

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

На правах рукописи

ТЕРЕХОВ АЛЕКСЕЙ ГЕННАДЬЕВИЧ

«Местное лечение ран с применением многокомпонентных лекарственных  
средств и магнитотерапии в условиях ишемии с учетом морфологических  
изменений (экспериментальное исследование)»

3.1.9 – хирургия

1.5.22 – клеточная биология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук, доцент  
А.Ю. Григорьян  
кандидат медицинских наук, доцент  
Е.С. Мишина

Курск – 2024

## Оглавление

Список сокращений и условных обозначений .....	3
Введение .....	4
Глава I. Обзор литературы.....	13
1.1 Этиопатогенез, клиническая и морфологическая характеристика раневого процесса в условиях ишемии .....	13
1.2 Современные принципы местного лечения ран .....	19
1.3 Физиотерапевтические методы лечения ран .....	28
1.4 Декспантенол. Характеристика и использование в медицинской практике. ....	35
1.5 Пентоксифиллин. Характеристика и использование в медицинской практике. ....	39
1.6 Бензалкония хлорид. Характеристика и использование в медицинской практике.....	43
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	48
2.1 Материалы исследования .....	48
2.2 Структура эксперимента.....	49
2.3 Методы исследования.....	55
Глава 3. Результаты исследований.....	62
3.1 Первый блок исследования .....	62
3.2 Второй блок исследования .....	84
3.3 Третий блок исследования. ....	95
Заключение.....	105
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	121
Выводы .....	122
Практические рекомендации .....	122
Список литературы .....	125

## Список сокращений и условных обозначений

БХ – бензалкония хлорид

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГАГ – гликозаминогликаны

ГКТ – гипербарическая кислородная терапия

ГП – гидроксипролин

ДЕК – декспантенол

ЗПА – заболевание периферических артерий

К – контрольная группа

Л – препарат «Левомеколь»

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

М – магнит

МП – магнитное поле

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

НЛТ – низкоуровневая лазерная терапия

НМП – низкочастотное магнитное поле

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма

ПеМП – переменные магнитные поля

ПЕН – пентоксифиллин

ПЯЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты

С – группа сравнения

СЗ – скорость заживления

ТРОД – терапия ран отрицательным давлением

УПП – уменьшение площади ран, выраженное в процентах

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ФТ – физиотерапия

ЩФ – щелочная фосфатаза

NaKMц – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

## **Введение**

### **Актуальность темы исследования**

Проблема лечения ран, возникающих у пациентов с отягощенной сопутствующей патологией, включая артериальную и венозную недостаточность, сахарный диабет, поражение нервной системы и другие заболевания, замедляющие течение раневого процесса остается актуальной проблемой современной хирургии [137].

Согласно данным Европейского форума дерматологов, проведённого в 2022 году, около 50% пролеченных кожных ран, возникающих у пациентов с отягощенной сопутствующей патологией, заживают в течение 4-х месяцев, около 20% не поддаются заживлению в течение 2 лет, 8% не эпителизируются в течение 5 лет, а в 3-15% случаев возникают рецидивы [130].

Нарушение целостности кожи у пациентов с сопутствующей патологией, как правило, трудно поддается лечению и переходит в категорию длительно незаживающих или хронических ран. По данным литературы, ишемия тканей является одной из частых причин возникновения хронических ран [143].

Так немецкие ученые в 2023 году показали, что распространенность длительно незаживающих ран составляет от 1% до 2% в общей популяции [131]. Исследования, проведенные в Великобритании и Дании, показали, что от трех до четырех человек на 1000 населения имеют одну или несколько ран, многие из которых становятся хроническими. Длительно незаживающие раны нижних конечностей в 85% случаев предшествуют ампутации и могут заживать десятилетиями, что способствует возникновению вторичных состояний, таких как депрессия, и в конечном итоге может привести к изоляции и социальному неблагополучию [135].

Частой причиной перехода острой раны в хроническую является недостаточность артериального кровоснабжения, наиболее частой причиной которого является заболевание периферических артерий (ЗПА). Артериальные

ишемические язвы составляют около 5-20% всех незаживающих язв нижних конечностей [116].

Распространенность ЗПА составляет 14,9% среди лиц старше 45 лет и 15-20% среди лиц старше 70 лет. Согласно данным литературы, в течение второго десятилетия двухтысячного года частота встречаемости ЗПА увеличилась на 23,5% [75].

Общее число таких пациентов в России составляет 4-5 млн. человек [133]. У 20-30% больных через 5-7 лет после начала заболевания развивается критическая ишемия нижних конечностей (число случаев критической ишемии колеблется от 50 до 100 на сто тысяч жителей Европейских стран), что в итоге приводит к образованию кожных ран в условиях ишемии и гангрены нижней конечности [112].

Образование раневого дефекта на нижних конечностях в условиях ишемии имеет неблагоприятный прогноз: у 50% больных выполняется ампутация нижних конечностей, а смертность в течение 1 года составляет 48% [67].

Раны, возникшие в условиях ишемии, являются серьезной проблемой здравоохранения, связанной с очень высокими экономическими затратами. Так в 2019 году расходы составили 2-4% от общих затрат системы здравоохранения в европейских странах [72].

По состоянию на 2021 год общие затраты на лечение ран варьировались от 28,1 до 96,8 миллиардов долларов [25].

Таким образом, социальная значимость этих заболеваний объясняется высокой частотой, тяжестью их течения с прогрессивным нарастанием ишемии, приводящей к ранней инвалидизации лиц работоспособного возраста [12].

Возникает необходимость поиска новых способов и средств лечения ран в условиях ишемии тканей, обладающих мультинаправленным действием [46].

В настоящее время улучшение результатов лечения ран в условиях ишемии тканей, возникающих у пациентов с отягощенной сопутствующей патологией, стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику новых раневых

покрытий и комбинаций лекарственных средств, применяемых для местного лечения, которые играют важную роль в подготовке к оперативному вмешательству, а при наличии противопоказаний к его проведению – основным способом лечения.

Современный метод ведения ран во влажной среде посредством специальных раневых покрытий, создающих оптимальные условия для регенерации, основой которых, например, является нариевая соль карбоксиметилцеллюлозы, признается ведущими специалистами во всем мире эталонным [21].

В последние годы появились работы по применению терапии импульсным магнитным полем в хирургии, свидетельствующие о его свойствах улучшения микроциркуляции, купирования отека и воспаления тканей, а так же положительного влияния на заживление ран при недостаточном артериальном питании тканей в комбинации со стандартной терапией [39, 98, 141].

Исходя из выше сказанного, возникает необходимость в создании нового комбинированного и разнонаправленного лекарственного средства для местного лечения ран в условиях ишемии, сочетая при этом одновременно фармако- и физиотерапию.

### **Степень разработанности темы**

Для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей в настоящее время существует большое количество разнообразных мазей и раневых покрытий. Однако эффективное лечение трофических нарушений мягких тканей у пациентов с сопутствующей артериальной патологией остается большой проблемой в хирургии и требует мультинаправленного подхода.

Возникает необходимость разработать и апробировать в эксперименте новые составы для наружного применения в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения ран в условии ишемии мягких тканей.

На наш взгляд, новая комбинация лекарственных средств должна одновременно обладать выраженной противомикробной активностью, включать

компоненты улучшающие трофику и регенерацию тканей, а также должна быть дополнена магнитотерапией.

Хорошо зарекомендовавшим себя антисептиком с широким спектром бактерицидного действия является бензалкония хлорид. Среди многообразия препаратов, стимулирующих регенерацию тканей, можно выделить декспантенол. Для улучшения микроциркуляции тканей широко применяют пентоксифиллин. Хотя предложенные препараты широко известны, отсутствуют данные об их одновременном применении в качестве компонентов в новой комбинации лекарственных средств для местного лечения ран в условиях ишемии.

Следует учесть, что на сегодняшний день нет адекватной модели для экспериментального изучения таких ран, что требует её создания.

**Цель исследования:** улучшение результатов местного лечения ран в условиях ишемии путем применения комбинаций бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сочетании с магнитотерапией.

**Задачи исследования:**

1. Разработать воспроизводимую экспериментальную модель раны в условиях ишемии.

2. Изучить в эксперименте *in vivo* особенности течения раневого процесса при изолированном и комплексном применении бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

3. Изучить в эксперименте *in vivo* течение процесса заживления ран в условиях ишемии при лечении комбинациями с бензалконием хлорида, декспантенолом, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, при местном и парентеральном введении пентоксифиллина.

4. Изучить в эксперименте *in vivo* течение процесса заживления ран в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида,

декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сочетании с магнитотерапией.

5. Провести сравнительный анализ комбинированного применения бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, и магнитотерапии с применением официального препарата «Левомеколь» и магнитотерапии при лечении ран в условиях ишемии.

6. Изучить особенности морфологических изменений, происходящих в процессе заживления ран в условиях ишемии при местном применении комбинации бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, а также ее комбинированного применения с магнитотерапией.

#### **Научная новизна**

Разработана и запатентована модель раны в условиях ишемии (патент РФ на изобретение №2807383). Впервые создана комбинация лекарственных средств, включающая бензалкония хлорид, декспантенол и пентоксифиллин, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, для местного лечения ран в условиях ишемии (патент РФ на изобретение №2812221). Впервые доказана эффективность применения комбинации бензалкония хлорида, декспантенола, пентоксифиллина и магнитотерапии для лечения ран в условиях ишемии, что способствует раннему купированию воспаления, восстановлению кислотно-щелочного баланса и улучшению кровоснабжения раны, снижению бактериальной обсемененности, ускорению регенераторных процессов в ране. Лечебный эффект выражен преимущественно в первую фазу раневого процесса.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Созданная модель раны в условиях ишемии позволяет изучать действие лекарственных препаратов для местного лечения подобных ран.

Комплексное сочетание декспантенола, бензалкония хлорида и пентоксифиллина в комбинации с магнитотерапией оказывает выраженное

ранозаживляющее действие и сокращает сроки лечения ран в условиях ишемии, а простота применения позволяет сделать данную комбинацию широкодоступной среди населения.

### **Методология и методы исследования**

План диссертационного исследования составлялся с соблюдением правил лабораторной практики РФ и в соответствии с требованиями этического комитета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России по проведению экспериментальных исследований. Работа проводилась в несколько этапов. В начале исследования было выполнено экспериментальное моделирование раны в условиях ишемии по разработанной нами методике на 270 крысах-самцах породы Вистар. Затем во всех группах эксперимента, кроме контрольной, где лечение не проводилось, выполняли ежедневные перевязки раны с исследуемой комбинацией лекарственных средств один раз в сутки на протяжении 10 дней.

Динамика течения раневого процесса оценивалась микробиологическим, планиметрическим, морфологическим и морфометрическими методами, рН-метрией, термометрией, лазерной доплеровской флуометрией, определением уровня щелочной фосфатазы в крови, определением концентрации гидроксипролина в тканях раны.

Оценка результатов лечения проводилась на первые, третьи, пятые, восьмые и десятые сутки с момента начала терапии. Был выполнен сравнительный статистический анализ полученных данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная на крысах экспериментальная модель позволяет воспроизвести рану в условиях ишемии для последующего изучения течения раневого процесса при исследовании различных местных аппликационных лекарственных средств.

2. Применение комбинации лекарственных средств бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, способствует ускорению появления грануляций и

эпителизации экспериментальных ран в условиях ишемии в сравнении с их изолированным применением.

3. Использование комбинации лекарственных средств бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сочетании с магнитотерапией способствует сокращению сроков течения раневого процесса в сравнении с комбинированным применением официального препарата «Левомеколь» и магнитотерапии при лечении ран в условиях ишемии.

### **Личный вклад автора**

Для выполнения поставленной цели и задач автором составлен план и дизайн экспериментального исследования, изучена современная отечественная и зарубежная литература, на основании которой написан литературный обзор, выполнено экспериментальное исследование на 270 крысах-самцах породы Вистар. Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в проведении микробиологического и гистологического исследования и оценке полученных результатов. Автор систематизировал полученные данные, провел их анализ и статистическую обработку. Доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 80-90%, в анализе и обобщении результатов работы – 90-95%.

### **Реализация и внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации внедрены и используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, на кафедре общей хирургии и анестезиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», на кафедре госпитальной хирургии Медицинского института НИУ «БелГУ».

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

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

достоверности полученных результатов при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам.

Материалы диссертации были представлены и доложены на Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Эксперимент в хирургии и онкологии» (Курск, 2020, 2023), Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2021, 2023), Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицинская наука в эру цифровой трансформации» (Курск, 2021), Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2022).

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для опубликования результатов диссертационных исследований, из которых 2 работы в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus, а также 2 патента на изобретение.

Апробация работы состоялась 30 июня 2023 года на совместном заседании кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии, гистологии, эмбриологии, цитологии, хирургических болезней №1, хирургических болезней №2, общей хирургии, хирургических болезней ИНО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 3.1.9. Хирургия, 1.5.22. Клеточная биология. Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют пункту 4 направления исследований: экспериментальная и клиническая разработка методов лечения

хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику, а также пункту 10 направления исследований: изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, а также, регуляции этих процессов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 64 отечественных и 86 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 23 рисунками, включая макрофотографии, микрофотографии и диаграммы.

## Глава I. Обзор литературы

### 1.1 Этиопатогенез, клиническая и морфологическая характеристика раневого процесса в условиях ишемии.

Раневой процесс представляет собой совокупность локальных и общих реакций организма, протекающих от момента получения раны до её полного заживления.

Процесс заживления раны можно разделить на четыре отдельные, но перекрывающиеся фазы: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование [55].

В основном фазы заживления ран протекают предсказуемым и своевременным образом; в противном случае заживление может прекратиться или прогрессировать неадекватно, что приведет к образованию хронической раны или патологического рубца (табл. 1) [109].

Таблица 1

Стадии заживления ран

День	Стадия	Патофизиология	Характеристика
0-3	Гемостаз/коагуляция	Свертывание, вазоконстрикция	Остановка кровотечения
1-4	Воспаление	Высвобождаются цитокины и факторы роста; расширение сосудов; фагоцитоз (Т-лейкоциты поглощают бактерии); нейтрофилы выделяют активные формы кислорода и протеазы	Покраснение, отек, локальное повышение температуры и боль
4-21	Пролиферация	Синтез коллагена(тип III), образование грануляций, эпителизация, ангиогенез, уменьшение размера раны	Образование новых кровеносных сосудов, закрытие ран
21-365	Созревание/ремоделирование	Ремоделирование рубцов (коллаген III типа уменьшается, I увеличивается)	Прочность рубца увеличивается примерно до 80% от исходной ткани.

