с выходящими в окружающую их соединительную ткань клеток воспалительного звена (рисунок 17).

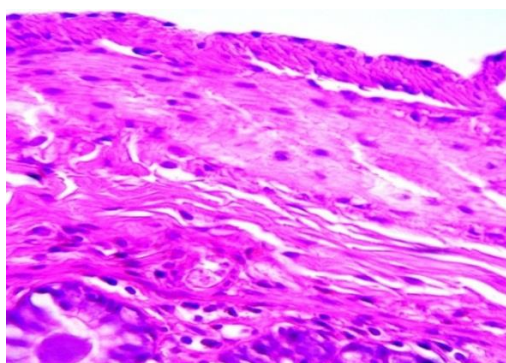
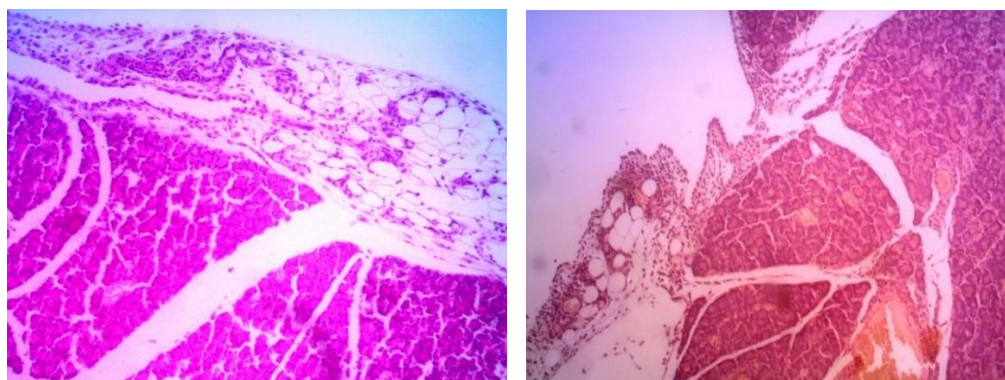


Рисунок 17 – Микрофотография среза стенки толстой кишки на третьи сутки после санации раствором БМП. Плотность клеток воспалительного ряда снижена после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

В стенке толстого отдела кишечника после оперативного вмешательства и введения иммобилизированной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония на третьи сутки эксперимента наблюдалась круглоклеточная инфильтрация, затрагивающая два слоя оболочек толстого отдела кишечника, слизистый и подслизистый соответственно. Что касается межмышечного нервного сплетения, то реактивного воспалительного компонента выявлено не было. Висцеральная брюшина без патологических признаков, мезотелиоциты плоские без признаков деструкции и реактивных изменений Инфильтративные изменения

затрагивали также мышечную оболочку. Со стороны межмышечного нервного сплетения воспалительных или других реактивных изменений в ходе гистологического исследования выявлено не было. Висцеральная брюшина брюшной стенки была без патологических воспалительных реакций. Мезотелиоциты имели плоскую форму без признаков реактивного воспаления, с сохраненной структурой, без деструктивных изменений (рисунок 17).

На 3-и сутки после операции изучение срезов поджелудочной железы при применении раствора БМП выявило в поле зрения среза соединительнотканной капсулы значительное количество клеток воспалительного ряда, которые покрывали капсулу органа и висцеральный листок брюшины, отмечалось кровенаполнение кровеносных сосудов с признаками тромбоза. В клеточном компоненте, кроме нейтрофилов, лейкоцитов и макрофагов, определялись тучные клетки в стадии грануляции. Продолжают визуализироваться ацинусы с четко выраженными зимогенной и гомогенной зонами. Относительно паренхимы и стромы органа патоморфологических изменений не выявлено (рисунок 18А).



А

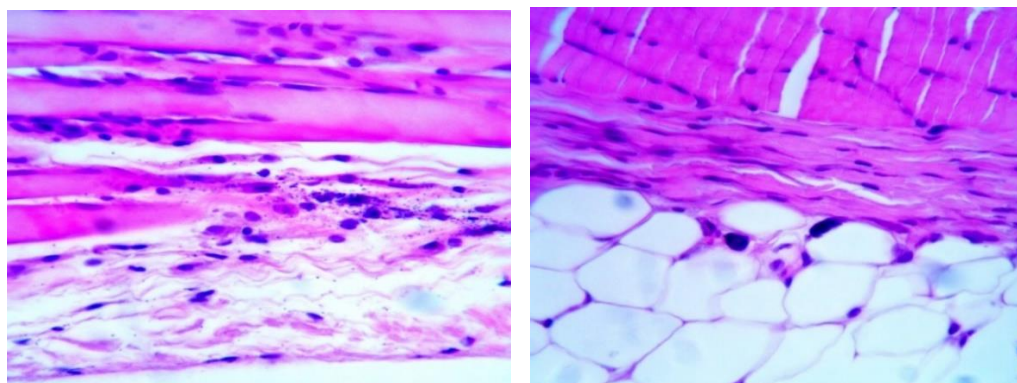
Б

Рисунок 18 – Микрофотография среза поджелудочной железы на третьи сутки после оперативного вмешательства. А – санация раствором БМП, высокая плотность клеток, выражена инфильтрация капсулы и стромы органа, Б – после применения иммобилизированной формы БМП, интерстициальный отек в области инфильтрированной капсулы. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А, Б).

Со стороны поджелудочной железы в экспериментальной группе с применением иммобилизированной формы визуализировался отек интерстиции капсулы паренхиматозного органа, также в гистологических срезах в ее толще

присутствовало преобладание клеток воспалительного компонента таких как гранулоцитов и агранулоцитов (рисунок 18Б). При этом отмечалась сохранность структурных составляющих мезотелия, на фоне увеличившихся параметров (размеров) клеточного компонента.

Через семь дней от начала эксперимента в париетальном листке брюшины и образующей его соединительной ткани, определялись лаброциты в стадии дегрануляции. Структура тканей была не нарушена. В срезах поджелудочной железы хорошо визуализировались структуры экзо- и эндокринной ее частей. Клеток воспалительного ряда, таких как нейтрофилы и лейкоциты, в поле зрения гистологических препаратов отмечено не было. Отмечалось небольшое количество тучных клеток, моноцитов и лимфоцитов. В местах локального прикрепления париетального листка брюшины с сальником, а также брыжейкой, присутствовали в большом количестве лаброциты в стадии дегрануляции и в стадии перехода к накоплению секрета (рисунок 19А,Б).

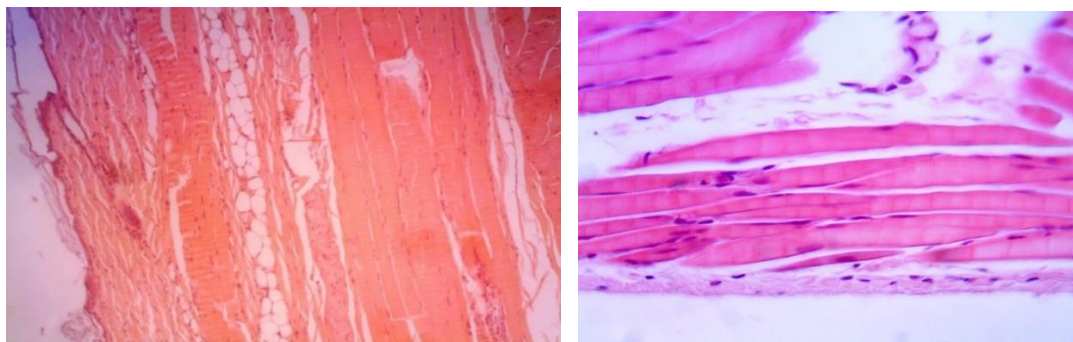


А

Б

Рисунок 19 – Микрофотография среза передней брюшной стенки через неделю после оперативного вмешательства и санации раствором БМП. А, Б – тучные клетки в стадии дегрануляции, низкая клеточная плотность, признаки отека сохранены. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (В), x 400 (А, Б).

Через семь дней от начала эксперимента было выявлено, что санация иммобилизированной формой приводила к уменьшению степени выраженности признаков воспалительного процесса. В поле зрения визуализировались в большей степени фибробласты и фиброциты, а также единичные лимфоциты, мезотелий не изменен. Признаков отека нет (рисунок 20 А,Б).

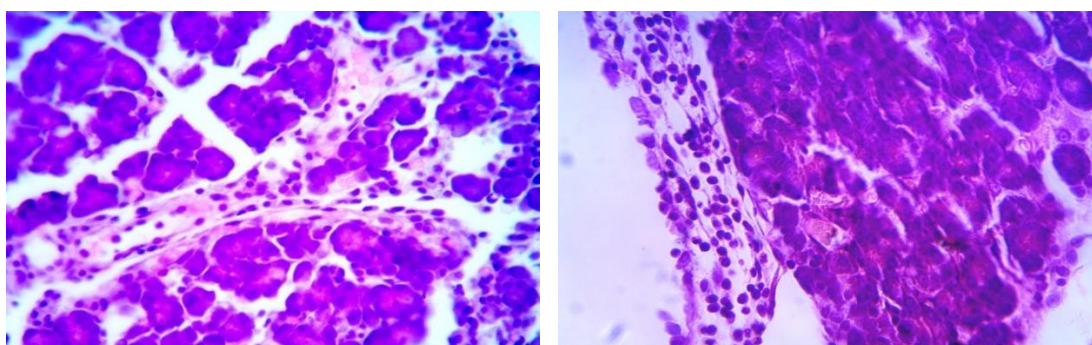


А

Б

Рисунок 20 – Микрофотография среза передней брюшной стенки через неделю после введения иммобилизированной формы БМП. А, Б – в поле зрения визуализировались в большей степени фибробласты и фиброциты, а также единичные лимфоциты, мезотелий не изменен. Признаков отека нет. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

В области толстого кишечника в толще мышечной оболочки в поле зрения продолжали визуализироваться единичные лимфоциты. В области серозной оболочки, наблюдалось увеличение и утолщение волокон соединительной ткани (определялись признаки фиброза серозной оболочки), на фоне неизменной формы мезотелиоцитов. При изучении гистологических срезов слизистой и подслизистой оболочек толстого отдела кишечника при санации раствором БМП и введении иммобилизированной формы БМП, не выявлено деструктивных изменений. В группе животных, где применялся раствор, на 7-е сутки эксперимента в области поджелудочной железы отмечалось окружение стромы органа лимфоидной тканью (круглоклеточная инфильтрация стромы органа). В основном преобладали нейтрофильные гранулоциты и клетки иммунной системы (лимфоциты). При этом, паренхима органа была сохранена, хорошо визуализировались ацинусы с четко выраженными зимогенной и гомогенной зонами (рисунок 21А).

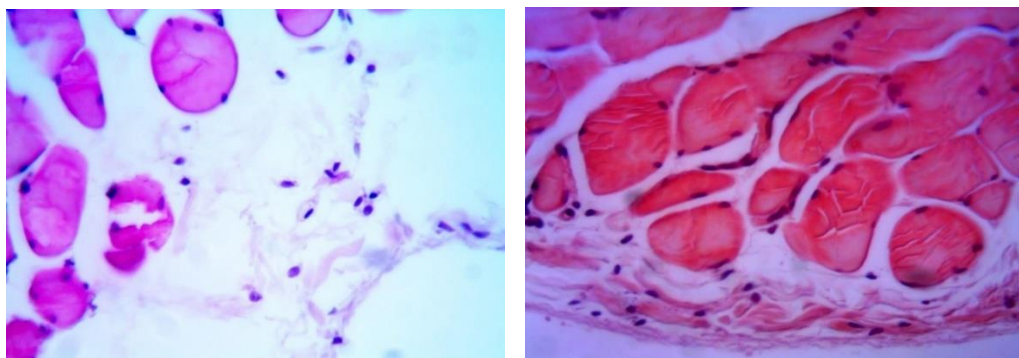


А

Б

Рисунок 21 – Микрофотография среза поджелудочной железы через неделю после оперативного вмешательства. А – сохраняется круглоклеточная инфильтрация стромы органа. На фоне преобладания лимфоцитов и нейтрофилов, визуализируются ацинусы с выраженными зимогенной и гомогенной зонами после санации раствором БМП, Б – визуализируется интерстициальный отек в области капсулы, наличие в ее толще клеток воспалительного ряда с преобладанием нейтрофилов и лимфоцитов. Мезотелий сохранен на фоне увеличения размеров клеток после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (А, Б).

При применении иммобилизированной формы в области соединительнотканной капсулы поджелудочной железы сохранялась круглоклеточная инфильтрация с преобладанием в поле зрения лимфоцитов и лейкоцитов в стадии накопления секрета (рисунок 21Б). После применения БМП в геле на 14-е сутки в срезах париетального листка брюшины в области передней брюшной стенки визуализировались только клетки фибробластического дифферона, расположенные между коллагеновыми волокнами соединительной ткани, находящейся в пространстве между париетальным листком брюшины и симпластами скелетных мышц (рисунок 22Б).

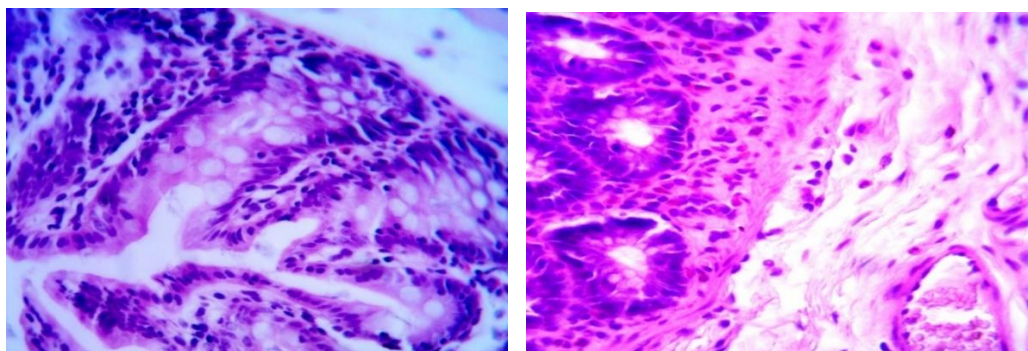


А

Б

Рисунок 22 – Микрофотография среза передней брюшной стенки через две недели от начала эксперимента. А – наблюдается интерстициальный отек, в поле зрения, кроме клеток фибробластического ряда, визуализируются моноциты, тучные клетки и лимфоциты. Клетки мезотелия несколько увеличены в размерах, их форма близка к кубической после введения раствора БМП, Б – в срезах париетального листка брюшины визуализируются только клетки фибробластического дифферона, расположенные между коллагеновых волокон соединительной ткани после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ (А, Б).

Через две недели от начала эксперимента в группе животных после применения раствора БМП в области париетального листка брюшины продолжали сохраняться незначительные морфологические признаки воспаления – наблюдался интерстициальный отек в области капсулы органа, в поле зрения, кроме клеток фибробластов и фиброцитов, визуализировались моноциты, небольшое количество тучных клеток и лимфоцитов. После применения раствора БМП на 14-е сутки эксперимента в области толстой кишки слизистая и подслизистая оболочки были без особенностей. При этом обращало на себя внимание наличие реактивно выраженных изменений в межмышечных ганглиях. Ганглии были увеличены в размерах, преобладали гиперхромные нейроны. Визуализируемые кровеносные сосуды венозного русла были расширены с признаками краевого стояния лейкоцитов (рисунок 23).



А

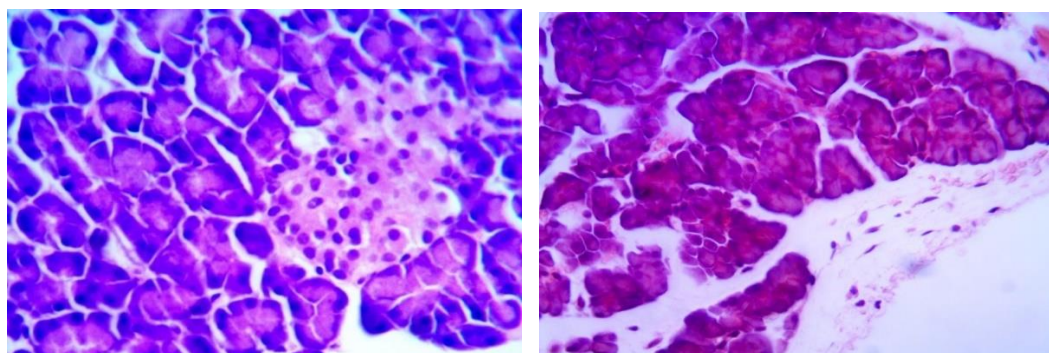
Б

Рисунок 23 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через две недели после оперативного вмешательства. А – в области толстого отдела кишечника слизистая и подслизистая оболочки без особенностей, наблюдаются реактивные изменения в межмышечных ганглиях после введения раствора БМП, Б – в области подслизистой и мышечной оболочек повышенной плотности клеток воспалительного ряда не наблюдается после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение х 400 (А, Б).

Визуализируемые кровеносные сосуды венозного русла были расширены с признаками краевого стояния лейкоцитов (рисунок 23А). Стоит отметить, что в области толстого отдела кишечника морфологических изменений висцерального листка брюшины не было выявлено при введении иммобилизированной формы. Клетки мезотелия визуализировались плоские, были расположены в один слой на

базальной мембране. В области подслизистой и мышечной оболочек повышенной плотности клеток воспалительного ряда не наблюдалось (рисунок 23Б).

Через две недели после оперативного вмешательства при санации водным раствором и введение иммобилизированной формы, в позднем послеоперационном периоде, в срезах поджелудочной железы патологических процессов при гистологическом исследовании не отмечалось. Хорошо визуализировались структуры экзо и эндокринной ее частей (рисунок 24 А,Б).



А

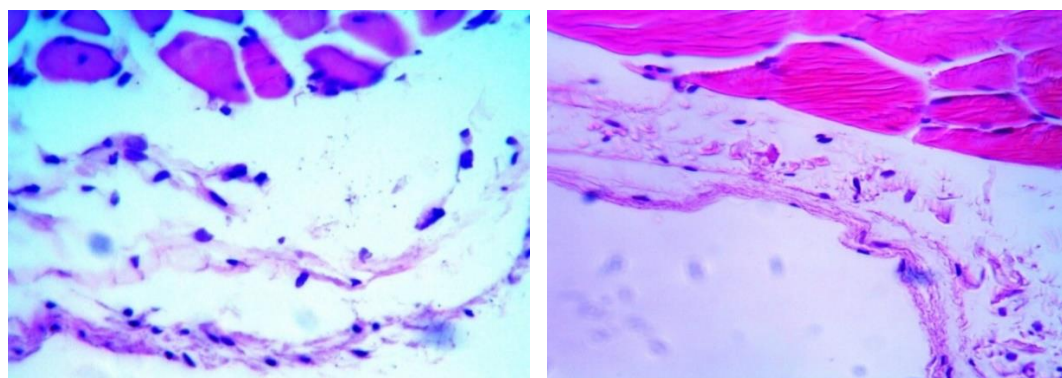
Б

Рисунок 24 – Микрофотография среза поджелудочной железы через две недели после оперативного вмешательства. А – визуализируются структуры экзо и эндокринной частей органа, признаков воспаления нет после санации водным раствором БМП, Б – деструктивных изменений в области ее стромы и паренхимы нет. Морфология островков Лангерганса не нарушена, без признаков воспаления после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400 (А, Б).

Со стороны стромы и окружающей соединительнотканной оболочки признаков воспаления, инфильтративных изменений окружающих тканей не отмечалось. Структуры ацинусов были не изменены, архитектоника сохранена, визуализировались структуры в полном объеме, морфология островков Лангерганса была не нарушена. Висцеральный листок брюшины, покрывающий поджелудочную железу, был без признаков воспаления в обеих группах экспериментальных животных в данном послеоперационном периоде.

Через три недели от начала эксперимента после санации водным раствором в группе сравнения плотность клеток была низкой. Среди клеточного состава, в поле зрения, преобладают тучные клетки, находящиеся в стадии дегрануляции и клетки фибробластического дифферона, также определяются единичные

лимфоциты и моноциты. Сохраняются незначительные признаки интерстициального отека. Плотность клеток несколько выше, чем в группе с использованием геля (рисунок 25А).



А

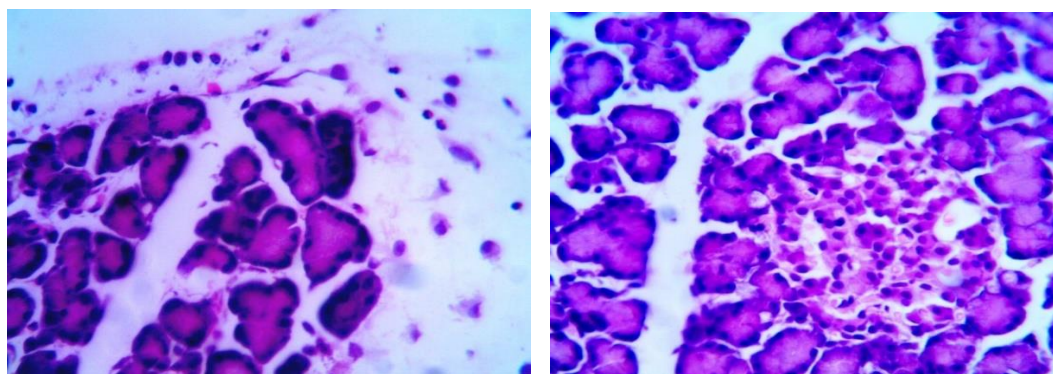
Б

Рисунок 25 – Микрофотография среза передней брюшной стенки через три недели от начала эксперимента. А – в поле зрения, преобладают, тучные клетки, находящиеся в стадии дегрануляции и клетки фибробластического дифферона, сохраняются признаки интерстициального отека после санации раствором БМП, Б– признаков воспаления брюшины нет, мезотелий образован плоскими клетками после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А, Б).

После применения бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония в геле на 21-е сутки эксперимента париетальный листок брюшины, который визуализировался в области передней брюшной стенке со стороны брюшной полости, был без признаков воспаления. Выстилающий его мезотелий образовывали плоские клетки, которые располагались в один слой на базальной мембране, в подлежащей соединительной ткани визуализировались тонкие рыхло расположенные волокна и клетки фибробластического дифферона (рисунок 25Б).

В обеих группах на 21-е сутки после оперативного вмешательства изучение срезов отдела толстого кишечника, также не выявило реактивных изменений в области висцерального листка брюшины. В поле зрения визуализировались однослойные плоские клетки мезотелия, расположенные в один ряд и клетки фибробластического ряда. В области срезов поджелудочной железы было отмечено (рис.26), что со стороны паренхимы органа морфологических изменений не выявлено, при этом после применения раствора БМП в области окружающей соединительнотканной капсулы и в прослойках между долек железы наблюдалась

круглоклеточная инфильтрация лимфоцитами, определялись плазмоциты, тучные клетки в стадии накопления секрета



А

Б

Рисунок 26 – Микрофотография среза поджелудочной железы через три недели после оперативного вмешательства, А – в области окружающей капсулы и в прослойках между долек железы круглоклеточная инфильтрация лимфоцитами, определялись плазмоциты, тучные клетки в стадии накопления секрета после санации раствором БМП, Б – в области стромы и паренхимы поджелудочной железы признаков воспаления не выявлено. В ацинусах хорошо визуализируются зимогенная и гомогенная зоны, островки Лангерганса без особенностей после введения ИФ. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400 (А, Б).

После введения БМП в геле на 21-е сутки в области стромы и паренхимы поджелудочной железы признаков воспаления не выявлено. В ацинусах хорошо визуализировалась зимогенная и гомогенная зоны. Кровеносные сосуды были полнокровные (рисунок 26Б).

Таким образом, проведенный анализ морфологических изменений органов, контактирующих с раствором БМП, выявил хорошо выраженную картину воспалительных изменений со стороны как париетального, так и висцерального листков брюшины с сохранением некоторых реактивных изменений вплоть до 21-х суток эксперимента. При микроскопическом изучении морфологических особенностей органов брюшной полости, имеющих непосредственный местный контакт с гелем БМП, было обнаружено прогрессирование признаков воспаления на 1-е и 3-и сутки эксперимента. К 7-м суткам происходило снижение воспалительной реакции со стороны париетального и висцерального листков брюшины. Полное восстановление структурной целостности изучаемых тканей наблюдалось, начиная с 14-х суток эксперимента.

3.2. Этап 2. Исследование антисептических свойств хирургического шовного материала

3.2.1. Результаты исходной и остаточной антибактериальной активности шовного материала с антисептическим покрытием

В целях изучения исходного антисептического эффекта в отношении факультативно-аэробных микроорганизмов, проводили измерение задержки зон роста в чашках Петри, содержащих высевы с образцами шовного материала. В качестве контроля использовались образцы шовного материала ПГА (группа №1), не содержащие на своей поверхности антисептические препараты (таблица 2). Из таблицы видно, что группы №2 и №3, содержащие образцы шовного материала на основе ПГА кислоты с покрытием БМП в концентрации 10% и 20% соответственно, обладают антисептическим эффектом в отношении представленных тест-штаммов микроорганизмов. Образцы шовного материала, содержащие на своей поверхности БМП в концентрации 10% (группа №2), оказали большую задержку зон роста в отношении *St.aureus* ATCC 25923 ($7,2\pm 0,05^*$) и *Candida albicans* NCTC 2625 ($8,02\pm 0,05^*$). Образцы шовного материала, содержащие на своей поверхности БМП в концентрации 20% (группа №3), оказали наибольшую задержку зон роста в отношении *E.coli* ATCC 25922 ($9,7\pm 0,04$) и *Candida albicans* NCTC 2625 ($10,4\pm 0,01$) по сравнению с образцами группы №2 (рисунок 27).

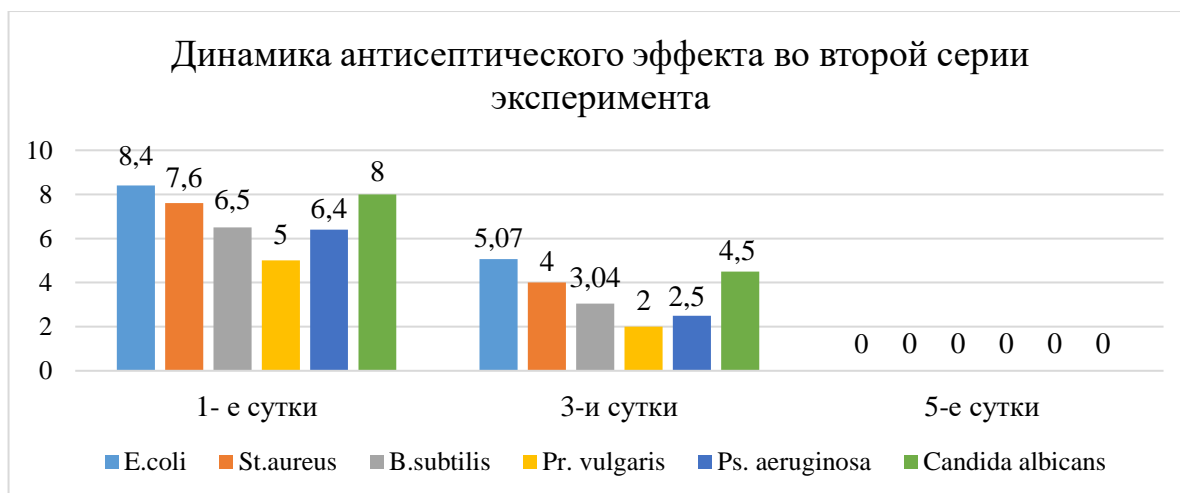


Рисунок 27 – Остаточная антисептическая активность ПГА с покрытием 20% БМП (группа №2).

Учитывая полученные результаты, были проведены исследования в условиях «in vivo» с выведением животных из эксперимента на 1-е, 3-и, 5-е сутки, с последующим измерением задержки зон роста в чашках Петри. Согласно полученным данным, на 1-е сутки экспериментального исследования наибольшую остаточную бактерицидную активность показали образцы шовного материал ПГА, содержащие на своей поверхности БМП в концентрации 20 % (группа №2). Данная группа показала большую степень активности (рис.27) в отношении тест-микробов: *E.coli* ATCC 25922 ($8,4 \pm 0,03$), *St.aureus* ATCC 25923 ($7,6 \pm 0,02$) и *Candida albicans* NCTC 2625 ($8 \pm 0,05$), что было статистически достоверно. В ходе экспериментального исследования было установлено, что к 3-м суткам послеоперационного периода происходит уменьшение антисептического эффекта образцов шовного материала с покрытием БМП, но по сравнению с группой №1, отмечается сохранение бактерицидной активности в отношении всех представленных факультативно-аэробных микроорганизмов, что подтверждается статистически достоверно (рисунок 27). В первой группе также сохраняется антисептический эффект на 1-е сутки послеоперационного периода в отношении всех тест-штаммов микроорганизмов, но в сравнении с группой № 2 он значительно ниже ($p \leq 0,05$). Однако к 3-м суткам задержка зоны роста (рис.28) наблюдается только в отношении: *E.coli* ATCC 25922 ($2 \pm 0,01$), *St.aureus* ATCC 25923 ($2,3 \pm 0,03$), *Proteus vulgaris* ATCC 4636 ($1,9 \pm 0,03$) и *Candida albicans* NCTC 2625 ($3 \pm 0,04$). К 5-ым суткам эксперимента задержек зон роста микроорганизмов не наблюдается ни в одной из серий экспериментальных образцов.

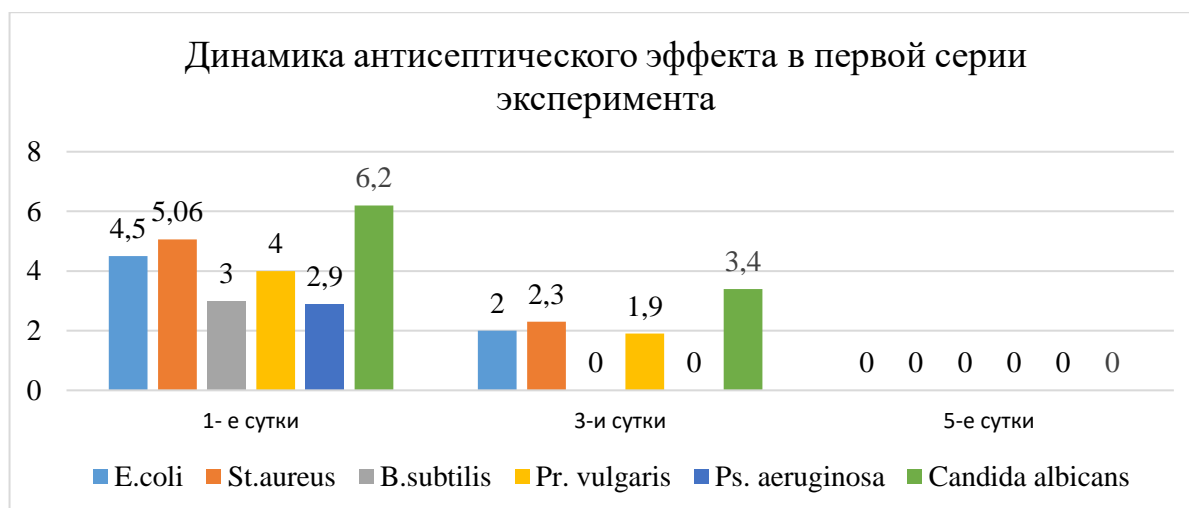


Рисунок 28 – Остаточная антисептическая активность ПГА с покрытием 10% БМП (группа №1).

В ходе изучения влияния хирургического шовного материала на рост микроорганизмов было доказано, что нити на основе полигликолевой кислоты импрегнированные БМП в концентрации 10% и 20% обладают достоверно выраженным антисептическим эффектом в отношении представленных факультативно-аэробных организмов. Данный бактерицидный эффект сохраняется до 3-х суток, и выше у тех образцов шовного материала, где концентрация достигает 20% ($p \leq 0,05$).

Таблица 2.

Динамика бактерицидной активности шовного материала

Тест-штаммы	Исходная бактерицидная активность шовного материала в условиях «in vitro».			Остаточная бактерицидная активность шовного материала в условиях «in vivo».					
	Зоны задержки роста (M ± m), мм (n=10)			Зоны задержки роста (M ± m), мм (n=20)					
				Группа №1 (ПГА10%)			Группа №2 (ПГА20%)		
	Группа №1	Группа №2	Группа №3	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1. E. coli	0	6,5±0,03*	9,7±0,04* **	4,5±0,04*	2±0,01*	0	8,4±0,03* **	5,07±0,02* **	0
2. St.aureus	0	7,2±0,05*	9±0,03* **	5,06±0,02*	2,3±0,03*	0	7,6±0,02* **	4±0,02* **	0
3. B.subtilis	0	6,2±0,03*	8,8±0,04* **	3±0,04*	0	0	6,5±0,07* **	3,04±0,03* **	0
4. Pr. vulgaris	0	6,7±0,02*	8±0,03* **	4±0,05*	1,9±0,03*	0	5±0,02*	2±0,04*	0
5. Ps.aeruginosa	0	5,8±0,04*	7,6±0,02* **	2,9±0,03*	0	0	6,4±0,02* **	2,5±0,01**	0
6. Candida albicans	0	8,02±0,05*	10,4±0,01* **	6,2±0,02*	3±0,04*	0	8±0,05* **	4,5±0,02*	0

Примечание: * – при $p \leq 0,05$ различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой

** – при $p \leq 0,05$ различия статистически значимы в сравнении с группой сравнения

3.3. Этап 3. Анализ результатов влияния антисептического шовного материала в комплексе с гелевой формой на профилактику несостоятельности кишечных швов.

3.3.1. Результаты бактериологического исследование.

Для оценки эффективности профилактики несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита, производился забор содержимого брюшной полости с дальнейшим бактериологическим посевом на первые и третьи сутки от начала эксперимента. На поздних сроках исследования выпота в брюшной полости не наблюдалось. Исследованию подвергался количественный состав микроорганизмов в 1 мл. содержимого брюшной полости (рисунок 29).

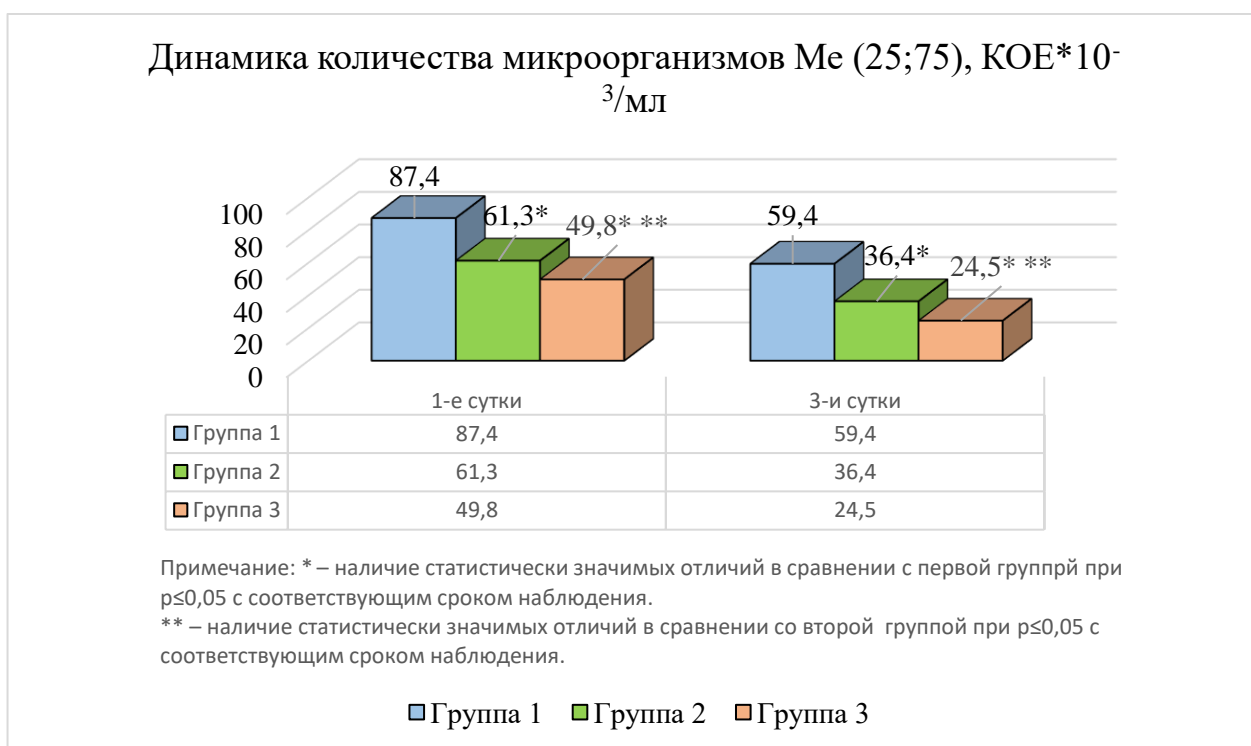


Рисунок 29 – Количество микроорганизмов в 1мл. содержимого брюшной полости

По данным исследования было установлено, что на 1-е сутки после операции в контрольной группе (ПГА без покрытия антисептиком) количество микроорганизмов составило 87,4 (84,4;89,2) КОЕ*10⁻³/мл, в группе сравнения (ПГА с 10% БМП) – 61,3 (58,4;63,4) КОЕ*10⁻³/мл, в опытной (ПГА с 20% БМП) – 49,8 (47,2;52,4) КОЕ*10⁻³/мл.

На 3-и сутки послеоперационного периода количество микроорганизмов в 1 мл. содержимого брюшной полости в первой группе в 1,6 раза выше, чем во 2-ой группе и в 2,4 раза больше, чем в 3-ей группе животных ($p \leq 0,05$). Большое антисептическое воздействие отмечается в опытной группе животных, где на 1-е сутки эксперимента количество колониеобразующих единиц при сопоставлении с группой сравнения было 1,2 раза ниже ($p \leq 0,05$). К 3-им суткам показатель количества микроорганизмов в содержимом из брюшной в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения, что было статистически значимо.

Полученные результаты показали, что рост колониеобразующих микроорганизмов в группе сравнения и в опытной группе был достоверно ниже, чем в контрольной. Применение шовного материала ПГА импрегнированным антисептиком БМП в комплексе с ИФ дает наибольший показатель антисептического воздействия по предупреждению несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита, в сравнении с контрольной группой, что статистически достоверно было выше на всех сроках экспериментального исследования.

3.3.2. Результаты лабораторных показателей.

Для оценивания динамики воспалительного процесса в экспериментальных группах животных, где на фоне распространенного перитонита происходило наложение кишечного шва, производили забор крови на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки в послеоперационном периоде с подсчетом количества лейкоцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации.

В контрольной группе животных (группа №1), где применялся шовный материал без антисептического покрытия, на 1-е сутки отмечается значительный подъем лейкоцитов до $17,9 (14,8; 19,4) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,2 раза больше, чем в группе, где применялась нить ПГА с покрытием 10% (группа №2), и в 1,3 раза выше, чем в группе, где применялась нить ПГА с покрытием 20% (группа №3), что было статистически значимо. Отмечалось постепенное

снижение лейкоцитоза в этой группе к 3-м суткам послеоперационного периода – $14,1 (10,9;16,1) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,2 раза и в 1,3 раза достоверно больше, чем в группе №2 и группе №3 соответственно. Лейкоцитоз в контрольной группе животных так и не доходил до нормальных показателей даже на 14-е сутки эксперимента (рисунок 30).

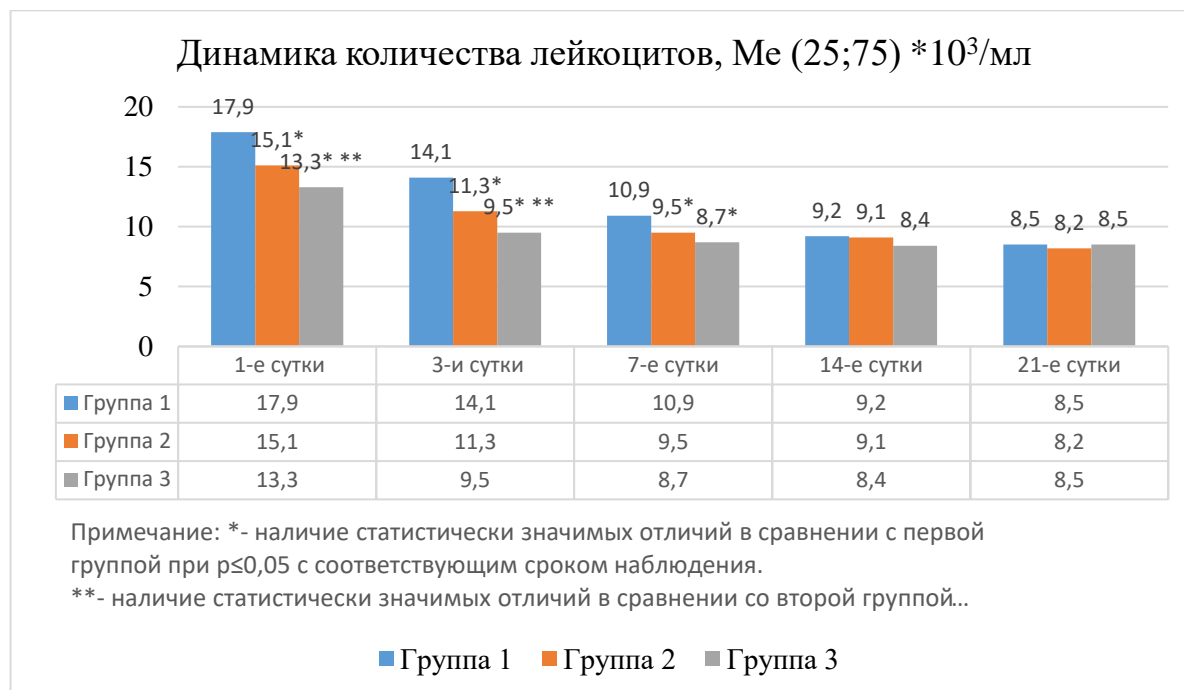


Рисунок 30 – динамика количества лейкоцитов в зависимости от применяемого шовного материала в комплексе с ИФ.

В группе №2, где применялась нить ПГА с покрытием 10% БМП, на 1-е сутки показатель лейкоцитоза составил $15,1 (12,7;16,6) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в сравнении с контрольной группой было в 1,2 раза достоверно меньше. Более значительное уменьшение лейкоцитов крови в этой группе наблюдалось к 3-им суткам эксперимента и составило $11,3 (8,4;13,6) \cdot 10^3/\text{мл.}$, и было в 1,2 раза меньше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). К 7-ым суткам отмечалось плавное снижение лейкоцитарной реакции крови, доходя до верхней границы нормы и полной нормализацией лейкоцитоза к 14-м суткам.