Существуют факторы, замедляющие процесс заживления ран. Общие

факторы: возраст, неподвижный образ жизни, ожирение, курение, шоковые состояния, недоедание, хронические сопутствующие заболевания, злокачественное новообразование, химиотерапия, лучевая терапия, иммунодепрессивные препараты. Местные факторы: недостаточное кровоснабжение, повышенное натяжение кожи, наличие инородного тела, избыток или недостаток влаги, температура раны, инфекция, образование некротической ткани [47].

Не существует универсальной классификации ран, при этом наиболее важными критериями для классификации ран являются характер причины ранения, продолжительность (острая или хроническая) и глубина повреждения кожи и подлежащих тканей.

По длительности существования раны делятся на острые и хронические.

*Острые раны.* Острая рана возникает в результате нарушения целостности мягких тканей, которое происходит внезапно и заживает предсказуемым своевременным образом. Острая рана может быть простой или сложной, в зависимости от ее локализации, размера, вовлеченных анатомических структур и биологической нагрузки. Травматические раны и послеоперационные раны являются примерами острых ран [86].

*Хронические раны.* Когда острая рана длительное время не заживает (4-6 недель), возникает хроническая рана, при которой процесс заживления может быть замедлен, остановлен или ухудшаться с течением времени. Хронические раны, как правило, заживают вторичным натяжением. Пролежни, язвы диабетической стопы и венозные язвы являются основными типами хронических ран. Системные причины, такие как синдром хронической усталости, недоедание, диабет и сепсис могут вызывать хронические раны, но во всех случаях на каскад заживления острой раны влияет местный фактор, ишемия тканей и нарушение трофики. Хронические раны характеризуются высоким уровнем протеолитических ферментов и цитокинов, которые подавляют образование грануляционной ткани и эпителизацию. Пребывание в

этой фазе обеспечивает идеальную среду для колонизации бактериями, и процесс заживления может быть прерван инфекцией [69].

В хронических ранах обычно присутствуют колонии бактерий, которые стимулируют хроническое воспаление, приводят к повышению уровня протеаз и активных форм кислорода и разрушают белки, необходимые для заживления.

В таблице 2 показаны основные различия между острыми и хроническими ранами [122].

Таблица 2

Характеристика острых и хронических ран

<b>Острые раны</b>	<b>Хронические раны</b>
Продолжительность лечения менее 1 месяца	Не заживают в течение 6 недель после образования
Отсутствие основной патологии	Основная патология
Нормальная стадия воспаления	Длительная стадия воспаления
Обычно заживает без осложнений	Гнойно-септические осложнения
Активная пролиферация клеток ткани	Замедленная пролиферация клеток ткани
Нормальный уровень TGF- $\beta$	Снижение количества TGF- $\beta$
Повышенная концентрация PDGF, FGF и VEGF	Сниженная концентрация или отсутствие PDGF, FGF и VEGF

Длительно незаживающие раны нижних конечностей преобладают у лиц пожилого возраста. Согласно литературным данным, от 0,4 до 1,5% пожилых людей страдают этим заболеванием, и количество таких пациентов продолжает расти. Длительно незаживающие раны могут быть проявлением конкретной первичной патологии, в том числе микроциркуляторных и нейротрофических нарушений, в результате хронических травм и как проявление тяжелого нарушения углеводного обмена. Однако преобладающая группа пациентов, с тяжелыми проявлениями трофических язв (около 70% по данным различной литературы) – больные с тяжелыми запущенными нарушениями венозного кровообращения нижних конечностей [103].

Трофическая язва – дефект мягких тканей с низкой склонностью к заживлению, возникающий на фоне нарушения регенеративной возможности тканей в результате внешних или внутренних факторов, превышающих по своей активности адаптационные возможности организма [14].

Согласно последним литературным данным, распространенность трофических язв среди населения следующая:

1. Процент заболеваемости среди взрослого населения индустриально развитых стран колеблется от 1 до 2.

2. В Российской Федерации число людей, страдающих трофическими язвами, составляет примерно от 2,5 до 3 миллионов человек.

3. Показатель заболеваемости не зависит напрямую от уровня экономического развития и доступности здравоохранения в России и западных странах Европы и США.

4. В среднем возраст больных с трофическими язвами составляет шестьдесят пять лет. В популяции можно выделить две тенденции. Первая связана с возникновением трофических язв у более молодых людей в условиях социально обусловленных заболеваний, таких как ожирение, гиподинамия и нарушения углеводного обмена, способствующих снижению трофики тканей. Вторая тенденция связана с общим старением населения.

Классификацию трофических язв можно представить следующим образом:

1. По этиологическому фактору соответствует последнему классу. б) Артериальные язвы обусловлены хроническими заболеваниями артерий. Наиболее часто встречаются при облитерирующем атеросклерозе, но могут проявляться и при тромбангите и неспецифическом: а) Венозные язвы, связанные с патологией венозной системы. Возникают на фоне варикозной болезни или как следствие посттромбофлебитического синдрома. По классификации хронических заболеваний вен СЕАР венозная язва аорто-артериите. в) Диабетические язвы вызваны комплексным поражением мягких

тканей при сахарном диабете. г) Нейротрофические язвы развиваются вследствие тяжелых нарушений нейротрофики у спинальных и постинсультных пациентов. д) Посттравматические язвы обусловлены грубым рубцовым изменением тканей с нарушением их трофики вследствие обширных, зачастую повторных травм. е) Гипертензивные или язвы Марторелла вызваны гиалинозом капилляров при артериальной гипертензии. ж) Язвы обусловленные системными заболеваниями соединительной ткани. з) Смешанные язвы являются следствием ряда патологических состояний, выделить ведущее среди которых не представляется возможным [79,103].

2. Прочие, к которым можно отнести язвы без очевидной причины возникновения.

3. По глубине поражения различают поверхностные и глубокие язвы. Поверхностные язвы расположены в толще дермы. Как правило, к таковым можно отнести венозные язвы. Глубокие язвы захватывают подлежащие мышечно-апоневротические и костные структуры, возникающие на фоне артериальной, эндокринной и т.п. патологии [150].

4. По распространенности могут быть локальные и циркулярные язвы.

5. По характеру течения первично возникшие и рецидивные [81].

Классификацию трофических язв можно представить следующим образом:

1. По этиологии: а) Артериальные язвы, вызванные хроническими заболеваниями артерий, чаще всего обусловлены облитерирующим атеросклерозом, а также могут быть связаны с тромбангиитом и неспецифическими процессами. б) Венозные язвы, проявляющиеся в результате патологий венозной системы, возникают при варикозной болезни или в результате посттромбофлебитического синдрома. Согласно классификации хронических заболеваний вен по СЕАР, венозная язва входит в категорию Сб. в) Диабетические язвы, возникающие вследствие комплексного поражения мягких тканей при сахарном диабете. г) Нейротрофические язвы,

развивающиеся при тяжелых нарушениях нейротрофики у пациентов с поражениями спинного мозга или после инсульта. д) Посттравматические язвы, вызванные грубыми рубцовыми изменениями тканей вследствие обширных травм или повторных повреждений. е) Гипертензивные или язвы Марторелла, обусловленные гиалинозом капилляров при артериальной гипертензии. ж) Язвы, связанные с системными заболеваниями соединительной ткани. з) Смешанные язвы, обусловленные несколькими патологическими состояниями, не позволяющими выделить ведущее [79, 103].

2. Прочие язвы, возникновение которых не имеет явной причины.

3. По глубине поражения язвы подразделяются на поверхностные и глубокие. Поверхностные язвы расположены в пределах дермы и чаще всего включают венозные язвы. Глубокие язвы проникают до мышечно-апоневротических и костных структур и обычно возникают на фоне артериальных, эндокринных и других патологий [150].

4. По распространенности язвы могут быть локальными и циркулярными.

5. По характеру течения язвы подразделяются на первично возникшие и рецидивные [81].

*Артериальные язвы.* Формирование артериальных язв происходит вследствие тяжелой ишемии мягких тканей конечности, особенно в дистальных ее отделах (на стопе, реже – на голени). Ведущей причиной поражения магистральных артерий являются хронические облитерирующие заболевания, в первую очередь – атеросклероз, который в настоящее время диагностируется как у пожилых, так и у людей среднего возраста, а также неспецифический аорто-артериит и облитерирующий эндартериит.

Эти заболевания характеризуются нарастанием ишемии и трофических нарушений в тканях конечностей, связанных с прогрессирующим сужением, а затем и полной облитерацией просвета артерий [87].

Количество подобных пациентов из года в год продолжает увеличиваться вследствие более ранних и стремительно возникающих атеросклеротических изменений сосудов.

При недостаточном артериальном кровоснабжении первоначально ишемизированная конечность пытается компенсировать и разрешить гипоксию, изменяя гемодинамику и стимулируя адаптацию микрососудов, стимулируя ангиогенез и/или артериогенез. По мере нарастания тяжести гипоксии микрососудистые адаптации не способны ее компенсировать. Все эти изменения приводят к повреждению митохондрий и образованию свободных радикалов, и последующему повреждению мышечных волокон, дегенерации миофибрилл и развитию фиброза. В результате снижается оксигенация и увеличиваются метаболические потребности, что приводит к характерным проявлениям, таким как боль в покое, хронические незаживающие раны и гангрена, угрожающие нормальному функционированию и жизнеспособности конечности [110].

Трофические язвы в данной патологии вызваны резким снижением перфузионного давления в артериальном русле, что приводит к тяжелой гипоксии тканей. У пациентов с язвами на стопе и голени уровень перфузионного давления от 20 до 30 мм рт. ст. считается критическим, если оно не повышается при опускании пораженной конечности [87].

## **1.2 Современные принципы местного лечения ран**

Лечение острых и хронических ран включает общую оценку состояния пациента и выбор соответствующей терапии, направленной не только на рану, но и на ее причину [17].

Чтобы выбрать правильную стратегию лечения ран, необходимо произвести оценку кожного дефекта, придерживаясь следующих принципов:

1. Выполняется оценка и санация нежизнеспособных тканей на поверхности раны;

2. Производится оценка этиологии каждой раны; использование местного антисептика и/или системного антибиотика для борьбы с инфекцией; лечение неадекватного воспаления, не связанного с инфекцией;
3. Баланс влаги: оценивается количество раневого экссудата и, в зависимости от этого, подбирается определенный тип повязки для поддержания оптимального уровня влажности раны [56].

*Санация раны.* Подготовка раневого ложа, включая очистку и обработку раны, является важным принципом лечения, поскольку рана должна быть чистой и иметь хорошую грануляционную ткань для заживления. В литературе нет убедительных доказательств в отношении очистки и санации, однако существует твердый консенсус в отношении того, что заживлению препятствует наличие мертвых тканей, инородных тел, поэтому в первую очередь рекомендуется радикальное удаление омертвевших тканей [135].

Очищение ран обычно выполняется с помощью *антисептиков* [20].

Наиболее распространенные хлоргексидин, перманганат калия и раствор Дакена, йод, полигексанид.

Хлоргексидин, перманганат калия и раствор Дакена являются одними из наиболее часто используемых антисептиков. Такие соединения обладают антибактериальным действием и в целом безопасны при нанесении на неповрежденную кожу. Однако такие агенты могут оказывать токсический эффект на грануляционную ткань, например, пролонгировать острую воспалительную реакцию или задерживать выработку коллагена, и поэтому не рекомендуются для очистки хронических ран [22].

*Йод* является одним из самых известных антисептиков и используется уже более века. Однако его использование для лечения или профилактики раневой инфекции обсуждается, поскольку йод может вызывать аллергические реакции, менее эффективен из-за низкой проникающей способности и отрицательно влияет на регенерацию тканей из-за его токсического действия на

клетки. Результаты исследований по его применению в местной терапии хронических ран не позволили определить направление его использования. В настоящее время ведутся поиски новых, более эффективных препаратов йодофора с меньшим количеством побочных эффектов, вероятно, в качестве альтернативы для будущих исследований [7].

*Полигексанид* представляет собой антисептик широкого спектра действия с отличной переносимостью и низким уровнем риска. В настоящее время это антимикробное вещество, очень подходящее для использования в критически колонизированных или инфицированных острых и хронических ранах. Эта положительная оценка объясняется, в частности, его широким антимикробным спектром, хорошей переносимостью клетками и тканями, способностью связываться с органическим матриксом, низким риском контактной сенсибилизации и эффектом, способствующим заживлению. Кроме того, нет сообщений о риске развития резистентности к микроорганизмам [29].

*Нанокolloидные растворы серебра.* В настоящее время наночастицы серебра известны как альтернатива традиционным антибактериальным дезинфицирующим средствам и представляют собой высокоэффективное решение для борьбы с бактериальной резистентностью. Серебро использовалось в качестве антисептического средства с древних времен. За последние несколько лет были проведены значительные исследования, доказывающие антисептическое и антимикробное действие серебра в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также его невероятно низкую цитотоксичность. В последние годы наночастицы серебра стали новым классом противомикробных средств, который представляет собой мощный подход к борьбе с широким спектром патогенов. Со структурной точки зрения наночастицы серебра с чрезвычайно высоким соотношением сторон проявляют исключительные физические, химические и биологические свойства. Практически бактерицидная эффективность наночастиц серебра сильно зависит от размера, наиболее оптимальным размер – менее 30 нм.

Нанокolloидный раствор серебра представляет собой стабильный коллоид наночастиц серебра, который может доставлять эти наночастицы непосредственно к месту раны [53, 44].

*Перекись водорода.* Местный антисептик вызывает расширение сосудов и уменьшает воспаление, но повреждается здоровая и грануляционная ткань из-за цитотоксичности. Применяется как дезинфицирующее средство для ран, подходящее для механической обработки. Противопоказано применять при заболеваниях синусовых трактов [16].

*Гипохлорит натрия.* Гипохлорит натрия 0,25% раствор или раствор Дакена обладает бактерицидным действием на грамотрицательные бактерии. Используется при лечении пролежней, растворяет некротизированную ткань. Вреден для здоровых тканей [30].

*Повидон-йод.* Местный антисептический раствор, эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Вызывает сухость кожи и появление пятен на окружающих тканях. Применяется как хирургический скраб для рук. Используется для лечения инфицированных ран. Противопоказан при для длительного применения, для больших ран, а также для пациентов с заболеваниями щитовидной железы [7].

Девитализированные ткани представляют собой очаг для бактерий, образуя физический барьер для антибиотиков и сдерживая иммунный ответ против инфекции. Основные методы обработки ран включают *хирургическую, аутолитическую, ферментативную, механическую и биологическую некрэктомию* [124].

Тип санации следует выбирать на основании количества подлежащей удалению омертвевшей ткани, связанного с ней инфекционного состояния и индивидуальных факторов пациента (чувствительность к боли и факторы риска). Также стоит отметить, что санация может быть эпизодической или непрерывной и часто включает комбинацию методов у одного и того же пациента [13].

Обработка ускоряет заживление ран, позволяя оценивать состояние раневого ложа и инфекционный контроль. Основными компонентами некротической ткани являются бессосудистая ткань, фибринозный экссудат и бактерии или другие патогенные микроорганизмы [3].

Следует отметить, что при ишемических ранах хирургическая обработка должна быть щадящей, а при критической ишемии даже противопоказана [91].

Следует отметить, что профилактика критической колонизации и уничтожение биопленки в ранах являются одним из основных принципов лечения ран, при этом наличие биопленки тормозит течение раневого процесса [36].

Биопленка характеризуется образованием трехмерной мозаики микроорганизмов, которые накапливаются и организуются на поверхностях внеклеточного полимера или гликокаликса с интеркалированными водными каналами [58].

В свете растущей проблемы бактериальной резистентности к антибиотикам рекомендуется использовать антибактериальные препараты только в случаях клинической инфекции [10, 40].

Важно отметить, что любая открытая рана заселяется микроорганизмами. Тем не менее, нет никаких клинических последствий, когда нет признаков инфекции и заживление происходит, как и ожидалось. Системные антибиотики рекомендуются, когда в ранах проявляются клинические признаки инфекции, такие как гнойные выделения или некоторые из основных признаков воспаления. Показано использование местных антимикробных средств, таких как серебряная или йодная повязки, которые помогают удалить биопленку. Местное лечение может оказаться полезным при растущей проблеме полирезистентных микроорганизмов, не поддающихся лечению большинством системных антибиотиков [43].

Раны обсеменены бактериями в разной степени, но когда защитные силы организма ослаблены локально или системно, уровень колонизации становится критическим и может привести к установленной клинической инфекции.

*Местные перевязочные средства.* Для облегчения заживления ран широко используются раневые повязки. Они обычно замещают поврежденные ткани и обеспечивают увлажненную среду для соответствующей миграции клеток, что приводит к минимальному образованию рубцовой ткани. Эти повязки варьируют от антибактериальных тканых прокладок до гелей, формирующих фактор роста *in situ* [21, 57, 76].

Были исследованы биосовместимые полимеры из различных источников для применения в медицине, биомедицине и фармацевтической промышленности. Эти полимеры показали многообещающие результаты в заживлении ран, благодаря своему многофункциональному поведению и гибкой природе. Они эффективны для лечения разнообразных типов ран: раны с избытком экссудата или сухие раны, требующие соответственно абсорбирующих и увлажняющих повязок [60].

*Выбор повязки.* После оценки раны следует выбрать подходящие повязки, исходя из размера раны, глубины, экссудата, стадии, статуса инфекции, общего состояния [105].

*Биоактивная повязка.* Данные повязки изготавливаются из биоматериалов, обладающие эндогенной активностью. Эти биоматериалы могут включать хитин, хитозан, гидроколлоиды, альгинат или производные природных биополимеров [72].

*Гидроколлоидная повязка.* Гидроколлоидные повязки состоят из гидрофильных коллоидных частиц (например, желатина, целлюлозы), вкапсулированных в пенопласт или в специальную клейкую пленку. Такая структура способствует взаимодействию с раневым экссудатом, образуя мягкий барьер, который защищает от загрязнений. Гидроколлоидные повязки прозрачны, что позволяет наблюдать за раной и контролировать её состояние.

Они не рекомендуются при обильном выделении экссудата из раневого ложа, кровоточащих и инфицированных ранах [4].

*Гидрогелевая повязка.* Основным компонентом гидрогелевых повязок является вода, заключенная в сшитую полимерную сетку, что делает их менее способными к поглощению жидкости, но оптимальными для обеспечения увлажнения сухих или некротизированных ран. Эти изделия доступны в формах пленки, геля или пропитанной сетчатой повязки, которые обеспечивают хорошую проницаемость для газов, паров и воды, создают мягкий защитный барьер, который амортизирует и снижает болевой синдром у пациентов. Большинство таких повязок не прилипают к ране и требуют вторичного защитного слоя. Они рекомендуются для использования при ранах с незначительным или умеренным выпотом, сосудистых язвах, разрывах кожи, пролежнях, дерматобразиях, донорских участках трансплантатов и радиационных ожогах [42].

*Пенная повязка.* Пористые полиуретановые повязки, обычно покрытые тонким контактным слоем, представляют собой гибридные средства, которые абсорбируют экссудат и проницаемы для газов, паров и воды. Их гидрофильная структура обеспечивает эффективное поглощение экссудата, превышающее их первоначальный вес в несколько раз. Повязки гарантируют создание мягкого и гибкого ложа для ран на костных выступах или в зонах трения. Они противопоказаны при сухой и ожоговой ранах [24].

В качестве раневых повязок также можно использовать такие *биополимеры*, как *альгинат натрия*, *альгинат кальция* и *хитозан* [24].

*Альгинаты.* Наиболее широко используемым полисахаридом при заживлении ран является альгинат, изготовленный из двух случайно расположенных молекул уроновой кислоты и сахара (т.е. G-блоков и M-блоков). Альгинаты с высоким содержанием G-блоков обычно имеют жесткую структуру цепочек, в то время как альгинаты с моноблоками обладают более гибкой структурой и большей способностью к набуханию. Двухвалентные

кислоты взаимодействуют с ионами металлов, такими как натрий и кальций, которые широко используются в производстве альгинатных повязок [31].

*Хитозан.* Хитозан представляет собой общее семейство поликатионных производных поли-N-ацетил-D-глюкозамина (хитина), которые содержится во внешнем слое тела ракообразных, а также в клеточных стенках грибов и бактерий [21].

Данный полимер способствует ускорению раневого процесса за счет активации полиморфноядерных клеток и фибробластов, выработки цитокинов, миграции гигантских клеток и синтеза коллагена типа IV, стимулирует образование грануляционной ткани и организует перестройку коллагеновых волокон на этапе ремоделирования [56].

В течение последних десятилетий производные целлюлозы стали широко использоваться в фармацевтической промышленности, в том числе и для разработки раневых повязок на основе *натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы* (NaКМц). Данные повязки обладают способностью активно абсорбировать экссудат в месте поражения, удерживают влагу, что помогает поддерживать оптимальную влажность в раневом ложе и обеспечивать газообмен с окружающей средой. Благодаря высокой биосовместимости, биоразлагаемости, физико-химическим свойствам, нетоксичности и низкой стоимости, производные целлюлозы являются перспективными материалами в фармацевтической промышленности для разработки новых раневых покрытий [25].

*Особенности лечения ран у пациентов с артериальной недостаточностью.* Лечение ран у пациентов с сопутствующей артериальной недостаточностью, вызванной заболеванием периферических артерий, в первую очередь направлено на лечение основного заболевания: устранение факторов риска (борьба с табакокурением; адекватное лечение гипертонической болезни и сахарного диабета; борьба с дислипидемией), соблюдение диеты (пациентам необходимо исключить из рациона питания

сливочное масло, животные жиры, яйца, жирные сорта мяса), выполнение лечебной физкультуры, назначение антитромботической терапии [75].

В зависимости от показаний, выполняют реваскуляризирующие оперативные вмешательства. Абсолютным показанием к выполнению хирургической реваскуляризации является наличие критической ишемии нижних конечностей (III; IV ст. по Фонтен - Покровскому), относительным – ишемия II Б ст. при выраженной перемежающейся хромоте. Но существуют и противопоказания к реваскуляризирующим операциям: тотальный кальциноз артерий, перенесенные в течение предшествующих 3 месяцев инсульт и инфаркт миокарда, влажная гангрена с септическим состоянием, отсутствие проходимости дистального русла, сердечная недостаточность III степени; выраженная печеночно-почечная недостаточность, выраженная дыхательная недостаточность при заболеваниях легких, анатомические особенности поражения артериального русла, выраженная сопутствующая патология [78, 75].

При невозможности выполнения оперативных вмешательств, больному показано только консервативное лечение, в том числе местное лечение [38, 128].

Известно, что инфузия метаболитов (актовегин, солкосерил), декстрана (реополиглюкин) или пентоксифиллина в дозировке 100-200 мг продолжительностью не менее 10 дней при стандартной терапии положительно влияет на уменьшение болевого синдрома при перемежающейся хромоте, а также способствует улучшению заживления контаминированных ран у пациентов с артериальной недостаточностью [38].

В качестве консервативной терапии также рекомендуется применение вазодилатирующих простаноидов: внутривенное введение алпростадилла (вазапростана) или илопроста (иломедин) в течение 7-28 дней, но эти препараты дорогие и малодоступные на сегодняшний день в РФ [38].

Местное лечение ран в первую очередь направлено на профилактику

вторичной инфекции. Для этого рекомендуется принимать ежедневные ножные ванны с теплым (40<sup>0</sup> С) раствором слабо концентрированных антисептиков, например, марганцовокислого калия, а также наложение влажно-высыхающих повязок с антисептиками. Категорически противопоказано применение мазей на жирорастворимой основе, в том числе, с антибиотиками. Они затрудняют аэрацию и могут способствовать активизации инфекции [52].

В стадии экссудации применяют гидрофильные мази (левомеколь, диоксидин) или влажно-высыхающие повязки с антисептиками. После того, как отделяемое из раны уменьшилось, необходимо стимулировать рост грануляций, для чего используются мази – солкосерил, метилурацил, аргосульфан [26, 145].

При наличии тяжелого заболевания периферических артерий следует избегать радикальной хирургической обработки раны. Особое внимание нужно обращать на длительно незаживающие язвы на пятках, которые могут располагаться близко к кости [38].

Очищение незаживающих артериальных язв, которые проявляются сухим струпом или сухой гангреной, не рекомендуются. Рекомендуется оставлять сухую гангрену или струп сухими до тех пор, пока реваскуляризация не будет успешной [91].

Гангренозная ткань, если она не инфицирована, может формировать корку струпа, которая будет постепенно сжиматься по мере высыхания и, в конечном итоге, «мумифицироваться». В данном случае необходимо поддержание сухой раневой среды [111].

### **1.3 Физиотерапевтические методы лечения ран**

Физиотерапия становится все более важным и перспективным методом лечения кожных ран. В современной медицинской практике физиотерапевтические методы все шире применяются для стимуляции заживления ран, ускорения процесса регенерации тканей и снижения времени заживления. Физиотерапия представляет собой безопасный и эффективный

подход, который может быть использован в сочетании с традиционными методами лечения кожных ран, такими как медикаментозная терапия и хирургические вмешательства. В данной подглаве мы рассмотрим основные принципы и механизмы действия физиотерапии в лечении кожных ран, а также ее практическое применение и перспективы развития.

*Озонотерапия.* Исследования показывают, что озонотерапия является передовым клиническим терапевтическим подходом к лечению хронических ран. Озон может вызвать умеренный окислительный стресс, который приводит к мощному антибактериальному эффекту, вызванному окислением фосфолипидов и липопротеинов внутри патогенов. С другой стороны, озон оказывает активирующее влияние на No-синтазы и повышает уровень оксида азота (No) в крови, что приводит к выделению эндогенных факторов роста. Озон может быть получен путем воздействия газом (смешанным с кислородом), озонированным маслом и озонированной водой, нанесенными непосредственно на рану. Следует отметить, что, чтобы избежать токсичности озона, уровень воздействия озона следует поддерживать в пределах терапевтического предела [62, 92].

Показания: все инфицированные раны, диабетические язвы на стопах.

Противопоказания: раны на лице и шее, длительное использование из-за токсичного вдыхания озона [41].

*Гипербарическая кислородная терапия (ГКТ).* ГКТ – это передовая терапевтическая методика, при которой пациентов помещают в камеру, а затем они в течение короткого времени дышат чистым кислородом под высоким давлением. В последние десятилетия и то, и другое широко используется для лечения различных типов ран, включая язвы диабетической стопы, хронические раны и посттравматические раны. Однако высокая стоимость, побочные эффекты и недоступное оборудование привели к тому, что использование местной кислородной терапии (МКТ) для заживления ран становится более популярным, чем ГКТ. МКТ – это методика доставки чистого кислорода к

поврежденным тканям при атмосферном давлении, немного превышающем 1 атм [84].

Гипербарические условия способствуют повышению концентрации растворенного в плазме крови кислорода и оксигенации гемоглобина, происходит активизация ангиогенеза, возникают противовоспалительный иммуномодулирующий и антибактериальный эффекты [51].

Показания: незаживающая хроническая рана, остеомиелит, некротическая рана.

Противопоказания: пневмоторакс, ХОБЛ, острая вирусная инфекция, врожденный сфероцитоз, инфекция верхних дыхательных путей [102].

*Лечение ран отрицательным давлением.* Терапия ран отрицательным давлением (ТРОД) – это неинвазивный клинический терапевтический подход к заживлению ран. ТРОД прикладывает регулируемое субатмосферное давление к месту раны через герметичную повязку, подключенную к вакуумному насосу. ТРОД ускоряет процесс заживления и сужения раны при острых или хронических ранах за счет уменьшения интерстициального отека, усиления ангиогенеза, дренирования раневого экссудата и стимулирования кровообращения [59].

Показания: хроническая рана, ожоговая рана, свищ.

Противопоказания: остеомиелит, некротическая рана, злокачественная рана [123].

*Низкоуровневая лазерная терапия (НЛТ),* также известная как низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ), представляет собой неинвазивный терапевтический метод путем воздействия на рану красным и ближним инфракрасным светом. НЛТ стимулирует клетки и активирует пути заживления ран, увеличивая образование грануляционной ткани, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, неоваскуляризацию и раннюю эпителизацию. НЛТ может быть эффективным средством лечения незаживающих диабетических язв и гипертрофических рубцов [2].

Показания: хирургическая рана; хроническая рана.