В опытной группе, где применялась нить ПГА с покрытием 20% БМП, на 1-е сутки послеоперационного периода отмечался наименьший уровень лейкоцитоза, который составил $13,3 (10,9;15,2) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,3 раза достоверно меньше, чем в контрольной группе. К 3-им суткам данный показатель был равен 9,5

(7,3;12,7)*10³/мл., что в 1,5 раза выше, чем в группе №1, и в 1,2 раза больше, чем в группе №2 (p≤0,05). На 7-е сутки послеоперационного периода отмечалось выравнивание уровня лейкоцитов с последующим нормальным значением на 14-е сутки эксперимента. К 21-м суткам во всех экспериментальных группах животных количество лейкоцитов варьировалось в пределах нормы. При подсчете уровня ЛИИ в контрольной группе с применением нити ПГА без антисептического покрытия на 1-е сутки отмечалось значение ЛИИ 6,3 (3,9;8,7)*10³/мл., что в 1,5 раза достоверно больше, чем в группе сравнения с применением нити ПГА с покрытием 10% БМП, и в 2 раза больше, чем в опытной группе животных с применением нити ПГА с 20% БМП (рисунок 31).

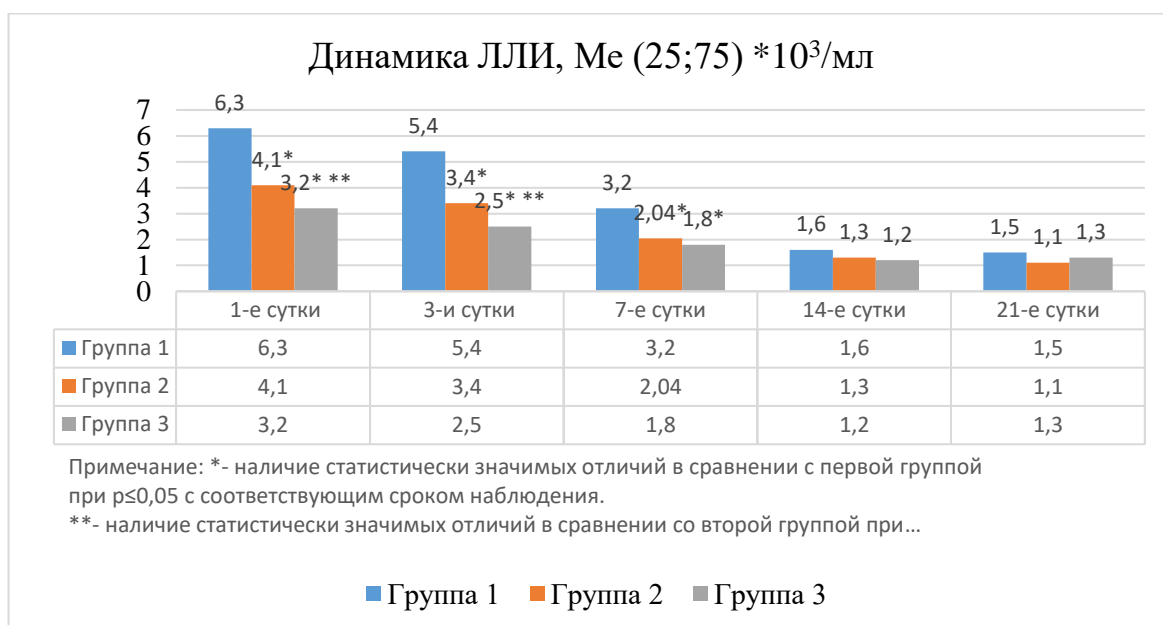


Рисунок 31 – динамика ЛИИ в зависимости от применяемого шовного материала в комплексе с ИФ.

Незначительное снижение ЛИИ регистрировалось к 3-м суткам эксперимента, однако к 7-м суткам послеоперационного периода индекс составил 5,4 (2,9;7,3)*10³/мл., что было выше 1,6 раза, чем в группе, где применялась нить ПГА с покрытием 10%, и в 2,2 раза выше чем в группе животных, где применялась нить ПГА с покрытием 20% (p≤0,05). ЛИИ так и не достигал нормальных значений даже к 14-м суткам.

В группе сравнения, где применялась нить ПГА с покрытием 10% на 1-е сутки, отмечалось значение ЛИИ 4,1 (2,9;6,1)*10³/мл., что было в 1,5 раза

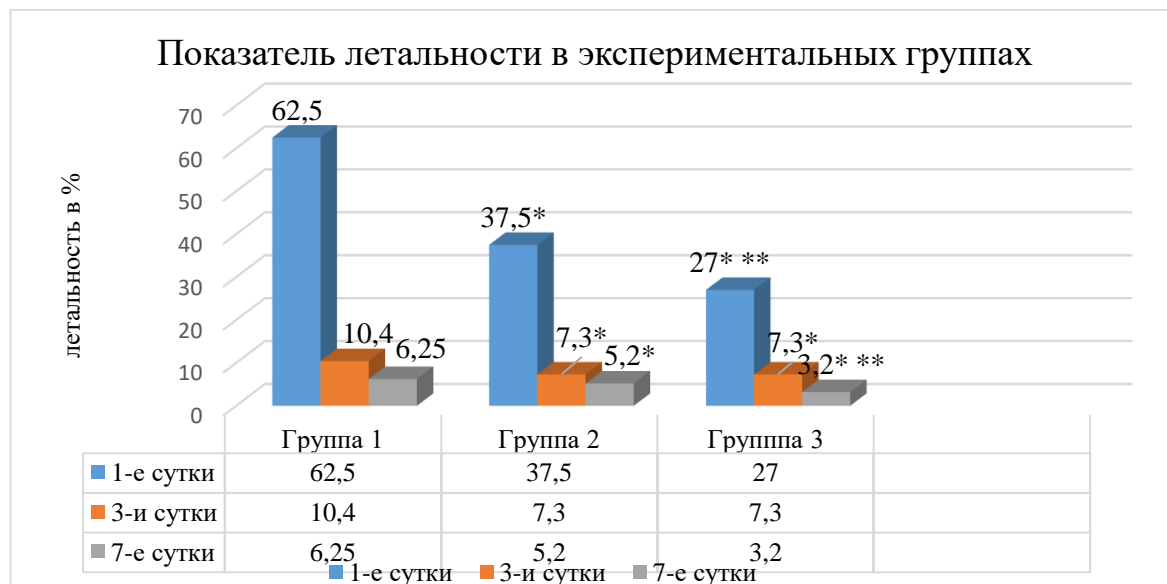
достоверно меньше в сравнении с контрольной группой, но также в 1,2 раза больше, чем в опытной группе животных, где применялась нить ПГА с покрытием 20%.

К 3-м суткам индекс составил $3,4 (2,4;5,5) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе животных, но в 1,4 раза выше, чем в группе животных, где применялась нить ПГА с покрытием ($p \leq 0,05$). Стоит отметить, что к 7-м суткам шло плавное снижение лейкоцитарного индекса $2,04 (1,7;3,6) \cdot 10^3/\text{мл.}$ К 14-м суткам индекс интоксикации находился в пределах верхней границы нормальных значений (рисунок 31). В опытной группе с применением нити ПГА с покрытием 20% БМП показатель ЛИИ на 1-е сутки был ниже, чем в 1-ой и в 2-ой группе, и составил $3,2 (2,5;3,9) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 2 раза и в 1,3 раза ниже соответственно ($p \leq 0,05$). К 3-м суткам после операции индекс равен $2,5 (1,4;3,7) \cdot 10^3/\text{мл.}$, что в 2 раза меньше, чем в группе животных с применением нити ПГА без антисептического покрытия, и в 1,3 раза меньше, чем в группе животных с использованием нити ПГА с покрытием 10% БМП. Отмечается равномерное уменьшение ЛИИ и нормализация его значений уже к 7-м суткам $2,04 (1,7;3,1) \cdot 10^3/\text{мл.}$, в послеоперационном периоде. К 21-м суткам во всех экспериментальных группах животных количество ЛИИ варьировался в пределах нормы.

В результате исследуемых лабораторных показателей можно сделать вывод о том, что наиболее эффективный способ профилактики швов в условиях распространенного перитонита отмечается в группе экспериментальных животных, где для наложения шва применялся шовный материал ПГА с покрытием 20% в комплексе с ИФ. В группе сравнения также сохраняется положительный эффект от лечения, где для наложения шва применялся шовный материал ПГА с покрытием 10% в комплексе с ИФ. Однако наиболее выраженное и динамическое снижение лейкоцитарной реакции и ЛИИ до значений нормы, отмечалось в опытной группе экспериментальных животных, что свидетельствовало о стихании воспалительных процессах как в зоне оперативного вмешательства, так и в брюшной полости, и было статистически достоверно.

3.3.3. Оценка уровня летальности на третьем этапе

На 1-е сутки в группе животных (ПГА без покрытия) уровень летальности был в 1,7 раза достоверно выше, чем в группе, где применялась ИФ и ПГА с покрытием 10% БМП (рисунок 32).



Примечание: *- наличие статистически значимых отличий в сравнении с первой группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

** - наличие статистически значимых отличий в сравнении со второй группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

Рисунок 32 – Динамика уровня летальности в экспериментальных группах животных.

На 3-и и 7-е сутки в сравнении с этой же группой данный показатель был выше в 1,4 раза и 1,2 раза соответственно ($p \leq 0,05$). Экспериментальная группа с применением ИФ и ПГА с покрытием 20% БМП показала самый низкий уровень летальности. На 1-е сутки он был ниже в 2,3 раза, чем в группе с применением ПГА без покрытия, и в 1,4 раза меньше, чем в группе с применением ИФ и ПГА с покрытием 10% БМП, что было статистически значимо. Через семь суток от начала эксперимента происходило снижение уровня летальности в два раза в сравнении с контрольной группой, где применялась иммобилизованная форма бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония 0,01% и шовный материал на основе полигликолевой кислоты без антисептического покрытия, и в 1,6 раза относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Таким образом, самый низкий уровень летальности наблюдался в экспериментальной группе животных с применением иммобилизованной формы

бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и шовного материала с его покрытием в концентрации 20% ($p \leq 0,05$).

3.3.4. Результаты гистологического исследования при применении шовного материала с антисептическим покрытием в комплексе с иммобилизированной формой

На 1-е сутки послеоперационного периода при применении нити ПГА без антисептического покрытия и ИФ, в срезах толстого отдела кишечника хорошо были выражены признаки интерстициального отека структур кишечной стенки. Клеточный компонент в зонах инфильтрации представлялся гранулоцитами и агранулоцитами. В подслизистой оболочке кроме клеток воспалительного ряда, наблюдалось повышенное количество лаброцитов с крупными гранулами в цитоплазме, что косвенно свидетельствовало о нарушении гомеостаза в тканях и необходимости «включения в работу» для его регуляции тучных клеток (рисунок 33).

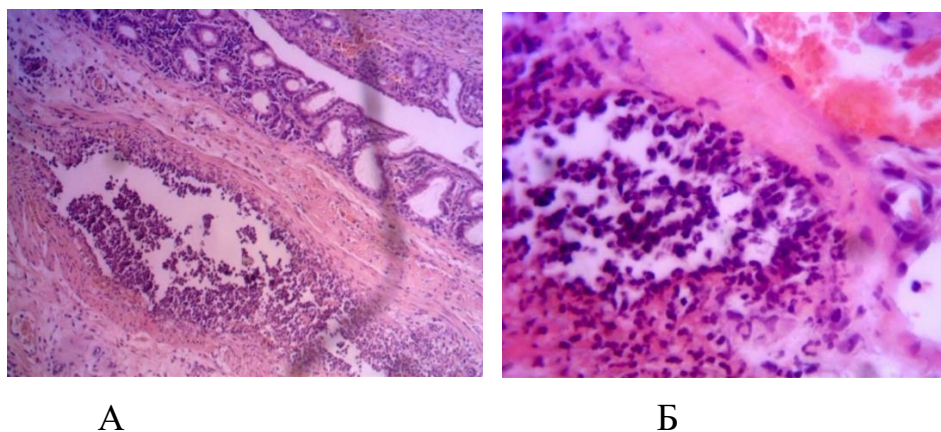


Рисунок 33 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через сутки в группе №1 – «ИФ + шов ПГА без антисептического покрытия». А, Б – локальная инфильтрация стенки. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x200 (А) 400 (Б).

Слой мышечной оболочки, также были инфильтрованы нейтрофилами и лимфоцитами. Со стороны висцерального листка брюшины наблюдались ярко выраженные реактивные изменения, заключающиеся в гиперпролиферации клеток мезотелия, наслоении их друг на друга, увеличении размеров и вертикальном

расположении относительно базальной мембраны (рисунок 33). В участках наложения кишечного шва нитками без антисептика визуализировались остатки шовного материала, локальные кровоизлияния, инфильтрации, пропитывание тканей фибрином, незначительные участки некротического повреждения тканей, образующих стенку кишки (рисунок 33 А, Б).

В срезах поджелудочной железы наблюдалась круглоклеточная инфильтрация стромы, со стороны паренхимы органов морфологических изменений выявлено не было. В экспериментальной группе животных №2, где применялся шовный материал ПГА с покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием в концентрации 10% в комплексе с иммобилизированной формой БМП, на 1-е сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника в области наложения шва визуализировались обширные зоны инфильтрации (рис. 34А), встречались локальные участки с некротизированной тканью (рис. 34Б), хорошо были выражены признаки отека всех оболочек стенки кишки.

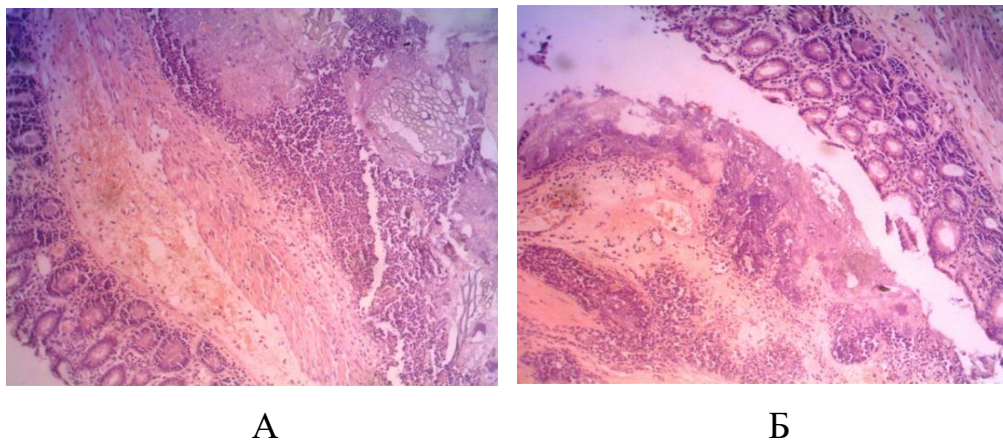
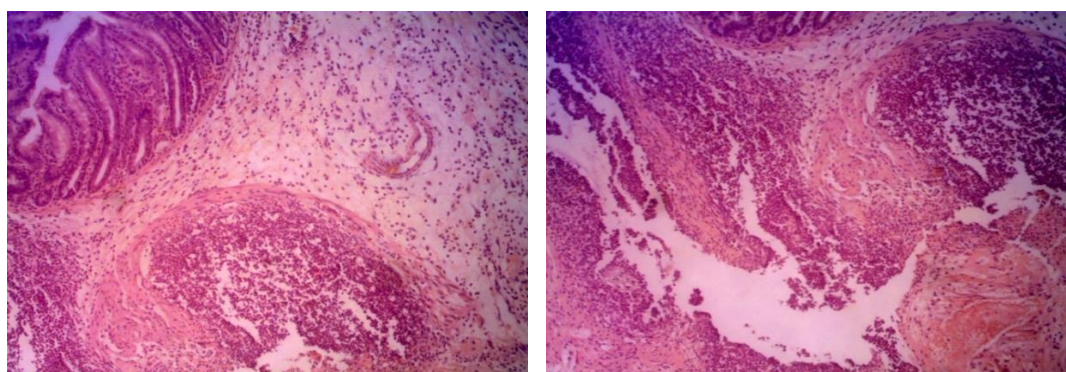


Рисунок 34 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через сутки в группе №2 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 10% БМП». А – зоны инфильтрации, Б – признаки отека стенки всех оболочек кишки. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x400 (Б).

В зонах инфильтрации, в клеточном составе преобладали нейтрофильные гранулоциты, агранулоциты и крупные лейкоциты. При гистологическом изучении срезов поджелудочной железы отмечалось наличие отека и инфильтрации стромы

органа и окружающей его соединительнотканной капсулы. Со стороны паренхимы органа признаков морфологической дезорганизации структур не было выявлено. В экспериментальной группе животных №3 (рис.35), где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 20% в комплексе с ИФ, на 1-е сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника наблюдалась инфильтрация слоев стенки клетками воспалительного ряда. Локально отмечалась инфильтрация стромы, образованная нейтрофилами и лимфоцитами.



А

Б

Рисунок 35 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через сутки в группе №3 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 20% БМП». А, Б – локальные участки скопления лимфоцитов. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А, Б)

В рыхлой соединительной ткани в подслизистой оболочке, наряду с круглоклеточной инфильтрацией, определялись крупные дегранулированные тучные клетки (рисунок 35 А,Б). В собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочках были выражены признаки интерстициального отека. Эпителиоциты, выстилающие крипты, были отечными и увеличены в размерах, бокаловидные клетки крупных размеров, заполнены мукоидным секретом. При гистологическом изучении срезов поджелудочной железы отмечалось наличие отека и инфильтрации стромы органа и окружающей его соединительнотканной капсулы. Со стороны паренхимы, признаков морфологической дезорганизации структур не было выявлено.

Микроскопия срезов поджелудочной железы выявила наличие круглоклеточной инфильтрации, отека стромы и капсулы органа. Визуализируемая инфильтрация и отек капсулы поджелудочной железы, также в свою очередь явились косвенными морфологическими критериями воспаления висцерального листка брюшины. В клеточном компоненте инфильтрированной капсулы преобладали лимфоциты, плазмоциты и лаброциты, находящиеся в стадии накопления секрета.

На 3-и сутки послеоперационного периода при применении нити ПГА без антисептического покрытия и ИФ в сравнении с предыдущим сроком эксперимента в толстом кишечнике выраженных деструктивных изменений не выявлено. Однако в области шва отмечались очаги инфильтрации с локальной ориентацией (рисунок 36А). При этом, основными клетками были нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты (рисунок 36Б). Следует отметить, что в области доньшек крипт выявлялось значительное количество клеток, находящихся в активной стадии митотического деления.

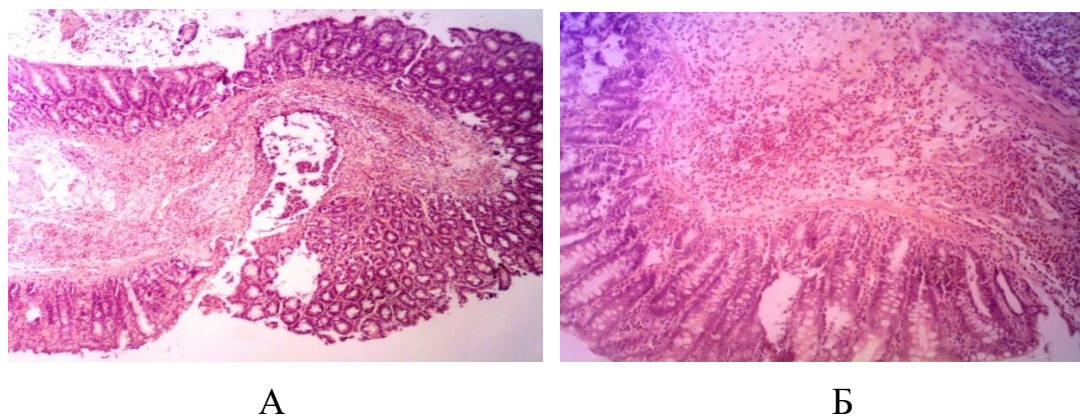
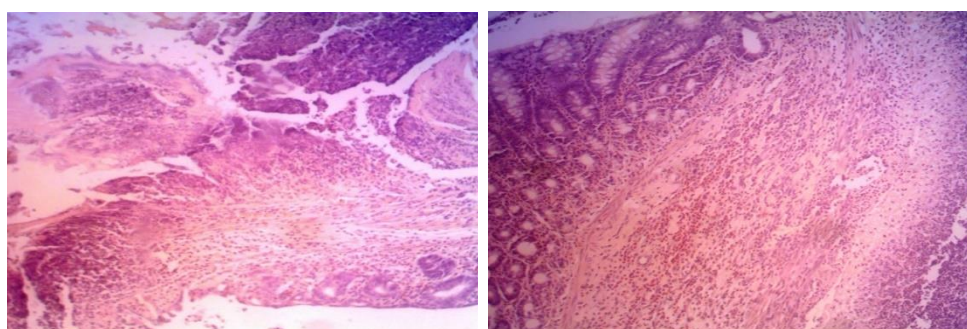


Рисунок 36 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника на третьи сутки в группе №1 – «ИФ + шов ПГА без антисептического покрытия». А – в области шва определяются локальные очаги инфильтрации, Б – в области шва наблюдаются клетки воспалительного ряда. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400 (А, Б).

В срезах поджелудочной железы, на фоне инфильтрации стромы, выявлено утолщение покрывающей ее капсулы, наличие в ней признаков отека и инфильтрации лимфоцитами и моноцитами. В области паренхимы ярко выраженных деструктивных изменений не отмечалось. В экспериментальной

группе животных №2, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 10% в комплексе с ИФ, на 3-и сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника происходило снижение объема инфильтрации тканей, образующих стенку кишки. Относительно области шва наблюдалось сохранение интерстициального отека, остатков шовного материала, мелких некротизированных участков. В клеточном компоненте визуализировались клетки фибробластического дифферона, на фоне абсолютного преобладания агранулоцитов (рисунок 37 А,Б).



А

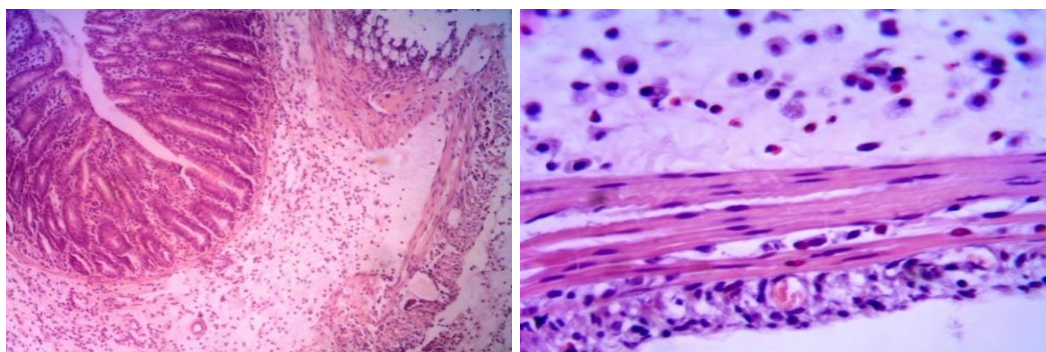
Б

Рисунок 37 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника на третьи сутки в группе №2 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 10% БМП». А, Б – участки тканей с признаком инфильтрации тканей в области шва. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

Между ацинусами секреторных отделов поджелудочной железы определялось большое количество мелких кровеносных сосудов с признаками кровенаполнения и застоя крови, инфильтрация лимфоцитами соединительнотканых прослоек между дольками органа. В области паренхиматозной части органа наблюдались признаки отека секреторных отделов поджелудочной железы, смазанность границ между зимогенной и гомогенной зонами ацинуса, неоднородность их окраски.

В экспериментальной группе животных №3, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 20% в комплексе с ИФ, на 3-и сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника визуализировались участки с остатками шовного материала. При этом отмечалась тенденция к многократному снижению площади инфильтрата вокруг нити шовного материала при сравнении с другими экспериментальными группами. В клеточном

компоненте преобладали лимфоциты и лаброциты, находящиеся в стадии накопления гранул (рисунок 38 А,Б).



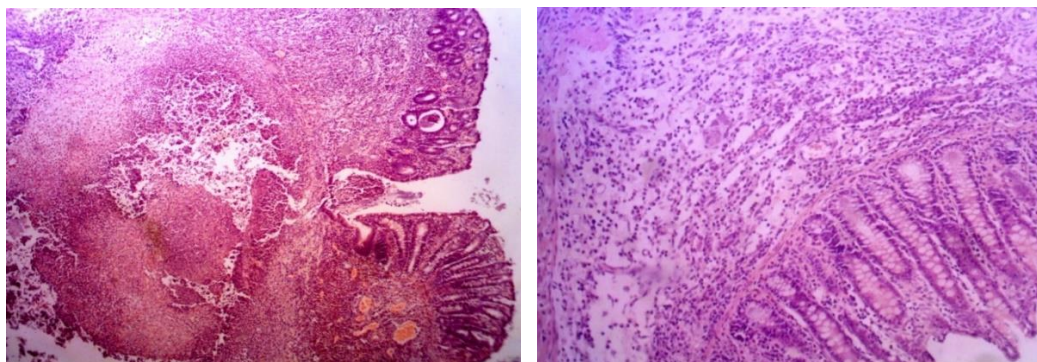
А

Б

Рисунок 38 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника на третьей сутки в группе №3 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 20% БМП». А – визуализируются участки с остатками шовного материала, площадь инфильтрата меньше. Б – в клеточном компоненте преобладают лимфоциты и тучные клетки. В серозной оболочке выражены признаки интерстициального отека, мезотелиоциты преимущественно кубической формы. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

В мышечной оболочке инфильтрации практически не наблюдалось, визуализируемые кровеносные сосуды кровенаполнены. В серозной оболочке выражены признаки интерстициального отека, мезотелиоциты преимущественно кубической формы, другие формы встречались более реже. Кишечные крипты расширены, в выстилающем их эпителии бокаловидные клетки крупных размеров с активным накоплением секрета, плотность мукоцитов соответствует неизменной функции эпителия. В срезах поджелудочной железы наблюдался отек стромы и капсулы органа. Со стороны паренхимы ярко выраженных реактивных изменений не визуализировалось.

В экспериментальной группе животных №1, где применялся шовный материал ПГА без антисептического покрытия в комплексе с ИФ, на 7-е сутки послеоперационного периода в срезах стенки толстой кишки, в слизистой и подслизистой оболочках отек, инфильтрация и кровенаполнение кровеносных сосудов сохранялись. В области наложения шва на уровне среза подслизистой оболочки отмечался интерстициальный отек, полнокровие сосудов, лимфоидная инфильтрация в некоторых гистологических срезах (рисунок 39).



А

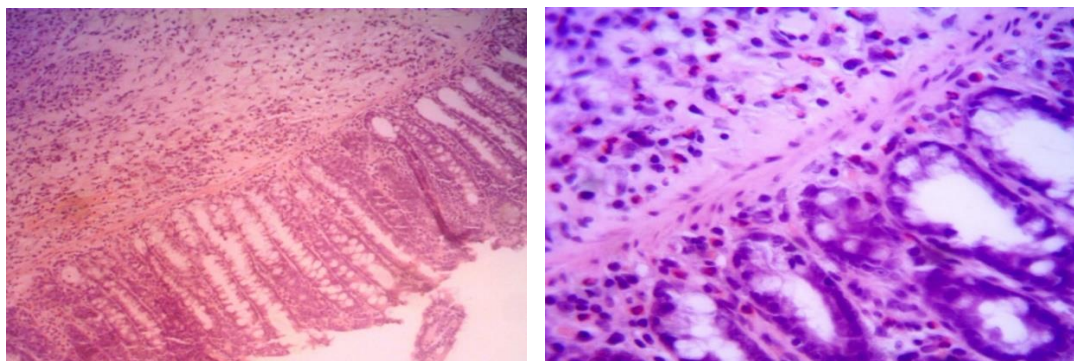
Б

Рисунок 39 – Микрофотография среза стенки толстой кишки на седьмые сутки в группе №1 – «ИФ + шов ПГА без антисептического покрытия». А – определяется инфильтрация, кровенаполнение сосудов, Б – преобладание клеток воспалительного ряда. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А, Б).

В мышечной оболочке помимо единично встречающихся эозинофилов и тучных клеток, отмечается весомое количество лимфоцитов. Межмышечные нервные сплетения увеличены в объеме, цитоплазма подвергалась вакуолизации в различной степени, также отмечается гипохромность кариоплазмы. В слое серозной оболочки хаотичные и разнонаправленные тонкие волокна на основе оксифильного компонента. Клеточный состав доминирует над волокнистой тканью. Большая часть клеточного компонента представлена лейкоцитами в стадии дегрануляции, лимфоцитами. Встречаются как клетки фибробластического дифферона, так и небольшое количество плазмоцитов, эозинофилов и макрофагов. Мезотелий полностью не восстановился, отмечаются участки, не содержащие бокаловидных клеток. В клеточном компоненте преобладают нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги. Относительно реактивных изменений поджелудочной железы, визуализировалось увеличение степени их выраженности, заключающееся в нарастании инфильтрации и утолщении капсулы, инфильтрации стромы.

В экспериментальной группе животных №2, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 10% в комплексе с ИФ, на 7-е сутки послеоперационного периода в микропрепаратах толстого кишечника в непосредственной зоне шва выраженный отек и диффузная инфильтрация всех оболочек стенки толстой кишки. В клеточном компоненте преобладали

гранулоциты и агранулоциты, на фоне отсутствия локальных скоплений, указанных клеток и участков некроза (рисунок 40 А,Б).



А

Б

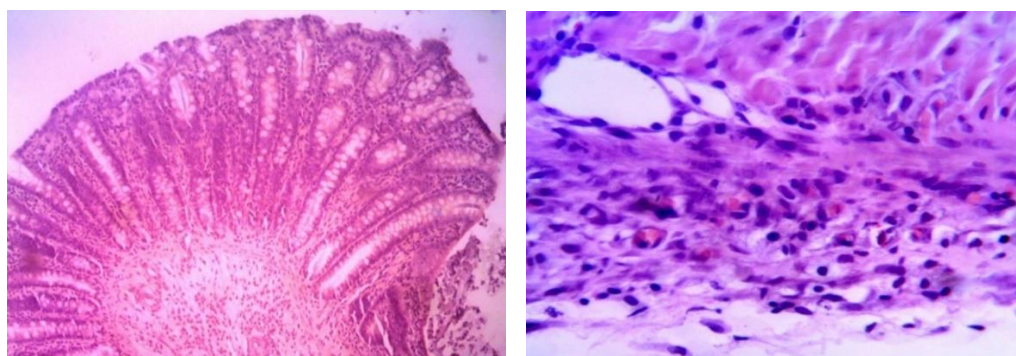
Рисунок 40 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника на седьмые сутки в группе №2 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 10% БМП». А – интерстициальный отек, круглоклеточная инфильтрация всех слоев, Б – отмечается наличие клеток воспалительного ряда. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

Со стороны серозной оболочки следует отметить наличие реактивно измененных мезотелиоцитов. Морфологическим субстратом такого изменения является вертикальная ориентация их ядер относительно базальной мембраны и увеличение размеров. Наблюдается инфильтрация слоев кишечной стенки в области наложения шва лимфоцитами. В соединительной ткани серозной оболочки отмечаются также фиброласты, фиброциты, единичные макрофаги, лейкоциты в стадии накопления секрета. Мезотелий в сравнении с группой №1 имеет меньшее число участков, не несущих плоский однослойный эпителий на своей поверхности.

Микроскопия гистологических срезов поджелудочной железы выявила отек капсулы и стромы органа, а также, высокую клеточную плотность в соединительнотканых прослойках и капсуле. В поле зрения в клеточном компоненте преобладали плазмоциты, лимфоциты, тучные клетки, макрофаги. Со стороны паренхимы органа наблюдалась неоднородность окраски зимогенной зоны ацинусов, на фоне хорошо визуализируемых структур гомогенной зоны.

В экспериментальной группе животных №3, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 20% в комплексе с ИФ, на 7-е сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника, в

сравнении с предыдущими сутками, плотность клеток была ниже (рисунок 41). Серозная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью и мезотелием.



А

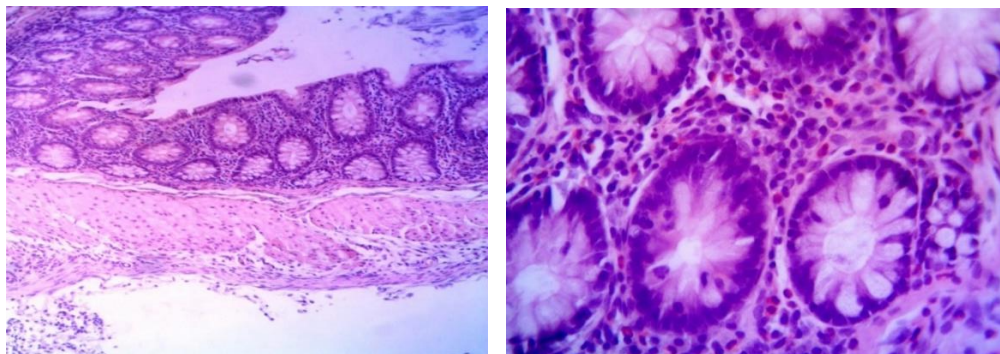
Б

Рисунок 41 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника на седьмые сутки в группе №3 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 20% БМП». А, Б – круглоклеточная инфильтрация в области мышечной и серозной оболочек. В серозной оболочке сохраняются незначительные признаки отека. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

В экспериментальной группе животных №3, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 20% в комплексе с ИФ, на 7-е сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника, в сравнении с предыдущими сутками, плотность клеток была ниже (рисунок 41). Серозная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью и мезотелием.

Наблюдалась диффузная инфильтрация серозной и мышечной оболочек. Кровеносное русло, преимущественно представленное венозной сетью, отличалось полнокровием и расширением (рисунок 41А). В клеточном компоненте преобладали лимфоциты, плазмоциты, визуализировались тучные клетки в стадии дегрануляции. В серозной оболочке сохранялись незначительные признаки отека (рисунок 41Б). В срезах поджелудочной железы наблюдались признаки отека стромы и незначительная круглоклеточная инфильтрация капсулы и соединительнотканых прослоек между дольками. Ацинусы и панкреатические островки были без особенностей.

В экспериментальной группе животных №1, где применялся шовный материал ПГА без антисептического покрытия в комплексе с ИФ, на 14-е сутки послеоперационного периода, в толстом кишечнике наблюдалась инфильтрация мышечной и серозной оболочек (рисунок 42А).



А

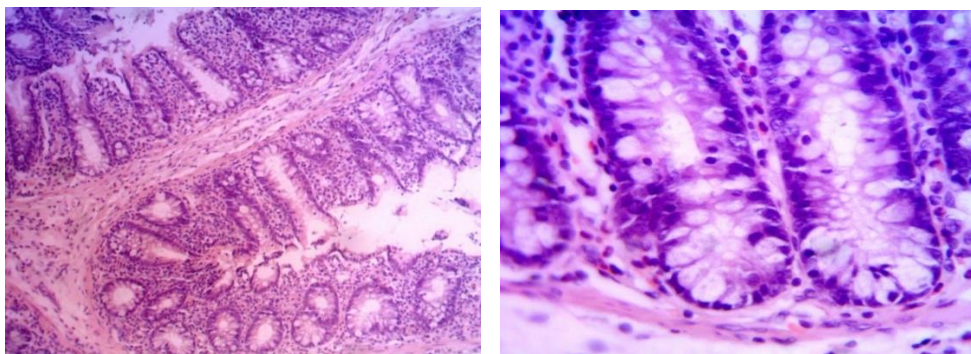
Б

Рисунок 42 – Микрофотография среза стенки толстой кишки через две недели в группе №1 – «ИФ + шов ПГА без антисептического покрытия». А – инфильтрация мышечной и серозной оболочек, Б – в эпителии крипт визуализируется значительное количество клеток в стадии митоза. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

В эпителии крипт визуализировалось значительное количество клеток, находящихся в одной из стадий митоза (рисунок 42Б). Между крипт, в слизистой оболочке, в поле зрения преобладали лимфоциты и нейтрофилы. В подслизистой оболочке, на фоне сохраняющейся нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации визуализировались расширенные кровеносные сосуды и нормохромные, гипертрофированные, признаками интра- и перицеллюлярного отека, нейроны Мейснеровского сплетения. В срезах поджелудочной железы продолжали сохраняться инфильтрация стромы (но менее выраженная, чем на 7-е сутки) и реактивные изменения покрывающей капсулы. Эндокринные островки были увеличены в размерах, в соединительнотканых прослойках между тяжами инсулоцитов визуализировались лимфоциты и кровенаполненные кровеносные капилляры.

В экспериментальной группе животных №2, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 10% в комплексе с ИФ, на 14-е

сутки послеоперационного периода в срезах толстого кишечника наблюдалась умеренная круглоклеточная инфильтрация стенок органа (рисунок 43 А,Б).



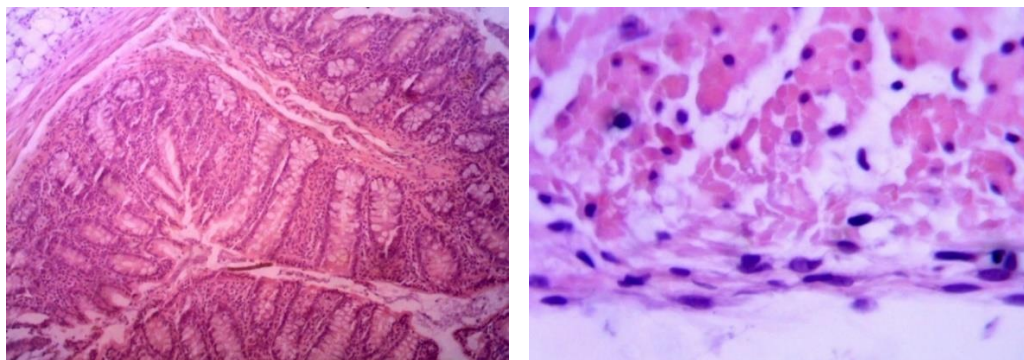
А

Б

Рисунок 43 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через две недели в группе №2 – «ИФ +шов ПГА с покрытием 10% БМП». А, Б – круглоклеточная инфильтрация стенки толстой кишки, крипты выстланы призматическими эпителиоцитами. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б, В).

В области наложения шва слизистая покрыта компонентом плоского эпителия, который наполнен бокаловидными экзокриноцитами в большом количестве. В серозной оболочке прослеживается наличие рыхлой соединительной ткани с волокнистым компонентом, с преобладанием клеток первого дифферона. Крипты были широкими, выстланы призматическими эпителиоцитами, среди которых абсолютное большинство принадлежало бокаловидным клеткам, визуализировались внутриэпителиальные лимфоциты и клетки, находящиеся в активной стадии митоза (рисунок 43 А,Б). При микроскопии срезов поджелудочной железы была выявлена высокая плотность клеток в области стромы и капсулы органа, проявляющаяся абсолютным преобладанием как клеток воспалительного ряда, так и фибробластами и фиброцитами.

В экспериментальной группе животных №3, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 20% в комплексе с ИФ, на 14-е сутки послеоперационного периода в срезах толстого отдела кишечника визуализировались глубокие расширенные крипты, выстланные крупными, неправильной формы бокаловидными клетками, вероятнее всего с повышенной секреторной активностью (рисунок 44А).



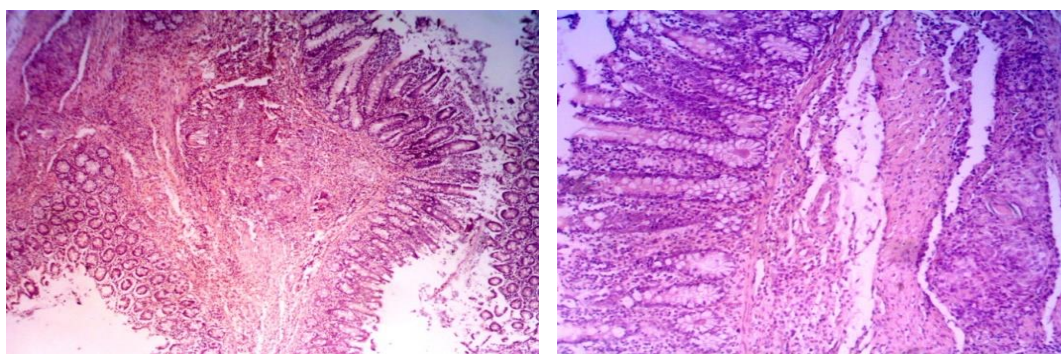
А

Б

Рисунок 44 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через две недели в группе №3 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 20% БМП». А – визуализируются глубокие расширенные крипты, Б – утолщение соединительнотканного слоя брюшины. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

Слизистая толстой кишки в зоне шва представлена большим числом бокаловидных клеток. Подслизистая и мышечная оболочки без значимых воспалительных изменений. Мезотелий полностью покрывался эпителиоцитами без участков отсутствия регенерации. В мышечной оболочке встречались единичные лимфоциты. В серозной оболочке наблюдались реактивные изменения, проявляющиеся в виде утолщения соединительнотканного слоя, разрастания волокон, мезотелиоциты были гипертрофированы, овальной формы и располагались в несколько слоев (рисунок 44Б). В срезах поджелудочной железы наблюдалась незначительная инфильтрация стромы и капсулы, признаков воспаления не отмечалось. Паренхима органа была без особенностей.

В экспериментальной группе животных №1, где применялся шовный материал ПГА без антисептического покрытия в комплексе с ИФ, на 21-е сутки послеоперационного периода в микропрепаратах стенки толстого кишечника в области наложения шва наблюдалась сохранность архитектоники стенки кишки. Однако продолжала сохраняться высокая клеточная плотность в подслизистой и мышечной оболочках (рисунок 45А,Б).



А

Б

Рисунок 45 – Микрофотография среза стенки толстой кишки через три недели в группе №1 – «ИФ + шов ПГА без антисептического покрытия». А, Б– наблюдается сохранность архитектоники стенки кишки, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А, Б)

Среди клеток в поле зрения преобладали клетки-нерезиденты (рисунок 46). При микроскопии срезов поджелудочной железы выявлялась инфильтрация только стромы и капсулы, покрывающей орган. В паренхиме органа выраженных деструктивных изменений не было выявлено.