Противопоказания: расширение сосудов, рана над глазом, злокачественные поражения, рана над щитовидной железой, пациент с эпилепсией [129].

*Магнитотерапия при лечении контаминированных ран при артериальной недостаточности.*

В комплексном лечении больных ХАН помимо основных методов лечения также используют и дополнительные, в том числе физиотерапевтические, стимулирующие вазодилатацию функциональных сосудов, раскрытие коллатерального кровообращения, что способствует устранению тканевой гипоксии [120].

Методы физической медицины широко применяются при хронических заболеваниях нижних конечностей. Лечение хронических ран включает переменные магнитные поля (ПеМП), низкоинтенсивную лазеротерапию и гипербарическую оксигенотерапию. Было показано, что эти методы физиотерапии стимулируют многообразные биологические реакции такие, как стимуляция процесса образования новых сосудов (ангиогенеза) и пролиферации коллагена, активация иммунной системы, снижают интенсивность воспалительного процесса. Противовоспалительное действие основано на ингибировании секреции провоспалительных цитокинов и повышении активности интерлейкинов [113]. Улучшение местного кровотока за счет гипокоагуляции и вазодилатации является фактором, ускоряющим заживление.

Интерес к терапии магнитным полем (МП) быстро вырос в последние годы, поскольку исследования показывают, что этот неинвазивный и недорогой метод может быть безопаснее, чем лекарственные средства и хирургические методы лечения [114].

Лечение труднозаживающих ран остается серьезной междисциплинарной медицинской проблемой. Однако это не означает, что тяжелые раны не

заживают. Ранее опубликованные исследования показывают, что применение низкочастотных МП способствует регенерации тканей, поврежденных в результате несчастных случаев, термических травм или других факторов, нарушающих целостность тканей. Это могут быть хронические инфекции, ожоги, пролежни, диабетическая стопа или трофические язвы голени. Это положило начало использованию магнитных полей в дерматологии и хирургии.

Биологические эффекты магнитных полей основаны на двух первичных биофизических явлениях – эффекте Холла (магнитоэлектрическом) и эффекте Лоренца (магнитомеханическом) [120].

Магнитоэлектрический эффект связан с разностью электрических потенциалов и полей (микротоков) в движущихся жидкостях организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость). Воздействие ПемП вызывает разности электрических потенциалов и вихревые токи как в движущихся, так и в покоящихся тканевых жидкостях, что приводит к значительным биологическим эффектам [97].

В основе действия магнитного поля в живом организме лежит преобразование энергии электромагнитного поля в механическую заряженными частицами (магнитомеханический эффект). Воздействуя на движущиеся в организме электрически заряженные частицы, МП воздействует на физико-химические и биохимические процессы. Тепло, образующееся в тканях под действием низкочастотных МП, изменяет ход окислительно-восстановительных и ферментативных процессов [120].

Биологические и терапевтические эффекты МП сложны и многогранны. Поскольку МП является физическим фактором проникающей способности, оно может воздействовать на различные молекулярные, субклеточные, клеточные, тканевые и органические мишени в организме [136]. Эти взаимодействия имеют низкоэнергетический, нетепловой характер и не вызывают патологических изменений в этих структурах. Они запускают и приводят к формированию разнообразных биохимических и биофизических реакций.

Исследования показывают, что клеточная мембрана является одним из основных мест, где электромагнитное поле воздействует на клетку. Оно способно изменять лигандрецепторные взаимодействия на внешней поверхности мембраны, а также влиять на механически управляемые ионные каналы. Низкочастотная ЭДС беспрепятственно проходит через живую ткань, и в некоторых случаях слабые электромагнитные поля имеют резонансные паттерны, близкие к частотам  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  и других ионов [113].

Некоторые терапевтические эффекты проявляются только при определенных точках приложения ПМ, тогда как другие – независимо от места воздействия. Первые включают нейротрофические и комплексные кардиальные эффекты, а вторые – периферические (тканевые) эффекты. Центральная и периферическая нервные системы, а также сердечно-сосудистая система наиболее чувствительны к воздействию ПМ [97].

Терапевтический эффект МП связывается большинством исследователей с развитием ответных реакций организма на воздействие магнитного поля как в виде физико-химических изменений первичных механизмов гомеостаза, так и в виде развития неспецифических приспособительных реакций в общем ответе. Иммунологические исследования показывают, что терапия МП, даже МП низкой интенсивности, взаимодействуя с клетками и тканями, и используя МП в качестве альтернативы или дополнения к известным в настоящее время методам лечения может способствовать снижению воспалительного ответа [113].

Исследования ряда авторов показали, что процедуры ПемП обладают общеукрепляющим, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием и способствуют выраженному влиянию на микроциркуляцию. Это приводит к благоприятной перестройке механизмов регуляции микроциркуляции: усиливается влияние активных модуляторов (эндотелиальных и вазомоторных) на фоне снижения пассивных волн (импульсных и дыхательных). В результате повышается активность эндотелия микрососудов, улучшается

гемотранспортная функция, снижается периферическое сосудистое сопротивление, увеличивается эластичность стенок периферических сосудов и улучшается венозный отток [120].

В основном на сегодняшний день используются низкочастотные магнитные поля (НМП).

НМП называется магнитное поле, когда частота излучения индукционной катушки не превышает 50 мТл. Обычно частота излучения достигает 1000 Гц, а индукция попеременно 10 и 30 мТл [120].

ПеМП могут использоваться для магнитотерапии или магнитостимуляции, в зависимости от параметров воздействия. Магнитотерапия характеризуется высокими значениями магнитного поля, индукцией свыше 100 мТл и низкочастотными импульсами ниже 100 Гц, которые могут быть прямоугольной, треугольной или синусоидальной формы. Магнитостимуляция, напротив, предполагает использование низкой магнитной индукции (менее 100 мТл) и высокочастотных импульсов (более 3000 Гц) [141].

Переменные МП широко применяются в терапии трофических язв, вызванных ХАН, ХВН, а также у пациентов, страдающих сахарным диабетом [113].

В процессе лечения хронических ран выявлены различные механизмы действия ПеМП, два из которых непосредственно влияют на кровеносные сосуды. Во-первых, высвобождение оксида азота вызывает значительную вазодилатацию, усиливая кровоток и снабжение кислородом ишемизированной ткани. Во-вторых, МП стимулируют ангиогенез, который является важным аспектом заживления хронических ран, регулируемым фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Однако, согласно имеющимся исследованиям, этот фактор может быть не самым важным условием для стимуляции ангиогенеза, опосредованного воздействием магнитных полей. Предполагается, что ПеМП стимулирует образование фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), который считается ответственным за стимуляцию ангиогенеза, а также подтверждена

важная роль других ангиогенных белков и цитокинов. Было показано, что использование магнитных полей вызывает гипокоагуляцию [136].

Таким образом, подводя итог, следует подчеркнуть, что физические методы с использованием МП – независимо от их типа – предоставляют совершенно новые возможности. Расширение их применения зависит от тесного сотрудничества специалистов в различных областях медицины, а именно, физической медицины, бальнеоклиматологии и физиотерапии. В каждом конкретном клиническом случае следует подобрать правильные физические параметры применяемых МП, как и в случае с дозировкой лекарств.

Проведенные клинические исследования показали, что различные виды физиотерапии, включая магнитотерапию, магнитостимуляцию и терапию высоким напряжением, способствуют ускорению заживления ран. Применение физиотерапии с целью улучшения процесса заживления ран в настоящее время является перспективным.

#### **1.4 Декспантенол. Характеристика и использование в медицинской практике**

Создание препаратов для топического заживления ран – это важная для настоящего времени проблема в различных сферах медицины хирургического и дерматологического направления. Средства местного применения необходимо производить и исследовать в зависимости от стадии раневого процесса, а также они должны отвечать ключевым медико-биологическим условиям, предъявляемым к подобным препаратам. На сегодняшний день одним из высокоперспективных препаратов для использования в фазах регенерации и реорганизации рубца считается декспантенол (ДЕК) [73].

Источником ДЕК является пантотеновая кислота, входящая в состав водорастворимых витаминов группы В (витамин В5) [99].

При локальном применении ДЕК активно абсорбируется и превращается

в пантотеновую кислоту, соединяется с белками плазмы (главным образом, с бета-глобулином и альбумином), тем самым, инициирует регенерацию кожи, активно участвуя в синтезе частей рогового покрова эпидермиса. В современной клинической медицине ДЕК редко применяют для системной терапии, однако местное наружное применение получило достаточно обширную распространенность [85].

Базой лечебного эффекта декспантенола при местном использовании является его возможность увеличивать мобильность молекулярных частиц наружного слоя эпидермиса, которые выполняют защитную функцию, кроме того, преобразовывать экспрессию генов, отвечающих за регенераторную способность [118].

Вместе с тем, отмечено, что декспантенол при наружном применении оказывает увлажняющий эффект, а также содействует восстановлению целостности кожи после повреждения.

ДЕК обладает следующими химическими свойствами: легко растворяется в воде и спирте, практически не растворим в жирах, что делает его самой стабильной формой пантотеновой кислоты в жидкостях. Эти характеристики позволяют использовать ДЕК для местного лечения кожи и слизистых оболочек в концентрации от 2 до 5% в форме различных лекарственных средств: мазей, кремов, эмульсий, растворов и пастилок [139].

Следовательно, ДЕК вполне приемлем для улучшения регенераторных процессов при механических повреждениях кожи, а также для смягчения раздражений, уменьшения воспаления кожи, включая солнечные ожоги, профилактики и лечения экскориаций и трещин, а также при патологической сухости. Он эффективен и в лечении хронических язв, пролежней и послеоперационных ран [90].

Пантотеновая кислота играет важную роль в осуществлении процессов обновления поверхностных слоев кожи. ДЕК проявляет свою эффективность как увлажняющее средство, способствующее сохранению мягкости и упругости

кожи. Результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, таких как работа Danby S. G. et al., демонстрируют, что при местном применении препаратов, содержащих ДЕК, за 7 дней происходило увеличение гидратации эпидермиса и снижение трансэпидермальной потери влаги [147]. Исследования на биоптатах свиного кожного покрова показали, что декспантенол способствует увеличению подвижности липидных и белковых молекул рогового слоя кожи, благоприятствуя увлажнению даже сильно обезвоженной кожи. Установлена взаимосвязь ДЕК с жировыми частицами экстрацеллюлярного матрикса, прилегающего к эпителию и белковыми остатками в корнеоцитах кожи, что способствует восполняющему дегидратацию за счет удерживания или усиления молекулярной текучести [89].

Еще одним положительным свойством препарата является противовоспалительный эффект. Подтверждено, что средства для ухода, в состав которых входит декспантенол, имеют лучшие результаты, по сравнению с веществами без явных терапевтических свойств относительно противовоспалительного действия на экспериментальную эритему, индуцированную ультрафиолетовым светом. Практически сразу после создания препарата, стало известно о ранозаживляющем эффекте ДЕК. Положительное влияние ДЕК на восстановление кожного дефекта оказывает пролиферация фибробластов, что демонстрируется при лечении как поверхностных, так и глубоких повреждений. Этот эффект основан на активации дермальных фибробластов, ускоряющих заживление раны и синтезе коллагеновых волокон [90].

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо – контролируемого исследования было отмечено, что декспантенол активировал экспрессию генов IL-6, IL-1b, CYP1B1, CXCL1, CCL18 и KAP 4-2 в образцах, извлеченных из раневой поверхности кожи, что подтверждало его роль в регуляции экспрессии мРНК [68].

ДЕК благодаря своим фармакологическим свойствам легко проникает в роговой слой эпидермиса, где трансформируется в пантотеновую кислоту. Это подтверждается результатами экспериментальных исследований на животных и добровольцах. Наряду с этим, установлено, что поглощение декспантенола напрямую связано с характером лекарственной основы. Согласно результатам исследований, при использовании в качестве базового вещества оливкового масла абсорбция средства снижалась. Но в тоже время, скорость и качество проникновения препарата более высокие при применении в состоянии эмульсии «вода в масле», чем в эмульсии «масло в воде» [64].

Наглядным примером комбинированной наружной терапии многообразных заболеваний эпидермиса считается Тетрадерм. Выпускается это средство в форме крема [1].

Данный препарат рекомендуется использовать для лечения острых и хронических воспалительных кожных заболеваний, сопровождающихся бактериальной и грибковой флорой, а также с высоким риском присоединения вторичной инфекции. В состав Тетрадерма входят ДЕК, мометазон, гентамицин и эконазол. Но в то же время, большая часть средств, содержащих декспантенол, зарегистрированных в России, не отвечают нынешним условиям, так как изготовлены на гидрофобной вазелин-ланолиновой основе, которая вызывает «паровой эффект» и препятствует выведению экссудата из раны, что оказывает положительное действие на стимуляцию воспаления и прогрессированию инфекции. Это приводит к мацерации кожи около раны, что дезорганизует диффузию газов и приводит к кислородному голоданию тканей. Воспалительные процессы и гипоксия поддерживают чрезмерное иницирование фибробластов, которые активно вырабатывают коллаген, превышение количества которого может нарушать естественное течение заживления и образовывать дефектный рубец. Следовательно, создание и усовершенствование ранозаживляющих препаратов *на гидрофильной основе* важно для настоящего времени [1].

На основании многолетнего опыта использования средств с декспантенолом, необходимо отметить хорошую переносимость с меньшей вероятностью воспалительных процессов, раздражительности или сенсбилизации кожи [54].

В исследовании Baron J. M. и др. отмечено, что некоторые антисептики могут привести к повреждению здоровых тканей, вызывая зуд и раздражение кожи. Использование антисептика в нужной концентрации в сочетании с декспантенолом может помочь уравновесить эти эффекты и защитить здоровые ткани [74].

Изучения препарата в лабораторных условиях и клиническая диагностика выявили, что локальное использование декспантенола содействуют заживлению поверхностных и послеоперационных ран. Сведения об экспрессии генов обладают медицинской значимостью, что демонстрируют проспективные испытания, отражающие локальное действие декспантенола – стимуляция заживления повреждений с довольно коротким сроком образования эпителия над раневым разрезом и восстановления защитного действия эпидермиса [146].

Исходя из опубликованных данных, можно заключить, что ДЕК при местном применении представляет собой эффективный и безопасный метод лечения дерматозов и состояний кожи, сопровождающихся нарушением её целостности. ДЕК стимулирует заживление повреждений, обеспечивает противовоспалительный эффект, а также усиливает барьерную функцию эпидермиса, сдерживая чрезмерную потерю воды. Данный препарат – современное средство терапии поверхностных и послеоперационных ран, способствующее ускоренному заживлению ран и регенерации кожи.

### **1.5 Пентоксифиллин. Характеристика и использование в медицинской практике**

Пентоксифиллин (ПЕН) – производное диметилксантина, которое повышает уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в гладкой

мускулатуре кровеносных сосудов и классифицируется как сосудорасширяющее средство.

Перфузия микрососудов регулируется сосудорасширяющими молекулами, продуцируемыми эндотелием, такими как оксида азота NO, и сосудосуживающим медиатором норэпинефрином, который высвобождается симпатическими постганглионарными нейронами. Сосудорасширяющий эффект оксида азота NO возникает за счет увеличения уровня циклических мононуклеотидов гладких мышц сосудов, что уменьшает приток кальция и тормозит сокращение гладких мышц. Этот механизм уравнивается активностью ферментов фосфодиэстеразы, разрушающих циклические мононуклеотиды. Препараты, включая ПЕН, являющиеся ингибиторами фосфодиэстеразы, способствуют вазодилатации и усилению кровотока. В первую очередь показаны при заболеваниях периферических артерий, ПЕН ингибирует широкую изоформу ферментов фосфодиэстеразы, что приводит к усилению кровотока, снижению агрегации тромбоцитов, снижению вязкости крови и повышению эластичности эритроцитов, что помогает улучшить перфузию микрососудов [138].

ПЕН ингибирует синтез медиаторов воспаления, уменьшает высвобождение цитокинов, подавляет активность лейкоцитов, замедляя течение воспалительных процессов при заживлении ран [126].

Активность ПЕН можно разделить на четыре основные категории, а именно:

1) кровоток и вязкость: ПЕН увеличивает деформируемость эритроцитов, а также снижает их агрегацию, уменьшает вазоконстрикцию;

2) иммунологические эффекты: иммунологическая активность ПЕН эффективна благодаря различным механизмам: ингибирование активации Т- и В-лимфоцитов, снижение высвобождения TNF- $\alpha$  из моноцитов и высвобождение пероксидов из нейтрофилов, уменьшение дегрануляции нейтрофилов, уменьшение агрегации/адгезии лейкоцитов и повышение их

деформируемости. и хемотаксис. ПЕН также снижает чувствительность лейкоцитов к TNF- $\alpha$  и IL-1 и влияет на некоторые другие цитокины, такие как IL-6, IL-8, VEGF и TGF- $\beta$ 1.

3) эффекты коагуляции и фибринолиза, включая агрегацию и адгезию тромбоцитов;

4) воздействие на соединительную ткань и свойства, непосредственно связанные с заживлением ран: снижение уровней коллагена фибробластов, фибронектина и гликозаминогликанов наряду со снижением реакции фибробластов на IL-1 и TNF- $\alpha$ .

Было проведено несколько экспериментальных и клинических исследований для изучения ранозаживляющих свойств ПЕН, которые показали многообещающие результаты в отношении его эффективности при лечении и профилактике некоторых кожных заболеваний в случае системного введения [127].

Так Kumar D. et al. доказали, что ПЕН способен лечить фиброз кожи, вызванный облучением, путем подавления экспрессии белка TGF- $\beta$  [88].

Fitzpatrick E. et al. подтвердили эффективность лечение кольцевидной гранулемы ПЕН и пероральным витамином E [100].

Помимо многообещающих результатов, в которых сообщалось о системном введении, *местное* применение ПЕН при кожных заболеваниях, а также при лечении кожных ран может быть подходящей заменой системной доставки из-за удобства пациентов [101].

В работе Gou S. et al. утверждалось, что пероральное введение ПЕН связано с дозозависимыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти проблемы могут быть решены путем использования местного состава, обеспечивающего целенаправленную доставку терапевтического средства в патологический очаг и одновременное снижение системного воздействия [96].

Aghajani A. et al. доказали, что ниосомальный пентоксифиллиновый крем

способствовал более быстрому заживлению острых ран по сравнению с системным введением ПЕН [107].

Najafi E. et al. проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по поводу местного применения ПЕН для лечения пролежней. Было доказано, что 5%-ная мазь пентоксифиллина оказывала местное обезболивающее, противовоспалительное и противоишемическое действие, тем самым способствовала заживлению пролежневой раны [144].

Siang R. et al. установили, что местное применение ПЕН на основе гидроксипропила метилцеллюлозы в качестве геля ускоряло заживление эксцизионных кожных ран у лабораторных животных [101].

Cavalcanti A.L.M. et al. в своём исследовании доказали, что микроэмульсия, содержащая ПЕН, применяемая при местной терапии кожных заболеваний, обладала противовоспалительным эффектом, что может позволить использовать данное средство в качестве местного лечения кожных заболеваний [119].

Ragavendran J.V. et al. проводили двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование по поводу влияния местных комбинаций клонидина и пентоксифиллина на индуцированную капсаицином аллодинию и боль, вызванную посткапсаициновым жгутом. Было установлено, что комбинация клонидина и пентоксифиллина при местном применении, значительно снижала аллодинию и болевой синдром за счет увеличения капиллярного кровотока [93].

Mansur H.J. et al. установили, что местное применение геля пентоксифиллина (1%) 1 раз в сутки в течение 21 дня способствовало заживлению ожоговых ран у лабораторных животных за счет противовоспалительной и антиоксидантной активности, улучшения местного кровоснабжения тканей [115].

Moreira V.M. et al. в своей работе изучали эффективность местного

применения пентоксифиллин-хитозановые пленок для заживления кожных ран. Авторы пришли к выводу, что скорость заживления ран при использовании раневых покрытий на основе хитозана, в состав которых входил пентоксифиллин, была 65% выше по сравнению с применением хитозана без ПЕН, так как применение последнего улучшало местный кровоток [127].

Moradi M. et al. исследовали влияние комбинации пентоксифиллина и оксида цинка на заживление ран у лабораторных животных. В данной работе авторы отметили, что заживление ран происходило более активно при местном использовании комбинации оксида цинка и пентоксифиллина, по сравнению с их изолированным применением, и тем более при отсутствии лечения [106].

Fulas O.A. et al. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании влияния местной комбинации клонидина и пентоксифиллина на пациентов с посттравматической нейропатической болью отмечали, что клонидин и пентоксифиллин являются сосудорасширяющими средствами, которые работают синергетически, усиливая тканевую перфузию и оксигенацию. Местное введение этих препаратов как отдельно, так и в комбинации показало антиноцицептивные свойства на моделях нейропатической боли у грызунов, а также применение данной комбинации эффективно снижало интенсивность как спонтанной, так и вызванной боли у здоровых добровольцев с экспериментально индуцированной нейропатической болью [138].

Таким образом, учитывая механизм действия пентоксифиллина, способность данного препарата улучшать кровоснабжение тканей, как при системном, так и местном применении, возникает возможность использовать данный препарат для лечения ран в условиях ишемии.

### **1.6 Бензалкония хлорид. Характеристика и использование в медицинской практике.**

Бензалкония хлорид (БХ), соединение четвертичного аммония, является катионным поверхностно-активным веществом, используемым в качестве

консерванта и дезинфицирующего средства в фармацевтической промышленности. Кроме того, он используется в качестве противомикробного средства уже более десятилетий из-за его противомикробной активности широкого спектра против бактерий (грамположительных и грамотрицательных), грибков и вирусов. Считается, что механизм антимикробного действия (бактерицидная активность) связан с его адсорбцией на цитоплазматической мембране микроорганизмов [108].

БХ широко используется для улучшения заживления кожных ран благодаря его антимикробной активности. БХ показан при лечении трофических язв, используется в качестве профилактического средства вторичного инфицирования ран, а также лечения гнойных ран [6].

Кроме того, БХ оказывает противовоспалительное действие, взаимодействуя с белками, связывающими трифосфат гуаниннуклеотидов (G-белками), что тем самым влияет на передачу сигнала в Т-клетках, что приводит к ингибированию экспрессии фактора некроза опухоли – медиатора воспаления. Также сообщалось, что БХ активирует реэпителизацию, что может способствовать регенерации тканей и ускорению заживления ран [117].

БХ также является одним из самых безопасных синтетических биоцидов и обладает высокой эффективностью. Может применяться как дезинфицирующие составы для мытья рук и лица, жидкости для полоскания рта, различные чистящие средства, так и ингибитор микробной коррозии. Такие растворы считаются быстродействующими с умеренно длительным сроком действия. Отмечается возрастание антимикробной активности БХ при высоких температурах и длительном воздействии. В концентрации 0,0001% БХ останавливает рост клеток и вызывает их гибель [70].

БХ используют в производстве инстилляционных форм лекарственных средств для увеличения стабильности препарата и подавления размножения патогенной флоры. БХ способен проявлять высокую поверхностную активность при низких концентрациях и осуществлять оптимальный контакт

препарата с биологическими объектами [11, 61, 63].

Сообщалось о нескольких подходах к улучшению кожной доставки БХ для ускорения заживления кожных ран. Они были включены в состав гидроколлоидных перевязочных материалов для ран, наночастиц поливинилового спирта и нановолокон [82].

В работе Jin S.G. было установлено, что БХ в составе гидроколлоидной повязки, применяемой для лечения диабетических ран, проявил отличную антимикробную активность в отношении золотистого стафилококка, кишечной и синегнойной палочки [104].

Kim J.H. et al. в своей работе установили, что гидроколлоидная повязка с БХ способствует активному заживлению гнойных ран [149].

Wagdi M.A. et al. в своём исследовании, доказали, что ниосомы, нагруженные БХ, используемые для местного лечения ран, более эффективны, чем обычные ниосомы [82].

В своем клиническом исследовании Бутрин Я.Л. и соавторы установили, что применение у пациентов с глубокими ожогами лица препарата «Аркагол», одним из компонентов которого являлся БХ, способствовало лучшему подавлению патогенной микрофлоры и созданию благоприятных условий во влажной ране, чем крем с сульфадиазином серебра 1%. Активность БХ и других антисептических компонентов «Аркагола» в отношении грамотрицательных бактерий способствовала более быстрому течению раневого процесса, ускорению образования грануляционной ткани и эпителия [8].

Горохова А.С. и соавторы в своей работе отмечали высокую эффективность использования иммобилизованной формы БХ и метронидазола на основе NaKMц для лечения гнойных ран. При применении данной комбинации прослеживалось статистически более значимое сокращение площади ран по сравнению с контрольной группой и группой, где применялась официальная мазь «Левомеколь» [49].

Ковалевский А.А. и соавторы в своем исследовании установили, что применение иммобилизованных препаратов на основе NaKMц с содержанием БХ и Метронидазола в лечении экспериментальных гнойных ран в первую и вторую фазу раневого процесса продемонстрировало значительное сокращение сроков очищения ран, ускорение процесса грануляции и эпителизации, а также значительное уменьшение площади ран вдвое по сравнению с применением официальной мази «Левомеколь» [28].

Белозерова А.В. и соавторы пришли к выводу, что применение иммобилизованных препаратов с БХ и полиэтиленоксидом на основе NaKMц при лечении гнойных ран способствовало быстрому снижению уровня микробной инфекции, уменьшению размеров ран и ускоренному процессу их заживления по сравнению с использованием мази «Левомеколь» [7].

Пирогова С.О. и соавторы изучали особенности регенерации кожного дефекта при применении различных составов мазей на основе БХ для лечения гнойных ран. Наиболее эффективной оказалась комбинация «БХ, полиэтиленоксид, энтеросгель» по сравнению с комбинациями «БХ, метронидазол, NaKMц» и «БХ, метронидазол, полиэтиленоксид» [48].

БХ, являясь антисептическим средством, обладает бактерицидным и бактериостатическим действиями в отношении стафилококка, который встречается практически во всех видах гнойных ран. Азизов Д.Т. в своём исследовании, изучая влияние БХ на течение процесса заживления гнойных ран, отмечал, что наиболее активное действие БХ проявляется в первую фазу раневого процесса. БХ препятствовал образованию биоплёнки на поверхности раны, что ускоряло процесс заживления [33].

БХ находит применение в травматологии и ортопедии. Может применяться для обработки послеоперационных ран и для дезинфекции металлических конструкций, что связано антимикробным действием на кожную флору [6].

Следует отметить, что ежегодно появляются новые штаммы

микроорганизмов, нечувствительных к традиционным антибактериальным ЛС, применяемых для лечения ран с выраженным гнойно-воспалительным процессом. Возникает необходимость поиска и использования новых антибактериальных и антисептических препаратов, обладающих широким спектром противомикробного действия.

Учитывая вышесказанное, одним из перспективных антисептиков, применяемых для лечения ран в условиях ишемии, является БХ.

\*\*\*

Таким образом, анализ литературы показал, что существует большое количество подходов к местному лечению ран в условиях ишемии, которые в основном ограничиваются воздействием непосредственно на процессы, происходящие в раневом ложе, и, как правило, это применение антибактериальных препаратов направлено на уничтожение патогенной микрофлоры и профилактику инфицирования раны.

Однако результаты лечения становятся неудовлетворительными. 50% острых ран, возникших в условиях ишемии, переходят в категорию хронических, что около 25-40% случаев приводит к ампутации нижних конечностей, а в 30-55% – к летальному исходу.

В настоящее время не существует оптимального способа лечения таких ран. Более того недостаточно изучены вопросы местного применения ангиопротекторов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию тканей, для лечения ран в условиях ишемии. Не до конца изучено сочетанное применение местного медикаментозного лечения и магнитотерапии.

В связи с этим возникает необходимость поиска нового способа лечения ран в условиях ишемии. Интересным представляется попытка комбинации нескольких известных медикаментозных препаратов с различными механизмами действия в сочетании с физиотерапией для местного лечения ран в условиях ишемии, в том числе, развившихся на неблагоприятном фоне, например, на фоне артериальной недостаточности.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Материалы исследования

Материалом для изучения были многокомпонентные лекарственные средства, разработанные на базе кафедры фармацевтической технологии (зав. кафедрой – д.ф.н., профессор Т.А. Панкрушева) Курского государственного медицинского университета (табл. 3).