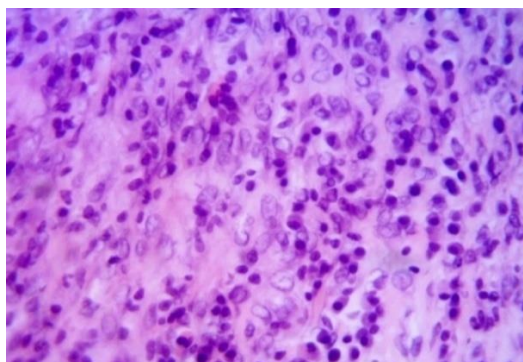
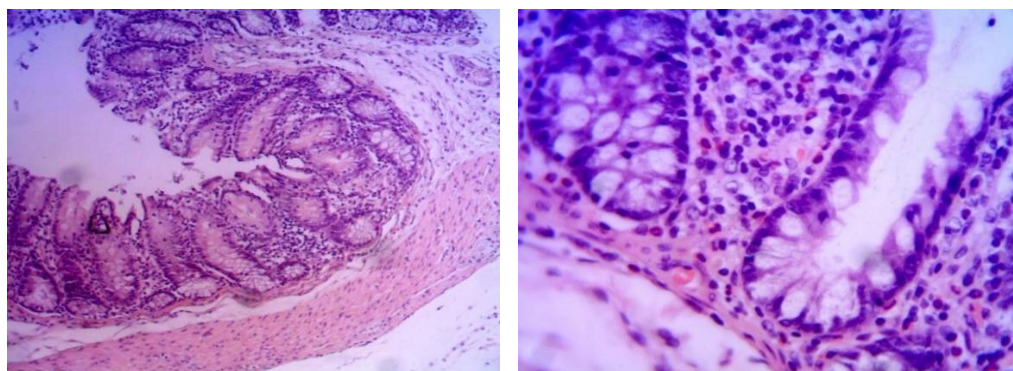


Рисунок 46 – Микрофотография среза стенки толстой кишки через три недели в группе №1 – «ИФ + шов ПГА без антисептического покрытия». В поле зрения преобладают клетки-нерезиденты. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

В экспериментальной группе животных №2, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 10% в комплексе с ИФ, на 21-е сутки послеоперационного периода в срезах толстого кишечника степень выраженности реактивных изменений была минимальна, в сравнении с предыдущими сутками, и проявлялась сохранностью инфильтрации слизистой оболочки лимфоцитами и нейтрофилами, а также – большим количеством митозов

в области дна и латеральной поверхности кишечных крипт (рисунок 47 А, Б). Серозная оболочка, образована тончайшим слоем соединительной ткани, которая покрыта уплощенными мезотелиальными клетками, расположенными в один слой. В срезах поджелудочной железы реактивных изменений паренхимы орган не было выявлено. При этом сохраняется незначительная инфильтрация капсулы органа и ее утолщение, но экзокринная и эндокринная часть органа сохраняет свою структуру, без выраженных инфильтративных и деструктивных изменений.



А

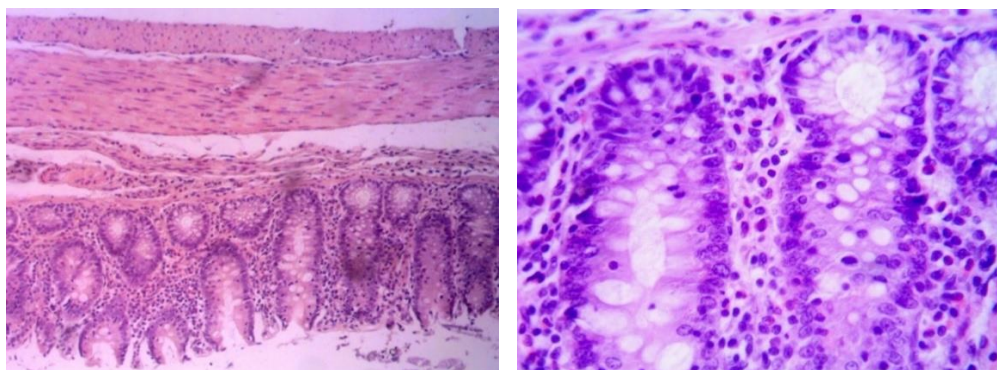
Б

Рисунок 47 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через три недели в группе №2 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 10% БМП». А – сохраняется инфильтрация слизистой оболочки лимфоцитами, Б – отмечается митоз клеток в области дна и латеральной поверхности крипт стенки толстой кишки. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

В экспериментальной группе животных №3, где применялся шовный материал ПГА с покрытием БМП в концентрации 20% в комплексе с ИФ на 21-е сутки послеоперационного периода в области срезов кишечного шва толстого отдела кишечника наблюдалась полная сохранность архитектоники. Сохраняющаяся круглоклеточная инфильтрация слизистой оболочки являлась характерной для данного отдела кишечника (рисунок 48А).

В собственной пластинке слизистой оболочки, в области ворсинок признаков расширения лимфатических капилляров не выявлено, крипты глубокие, тонкие, в области дна визуализируются клетки в состоянии митоза. Подслизистая и мышечная оболочки без особенностей. Нейроны межмышечных ганглиев без признаков воспалительных изменений. В области серозной оболочки мезотелиоциты уплощенной формы, расположены в один слой. В области крипт,

визуализируются эпителиоциты, находящиеся в стадии митоза и бокаловидные клетки овальной формы небольших размеров. Подслизистая, мышечная и серозные оболочки без особенностей.



А

Б

Рисунок 48 – Микрофотография среза стенки толстого отдела кишечника через три недели в группе №3 – «ИФ + шов ПГА с покрытием 20% БМП». А – круглоклеточная инфильтрация только в области слизистой оболочки, мышечная без особенностей. Б – в области крипт визуализируются эпителиоциты, находящиеся в стадии митоза. Окрашено гематоксилином и эозином. Увеличение x 200 (А), x 400 (Б).

В области крипт визуализировались эпителиоциты, находящиеся в стадии митоза и бокаловидные клетки овальной формы и небольших размеров (рисунок 48Б). Подслизистая, мышечная и серозные оболочки были без особенностей. В срезах поджелудочной железы визуализировались экзо- и эндокринные отделы органа. В ацинусах поджелудочной железы хорошо были выражены гомогенная и зимогенные зоны. Панкреатические островки отмечались без особенностей. Между долек, в прослойках соединительной ткани, определялись кровенаполненные кровеносные сосуды. Признаков отека и инфильтрации не отмечалось.

Таким образом, по результатам морфологического исследования было отмечено, что в группе, где применялась ИФ и нить ПГА с покрытием 10% БМП, на 1-е и 3-и сутки эксперимента реактивные изменения, в изучаемых органах, были ярко выражены, при этом, интенсивность их выраженности была несколько ниже, чем в предыдущей группе, где применялась нить ПГА без покрытия антисептиком. Начиная с 7-х суток, наблюдалась регрессия ранее выявленных структурных изменений органов, приводящая к тому, что на 14-е сутки реактивные изменения

заклучались только в наличии инфильтрации соединительнотканной стромы поджелудочной, а на 21-е сутки все изученные органы были без особенностей.

В группе №3 использование ИФ с ПГА покрытием 20% БМП, позволило значительно сократить сроки воспаления висцерального листка брюшины и в области кишечного шва. Морфологическим обоснованием данного вывода служила хорошо выраженная динамика в сторону снижения признаков воспаления – наблюдалось постепенное уменьшение отека стромы органа и покрывающей его капсулы (поджелудочная железа), уменьшение площади инфильтрации от тотального (инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами всех слоев стенки толстого отдела кишечника) до обычного количества клеток воспалительного ряда в стенке толстого отдела кишечника. В зоне наложения кишечного шва отмечается снижение не только участков некроза, но и нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации уже к 3-м суткам, до полного исчезновения к 7-м суткам эксперимента также свидетельствует о высокой эффективности данной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония и его процентного применения.

На всех этапах экспериментальной работы проводилось морфометрическое исследование, данные которого представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Динамика изменений клеточного компонента соединительной ткани
на всех этапах эксперимента, % $M \pm m$

Серия	сутки	Тучные клетки	фибробласты	фиброциты	макрофаги	гранулоциты	агранулоциты
Контрольная (физ.р-ор)	1-е	2,8±0,02	2,1±0,01	3,3±0,03	23,9±0,04	57,8±0,02	10,1±0,02
	3-и	2,6±0,01	6,4±0,02	5,3±0,02	22,4±0,05	54,1±0,03	9,2±0,01
	7-е	3,3±0,03	8,2±0,02	7,4±0,02	20,3±0,02	49,1±0,04	11,7±0,02
	14-е	4,2±0,02	13,5±0,03	11,9±0,02	18,2±0,04	39,1±0,02	13,1±0,03
	21-е	3,6±0,01	20,2±0,04	22,8±0,05	12,4±0,02	29,1±0,01	11,9±0,02
Сравнения (раствор БМП)	1-е	3,4±0,01 ¹	2,9±0,02	1,5±0,01	25,8±0,03	64,2±0,04 ¹	2,2±0,01 ¹
	3-и	5,5±0,03 ¹	4,3±0,03 ¹	2,9±0,01 ¹	24,7±0,03 ¹	53,9±0,04	8,7±0,03
	7-е	3,4±0,01	15,7±0,04 ¹	12,6±0,03 ¹	17±0,04 ¹	46±0,03 ¹	5,3±0,02 ¹
	14-е	4,1±0,02	28,7±0,05 ¹	23,7±0,03 ¹	14,8±0,03 ¹	27,9±0,03 ¹	2,1±0,01 ¹
	21-е	2,9±0,02	41,8±0,05 ¹	32,2±0,04 ¹	9,7±0,02 ¹	12,7±0,02 ¹	3,5±0,03 ¹
Опытная (гель БМП)	1-е	5,3±0,02 ^{1,2}	6,3±0,02 ^{1,2}	7,8±0,02 ^{1,2}	21,6±0,04 ^{1,2}	52,2±0,05 ^{1,2}	6,8±0,02 ^{1,2}
	3-и	6,6±0,04 ^{1,2}	12,7±0,03 ^{1,2}	8,7±0,02 ^{1,2}	14,3±0,03 ^{1,2}	47,3±0,04 ^{1,2}	10,4±0,04 ⁻²
	7-е	4,7±0,03 ^{1,2}	22,7±0,03 ^{1,2}	27,6±0,04 ^{1,2}	11,3±0,03 ^{1,2}	28,2±0,03 ^{1,2}	5,5±0,03 ¹
	14-е	4,1±0,03	30,3±0,04 ^{1,2}	34,6±0,03 ^{1,2}	10,7±0,03 ^{1,2}	16±0,03 ^{1,2}	4,3±0,03 ^{1,2}
	21-е	2,8±0,01	35,3±0,05 ^{1,2}	37,6±0,04 ^{1,2}	7,8±0,02 ¹	12,6±0,04 ¹	3,9±0,03 ¹

ИФ+ ПГА (без покрытия)	1-е	3,5±0,02	1,9±0,01	2,3±0,01	25±0,04	64,7±0,05	2,6±0,01
	3-и	5,6±0,03	4,4±0,03	4,5±0,02	22,6±0,04	54,2±0,04	8,7±0,03
	7-е	3,6±0,03	20,5±0,04	9,9±0,03	14,1±0,03	46,7±0,04	5,2±0,02
	14-е	4,2±0,02	28,8±0,05	21,5±0,03	15,2±0,03	28,2±0,03	2,1±0,01
	21-е	2,8±0,01	42,5±0,05	29,1±0,03	9,8±0,03	12,5±0,03	3,3±0,02
ИФ+ ПГА 10%	1-е	3,3±0,01	7,6±0,01 ³	5,6±0,01 ³	16,9±0,01 ³	61,5±0,01 ³	5,1±0,01 ³
	3-и	2,2±0,01 ³	7,4±0,01 ³	7,3±0,01 ³	24±0,01	50,5±0,01 ³	8,6±0,01
	7-е	2,4±0,01 ³	24,6±0,01 ³	14,3±0,01 ³	10,5±0,01 ³	38,8±0,01 ³	9,4±0,01 ³
	14-е	1,9±0,01 ³	36,8±0,01 ³	25±0,01 ³	11,5±0,01 ³	22,1±0,01 ³	2,7±0,01
	21-е	2,3±0,01	37,8±0,01 ³	34,2±0,01 ³	12±0,01 ³	11,6±0,01	2,1±0,01
ИФ+ ПГА 20%	1-е	3,4±0,03	4,3±0,01 ^{3,4}	1,8±0,01 ⁴	21,6±0,04 ^{3,4}	65,6±0,05 ⁴	3,3±0,02 ⁴
	3-и	4,6±0,04 ^{3,4}	6,3±0,02 ³	2,5±0,01 ^{3,4}	24,6±0,03 ³	57,2±0,04 ^{3,4}	4,8±0,03 ^{3,4}
	7-е	4,5±0,03 ⁴	20,5±0,03 ⁴	12,5±0,03 ^{3,4}	14,7±0,03 ⁴	44,4±0,02 ^{3,4}	3,4±0,03 ^{3,4}
	14-е	2,2±0,01 ³	33,6±0,04 ^{3,4}	26,5±0,03 ³	13,2±0,02 ^{3,4}	22,3±0,04 ³	2,2±0,01
	21-е	5,1±0,03 ^{3,4}	36,5±0,04 ³	34,2±0,05 ³	10,7±0,02	11,4±0,03	2,1±0,01

Примечание: ¹ — $p \leq 0,05$ при сравнении с данными группы (санация физ.р-ом), ² — $p \leq 0,05$ при сравнении с данными группы (водный раствор БМП); ³ — $p \leq 0,05$ при сравнении с данными группы (ИФ+ПГА без антисептика), ⁴ — $p \leq 0,05$ при сравнении с данными группы (ИФ+ПГА 10%).

На первом этапе отмечено, что при использовании для санации брюшной полости гелевой формы БМП, количество клеток фибробластического дифферона достоверно ($p \leq 0,05$) увеличивалось начиная с 14-х суток эксперимента. При этом количество гранулоцитов и агранулоцитов в этой группе было в 2,4 раза и в 3 раза меньше, чем в контрольной группе. В эти же сутки, на фоне снижения значений клеток гранулоцитарного ряда, также отмечалось снижение количества макрофагов в 1,7 раза. Следует отметить, что при применении водного раствора БМП прослеживалась схожая динамика изменений клеточного компонента, но в сравнении с гелем, при применении которого, количество элементов фибробластического дифферона составляло более половины от всех клеток соединительной ткани уже на 7-е сутки эксперимента, в группе с водным раствором БМП суммарное количество фибробластов и фиброцитов было достоверно ($p \leq 0,05$) меньше в 1,8 раза.

На всех сроках эксперимента при санации брюшной полости водным раствором фиксировалось количественное преобладание в поле зрения фибробластов над фиброцитами, что свидетельствовало об активно протекающих процессах коллагенеза или восстановительных процессах. В контрольной группе без применения антисептика, на фоне снижения клеток воспалительного ряда, на 14-е сутки было выявлено достоверно ($p \leq 0,05$) большее их количество, чем в группе сравнения и опытной (таблица 3). На 21-е сутки эксперимента самое

оптимальное количество клеток фибробластического дифферона фиксировалось в группе с ИФ БМП. Полученные результаты были статистически значимы в сравнении группой №1 (без антисептика) и группой №2 (водный раствор БМП), что говорит об эффективности применения ИФ БМП для купирования воспалительного процесса в брюшной полости в условиях перитонита.

На третьем этапе эксперимента были получены следующие результаты. В контрольной группе животных на 7-е сутки количество макрофагов было достоверно больше, чем в группе сравнения, а количество фиброцитов достоверно меньше. При сравнении опытной группы, где применялась ИФ БМП в комплексе с ПГА с 20% покрытием БМП, также отмечались достоверные результаты по клеточному составу. В частности, количество агранулоцитов, на фоне схожей тенденции к снижению их численности, уже на 7-е сутки эксперимента было достоверно ($p \leq 0,05$) меньше 1,5 раза, чем в группе с применением ПГА без покрытия и в 2,7 раза меньше ПГА с покрытием 10% БМП. Количество гранулоцитов было наименьшим в опытной группе с применением ИФ и ПГА с 20% покрытием БМП. Относительно количественной динамики клеток фибробластического дифферона следует отметить, что к 14-м суткам эксперимента число фибробластов и фиброцитов было достоверно ($p \leq 0,05$) больше в опытной группе животных, а макрофагов достоверно меньше, в сравнении с группой животных, где применялась ИФ БМП с нитью ПГА без антисептического покрытия. На 21-е сутки количество фибробластов в контрольной группе было статистически больше, чем в двух других группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире большинство оперативных вмешательств проводится на органах брюшной полости в экстренном порядке. Проведение лапаротомии, релапоротомии очень часто провоцируется возникновением такого патологического состояния как перитонит. Частота возникновения гнойных послеоперационных осложнений в плановой хирургии достаточно мала и варьируется в пределах от 3% до 5% [18,84]. В экстренной хирургии данный показатель возрастает до 27%. Одной из причин возможного возникновения воспаления брюшины является несостоятельность швов в области хирургического вмешательства при оперативных манипуляциях на органах ЖКТ. По данным литературы в раннем послеоперационном периоде частота несостоятельности достигает 13%, при этом летальный исход наблюдается до 57,8% случаев [2,61]. Стоит отметить, такое осложнение, как формирование абсцессов брюшной полости, что также является следствием несостоятельности швов, некачественной санации брюшной полости. Уровень летальности при этом достигает до 32% [167].

В связи с этим лечение перитонита, в частности, хирургические нити, несущие на своей поверхности биологические вещества, применяемые для санации брюшной полости антисептики, являются предметом дискуссии среди клиницистов и в настоящее время.

Основным направлением в профилактике гнойных осложнений в условиях распространенного перитонита является применение хирургического шовного материала с антибактериальным покрытием, жидких растворов антисептиков, обладающих широким спектром действия в отношении патологических микроорганизмов. Однако все эти способы не совершенны, имеют ряд противопоказаний, что требует дальнейшего развития этой сферы.

Таким образом, поиск новых направлений в экстренной хирургии с целью профилактики возникновения гнойных осложнений в условиях распространенного перитонита является весьма актуальным. Одним из наиболее эффективных антисептиков является бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, нашедший широкое применение во многих областях медицины. Для лечения перитонита БМП до настоящего времени не применялся. Не изучена

эффективность как водной, так и иммобилизированной формы БМП при лечении распространенного перитонита. Не разработана технология изготовления и не изучено влияние шовного материала, импрегнированного бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмонием, на частоту несостоятельности кишечного шва.

Поэтому целью нашего исследования явилось экспериментальное изучение возможности применения новых образцов хирургического шовного материала для наложения кишечного шва, в комплексе с иммобилизированной формой БМП в условиях распространённого перитонита.

Для достижения поставленной цели было проведено 3 этапа исследований. На первом этапе проводилось изучение влияния иммобилизированной формы 0,01% БМП на основе Na-КМЦ на купирование распространенного перитонита в эксперименте. Все экспериментальные животные были разделены на три группы: животным 1-й группы (контрольная) – через сутки после моделирования перитонита проводилось промывание брюшной полости физиологическим раствором NaCl 0,9%; животным 2-й группы (сравнения) – через сутки после моделирования перитонита, производили удаления перитонеального экссудата, затем санацию брюшной полости производили водным раствором 0,01% БМП; в 3-й (опытной) группе – через сутки после моделирования перитонита и удаления экссудата, в брюшную полость вводили иммобилизованную форму 0,01% БМП на основе Na-КМЦ. Забор материала для морфологических и лабораторных исследований осуществляли на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки от начала эксперимента. После выведения животных из эксперимента в указанные сроки проводили забор материала для морфологических и лабораторных исследований.

Для оценки антисептического эффекта раствора 0,01% БМП и иммобилизированной формы, на течение распространенного перитонита, производили бактериологический посев содержимого брюшной полости на первые и третьи сутки после операции. По данным бактериологического исследования было установлено, что на 1-е сутки после операции число микроорганизмов в контрольной группе, где не применялся антисептический раствор, было в 1,8 раза достоверно выше, чем в группах животных, где применялся антисептик. В группе животных, где применялся водный раствор БМП, количество колониеобразующих единиц было в 1,2 раза больше, чем в группе животных, где применялась ИФ

($p \leq 0,05$). Наиболее выраженный антисептический эффект наблюдался в опытной группе животных, где на 3-и сутки эксперимента количество колониеобразующих единиц при сопоставлении с контрольной группой было в 4,5 раза статистически ниже, при сопоставлении с группой сравнения ниже в 2 раза. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение иммобилизированной формы 0,01% БМП, дает наиболее выраженный антисептический эффект в сравнении с его жидкой формой ($p \leq 0,05$).

Для анализа воспалительных изменений у экспериментальных животных производили забор крови в послеоперационном периоде с подсчетом количества лейкоцитов и ЛИИ. Было установлено, что в контрольной группе животных, где не применялся антисептик, на 1-е сутки отмечается значительный подъем лейкоцитов с постепенным снижением к 7-м суткам послеоперационного периода, так и не доходящем до нормальных показателей лейкоцитарной реакции. В этой же группе на 1-е сутки отмечалось незначительное снижение ЛИИ с постепенным снижением к 3-м и 7-м суткам, но не достигающим значений нормы к 14-м суткам. В группе с применением водного раствора на 1-е сутки отмечалось незначительное снижение лейкоцитоза в сравнении с контрольной группой. Выраженное уменьшение показателей лейкоцитов крови наблюдалось к 7-м суткам, доходя до верхних границ нормы и полной нормализацией лейкоцитоза к 14-м суткам. В этой группе отмечается снижение значений ЛИИ к 3-м и 7-м суткам относительно первой группы животных ($p \leq 0,05$). Стоит отметить, что к 14-м суткам показатель ЛИИ во второй группе находился в пределах верхней границы нормальных значений. В группе животных с применением ИФ на 1-е сутки послеоперационного периода отмечается значительное уменьшение лейкоцитоза, с последующим выравниванием до верхних границ нормы уже к 3-м суткам. Также отмечалось достоверное снижение значений ЛИИ к 3-м и 7-м суткам в сравнении с другими группами эксперимента. Начиная с 7-х суток, число лейкоцитов оставалось в пределах нормы. Таким образом, результаты исследуемых лабораторных показателей свидетельствуют о том, что наиболее динамичное и быстрое снижение лейкоцитоза, ЛИИ до нормальных показателей наблюдалось в группе животных, где применялась ИФ, что было статистически значимо.

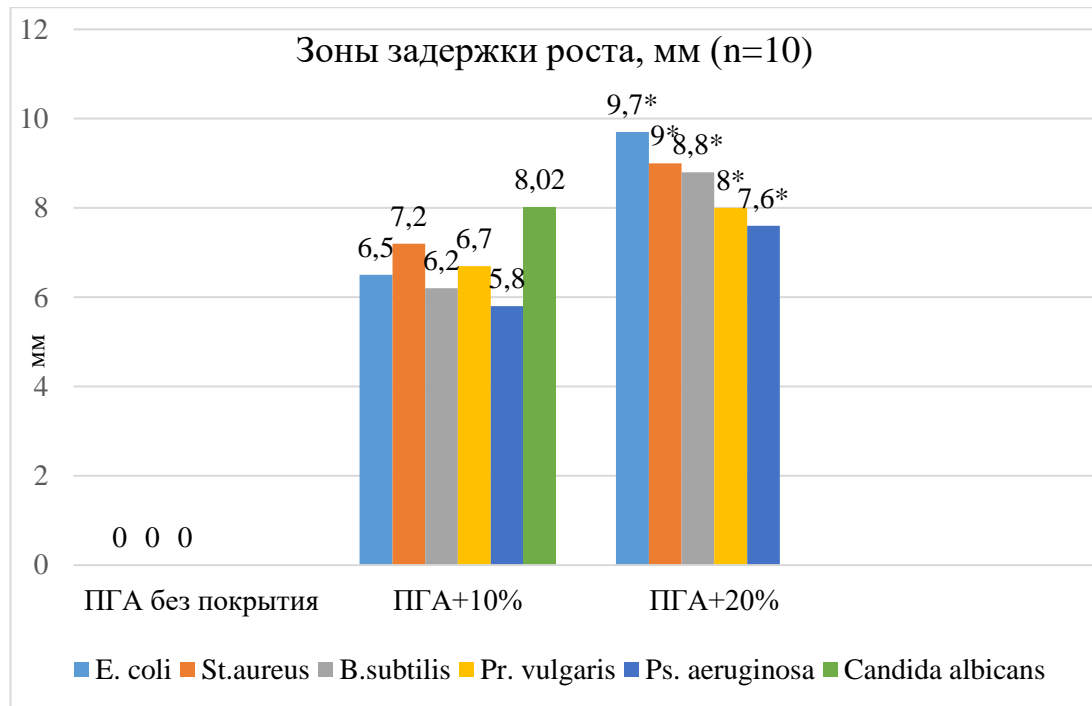
Уровень летальности в исследуемых группах на всем этапе эксперимента был выше в группе животных, где для санации брюшной полости применяли физиологический раствор. На 1-е и 3-и сутки в этой группе уровень летальности, был достоверно в полтора раза выше в сравнении с группой, где применялся водный раствор БМП. Через семь дней от начала эксперимента в этой же группе летальность была выше в 1,3 раза относительно группы сравнения (водный раствор БМП), и в 1,8 раза выше в сравнении с опытной группой (ИФ).

Экспериментальная группа животных с применением ИФ показала самый низкий уровень летальности. На 1-е сутки он был достоверно ниже в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой (физиологический раствор), и в полтора раза ниже, чем в группе сравнения (водный раствор БМП). На 3-и сутки наблюдалось двукратное снижение показателя летальности в сравнении с группой, где применялся физиологический раствор, и в 1,4 раза ниже в сравнении с группой, где применялась жидкая форма ($p \leq 0,05$). Через неделю в сравнении с контрольной группой, описываемый показатель снижается 1,3 раза. На этом же сроке уровень летальности в этой группе статистически ниже в 1,8 раза в сравнении с контрольной группой, где применялся физиологический раствор, и в 1,4 раза ниже группы, где вводилась водная форма БМП. Полученные результаты свидетельствуют о высокой антисептической активности иммобилизированной формы 0,01% БМП в сравнении с его жидкой формой.

При изучении гистологических срезов проведенный анализ морфологических изменений органов, контактирующих с раствором БМП, выявил хорошо выраженную картину воспалительных изменений со стороны как париетального, так и висцерального листков брюшины с сохранением некоторых реактивных изменений вплоть до 21-х суток эксперимента. При микроскопическом изучении морфологических особенностей органов брюшной полости, имеющих непосредственный местный контакт с гелем БМП, было обнаружено прогрессирование признаков воспаления на 1-е и 3-и сутки эксперимента. К 7-м суткам происходило снижение воспалительной реакции со стороны париетального и висцерального листков брюшины. Полное восстановление структурной целостности изучаемых тканей наблюдалось, начиная с 14-х суток эксперимента.

При использовании для санации брюшной полости гелевой формы БМП, количество клеток фибробластического дифферона достоверно ($p \leq 0,05$) увеличивалось начиная с 14-х суток эксперимента. При этом количество гранулоцитов и агранулоцитов в этой группе было в 2,4 раза и в 3 раза меньше, чем в контрольной группе. В эти же сутки, на фоне снижения значений клеток гранулоцитарного ряда, также отмечалось снижение количества макрофагов в 1,7 раза. Следует отметить, что при применении водного раствора БМП прослеживалась схожая динамика изменений клеточного компонента, но в сравнении с гелем, при применении которого, количество элементов фибробластического дифферона составляло более половины от всех клеток соединительной ткани уже на 7-е сутки эксперимента, в группе с водным раствором БМП суммарное количество фибробластов и фиброцитов было достоверно ($p \leq 0,05$) меньше в 1,8 раза. На 21-е сутки эксперимента самое оптимальное количество клеток фибробластического дифферона фиксировалось в группе с ИФ БМП. Полученные результаты были статистически значимы в сравнении группой №1 (без антисептика) и группой №2 (водный раствор БМП), что говорит об эффективности применения ИФ БМП для купирования воспалительного процесса в брюшной полости в условиях перитонита.

На втором этапе эксперимента проводилась оценка антисептической активности хирургического шовного материала ПГА с покрытием бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмонием в концентрации 10% и 20%. В качестве группы контроля применялся шовный материал ПГА, не имеющий на своей поверхности антисептика. Было установлено, что все образцы шовного материала, обладают антибактериальным эффектом в отношении представленных тест-штаммов микроорганизмов. Стоит отметить, что образцы шовного материала, которые содержали на своей поверхности БМП в концентрации 20% оказали наиболее выраженную задержку зон роста в отношении *E.coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 2625 в сравнении с образцами шовного материала с концентрацией БМП 10% (рисунок 49).



Примечание: *- наличие статистически значимых отличий в сравнении с первой группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

** - наличие статистически значимых отличий в сравнении со второй группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

Рисунок 49 – Динамика уровня антисептической активности в условиях «in vitro» в эксперименте.

В ходе изучения остаточной антисептической активности шовного материала в отношении тест-микробов, были проведены исследования в условиях «in vivo» с выведением животных из эксперимента на 1-е, 3-и, 5-е сутки, с последующим измерением задержки зон роста в чашках Петри.

На 1-е сутки исследования наибольшую остаточную бактерицидную активность показали образцы шовного материал ПГА, содержащие на своей поверхности БМП в концентрации 20 % (рисунок 49). К 3-м суткам послеоперационного периода, происходит уменьшение антисептического эффекта, но отмечается сохранение бактерицидной активности в отношении всех представленных факультативно-аэробных микроорганизмов. В группе животных, где применялась ПГА с покрытием 10%, также сохраняется антисептический эффект на 1-е сутки послеоперационного периода в отношении всех тест-штаммов микроорганизмов, однако к 3-м суткам задержка зона роста наблюдалась только в отношении: E.coli ATCC 25922, St.aureus ATCC 25923, Proteus vulgaris ATCC 4636, Candida albicans NCTC 2625. К 5-ым суткам эксперимента задержки зоны роста

микробактериальных не наблюдается ни в одной из серий экспериментальных образцов.

На третьем этапе эксперимента проводилось изучение влияния шовного материала с покрытием БМП в концентрации 10% и 20%, в комплексе с иммобилизированной формой 0,01% БМП на основе Na-КМЦ, для профилактики настоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита. Все экспериментальные животные были разделены на три группы: животным 1-й группы (контрольная) – через сутки после моделирования перитонита и удаления перитонеального экссудата наносили раневой дефект на стенку толстой кишки длиной 1 см, который ушивали с помощью ПГА нити без антисептического покрытия, затем в брюшную полость вводили иммобилизованную форму 0,01% БМП на основе Na-КМЦ; животным 2-й группы (сравнения) – через сутки после моделирования перитонита и удаления перитонеального экссудата, наносили раневой дефект на стенку толстой кишки стандартно (1см), который ушивали с помощью антисептической ПГА нити с покрытием 10% БМП, после чего во все ее отделы вводили иммобилизованную форму 0,01% БМП на основе Na-КМЦ; животным 3-й группы (опытная) – через сутки после моделирования перитонита и удаления перитонеального экссудата, наносили раневой дефект на стенку толстой кишки стандартно (1см), который ушивали с помощью антисептической ПГА нити с покрытием 20% БМП, затем во все ее отделы вводили иммобилизованную форму 0,01% БМП на основе Na-КМЦ. Выведение животных в каждой группе из эксперимента проводили на первые, третьи, седьмые, четырнадцатые и двадцать первые сутки. После выведения животных из эксперимента в указанные сроки проводили забор материала для морфологических и лабораторных исследований.

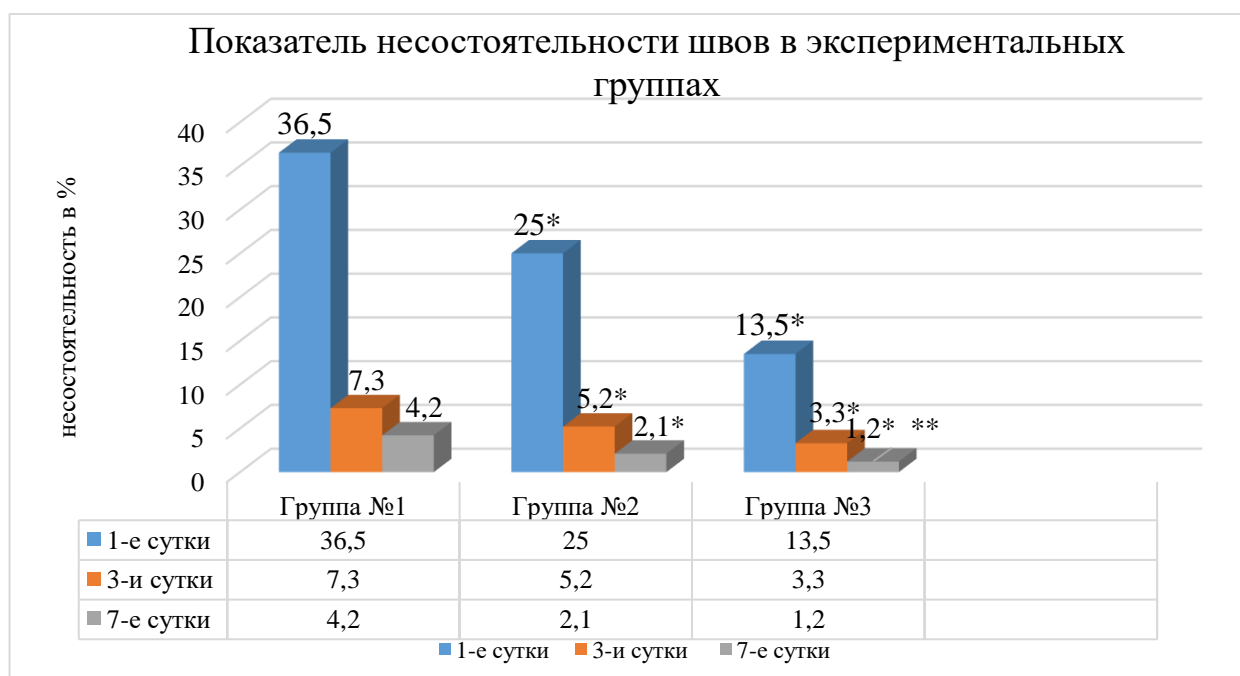
Для оценки антисептического эффекта БМП в геле и шовного материала с его покрытием, производился бактериологический посев содержимого брюшной полости на 1-е, 3-и сутки в послеоперационном периоде. По данным исследования было установлено, что на 1-е сутки после операции в группе животных, где применялась ИФМ и ПГА с 10% БМП, число микроорганизмов было в 1,4 раза меньше, чем в контрольной группе, а на 3-и сутки в 1,6 раза меньше ($p \leq 0,05$). В

группе животных, где применялась ИФ и ПГА с 20% БМП, число микроорганизмов было в 1,8 раза достоверно меньше, чем в контрольной группе, а на 3-и сутки в 2,4 раза меньше. Наибольшее антисептическое воздействие отмечалось в опытной группе животных, где на 1-е сутки эксперимента количество колониеобразующих единиц при сопоставлении с группой сравнения было 1,2 раза ниже. К 3-м суткам показатель количества микроорганизмов в содержимом из брюшной полости был в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения, что было статистически значимо.

Для оценки степени выраженности воспалительного процесса у экспериментальных животных, производили забор крови в послеоперационном периоде с подсчетом количества лейкоцитов и ЛИИ. В контрольной группе животных, где применялся шовный материал без антисептического покрытия, на 1-е сутки отмечается значительный подъем лейкоцитов, увеличение ЛИИ с резким снижением к 7-м суткам послеоперационного периода. Нормальный уровень лейкоцитов, ЛИИ в данной группе установился к 14-м суткам, достигая только верхней границы нормы. В группе с применением ИФМ и ПГА с 10% БМП, на 1-е сутки отмечалось достоверное снижение лейкоцитоза по сравнению с контрольной группой в 1,2 раза. Более значительное уменьшение лейкоцитарной реакции наблюдалось к 3-м и 7-ым суткам. ЛИИ в данной группе устанавливается в пределах нормы к 7-м суткам в послеоперационном периоде. К 14-м суткам количество лейкоцитов варьируется в пределах нормальных значений. В группе животных с применением ИФ и ПГА с 20% БМП через сутки после операции отмечается самый низкий уровень лейкоцитов, что в 1,3 раза меньше в сравнении с контрольной группой, и ниже в 1,2 раза, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). К 3-м суткам отмечается плавное снижение числа лейкоцитов, с последующим установлением нормальных значений к 7-м суткам. При подсчете уровня ЛИИ в контрольной группе с применением нити ПГА без антисептического покрытия на 1-е сутки отмечалось значение ЛИИ в 1,5 раза достоверно больше, чем в группе сравнения с применением нити ПГА с покрытием 10%, и в 2 раза больше, чем в опытной группе животных с применением нити ПГА с 20% покрытием. Незначительное снижение ЛИИ регистрировалось к 3-м суткам эксперимента,

однако к 7-м суткам послеоперационного периода индекс был выше 1,6 раза, чем в группе, где применялась нить с покрытием 10% БМП, и в 2,2 раза выше, чем в группе животных, где применялась нить с покрытием 20% БМП, что было статистически достоверно. ЛИИ так и не достигал нормальных значений даже к 14-м суткам. В группе сравнения, где применялась нить ПГА с покрытием 10% БМП через сутки, отмечалось значение ЛИИ в полтора раза меньше в сравнении с контрольной группой, но также в 1,2 раза больше в сравнении с опытной группой животных, где применялась нить ПГА с покрытием 20% БМП ($p \leq 0,05$). К 3-м суткам индекс был достоверно в 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе животных, но в 1,4 раза выше, чем в группе животных, где применялась нить ПГА с покрытием 20% БМП. Стоит отметить, что к 7-м суткам шло плавное снижение лейкоцитарного индекса. К 14-м суткам индекс интоксикации находился в пределах верхней границы нормальных значений.

При подсчете несостоятельности швов (рис.50) в исследуемых группах животных было установлено, что самый высокий показатель на протяжении всего эксперимента был в группе животных, где применялась ПГА без покрытия.



Примечание: *- наличие статистически значимых отличий в сравнении с первой группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

** - наличие статистически значимых отличий в сравнении со второй группой при $p \leq 0,05$ с соответствующим сроком наблюдения.

Рисунок 50 – Динамика уровня несостоятельности в экспериментальных группах животных.

На 1-е сутки в этой группе животных несостоятельность швов в сравнении с группой, где применялась ИМ и с ПГА 10% БМП, была в 1,5 раза больше, на 3-и сутки – в 1,4 раза больше, на 7-е сутки – в 2 раза больше ($p \leq 0,05$). Самый низкий показатель несостоятельности швов наблюдался в экспериментальной группе животных, где применялись ИФ и ПГА с 20% БМП. В этой группе на 1-е сутки частота несостоятельности была достоверно ниже в 2,7 раза, чем в контрольной группе, на 3-и сутки – в 2,2 раза ниже, на 7-е сутки – в 3,5 раза ниже соответственной. При подсчете летальности было установлено, что самый высокий показатель на протяжении всего эксперимента был в контрольной группе животных, где применялась нить ПГА без покрытия.

На 1-е сутки в опытной группе животных (ПГА без покрытия) уровень летальности был в 1,7 раза выше, чем в группе, где применялась ИФ и ПГА с покрытием 10% БМП ($p \leq 0,05$). На 3-и и 7-е сутки в сравнении с этой же группой данный показатель был достоверно выше в 1,4 раза и 1,2 раза соответственно. Экспериментальная группа с применением ИФ и ПГА с покрытием 20% БМП показала самый низкий уровень летальности. На 1-е сутки он был ниже в 2,3 раза, чем в группе с применением ПГА без покрытия, и в 1,4 раза меньше, чем в группе с применением ИФ и ПГА с покрытием 10% БМП. Через семь суток от начала эксперимента происходило снижение уровня летальности в два раза в сравнении с контрольной группой, и в 1,6 раза относительно группы сравнения, что было статистически достоверно. по результатам морфологического исследования было отмечено, что в группе, где применялась ИФ и нить ПГА с покрытием 10% БМП, на 1-е и 3-и сутки эксперимента реактивные изменения, в изучаемых органах, были ярко выражены, при этом, интенсивность их выраженности была несколько ниже, чем в предыдущей группе, где применялась нить ПГА без покрытия антисептиком. Начиная с 7-х суток, наблюдалась регрессия ранее выявленных структурных изменений органов, приводящая к тому, что на 14-е сутки реактивные изменения

заклучались только в наличии инфильтрации соединительнотканной стромы поджелудочной, а на 21-е сутки все изученные органы были без особенностей.

В группе №3 использование ИФ с ПГА покрытием 20% БМП, позволило значительно сократить сроки воспаления висцерального листка брюшины и в области кишечного шва. Морфологическим обоснованием данного вывода служила хорошо выраженная динамика в сторону снижения признаков воспаления – наблюдалось постепенное уменьшение отека стромы органа и покрывающей его капсулы (поджелудочная железа), уменьшение площади инфильтрации от тотального (инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами всех слоев стенки толстого отдела кишечника) до обычного количества клеток воспалительного ряда в стенке толстого отдела кишечника. В зоне наложения кишечного шва отмечается снижение не только участков некроза, но и нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации уже к 3-м суткам, до полного исчезновения к 7-м суткам эксперимента также свидетельствует о высокой эффективности данной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония и его процентного применения. В контрольной группе животных на 7-е сутки количество макрофагов было достоверно больше, чем в группе сравнения, а количество фиброцитов достоверно меньше. При сравнении опытной группы, где применялась ИФ БМП в комплексе с ПГА с 20% покрытием БМП, также отмечались достоверные результаты по клеточному составу. В частности, количество агранулоцитов, на фоне схожей тенденции к снижению их численности, уже на 7-е сутки эксперимента было достоверно ($p \leq 0,05$) меньше 1,5 раза, чем в группе с применением ПГА без покрытия и в 2,7 раза меньше ПГА с покрытием 10% БМП. Количество гранулоцитов было наименьшим в опытной группе с применением ИФ и ПГА с 20% покрытием БМП. Относительно количественной динамики клеток фибробластического дифферона следует отметить, что к 14-м суткам эксперимента число фибробластов и фиброцитов было достоверно ($p \leq 0,05$) больше в опытной группе животных, а макрофагов достоверно меньше, в сравнении с группой животных, где применялась ИФ БМП с нитью ПГА без антисептического покрытия. На 21-е сутки количество фибробластов в контрольной группе было

статистически больше, чем в двух других группах. Таким образом, применение ИФ БМП в комплексе с шовным материалом с его покрытием, позволяет в короткие сроки купировать воспалительный процесс в брюшной полости и предотвратить возникновение несостоятельности кишечного шва.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные в ходе исследования данные могут выступить основой для разработки эффективных образцов гелевых форм антисептических препаратов на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, используемых при санации брюшной полости, также образцов хирургического шовного материала для оперативных вмешательств на полых органах. Согласно результатам исследования, перспективной является разработка инновационных гелевых форм антисептических средств для санации брюшной полости в условиях распространенного перитонита, применение хирургических нитей с антисептическим покрытием для профилактики несостоятельности швов. В качестве дальнейшего предмета изучения можно рассмотреть возможность доклинических исследований, а также варианты включения в состав антисептических средств на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы различных фармакологических веществ, обладающих антимикробной активностью.

ВЫВОДЫ

1. Противовоспалительная активность (лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации) иммобилизированной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония была достоверно ($p \leq 0,05$) больше его водного раствора через сутки (24ч.) – в 1,2 раза, через трое суток (48ч.) – в 1,3 раза, через неделю (7сут.) – в 1,2 раза, что привело к снижению летальности животных через сутки – в 1,5 раза, через трое суток – в 1,4 раза и через семь суток эксперимента – в 1,4 раза.

2. Морфологическое исследование выявило достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение числа клеток фибробластического дифферона с наибольшим значением, начиная с 14-х суток эксперимента в группе животных с применением иммобилизированной формы бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония для санации брюшной полости.