Таблица 3

Составы многокомпонентных лекарственных средств

Комбинация / КОМПОНЕНТ	Бензалкония хлорид	Декспантенол	Раствора пентоксифиллина 2%	Натрий- КМЦ	Вода очищенная (ФС 42-2619-97)
Комбинация 1	0,02	-	-	4,0	До 100
Комбинация 2	0,02	5,0г	-	4,0	До 100
Комбинация 3 (патент РФ на изобретение №2812221).	0,02	5,0г	До 100	4,0	-

Все компоненты, использованные в разработке данных комбинаций, разрешены к медицинскому применению в общей клинической практике и отвечают действующей нормативно-технической документации [15].

*Бензалкония хлорид* – поверхностно-активное вещество, обладает широким спектром противомикробного и противовирусного действия (исключая микобактерии и спорообразующие микроорганизмы). Действует на штаммы бактерий, устойчивые к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам [6].

*Декспантенол* – производное пантотеновой кислоты. Стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Оказывает регенерирующее, слабое противовоспалительное действие [90].

*Пентоксифиллин* – вазодилататор, улучшающий микроциркуляцию и

реологические свойства крови путем ингибирования фосфодиэстеразы и накопления циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови [22, 46].

*Натрий-КМЦ* – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, получаемая при взаимодействии щелочной целлюлозы с монохлорацетатом натрия или монохлоруксусной кислотой [54].

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

## **2.2 Структура эксперимента**

Проведение данного эксперимента одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 7 от 30 ноября 2020 г.). Серии экспериментов, проведенные на животных, соответствовали принципам Страсбургской конвенции по защите прав животных (Франция, 1986) и ГОСТу 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ №1700-ст от 01.08.2015), в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123 [15]. Исследование состояло из следующих этапов, представленных на рисунке 1.

Для объективной оценки течения раневого процесса исследуемые группы животных были разделены на 3 блока.

В первом блоке оценивали эффективность разработанных комбинаций препаратов без магнитотерапии (I блок).

Наиболее результативную группу, выявленную в первом блоке, сравнивали во 2-м блоке с магнитотерапией как изолированно, так и при совместном применении (II блок).

Во 3-м блоке сравнивали комплексное применение разработанной комбинации с магнитотерапией и комплексное применение мази «Левомеколь» и магнитотерапии (III блок).

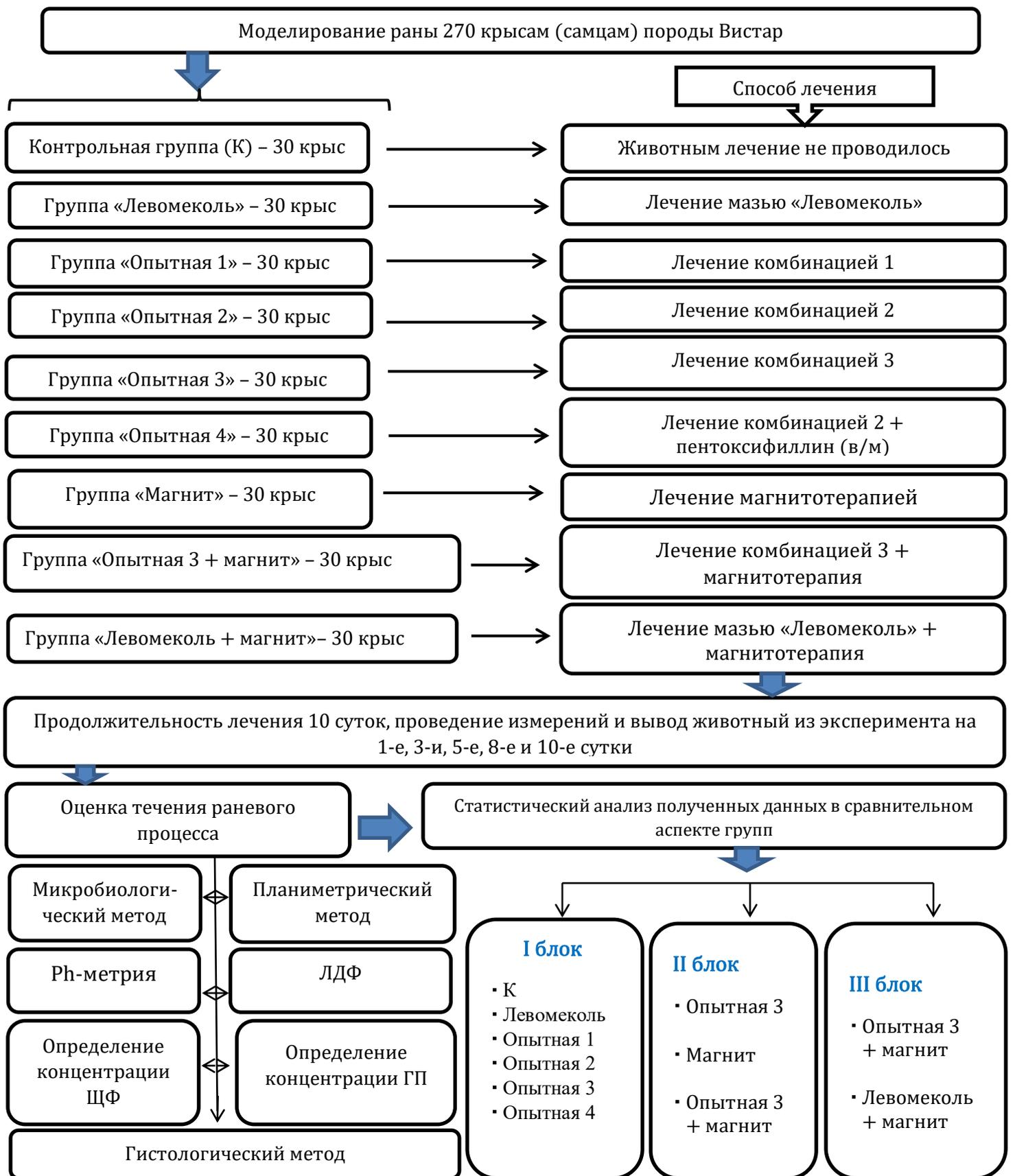


Рис. 1. Дизайн исследования.

В группе сравнения использовали официальный препарат «Левомеколь». Данное лекарственное средство, согласно анонимному анкетированию при поддержке Российского общества хирургов в работе В.В. Привольнева, занимает лидирующую позицию в практическом здравоохранении для лечения контаминированных и гнойных ран [35].

Также данный препарат рекомендуют использовать для лечения трофических язв [23].

Препарат «Левомеколь» относится к фармакологической группе противомикробных комбинированных средств. В его состав входят иммуностимулирующее средство диоксометилтетрагидропиримидин, а также антибактериальный препарат хлорамфеникол, иммобилизированные на гидрофильной основе (полиэтиленоксид) [37].

Эксперименты *in vivo* выполнены на 270 белых крысах-самцах породы «Вистар» (9 экспериментальных групп по 30 животных). Животные массой  $180,0 \pm 20,0$  г, отобранные для исследования, не имели внешних признаков заболевания, прошли карантин в экспериментально-биологической клинике ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Всем животным с помощью аппарата «R340, RWD Life Science (КНР)» применяли ингаляционный наркоз – Изофлюран (Бакстер, США) [15]. На базе «лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии» НИИ ЭМ в операционной с соблюдением правил асептики и антисептики производилось моделирование кожной раны в условиях ишемии по разработанной нами методике (патент РФ на изобретение № 2807383).

При моделировании раны выполнялся доступ к бедренному сосудисто-нервному пучку на медиальной поверхности бедра под паховой связкой. Кетгутом 4/0 была выполнена перевязка *a. femoralis* с резекцией её ствола на протяжении 1/3 в дистальном направлении от паховой связки. Контроль качества гемостаза. Послойное ушивание операционной раны (рис. 2 А, Б, В, Г, Д, Е).

Затем на той же конечности через 7 суток после выполненной резекции ствола а. femoralis, на выбритом от шерсти участке кожи, обработав операционное поле антисептическим раствором и выполнив гидропрепаровку 0,9% раствором NaCl (5 мл), в средней трети переднелатеральной поверхности бедра иссекали кожный лоскут до поверхностной фасции в виде круга диаметром 14 мм по трафарету (рис. 2 Ж, 3). Выполняли контроль гемостаза, накладывали асептическую повязку.

В течение 4 дней рану не обрабатывали и укрывали повязкой «Cosmopor» (впитывающую подушечку перед применением удаляли) [34]. Для стандартизации процесса лечения животным надевался специальный защитный воротник для крыс. Животные содержались в индивидуальных боксах (клетках) для исключения контакта друг с другом, на стандартном пищевом рационе, замена подстилки всем животным производилась один раз в сутки.

На 5-й день после иссечения кожного лоскута начинали лечение, с этого момента шёл отчет эксперимента. Факт формирования контаминированной раны подтверждался микробиологическим исследованием, наличие ишемии подтверждалось данными лазерной доплеровской флуометрии пораженной конечности.

На первые сутки после формирования раны в условиях ишемии показатель ЛДФ составлял 227,1 (212,72; 241,63) перфузионных единиц, при этом данный показатель до иссечения бедренной артерии составлял 586,36 (572,31; 598,56), что подтверждает нарушение микрогемодинамики в области раны.

В каждой серии животных последовательно выводили из эксперимента на первые, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки лечения посредством передозировки наркоза (по 6 животных).

Во всех группах эксперимента проводили ежедневные перевязки раны 1 раз в сутки в течение 10 дней.

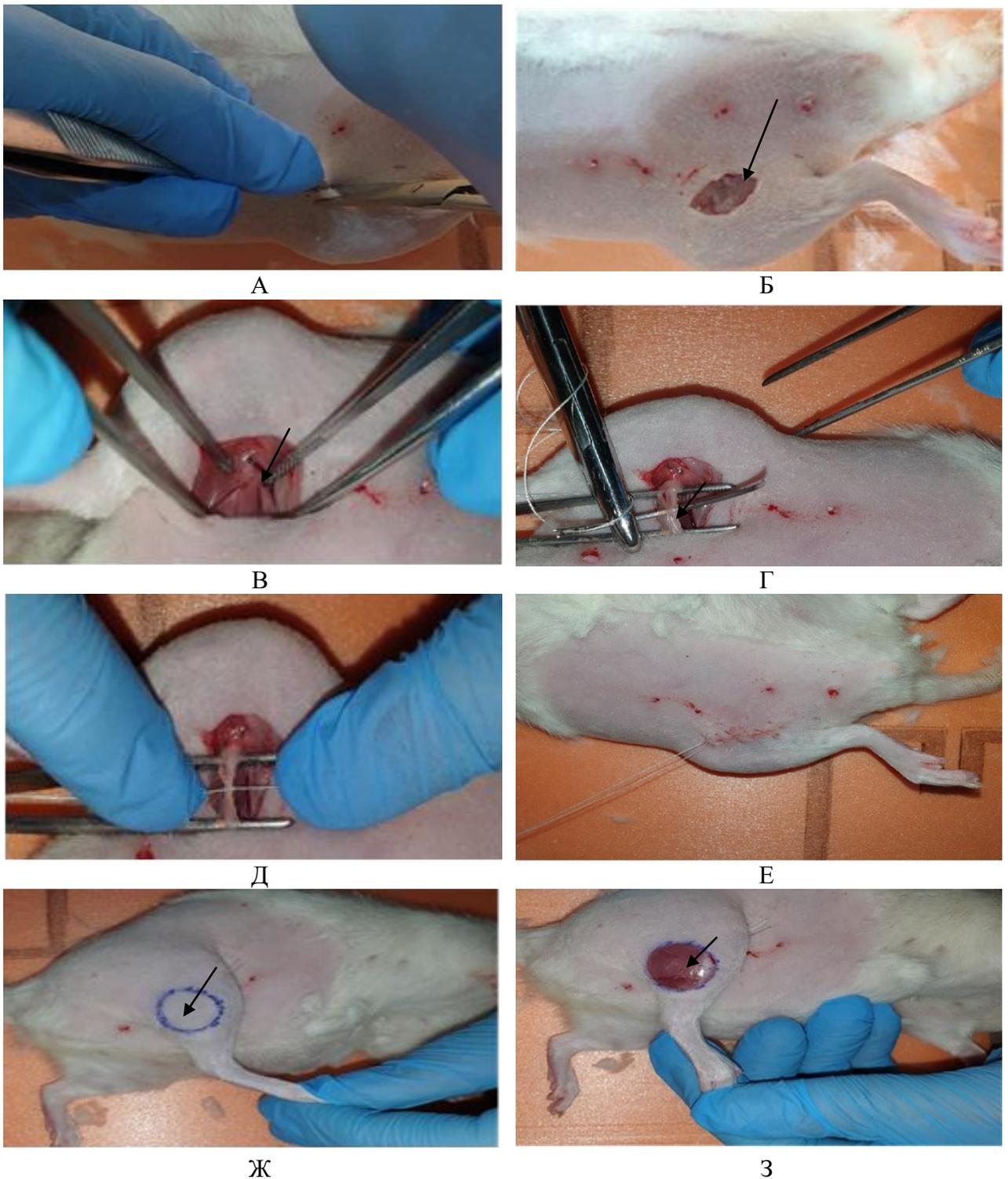


Рис. 2. Моделирование кожной раны в условиях ишемии. А, Б – формирование доступа к сосудисто-нервному пучку (стрелкой указан линейный разрез в верхней трети медиальной поверхности бедра длиной 15 мм); В, Г, Д – перевязка и резекция ствола а. femoralis (стрелки указывают на проксимальный отдел бедренной артерии); Е – вид ушитой послеоперационной раны; Ж, З – разметка и иссечение кожного лоскута (указаны стрелками).

В контрольной группе перевязку раны осуществляли с помощью стерильной марлевой салфетки без нанесения лекарственного средства (для предотвращения дополнительного загрязнения раны продуктами жизнедеятельности животного).

В группе сравнения на раневую поверхность с помощью шприца наносили 0,5 мл мази «Левомеколь».

В группах «Бензалкония хлорид + NaKMц», «Бензалкония хлорид + декспантенол + NaKMц», «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + NaKMц» на рану наносили 0,5 мл геля соответствующей комбинации.

В группе «Бензалкония хлорид + пентоксифиллин (в/м) + декспантенол + NaKMц» на раневой дефект наносили 0,5 мл геля соответствующей комбинации, а также вводили внутримышечно 0,03 мл пентоксифиллина (учитывая суточную дозу данного препарата, указанную в официальной инструкции).

В группе «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + NaKMц+ магнит», на раневой дефект наносили 0,5 мл геля соответствующей комбинации, а также проводили магнитотерапию в заданном режиме.

В группе «Магнит» осуществляли перевязку раны с помощью марлевой повязки без нанесения лекарственного средства и проводили магнитотерапию.

В группе «Левомеколь+магнит» на раневой дефект наносили 0,5 мл мази «Левомеколь», а также проводили магнитотерапию в заданном режиме.

Магнитотерапию области раны (в указанных выше группах) проводили ежедневно. Остатки геля от предыдущей перевязки удаляли, наносили исследуемую комбинацию, а затем проводили сеанс магнитотерапии.

Для проведения данной процедуры использовали магнито-ИК-светолазерный терапевтический аппарат «Милта-Ф-8-01» (ГОСТу 25052-87) в режиме магнитотерапии. При лечении использовались частоты 80, 150, 300,

600,1500, 5000Гц; мощность 50 мВт; длительность сеанса 6 минут (1 мин. на каждой частоте) [33].

### 2.3 Методы исследования

*Течение раневого процесса* у экспериментальных животных оценивали микробиологическим, планиметрическим методом, выполняли рН-метрию поверхности ран, проводили термометрию раневого ложа, выполняли ЛДФ, проводили гистологическое исследование с использованием морфометрии, применяли биохимический метод (уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови), определяли концентрацию гидроксипролина в участке рубцовой ткани. Протоколирование показателей и выведение животных из эксперимента (путем передозировки наркоза) осуществляли на первые, 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки от начала лечения [15].

*Микробиологическое исследование* включало количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата по следующей методике. После выведения животного из эксперимента в стерильных условиях осуществляли забор участка инфильтрата раны массой 0,1-0,5 г, взвешивали и вычисляли коэффициент пересчета на 1 г ткани (К). Затем участок инфильтрата раны растирали в стерильной ступке и суспензировали в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 1:10. Далее делали десятикратные разведения суспензии в изотоническом растворе натрия хлорида до  $10^{-3}$ , а при необходимости и более. Из каждого разведения производили посев 0,1 мл суспензии в чашки Петри с плотной питательной средой (агар). Посевы инкубировали в термостате при температуре  $(37\pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 20 ч, затем 1 сут. выдерживали при комнатной температуре. После этого производили подсчет колоний, выросших на чашке, и делали соответствующий пересчет на 1 г ткани [50]. Подсчет колоний производили на тех чашках, где колонии росли изолированно и количество их не превышало 300.

Количество микроорганизмов на 1 г ткани вычисляли по формуле (1):

$$N = n \times 10 \times 10 \text{ (или 100, или 1000)} \times K, \quad (1)$$

где  $N$  – количество микроорганизмов в 1 г биоптата,  
 $n$  – количество микроорганизмов, выросших на чашке,  
10 – пересчет на 1 г суспензии,  
10, 100 или 1000 – разведение материала, засеянного на чашку, с которой ведут подсчет колоний,  
 $K$  – коэффициент пересчета навески на 1 г биоптата.

Результаты микробиологического исследования консультированы доцентом кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, к.м.н. Л.В. Жиляевой, за что мы выражаем ей искреннюю благодарность [15].

*Планиметрический метод исследования.*

*Площадь ран* рассчитывали с помощью программы «Lesion Meter» (правообладателем является Ассоциация флебологов России, Российская Федерация), установленной на смартфон на базе операционной системы Android 10. Для этого делали фотографию конечности с раневым дефектом, возле которого располагали пластиковую карточку, используемую в качестве масштабирующего эталона. В полученном изображении с помощью стилуса обводили контур раны по периметру, после чего программа автоматически рассчитывала площадь в см<sup>2</sup> [134].

*Уменьшение площади ран, выраженное в процентах* (т.е. процент заживления раны) вычисляли по формуле (2) [19].

$$\text{УПП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%, \quad (2)$$

где УПП – уменьшение площади ран, выраженное в процентах,

$S_0$  – исходная средняя площадь ран на начало лечения, мм<sup>2</sup>

$S$  – средняя площадь ран на момент измерения, мм<sup>2</sup>.

*Скорость заживления ран* (т.е. процент уменьшения площади за сутки) вычисляли по формуле (3):

$$CЗ = \frac{УПП_1 - УПП_0}{Т} , \quad (3)$$

где СЗ – скорость заживления,

УПП<sub>1</sub> – уменьшение площади ран, выраженное в процентах, на момент измерения,

УПП<sub>0</sub> – уменьшение площади ран, выраженное в процентах, при предыдущем измерении,

Т – количество дней между измерениями.

Также проводилась фиксация значений *показателя рН* на поверхности ран с помощью рН-метра РН98110 «Kelilong», Китай (рис. 3А) [9, 148].

В рамках биохимического метода определяли активность в сыворотке крови *щелочной фосфатазы (ЩФ)* как показателя, позволяющего судить об интенсивности созревания грануляционной ткани. Кровь для анализа забирали у животных посредством кардиальной пункции, используя шприцы объёмом 5 мл и вакуумные пробирки с натрий-гепарином, что в свою очередь приводило к эвтаназии животного. Концентрацию ЩФ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ACCENT-200 (компания PZ CORMAY S.A., Польша) (рис.3Б).



А



Б

Рис. 3. Измерительные приборы. А – рН-метр РН98110 «Kelilong»; Б – автоматический биохимический анализатор ACCENT-200.

Состояние микрогемоциркуляции раны и окружающей ткани оценивали с помощью *лазерной доплеровской флоуметрии* [64].

Измерения выполнялись на лазерном анализаторе капиллярного кровотока (модуль LDF100С, Biopac system Inc., США) со специальным программным обеспечением для стационарного компьютера (Acq Knowledge 4.2 for MP150), используя датчик “TSD-144” (рисунок 4а).

Датчик прибора (световой зонд) под прямым углом по отношению к поверхности раны устанавливали в 5 точках (табл. 4, рис. 4Б). Регистрацию показаний проводили последовательно в 1-5 точках и рассчитывали средневзвешенный показатель (общую сумму значений, полученных во всех точках, делили на пять). По завершении цикла измерений на одной ране датчик дезинфицировали.

На ЛДФ-кривой, выводимой аппаратом на экране монитора, фиксировали значение показателя микроциркуляции (ПМ) в диапазоне 1 секунды.

Таблица 4

Точки установки датчика лазерного анализатора капиллярного кровотока

№ точки	Описание
1	проксимальный участок раны
2	дистальный участок раны
3	медиальный участок раны
4	латеральный участок раны
5	центр раны

Данная относительная величина (измеряемая в перфузионных единицах, пф.ед.) находится в прямой зависимости со средней скоростью движения эритроцитов согласно формуле (4):

$$ПМ = K \times N_{эр} \times V_{ср}, \quad (4)$$

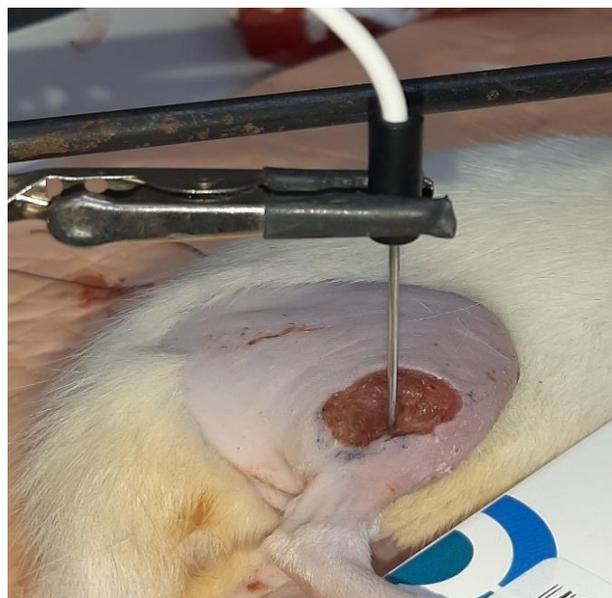
где K – коэффициент пропорциональности, имеющий размерность: с/мм•вольт;

$N_{эр}$  – концентрация эритроцитов в зондируемом объеме ткани;

$V_{ср}$  – средняя скорость эритроцитов в микроциркуляторном русле.



А



Б

Рис. 4. Измерение капиллярного кровотока в тканях. А – модуль LDF100C, Biopac system Inc.; Б – установка датчика на поверхность раны.

*Гистологическое изучение* раневых биоптатов проводили на первые, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки от начала лечения после выведения подопытного животного из эксперимента путем передозировки наркоза. Забор материала осуществляли путем иссечения участка фрагмента кожи, включающий место нанесенного дефекта и прилежащие интактные ткани, общим размером 1x1 см. Взятый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой и заливкой в парафин по стандартной методике. Приготовленные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При оценке гистологических срезов учитывали выраженность воспалительной реакции, сроки появления грануляционной ткани, возникновение краевой эпителизации, а также морфологическую структуру рубцовой ткани [15].

При морфометрическом исследовании на гистологических срезах при увеличении x400, в 10 непересекающихся полях зрения был проведен подсчет клеточного компонента: Площадь поля, в котором вели подсчет клеток, составляла 0,04 мм<sup>2</sup>, выбранные участки находились в пределах раневого дефекта. Учитывали количество фибробластов, фиброцитов, гранулоцитов,

лимфоцитов, и гистиоцитов. Полученные результаты выражали в условных единицах [15].

Для объективизации оценки течения раневого процесса рассчитывали клеточный индекс (КИ) по формуле (5):

$$\text{КИ} = \frac{\text{макрофаги+фибробласты+фиброциты}}{\text{гранулоциты+лимфоциты+гистиоциты}} \quad (5)$$

Клетки, расположенные в числителе, характеризуют репаративные процессы, а в знаменателе – выраженность воспалительных процессов. Чем меньше индекс, тем более выражены воспалительные процессы в ране [50].

В качестве показателя, позволяющего оценить интенсивность фиброза на тканевом уровне, использовали *концентрацию в ранах гидроксипролина (ГП)*, характеризующего в качестве высокоспецифичного маркера коллагена, независимо от типа и происхождения последнего. Количественный анализ исследуемого метаболита проводили в соответствии с оригинальной методикой Неймана и Логана (Newman&Logan) в модификации Цисселя и соавторов (Cissel at al.) с изменениями М.Д.З. Наимзада и соавторов [87].

Суть данного исследования заключается в калориметрической оценке содержания соединения, образуемого в ходе взаимодействия свободного ГП, предварительно выделенного из фрагментов мягких тканей в пределах хронической раны, с реагентом Эрлиха и Хлорамином Т. Аналитическая реакция проводилась на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии [65].

**Статистическую обработку** результатов исследования осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и «Statistica 13.0».

Применяя критерий Колмогорова-Смирнова, выполняли контроль на соответствие полученных данных нормальному распределению. На каждом этапе исследования из эксперимента выводили по 6 животных для изучения гистологических и микробиологических показателей, позволяющих оценивать

интенсивность процесса заживления ран. Данная выборка трактовалась как «малая» и не подвергалась анализу на нормальность распределения. Учитывая небольшое количество животных в выборке, было принято решение о применении непараметрических методов статистического анализа [15].

Количественные признаки представлялись как медиана, 25 и 75 перцентили (Me (25;75)). При сравнении двух групп использовался U-критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$  [15].

### **Глава 3. Результаты исследований**

Для обоснования применения комбинации бензалкония хлорида, декспантенола, пентоксифиллина при одновременном воздействии магнитотерапии в нашей работе были оценены следующие показатели: определение микробной обсемененности раны, площадь ран, процент уменьшения площади, скорость заживления, показатель рН, состояние микрогемоциркуляции раневого ложа, гистологическая характеристика раннего процесса, уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и концентрация гидроксипролина в тканях раневого дефекта [15].

Регистрация всех показателей происходила на первые, 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки от момента формирования раны в условиях ишемии.

#### **3.1 Первый блок исследования**

Первый блок исследования включал в себя изучение особенностей течения раневого процесса в следующих экспериментальных группах:

1. Контрольная группа – лечение не проводилось;
2. Группа «Левомеколь» – лечение официальной мазью «Левомеколь»;
3. Группа «Опытная 1» – лечение комбинацией 1;
4. Группа «Опытная 2» – лечение комбинацией 2;
5. Группа «Опытная 3» – лечение комбинацией 3;
6. Группа «Опытная 4» – лечение комбинацией 2 + пентоксифиллин (в/м).

Анализ полученных данных микробиологического исследования ран представлен в таблице 5.

Во всех группах исходная микробная обсемененность ран на первые сутки исследования достоверно не отличалась и составляла в среднем  $6,2 (6,0; 6,4) \times 10^4$  КОЕ/г.

## Динамика определения микробной обсемененности ран, Ме (25; 75)

Группа	(КОЕ в 1 г ткани)			
	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут
	n=6 (в каждом исследовании)			
Контрольная	6,2 (6,0; 6,5) x10 <sup>4</sup>	2,8 (2,5; 3,0) x10 <sup>5</sup>	7,4 (7,2; 7,6) x10 <sup>4</sup>	4,1 (3,8; 4,4) x10 <sup>4</sup>
Левомеколь	6,3 (6,1; 6,6) x10 <sup>4</sup>	1,0 (0,8; 1,1) x10 <sup>4*</sup>	-	-
Опытная 1	6,4 (6,1; 6,7) x10 <sup>4</sup>	1,2 (1,0; 1,3) x10 <sup>4*</sup>	2,3 (2,1; 2,7) x10 <sup>2*</sup>	-
Опытная 2	6,3 (5,9; 6,4) x10 <sup>4</sup>	1,2 (0,9; 1,4) x10 <sup>4*</sup>	2,0 (2,0; 2,5) x10 <sup>2*</sup>	-
Опытная 3	6,1 (6,0; 6,5) x10 <sup>4</sup>	1,1 (1,0; 1,4) x10 <sup>4*</sup>	-	-
Опытная 4	6,2 (5,9; 6,3) x10 <sup>4</sup>	1,1 (0,7; 1,2) x10 <sup>4*</sup>	-	-

Примечание: \* – p<0,05 при сопоставлении контрольной группы с остальными группами.

На 3-и сутки исследования прослеживалась тенденция к снижению микробной обсемененности ран во всех группах, за исключением контрольной группы, в которой на 3-и сутки наблюдалось увеличение микробной обсемененности по сравнению первыми сутками в 4,5 раза. Так на 3-и сутки исследования микробная обсемененность ран была в 28 раз меньше в группах «Левомеколь», чем в контрольной группе (различия статистически значимы); в свою очередь в группах «Опытная 1», «Опытная 2», микробная обсемененность

ран была в 23 раза меньше по сравнению с контрольной группой; а в группах «Опытная 3», «Опытная 4» в 25 раз меньше, чем в контрольной группе.