3. Исходная антимикробная активность полигликолевой нити с 20% покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием статистически значимо превосходила в 1,2 раза нить с 10% покрытием, а остаточная антимикробная активность нити с 10% покрытием была на 1-е сутки в 1,5 раза, на 2-е сутки в 2,2 раза достоверно меньше ($p \leq 0,05$) в сравнении с опытной группой.

4. При санации брюшной полости водной формой антисептика воспалительный процесс в брюшине продолжается до 14 суток, а при введении гелевой формы до 7 суток. Иммобилизованная форма в 2 раза эффективнее его водного раствора.

5. Несостоятельность кишечного шва развилась после ушивания раны полигликолевой нитью без покрытия антисептиком у 48% экспериментальных животных, при ушивании нитью с 10% покрытием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием – у 32,3%, а при ушивании нитью с 20% покрытием – у 18%, что привело к летальности животных соответственно в 79,2%, 50% и 37,5% случаях ($p \leq 0,05$).

6. При применении нити с 10% покрытием первая фаза воспаления продолжалась 7 суток, вторая – 14 суток. Воспалительная реакция на нить с 20% покрытием длилась 3-е суток, фаза пролиферации заканчивалась к 14-м суткам, полное восстановление архитектоники кишечной стенки происходило на 14-е сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пролонгированную форму бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония 0,01% изготавливать по следующей методике: 2 грамма порошка натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы заливать 100 мл раствора 0,01% бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония. Через 2 часа после набухания натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, гель переливать во флакон емкостью 100 мл и стерилизовать в автоклаве под давлением в 1,1 атмосферы в течение 10 минут. После этого гель готов к применению.

2. При распространенном перитоните проводить санацию брюшной полости можно по предложенной методике: патент РФ № 2715922 от 04.03.2020 г. «Способ лечения распространенного перитонита».

3. Придание антимикробной активности рассасывающейся полигликолидной нити осуществить путем нанесения полимерного покрытия в два слоя с введением антимикробного препарата. Для нанесения покрытия использовать растворы поли-ε-капролактона в 1,3-диоксолане, содержащие бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония. Для первого и второго покрытия использовать 2% и 10% растворы полимера, вводить в оба покрытия в количестве 10% или 20% от массы полимера. Дальнейшее повышение концентрации антисептика нарушает структуру шовного материала.

4. Устранение дефектов кишечной стенки, вызвавших распространенный перитонит, целесообразно производить по разработанной методике: патент РФ № 2744538 от 11.03.2021 г. «Способ профилактики несостоятельности кишечных швов в условиях распространенного перитонита в эксперименте».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, М.Р. Послеоперационный перитонит: анализ 295 клинических случаев / М.Р. Абдуллаев, М.А. Алиев // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3 (24). – С. 32 – 35.
2. Акешов, А.Ж. Послеоперационные осложнения в абдоминальной хирургии и меры их предупреждения / А.Ж. Акешов, М.Н. Макеева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2019. – № 1. – С. 74 – 79.
3. Акперов, И.А. Многоэтапные операции в лечении разлитого гнойного перитонита / И.А. Акперов, Ю.А. Бутенко, А.И. Гуцуляк // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. – 2019. – № 25. – С. 28 – 31.
4. Алиев, С.А. Аппаратно-управляемая интра- и послеоперационная декомпрессия и лаваж толстой кишки в хирургическом лечении опухолевой непроходимости / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Вестник хирургии. – 2016. – Т. 176, № 5. – С. 88 – 94.
5. Анализ осложнений после абдоминальных операций на толстой кишке / Д.В. Черданцев, А.А. Поздняков, В.В. Шпак [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 78.
6. Антибактериальные и иммобилизирующие свойства новой клеевой композиции содержащей наночастицы серебра при терапии операционных ран / В.Ю. Коптев, М.А. Леонова, Н.А. Шкиль [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 1. – С. 108 – 113.
7. Анохина, Ю.А. Исследование по разработке состава геля с мирамистином / Ю.А. Анохина, Г.И. Шведов, Т.А. Бредихина // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 554 – 555.
8. Антибактериальный эффект шовного материала с наночастицами серебра / Д.Н. Бонцевич, Д.С. Сурсаева, Н.И. Шевченко [и др.] // Хирургия Беларуси на современном этапе : материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции (1 – 2 ноября 2018, г. Гродно). – Гродно, 2018. – С. 244 – 246.

9. Балльная оценка клинического течения инфицированного ожога роговицы при лечении различными способами в эксперименте / Д. М. Ярмамедов, В. А. Липатов, М. В. Медведева, О. М. Ярмамедова // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2020. – № 3. – С. 53 –61.

10. Баснаев, У.И. Энтеральная оксигенация как один из элементов комплексного лечения пациентов с распространенным перитонитом / У.И. Баснаев, В.Ю. Михайличенко, Н.Э. Каракурсаков // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 12 – 13.

11. Белик, Б.М. Коррекция нарушений висцерального кровотока и кислородтранспортной функции портальной крови при распространённом перитоните / Б.М. Белик, В.А. Суярко, Д.В. Мареев // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 38 – 43.

12. Белоконев, В.И. Эффективность реконструктивных вмешательств при несостоятельности швов желудка и двенадцатиперстной кишки / В.И. Белоконев, И.В. Харин // Вестник Авиценны. – 2016. – № 2 (67). – С. 13 – 17.

13. Вакуум-ассистированная лапаростома в комплексном лечении больного с перитонитом и внутренним желчным свищом / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов, К.С. Оганесян, Л.С. Аронов // Хирургия. – 2013. – № 12. – С. 91 – 94.

14. Вакуумная терапия в лечении распространенного гнойного перитонита / Д.В. Селиверстов, Л.А. Новиков, В.А. Юдин, И.В. Кондрусь // Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи. – 2019. – С. 54.

15. Вайнер, Ю.С. Профилактика несостоятельности тонкокишечного анастомоза в условиях перитонита (экспериментальное исследование) / Ю.С. Вайнер, К.В. Атаманов, Е.В. Шидловская // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 6 (118). – С. 198 – 203.

16. Вайнер, Ю.С. Регуляция воспалительного ответа в тонкокишечном анастомозе / Ю.С. Вайнер, К.В. Атаманов, Я.А. Верятин // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2017. – Т. 20, № 3 (62). – С. 27 – 32.

17. Васильева, М.А. Ультразвуковая диагностика отграниченного

перитонита, осложнившего «прикрытые» перфорации язв желудка и двенадцатиперстной кишки / М.А. Васильева, А.О. Пензина // Радиология – практика. – 2013. – № 5. – С. 7 – 12.

18. Влияние мирамистина и фоспренила на микробные биопленки / Т.А. Данилова, Г.А. Данилина, А.А. Аджиева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 4. – С. 435 – 439.

19. Влияние рассасывающегося антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте / А.С. Князюк, Д.Н. Бонцевич, Д.А. Зиновкин, Э.А. Надыров // Материалы I Полесского урологического форума (15–16 июня 2017, г. Гомель). – Гомель, 2017. – С. 30 – 32.

20. Внутривентрикулярная гипертензия и панкреатогенный перитонит / В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин, А.П. Колтович [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 41 – 46.

21. Возможности повышения эффективности периоперационной санации брюшной полости при перитоните / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, Ю.Г. Трофимович [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 1 (109). – С. 20 – 26.

22. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии (обзор литературы) / А.М. Морозов, Е.М. Мохов, И.В. Любский [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, № 3 (44). – С. 193 – 198.

23. Волкиевский, А.Б. Использование фотодинамической терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях / А.Б. Волкиевский, И.М. Каримов, В.В. Дарвин / Наука и инновации XXI века : материалы IV Всероссийской конференции молодых ученых (30 ноября 2017, г. Сургут). – Сургут, 2017. – С. 180 – 182.

24. Возможности ультразвуковой диагностики при перитоните / В.Ф. Зубрицкий, В.Ю. Михайличенко, Я.Я. Маслов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2019. – № 1 (98). – С. 24 – 28.

25. Выбор шовного материала в абдоминальной хирургии / Е.С. Василеня, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 80.

26. Глушак, Д.Н. Эволюция методов хирургического лечения при различных формах перитонита / Д.Н. Глушак // Актуальная медицина : материалы I Студенческой научно-теоретической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения С. И. Георгиевского (29 ноября 2018, г. Симферополь). – Симферополь, 2018. – С. 615 – 619.

27. Гольшева, Е.А. Проблема несостоятельности кишечного шва / Е.А. Гольшева, А.А. Халямина, Т.Н. Желнина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, III Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России "За качественное образование" (3 – 5 апреля 2018, г. Екатеринбург). – Екатеринбург, 2018. – С. 582 – 585.

28. Грибковая инфекция в хирургическом стационаре. Системная и местная противогрибковая терапия / Л. А. Блатун, Г. Е. Складан, Р. П. Терехова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 3 – 4. – С. 37 – 43.

29. Дарвин, В.В. Антимикробная фотодинамическая терапия в лечении больных распространенным перитонитом / В.В. Дарвин, И.М. Каримов, А.Б. Волкивский // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : материалы III Всероссийской научно-практической конференции (20 – 21 октября 2018 г., Сургут). – Сургут, 2018. – С. 289 – 292.

30. Десорбция мирамистина на гибридном материале детанционные наноалмазы-углеродные трубки / А.В. Синолиц, М.Г. Чернышева, Г.А. Бадун [и др.] // Химическая технология функциональных наноматериалов: материалы Международной конференции со школой и мастер-классами для молодых ученых (30 ноября – 1 декабря 2017, г. Москва). – Москва, 2017. – С. 243 – 245.

31. Дзевисова, А.Д. Современные подходы к диагностике и лечению перитонита / А.Д. Дзевисова // Colloquium-journal. – 2019. – № 15-3 (39). – С. 18 – 20.

32. Диагностическая значимость повышения внутрибрюшного давления при распространенном перитоните / А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 73 – 76.

33. Динамика морфогистологических изменений в брюшной полости при этапном лечении распространенного перитонита / И.А. Мизиев, А.Д. Асланов, Р.А. Ахкубеков [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 51 – 56.

34. Ефремов, К.Н. Потенциал октреодита в профилактике несостоятельности кишечного шва / К.Н. Ефремов, В.П. Михайлов, А.А. Дыленок // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа): материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (18 – 19 мая 2016, г. Ярославль). – Ярославль, 2016. – С. 670 – 675.

35. Жариков, А.Н. Хирургические технологии открытого ведения брюшной полости у больных послеоперационным перитонитом / А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский, А.Р. Алиев // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 2 (10). – С. 76 – 80.

36. Жидков, А.С. Гелевые пластины на основе мирамистина в хирургическом лечении синдрома длительного сдавления / А.С. Жидков // 3-й Азиатско-тихоокеанский конгресс по военной медицине : материалы конгресса (8 – 12 августа, г. Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург, 2016. – С. 95 – 96.

37. Зубрицкий, В.Ф. Принципы мониторинга клинического течения острого панкреатита в стадии панкреатогенного бактериального перитонита / В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин // Медицинский вестник МВД. – 2018. – № 4 (95). – С. 11 – 18.

38. Изучение микробной флоры при перитонитах / М.Н. Агзамова, З.З. Тухтамурад, И.А. Акрамова [и др.] // Молодой ученый. – 2018. – № 1 (187). – С. 33 – 34.

39. Изучение остаточных количеств мирамистина в тканях и органах мышей / А.М. Лунегов, В.А. Кузьмин, Т.А. Скриплева [и др.] // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : материалы IV-го

Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов (17 – 19 октября 2016, г. Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург, 2016. – С. 112 – 114.

40. Ильюшонок, В. В. Малоинвазивные вмешательства под УЗ-контролем в лечении абсцессов брюшной полости и печени / В.В. Ильюшонок, А.Ч. Шулейко, С.В. Шкурин // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 58 – 59.

41. Интраоперационная оксигенотерапия в комплексном лечении распространенного перитонита как профилактика нагноения послеоперационных ран / Н.М. Мехтиев, М.В. Тимербулатов, З.М. Субхангулов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 38 – 39.

42. Использование аппарата генерации экзогенного монооксида азота в лечении перитонитов / Е.Е. Ачкасов, А.В. Есипов, А.В. Пекшев [и др.] // Медицинская техника. – 2018. – № 1 (307). – С. 47 – 50.

43. Использование эндовидеохирургического метода при лечении распространенного аппендикулярного перитонита / А.П. Уханов, Д.В. Захаров, С.А. Жилин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 25 – 26.

44. Исследование механических свойств хирургических рассасывающих нитей / О.А. Москалюк, Т.Ю. Анущенко, В.А. Жуковский [и др.] // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. – 2016. – № 2. – С. 157 – 163.

45. Исследование микробного пейзажа перитонеального экссудата при остром распространенном гнойном перитоните / С.В. Кемеров, Т.С. Доржиева, Д.А. Степин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 806 – 811.

46. Исследование эффективности нового способа комплексного лечения экспериментального желчного перитонита / С.Г. Знамеровский, И.В. Савицкий, Р.Г. Леник [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, № 4–2 (60). – С. 44 – 49.

47. Калач, А.Г. Профилактика несостоятельности толстокишечного анастомоза укреплением губкой "тахокомб" / А.Г. Калач, А.А. Подберезская, Р.М.

Салмин // Современные научные исследования и разработки. – 2016. – № 5 (5). – С. 147 – 148.

48. Каримов, Х.Я. Использование декасана в комплексном лечении кишечной непроходимости осложненной перитонитом / Х.Я. Каримов, Ш.Н. Кадиоров, А.А. Йулдашев // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации : материалы V Международной научно-практической конференции (27 декабря 2019, г. Анапа). – Анапа, 2019. – С. 255 – 257.

49. К вопросу изучения физико-механических свойств и особенностей новых деградируемых полимерных пленочных имплантов для операций на органах брюшной полости / М.А. Инархов, В.А. Липатов, М.А. Затолокина М.А. [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – №3. – С. 67 – 73.

50. Керимов, Э.Я. Послеоперационный перитонит: практический взгляд на некоторые вопросы / Э.Я. Керимов, А.В. Костырной, Э.Э. Керимов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 116.

51. К вопросу об эффективности применения озонированного перфторана в лечении экспериментального перитонита / Р.М. Рагимов, А.М. Голубев, Ш.К. Таймазова [и др.] // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию Дагестанского государственного медицинского университета (20 октября 2017, г. Махачкала). – Махачкала, 2017. – С. 165 – 169.

52. Костырной, А.В. К проблеме ранних интраабдоминальных осложнений в желудочной хирургии / А.В. Костырной, А.В. Косенко, И.В. Каминский // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 2. – С. 42 – 44.

53. Казаков, М.С. Применение биологически активного шовного материала с антибактериальными свойствами для интраоперационной профилактики послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии / М.С. Казаков // Юность и Знания – Гарантия Успеха – 2017 : материалы 4-й Международной молодежной научной конференции. – 2017. – С. 230 – 232.

54. Каминский, И.В. Оптимизация лечения послеоперационного перитонита / И.В. Каминский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5 (160). – С. 72 – 76.

55. Кишечный анастомоз (обзор литературы) / И.Р. Фахрадиев, Ы.А. Алмабаев, Л.Т. Ералиева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 20 – 22.

56. Князюк, А.С. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства путем использования антибактериального шовного материала / А.С. Князюк // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1 (51). – С. 13 – 19.

57. Кирсанова, М.А. Сочетанное действие амфотерицина и мирамистина на тестовые штаммы *Candida albicans* ССМ 885 / М.А. Кирсанова, Ю.Л. Криворутченко, И.Б. Андроновская // Успехи медицинской микологии. – 2018. – Т. 18. – С. 146 – 148.

58. Кашафеева, А.А. Оптимизация местного применения раствора гипохлорита натрия при экспериментальном перитоните / А.А. Кашафеева, С.Г. Гаймоленко, Р.И. Дамдинов // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 117 – 127.

59. Колесникова, С.Ю. Причины возникновения и методы лечения третичных перитонитов / С.Ю. Колесникова // Материалы 72-й межвузовской (VII Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием (26 апреля 2018, г. Челябинск). – Челябинск, 2018. – С. 134 – 135.

60. Лебедев, Н.В. Комбинированная система прогнозирования исхода перитонита / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, С.Б. Агрба // Актуальные вопросы современной хирургии : сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника. – Красноярск, 2018. – С. 181 – 185.

61. Лавлинский, М.А. Анализ результатов лечения перитонита по материалам курской ОКБ // М.А. Лавлинский, Е.Е. Шашков // Непрерывное

медицинское и фармацевтическое образование в 21 веке: возможности, проблемы и перспективы : материалы научно-практической конференции с международным участием (4 – 5 апреля 2017, г. Курск). – Курск, 2017. – С. 84 – 89.

62. Лапараскопический метод лечения распространенных форм перитонита аппендикулярного генеза / П.А. Ярцев, А.А. Гуляев, В.Д. Левитский [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 64 – 65.

63. Лечение гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков / Б.С. Суковатых, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева [и др.] / Врач. – 2016. – № 3. – С. 16 – 20.

64. Лечение экспериментального перитонита у крыс / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков, О.В. Пельтихина // Research innovations 2019: материалы Международного научно-исследовательского конкурса (23 сентября 2019, г. Петрозаводск). – Петрозаводск, 2019. – С. 78 – 84.

65. Лугенов, А.М. Изучение антибактериальной и антимикотической активности аргумистина / А.М. Лугенов, В.А. Кузьмин // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию факультета ветеринарной медицины и технологии животноводства, проводимой на базе ФГБОУ ВО "Воронежский государственный аграрный университет имени Императора Петра I" (9 декабря 2016, г. Воронеж). – Воронеж, 2016. – С. 130 – 133.

66. Мустафаев, Р.Д. Лазерные технологии в лечении перитонита / Р.Д. Мустафаев, А.В. Гейниц, Г.В. Тихов // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 33 – 34.

67. Между двух огней: лечение тяжелых форм распространенного гнойного перитонита / А.А. Щеголев, Р.С. Товмасян, А.Ю. Чевокин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т.16, № 1–2. – С. 21 – 22.

68. Модернизированный метод вакуум-инстилляционной терапии при распространенном гнойном перитоните: экспериментальное исследование / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, И.А. Шадеров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 55.

69. Монооксид азота и озон в комплексном лечении распространенного перитонита / К.В. Бейнарович, С.А. Касумьян, А.Д. Лелянов [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 195 – 198.

70. Морфологическое обоснование малоинвазивных видеолапароскопических санаций брюшной полости / Х.М. Байчоров, В.С. Боташева, А.Г. Бондаренко, В.Н. Демьянова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 2. – С. 56 – 59.

71. Мохов, Е.М. Имплантационная антимикробная профилактика инфекции области хирургического вмешательства / Е.М. Мохов, А.Н. Сергеев // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3 (105). – С. 75 – 81.

72. Мусаев, А.И. Эффективность мер профилактики воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии / А.И. Мусаев, А.С. Касенов // Инновации в науке. – 2016. – № 8 (57). – С. 35 – 42.

73. Нарушение микроциркуляции при остром перитоните разной степени тяжести / А.П. Власов, Ш.А.С. Аль-Кубайси, И.А. Чигакова [и др.] // Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва (25 сентября – 1 октября 2018, г. Саранск). – Саранск, 2019. – С. 330 – 333.

74. Необходимо ли дренирование брюшной полости при перитоните: новый взгляд на старую проблему / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, А.Л. Левчук [и др.] // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа) : материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (18 – 19 мая 2016, г. Ярославль). – Ярославль, 2016. – С. 489 – 492.

75. Несостоятельность швов после ушивания прободной язвы двенадцатиперстной кишки / В.И. Белоконев, А.В. Вавилов, И.В. Харин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 14 – 15.

76. Обоснование техники формирования тонко- и толстокишечных стом с лечебной целью у больных с острой кишечной непроходимостью и перитонитом /

В.И. Белоконев, А.Г. Житлов, А.И. Грицаенко, Ю.И. Эрдели // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 36 – 42.

77. Онищенко, А.Р. К вопросу о разработке новых хирургических шовных материалов / А.Р. Онищенко // Молодые аграрии Ставрополя : материалы 82-й научно-практической конференции. – Ставрополь, 2017. – С. 70 – 73.

78. Оптимизация диагностики и тактики лечения послеоперационных абсцессов брюшной полости / Ф.Г. Назыров, А.В. Девятов, Д.Ш. Ходжиев [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – № 3. – С. 48 – 54.

79. Опыт применения мирамистина в лечении неспецифического язвенного колита / В.Н. Куница, О.Я. Яровая, А.А. Шахназаров [и др.] // Приоритетные задачи и стратегии развития медицины и фармакологии : материалы международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 15 – 17.

80. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита толстокишечного генеза / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 1. – С. 17 – 23.

81. Основы современного подхода к лечению пациентов с распространенным гнойным перитонитом / А.М. Карсанов, А.А. Кульчиев, Е.А. Берсенева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 6. – С. 163 – 168.

82. Оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте *in vivo* / В. А. Липатов, В. П. Гаврилюк, Д. А. Северинов, А. Ю. Григорьян // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 137-143.

83. Потехин, К.В. Анализ использования различных способов хирургического лечения при распространенном гнойном перитоните / К.В. Потехин, Я.М. Лещинин, А.И. Баранов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 39.

84. Патогенетическая значимость показателей синдрома системной воспалительной реакции, перекисного окисления липидов и цитокинов при

гнойном перитоните / А.М. Мамедов, Э.Т. Мамедова, К.А. Эйвазова [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 1 (17). – С. 57 – 60.

85. Перитонит в современной абдоминальной хирургии / С.Н. Стяжкина, И.А. Овечкина, Л.Ч. Шакирова, Г.Ф. Хабибуллина // International Scientific Review. – 2017. – № 4 (35). – С. 98 – 102.

86. Перитонит при заболеваниях и травмах толстой кишки: основы дифференцированного подхода к лечению / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 133.

87. Полуэктов, В.Л. Пластическое устранение перфорации при осложненных пилородуоденальных язвах / В.Л. Полуэктов, В.Н. Никитин, С.Г. Клипач // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – Т. 21, № 1 (64). – С. 49 – 55.

88. Покровский, Е. Ж. Эффективность видеолапароскопической санации брюшной полости при распространенном перитоните /Е.Ж. Покровский, А.В. Киселев, А.М. Станкевич // Вестник Ивановской медицинской академии – 2011. – № 3. – С. 32 – 34.

89. Поленок, П.В. Этапное хирургическое лечение больных с экстренной абдоминальной патологией, осложненной распространенным перитонитом : автореферат диссертации кандидата медицинских наук : 14.01.17 / П.В. Поленок ; Ставропольский государственный медицинский университет. – Симферополь, 2017. – 23 с.

90. Послеоперационный желчный перитонит: диагностика и хирургическое лечение / В.Ф. Зубрицкий, Н.Т. Гардашов, И.В. Голубев [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2017. – № 3 (88). – С. 4 – 11.

91. Потехин, К.В. Результаты использования плановых санаций брюшной полости и лапаростомии в лечении распространенного гнойного перитонита / К.В. Потехин, Я.М. Лещинин // Актуальные вопросы современной хирургии : сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника. – Красноярск, 2018. – С. 190 – 193.

92. Препаративный метод синтеза и противомикробная активность мирамистина / Н.Ю. Хромова, С.И. Малекин, А.В. Куткин [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2018. – № 1 (5). – С. 4 – 8.

93. 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 (109). – С. 43 – 48.

94. Применение монооксида азотсодержащего газового потока в санации интраабдоминальных абсцессов при их чрезкожном дренировании под ультразвуковым наведением / И. В. Суздальцев, А. Г. Бондаренко, В. Н. Демьянова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 4. – С. 82 – 84.

95. Применение энтеральной оксигенации в комплексном лечении пациентов с распространенным перитонитом / У.И. Баснаев, В.Ю. Михайличенко, Н.Э. Каракурсаков, А.Г. Бутырский // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 12 – 18.

96. Проблема распространенного перитонита в современной абдоминальной хирургии / С.Н. Стяжкина, И.А. Овечкина, Л.Ч. Шакирова [и др.] // Синергия Наук. – 2017. – № 11. – С. 561 – 566.

97. Программированная лапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита / В.А. Авакимян, Г.К. Карипиди, С.В. Авакимян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24(6). – С. 12 – 16.

98. Профилактика несостоятельности межкишечных анастомозов в плановой и ургентной хирургии / Д.В. Плечева, О.В. Галимов, В.В. Плечев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 47 – 49.

99. Рискиев, У.Р. Программированная санация брюшной полости при перитоните / У.Р. Рискиев, Н.Н. Мухамеджанова, Д.О. Сигалов // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 19 – 22.

100. Радикальное устранение источника перитонита – кардинальная проблема хирургического лечения перитонита / А.С. Ермолов, А.В. Воленко, В.А. Горский [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 211 – 214.

101. Разработка способа лечения распространенного гнойного перитонита (экспериментальное исследование) / Ю.С. Вайнер, С.Д. Никонов, К.В. Атаманов [и др.] // *Лазерная медицина.* – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 46 – 52.

102. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения / И.С. Малков, В.А. Филиппов, В.Н. Коробков, М.Р. Тагиров // *Практическая медицина.* – 2017. – № 6 (107). – С. 46 – 49.

103. Результаты лечения распространенного гнойного перитонита с помощью вакуум-ассистированной лапаростомии / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, В.А. Шапкина [и др.] // *Инфекции в хирургии.* – 2018. – Т.16, № 1–2. – С. 19 – 20.

104. Результаты плановых релапаротомий и лапаростомии в лечении распространённого гнойного перитонита / Я.М. Лещинин, И.Г. Мугатасимов, А.И. Баранов [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 107 – 113.

105. Результаты применения видеолапароскопических вмешательств у больных с местным перитонитом / И.В. Суздальцев, А.Г. Бондаренко, Ю.Ю. Пыхтин, В.Н. Демьянова // *Харизма моей хирургии : материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБКUZ ЯО "Городская больница имени Н.А. Семашко" (28 декабря 2018, г. Ярославль).* – Ярославль, 2018. – С. 261 – 264.

106. Роль минимально инвазивных санаций брюшной полости в комплексном лечении распространённого перитонита / А.Г. Бондаренко, Х.М. Байчоров, А.А. Завражнов [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2013. – № 7. – С. 64 – 68.

107. Рябой, С.И. Особенности изменений микробиоценоза кишечной стенки в условиях развития несостоятельности кишечных швов / С.И. Рябой // *Хирургия Украины.* – 2016. – № 3 (59). – С. 73 – 77.

108. Стяжкина, С.Н. Принципы хирургического лечения перитонита / С.Н. Стяжкина, Д.М. Тимиргазина, И.Р. Ямгутдинов // Вопросы науки и образования. – 2018. – № 5 (17). – С. 115 – 116.

109. Сажин, В.П. Классификационные основы дифференцированного подхода к лечению перитонита / В.П. Сажин, С.С. Маскин, А.М. Карсанов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № 2. – С. 42 – 43.

110. Салахов, Е.К. Лапароскопическая санация брюшной полости в лечении перитонита / Е.К. Салахов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С.167.

111. Сараев, А.Р. Усовершенствование классификации перитонитов / А.Р. Сараев // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 442 – 447.

112. Сенин, А.А. Современные взгляды на риск развития осложнений у больных с перитонитом / А.А. Сенин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т.8, № 5. – С. 239.

113. Система оценки тяжести перитонита / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, С.Б. Агрба, Е.К. Гайдукевич // Medicus. – 2017. – № 1 (13). – С. 78 – 80.

114. Современные возбудители гнойного перитонита при перфорации желудка, тонкой или толстой кишки у детей и оптимизация дифференцированного лечения больных / С.Н. Гисак, Е.А. Склярова, В.А. Вечеркин [и др.] // Детская хирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 65 – 72.

115. Современные методы санации брюшной полости при распространенном перитоните / Ю.С. Винник, С.В. Якимов, В.А. Арапова, С.С. Дунаевская // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2015. – № 6. – [URL:https://science.education.ru/ru/article/view?id=23042](https://science.education.ru/ru/article/view?id=23042) (дата обращения: 11.03.2022)

116. Совцов, С.А. Особенности технологии лечения тяжелых форм гнойного перитонита с использованием терапии отрицательным давлением / С.А. Совцов, А.А. Браилко // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т.16, № 1-2. – С. 31 – 32.

117. Соломко, А.В. Пути повышения надежности кишечных анастомозов /А.В. Соломко, Н.И. Знаевский // Экстренная медицина. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 464 – 470.
118. Становление кишечного шва в формировании кишечного анастомоза и адекватность выбора вида кишечного шва / Б.Ж. Салимгереева, Ы.А. Алмабаев, Ж.М. Ерментаева [и др.] // Проблемы науки. – 2018. – № 10 (34). – С. 57 – 62.
119. Стец, В.В. Нутритивно-метаболическая коррекция в интенсивной терапии перитонита / В. В. Стец, А.Г. Журавлев, С.Г. Половников // Раны и раневые инфекции. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 25 – 31.
120. Стратегия лечения перитонита в условиях нарастающей микробной резистентности / Н.Н. Хачатрян, М.Д. Дибиров, Г.С. Карсотьян, А.И. Исаев // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 18.
121. Тактика завершения операции при разлитом перитоните / В.А. Горский, Б.К. Шуркалин, А.П. Фаллер, А.В. Воленко // Харизма моей хирургии : материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБКУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А.Семашко" (28 декабря 2018, г. Ярославль). – Ярославль, 2018. – С. 101 – 103.
122. Технические и тактические особенности применения санационных релaparоскопий в лечении перитонита / А.Б. Сингаевский, А.Л. Луговой, Е.А. Ярцева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 1 (65). – С. 96 – 100.
123. Тихов, Г.В. Фотодинамическая терапия в лечении перитонита: автореферат. диссертации. ...кандидата. медицинских. наук 14.01.17 / Г. В. Тихов ; Московский государственный медико- стоматологический университет им. О.И. Евдокимова. – Тверь, 2014. – 24 с.
124. Трофимов, П.С. Возможность диагностики и лечения ранних послеоперационных интраабдоминальных осложнений у больных с распространенным перитонитом : диссертация ... кандидата. медицинских. наук : 14.01.17 / П. С. Трофимов ; Ростовский государственный медицинский университет. – Симферополь, 2018. – 20 с.

125. Фарма-токсикологические свойства препарата экомаст, содержащего мирамистин и меланины гречихи / М.Н. Мирзаев, О.А. Махлис, Е.В. Бессарабова [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 10. – С. 50 – 54.

126. Фотодинамическая терапия в лечении распространенного перитонита / В.В. Дарвин, И.М. Каримов, А.Б. Волкивский, И.В. Киреев // Харизма моей хирургии: материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБКУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А.Семашко" (28 декабря 2018, г. Ярославль). – Ярославль, 2018. – С. 106 – 108.

127. Хмаро, Н.И. К вопросу о решении проблемы несостоятельности толстокишечного шва при использовании новых полимерных пленчатых имплантов / Н.И. Хмаро, В.А. Липатов, М.А. Затолокина // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 12-2. – С. 117 – 122.

128. Хирургическая тактика при несостоятельности швов межкишечных анастомозов / О.С. Антонюк, И.Н. Шаповалов, С.В. Ярошак [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 8 – 10.

129. Хирургическое лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных распространенным перитонитом: прогнозирование результатов (сообщение 2) / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, Е.А. Страдымов, В.А. Петухов // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 46 – 54.

130. Фомин, А.В. Хирургическое лечение распространённого перитонита / А.В. Фомин, Э.Я. Зельдин, Л.А. Ковалёва // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 72-ой научной сессии сотрудников университета (25-26 января 2017, г. Витебск). – Витебск, 2017. – С. 66 – 67.

131. Хирургическое лечение экстренной абдоминальной патологии: результаты и перспективы / В.Е. Волков, Л.И. Черкесов, С.В. Волков [и др.] // Здравоохранение Чувашии. – 2017. – № 3. – С. 64 – 66.

132. Цитологическое исследование экссудата брюшной полости при экспериментальной апробации антибактериальных полимерных мембран в

инфицированных условиях / В. А. Липатов, М. А. Затолокина, Д. В. Романчук [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5-2. – С. 344 – 348.

133. Черскова, А.С. К вопросу о профилактике инфекции области хирургического вмешательства локального воздействия / А.С. Черскова // Инновационные подходы в животноводстве. – 2017. – № 6. – С. 153 – 158.

134. Шапкина, В.А. Вакуум-инстилляционная лапаростома в лечении распространенного перитонита / В.А. Шапкина В.А. // Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития : материалы LXIII Международной научно-практической конференции (17 апреля 2017, г. Новосибирск). – Новосибирск, 2017. – С. 51 – 54.

135. Эволюция хирургических доступов при санации брюшной полости при перитоните / Э.Х. Байчоров, Р.З. Макушкин, Б.Б. Хациев [и др.]. // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа) : материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (18 – 19 мая 2016, г. Ярославль). – Ярославль, 2016. – С. 104 – 105.

136. Экспериментальное обоснование применения биodeградируемого шовного материала / Е.С. Василенья, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 105.

137. Эффективность иммобилизированной формы гипохлорита натрия в лечении экспериментального панкреонекроза / Б.С. Суковатых, Е.А. Еленская, Е.Б. Артюшкова [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 5 – 11.

138. Эффективность стимуляции репаративных процессов плазмой, обогащенной тромбоцитами при эндопротезировании брюшной стенки / Б.С. Суковатых, М.А. Затолокина, Т.В. Мутова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 275 – 284

139. Якубов, Р.А. Трехлетний опыт хирургического лечения пациентов с вторичным перитонитом методом NPWT. Ретроспективное, рандомизированное исследование / Р.А. Якубов, Д.А. Бекетов, А.Ю. Анисимов // Современные методы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного

аппарата. Хирургия повреждений мирного времени : материалы Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Казанской школы травматологов-ортопедов (22 – 23 ноября 2018, г. Казань). – Казань, 2018. – С. 86.

140. Abdominal damage control surgery and reconstruction. World society of emergency surgery position paper / L. Godat, L. Kobayashi, T. Costantini, R. Coimbra // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2013. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 1–53.

141. Alfhili, M.A. Triclosan: An Update on Biochemical and Molecular Mechanisms / M.A. Alfhili, M.H. Lee // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 1 – 28.

142. Byrne, M. The Surgical Suture / M. Byrne, A. Aly // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2019. – Vol. 39, Iss. 2. – P. S67 – S72.

143. Cetylpyridinium chloride and miramistin as antiseptic substances in chronic wound management – prospects and limitations / C. Fromm-Dornieden, J.D. Rembe, N. Schäfer [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – Vol. 64, Iss. 4. – P. 407 – 414.

144. Changes in Clinical Practice Reduce the Rate of Anastomotic Leakage After Colorectal Resections / H. Iversen, M. Ahlberg, M. Lindqvist, C. Buchli // *World Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 42, Iss. 7. – P. 2234 – 2241.

145. Demetriades, D. Total management of the open abdomen / D. Demetriades // *International Wound Journal*. – 2012. – Vol. 9, Iss.1. – P. 17–24.

146. Effectiveness of simple control measures on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection status and characteristics with susceptibility pattern in a teaching hospital in Peshawar / M.S. Rafiq, M.I. Rafiq, T. Khan [et al.] // *Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2015. – Vol. 65, Iss. 9. – P. 915 – 920.

147. Hess, D.J. The Natural Surfactant Glycerol Monolaurate Significantly Reduces Development of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* Biofilms / D.J. Hess, M.J. Henry-Stanley, C.L. Wells // *Surgical Infections (Larchmt)*. – 2015. – Vol. 16 (5). – P. 538 – 542.

148. Impact of intra-abdominal absorbable sutures on surgical site infection in gastrointestinal and hepato-biliary-pancreatic surgery: results of a multicenter, randomized, prospective, phase II clinical trial / Y. Maehara, K. Shirabe, S. Kohnoe [et al.] // *Surgery Today*. – 2017. – Vol. 47, Iss. 9. – P. 1060 – 1071.

149. Infections in traumatic wounds sutured at a Norwegian Accident and Emergency Department / C. Brudvik, H. Tariq, S.V Bernardshaw [et al.] // *Tidsskr Nor Laegeforen*. – 2015. – Vol. 135, Iss. 8. – P. 759 – 762.

150. Influence of suturing material on wound healing – An experimental study on dogs / D. Gazivoda, D. Pelemiš, G. Vujašković [et al.] // *Vojnosanitetski pregled*. – 2015. – Vol. 72, Iss. 5. – P. 397 – 404.

151. Investigation of the in vitro antimicrobial activity of triclosan-coated suture material on bacteria commonly isolated from wounds in dogs / J. Cagherty, D.A. Yool, G.K. Paterson [et al.] // *American Journal of Veterinary Research*. – 2020. – Vol. 81, Iss. 1. – P. 84 – 90.

152. Lai, W.L. Consequences of Ultra-Violet Irradiation on the Mechanical Properties of Spider Silk / W.L. Lai, K.L. Goh // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2015. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 901 – 916.

153. Leaper, D. Evidence update on prevention of surgical site infection / D. Leaper, K. Ousey // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 158 – 163.

154. Local therapy with ozone in the management of the exit site in a patient undergoing peritoneal dialysis / R. Chimenz, A. Sallemi, M. Fusco [et al.] // *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. – 2019. – Vol. 33, Iss. 5. – P. 91 – 94.

155. Melamed, E. Enhancement of acute tendon repair using chitosan matrix / E. Melamed, B.G. Beutel, D. Robinson // *American journal of orthopedics (Belle Mead NJ)*. – 2015. – Vol. 44, Iss. 5. – P. 212 – 216.

156. Nazarchuk, O.A. The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle / O.A. Nazarchuk, I.L. Cheresniuk, H.H. Nazarchuk // *Wiadomosci lekarskie*. – 2019. – Vol.72, Iss. 3. – P. 374 – 380.

157. Nano-Mechanical Studies on Polyglactin Sutures Subjected to In Vitro Hydrolytic and Enzymatic Degradation / L. Sun, N. Wanasekara, V. Chalivendra [et al.] // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. – 2015. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 93 – 99.
158. Negative pressure wound therapy with instillation: past, present, and future / P.J. Kim, C. E Attinger, J.S Steinberg, [et al.] // *Surgical Technology International*. – 2015. – Vol. 26. – P. 51 – 56.
159. Osmanov, A. In vitro and in vivo efficacy of miramistin against drug-resistant fungi / A. Osmanov, A. Wise, D.W. Denning // *Journal of Medical Microbiology*. – 2019. – Vol. 68, Iss. 7. – P. 1047 – 1052.
160. Pelz, K. Comparison of antibacterial-coated and non-coated suture material in in-traoral surgery by isolation of adherent bacteria / K. Pelz, N. Tödtmann, J.E. Otten // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2015. – Vol. 22, Iss. 3. – P. 551 – 555.
161. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic leakage after gastrointestinal anastomoses: Systematic review and meta-analysis / S. Jamjitrong, A. Matsuda, S. Matsumoto [et al.] // *Annals of Gastroenterological Surgery*. – 2019. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 64 – 75.
162. Preoperative hair removal and surgical site infections: network meta-analysis of randomized controlled trials / A. Lefebvre, P. Saliou , J. C. Lucet [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. – 2015. – Vol. 91, Iss. 2. – P. 100 – 108.
163. Prevalence of biofilms on surgical suture segments in wounds of dogs, cats, and horses / L. König, R. Klopffleisch, O. Kershaw [et al.] // *Veterinary Pathology*. – 2015. – Vol. 52, Iss. 2. – P. 295 – 297.
164. Preventing Surgical Site Infections Using a Natural, Biodegradable, Antibacterial Coating on Surgical Sutures / J. Reinbold, A.K. Uhde, I. Müller [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, Iss. 9. – P. 1570.
165. Prevention of Incisional Surgical Site Infection Using a Subcuticular Absorbable Suture in Elective Surgery for Gastrointestinal Cancer / H. Bou, H. Suzuki, K. Maejima [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 100, Iss. 6. – P. 999 – 1003.

166. Rand, B.C. Combined local and systemic antibiotic delivery improves eradication of wound contamination: An animal experimental model of contaminated fracture / B.C. Rand, J.G. Penn-Barwell, J.C. Wenke // *Bone & Joint Journal*. – 2015. – Vol. B, Iss. 10. – P. 1423 – 1427.

167. Readmission due to traffic accidents at a general hospital / L. Paiva, D.A.T. Monteiro, D.A. Pompeo [et al.] // *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. – 2015. – Vol. 23, Iss. 4. – P. 693 – 699.

168. Recent Advances in Biodegradable Metals for Medical Sutures: A Critical Review / J.M. Seitz, M. Durisin, J. Goldman [et al.] // *Advanced Healthcare Materials*. – 2015. – Vol. 4, Iss. 413. – P. 1915 – 1936.

169. Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures / R.P. Gadiot, M.S. Dunker, A. Mearadji [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2011. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 68 – 71.

170. Regula, C.G. Sutue Products and Techniques: What to use, Where, and Why / C.G. Regula, C. Yag-Howard // *Dermatologic Surgery*. – 2015. – Vol. 41, Iss. 10. – P. 187 – 200.

171. Risk factors for surgical site infection in a teaching hospital: a prospective study of 1,138 patients / K. Cheng, J. Li, Q. Kong [et al.] // *Patient Prefer Adherence*. – 2015. – Vol. 9. – P. 1171 – 1177.

172. Risk of anastomotic leakage with nonsteroidal anti-inflammatory drugs within an enhanced recovery program / N. Bakker, J.D. Deelder, M.C. Richir [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2016. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 776 – 782.

173. Sultan, R. Factors affecting anastomotic leak after colorectal anastomosis in patients without protective stoma in tertiary care hospital / R. Sultan, T. Chawla, M. Zaidi // *Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2014. – Vol. 64, Iss. 2. – P. 166 – 170.

174. Salzer, W. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions / W. Salzer // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. – 2018. – Vol. 11. – P.173–186.

175. Sandy-Hodgetts, K. Effectiveness of negative pressure wound therapy/closed incision management in the prevention of post-surgical wound complications: a systemic review and meta-analysis / K. Sandy-Hodgetts, R. Watts // JBI Database System Rev Implement Reports. – 2015. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 253 – 303.

176. Sung, K.Y. Nonhealing Wound of the Finger Caused by Polypropylene Suture Material / K.Y. Sung, S.Y. Lee // Wounds. – 2015. – Vol. 27, Iss. 7. – P. 16 – 19.

177. Surgical Site Infection Rates Following Implementation of a Colorectal Closure Bundle in Elective Colorectal Surgeries / A. Ghuman, T. Chan, A. Karimuddin [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2015. – Vol. 58, Iss. 11. – P. 1078 – 1082.

178. Systematic review and meta-analysis of sutures coated with triclosan for the prevention of surgical site infection after elective colorectal surgery according to the PRISMA statement / M. Sandini, I. Mattavelli, L. Nespoli [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, Iss. 35. – P. 4057.

179. The Antibiofilm Effect of a Medical Device Containing TIAB on Microorganisms Associated with Surgical Site Infection / V. Puca, T. Traini, S. Guarnieri [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24, Iss. 12. – P. 2280.

180. The degree of local inflammatory response after colonic resections depends on the surgical approach: an observational study in 61 patients / T. Glatz, A. Lederer, B. Kulemann, [et al.] // BMC Surgery. – 2015. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 108.