На 5-е сутки в контрольной группе микробная обсемененность ран была ниже, чем на 3-и сутки в 3,78 раз, а группах «Левомеколь», «Опытная 3», «Опытная 4» рост микроорганизмов на питательной среде не наблюдался.

В группах «Опытная 1», «Опытная 2» на 5-е сутки наблюдалось снижение микробной обсемененности ран по отношению к 3-м суткам. Так обсемененность ран в группе «Опытная 1» была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой в 320 раз, в группе «Опытная 2» – 370 раз.

Таким образом, в группах «Левомеколь», «Опытная 3», «Опытная 4» отмечалось скорейшее уменьшение микробной обсемененности ран по сравнению с группами «Опытная 1», «Опытная 2», что ускоряло заживление раневого дефекта.

При определении планиметрических показателей исходная площадь экспериментальных ран у всех животных достоверно не отличалась (табл. 6).

Таблица 6

Динамика площади ран (мм<sup>2</sup>) и УПП ран (%), Ме (25; 75)

Группа	Показатель	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Контрольная группа	S ран	149,9 (144,9; 157,7)	119,6 (109; 127,7)	99,2 (94,6; 101,9)	87,2 (79,4; 93,75)	66,5 (64,3; 84,4)
	УПП ран	-	21,26 (20,6; 25,19)	34,69 (28,13; 39,87)	42,59 (40,64; 47,03)	56,22 (54,53; 61,91)
Левомеколь	S ран	149,80 (144,5; 149,3)	98,9 (90,65; 105,6) *	86,90 (75,4; 93,2) *	79,60 (71,05; 87,15) *	55,65 (47,00; 62,3) *
	УПП ран	-	33,84 (30,46; 43,86) *	40,76 (47,45; 54,54) *	45,77 (53,03; 60,04) *	62,99 (62,16; 75,91) *
Опытная 1	S ран	148,30 (143,9; 150,5)	99,8 (95,45; 110,15)*	87,30 (80,3; 94,8)*	85,00 (79,45; 91,7)*,**	61,55 (55,3; 69,6)*,**
	УПП ран	-	33,15 (27,6; 40,36)*	41,13 (37,85; 46,77)*	43,68 (37,89; 47,14)*,**	58,57 (55,35; 61,78)*,**

Опытная 2	S ран	148,75 (145,3; 149,4)	96,75 (94,85; 103,18) *,**,#	80,80 (60,4; 88,7) *,**,#	44,65 (38,05; 72,00) *,**,#	28,75 (18,8; 43,5) *,**,#
	УПП ран	-	34,18 (30,6; 40,36) *	45,31 (37,85; 47,77) *,**,#	69,21 (65,89; 73,14) *,**,#	80,54 (75,35; 81,78) *,**,#
Опытная 3	S ран	148,30 (144,9; 150,5)	94,20 (91,4; 97,5) *,**, #,&	61,89 (49,7; 66,7) *,**,#,&	30,99 (28,50; 47,95) *,**,#,&	11,85 (9,9; 15,3) *,**, #,&
	УПП ран	-	36,48 (30,6; 40,36) *,**,#,&	58,26 (52,85; 59,77)*,**, #,&	79,10 (74,89; 82,14) *,**,#,&	92,03 (84,35; 96,78) *,**,#,&
Опытная 4	S ран	149,80 (143,9; 149,3)	92,20 (91,4; 97,5)* *,**,#,& ,@	55,60 (49,7; 66,7) *,**,#, ,&,@	28,40 (28,50; 47,95) * *,**,#,& ,@	10,25 (9,9; 15,3) *,**, #,& ,
	УПП ран	-	37,82 (30,6; 40,36) *,**,#,& ,@	62,5 (57,85; 65,77)*,**,#,& ,@	80,84 (74,89; 82,14)* *,**,#,&,@	93,06 (84,35; 96,78)*,**, #,& ,

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

& –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;

@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

С течением времени во всех группах происходило постепенное уменьшение площади ран в сравнении с предыдущим сроком наблюдения.

Наиболее активно процесс заживления ран у животных наблюдался в группах «Опытная 4», «Опытная 3»: меньшие показатели площади ран в течение всего периода исследования отмечались в данных группах. Так в группе «Опытная 4» к концу наблюдения площадь ран на 10-е сутки была достоверно

меньше, чем в контрольной группе в 6,5 раз, в группе «Опытная 3» – на 10-е сутки она была достоверно меньше, чем в контрольной группе в 5,6 раз.

Менее активно сокращение площади ран происходило в группах «Опытная 2» и «Левомеколь», где к концу наблюдения площадь ран на 10-е сутки была достоверно меньше, чем в контрольной группе в 2,3 и в 1,2 раза соответственно.

Медленнее всего процесс заживления ран происходил в контрольной группе и группе «Опытная 1»: бóльшие показатели площади ран и меньшие показатели УПП в течение всего периода исследования отмечались в данных группах.

Изменение скорости заживления ран представлено в таблице 7.

Таблица 7

Динамика скорости заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме (25;75)

Группа	Скорость заживления, %/сут			
	1-3 сут	3-5 сут	5-8 сут	8-10 сут
	n=24	n=18	n=12	n=6
Контрольная	9,05 (7,75;12,66)	5,17 (3,66; 7,93)	2,61 (1,90; 3,19)	3,52 (2,74; 3,88)
Левомеколь	12,55 (11,2; 14,25)*	8,94 (6,65; 11,34)*	5,26 (3,59; 8,52)*	5,4 (3,84; 9,12)*
Опытная 1	10,93 (8,99; 11,76)*, **	6,12 (4,22; 9,35)*, **	4,70 (2,02; 5,15)*, **	5,11 (3,75; 8,98)* , **,
Опытная 2	13,55 (8,56; 14,67)*, **, #	10,85 (6,32; 13,11)*, **, #	6,20 (3,4; 8,17) *, **, #	5,74 (3,82; 9,02) *, **, #,
Опытная 3	15,42 (14,6; 16,20)*, **, #, &	13,61 (8,59; 15,25)*, **, #, &	7,69 (3,85; 8,68)*, **, #, &	6,91 (3,89; 9,18)*, **, #, &
Опытная 4	16,92 (12,39; 18,35)*, **, #, &, @	15,60 (9,85; 16,40)*, **, #, &, @	8,86 (3,79; 8,62)*, **, #, &, @	7,01 (3,87; 9,16)*, **, #, &, @

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

& –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;

@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

Из анализа данных следует, что достоверно бóльшая скорость заживления ран отмечалась в группах «Опытная 4», «Опытная 3» в первые пять суток наблюдения. Так показатели СЗ в группе «Опытная 4», на 1-3 сутки были больше, чем в контрольной группе в 1,9 раза, на 3-5-е сутки – в 3 раза. Показатели СЗ в группе «Опытная 3» на 1-3-и сутки были больше, чем в контрольной группе в 1,7 раза, а на 3-5-е сутки – в 2,6 раза (табл. 7).

Результаты определения кислотно-щелочного баланса ран представлены в таблице 8.

Таблица 8

Изменение показателя pH ран, Me (25; 75)

Группа	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Контрольная	7,71 (7,54; 7,91)	7,54 (7,38; 7,71)	7,22 (7,18; 7,36)	7,27 (7,18; 7,36)	7,22 (7,11; 7,32)
Левомеколь	7,67 (7,35; 7,78)	7,34 (6,97; 7,515)	7,25 (7,14; 7,53)	7,02 (6,8; 7,17)	6,84 (6,73; 6,9)
Опытная 1	7,69 (7,51; 7,91)	7,44 (7,21; 7,56)	7,36 (7,31; 7,48)	7,16 (7,125; 7,465)	7,00 (6,98; 7,84)
Опытная 2	7,63 (7,2; 7,5)	7,32 (7,11; 7,49)	7,15 (6,92; 7,32)	6,94 (6,7; 7,09)*,#	6,7 (6,46; 6,98) *
Опытная 3	7,6 (7,54; 7,91)	6,88 (6,74; 6,99)*, #,@,~	6,58 (6,34; 6,74) *,#,@,~	5,92 (5,53; 6,32)*, #,@,~	5,15 (5,0; 5,39) *,#,@,~
Опытная 4	7,59 (7,32; 7,81)	6,98 (6,88; 6,99) *, #,@	6,6 (6,37; 6,79) *,#,@	5,97 (5,6; 6,45) *,#,@,~	5,17 (5,03; 5,4) *,#,@,~

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

~ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;

“ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

Из анализа данных, представленных в таблице 27, следует, что на первые сутки эксперимента достоверных отличий уровня рН ран между исследуемыми группами не наблюдалось. В норме рН неповрежденной кожи у крыс составляет 5,2-5,9.

Показатели групп «Опытная 3» и «Опытная 4» достоверно отличалась высокой степенью динамики изменения рН ран в кислую сторону у экспериментальных животных на 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки по сравнению с группами «Контрольная», «Левомеколь», «Опытная 1», «Опытная 2».

Уже на 3-и сутки наблюдения в группах «Опытная 3» и «Опытная 4» среда в ране становилась слабо-кислой, а к 10-м суткам показатель рН раневой поверхности достигал значений неповрежденной кожи.

В контрольной группе вплоть до 10-х суток показатель рН раневой поверхности находился в пределах слабо-щелочной реакции среды, аналогичная картина наблюдалась и в группе «Опытная 1».

В группах «Левомеколь» и «Опытная 2» переход водородного показателя из слабо-щелочной в слабо-кислую сторону происходил на 8-10-е сутки эксперимента.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что самое быстрое смещение рН ран в кислую сторону происходило в группах «Опытная 3», «Опытная 4», что указывало на более выраженный процесс заживления раны в пределах данных групп, так как кислая среда способствовала снижению контаминации раневой поверхности и, тем самым, ускорению процесса заживления кожного дефекта.

Результаты исследования микрогемоциркуляции ран представлены в таблице 9.

Из анализа данных следует, что по показателю ЛДФ статистически значимых различий между группами в первые сутки эксперимента выявлено не было.

Таблица 9

## Динамика лазерной доплеровской флоуметрии, Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Контрольная	227,1 (212,72; 241,6)	253,18 (245,39; 260,27)	269,26 (263,15; 275,7)	289,18 (284,97; 292,76)	301,45 (296,23; 307,0)
Левомеколь	225,26 (217,22; 238,8)	277,02 (265,27; 289,44)	314,77 (310,89; 318,76) *	346,7 (342,71; 350,95) *	369,38 (363,56; 375,5) *
Опытная 1	225,85 (212,67; 241,8)	271,99 (261,99; 283,36)*	295,97 (292,61; 298,84) *,**	324,39 (321,11; 328,09) *,**	342,19 (336,29; 349,6) *,**
Опытная 2	226,47 (217,4; 242,87)	289,55 (274,78; 302,31) *,***	329,47 (325,18; 333,35) *,***	384,41 (380,27; 389,07) *,**,***	416,49 (410,37; 422,9) *,**,***
Опытная 3	227,58 (213,24; 243,1)	297,2 (283,62; 317,6) *,**,***	354,57 (343,94; 356,43) *,**,***,#	435,73 (420,66; 428,05) *,**,***,#	474,64 (457,18; 462,5) *,**,***,#
Опытная 4	227,2 (219,58; 245,9)	302,98 (290,75; 315,22) *,**,***	362,1 (357,4; 367,44) *,**,***,#	441,4 (437,86; 444,31) *,**,***,#	480,31 (475,5; 485,16) *,**,***,#

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

\*\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;

@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

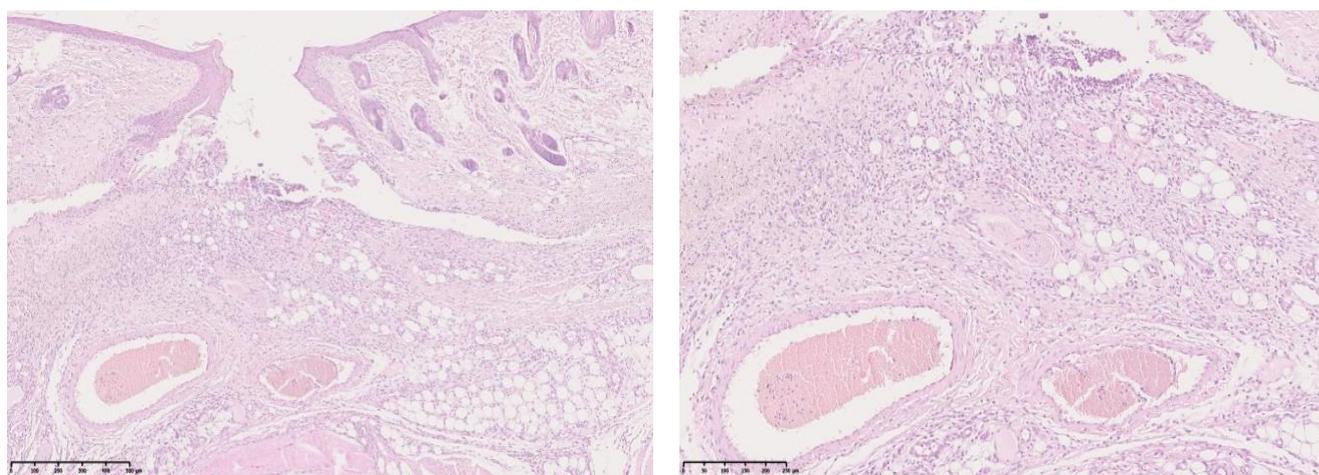
В группах «Левомеколь», «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4» показатель лазерной доплеровской флоуметрии на всем протяжении эксперимента был достоверно больше, чем в группе «Контрольная», и к 10-м суткам превосходили показатель контрольной группы в 1,2 ( $p=0,00246$ ); 1,1 ( $p=0,00173$ ); 1,4 ( $p=0,00741$ ); 1,5 ( $p=0,0127$ ); и 1,6 ( $p=0,0396$ ) раза соответственно (табл. 9).

На протяжении всего срока наблюдения максимальные показатели лазерной доплеровской флоуметрии наблюдались в группах «Опытная 4» и «Опытная 3», при этом статистически значимые различия между данными группами обнаружены не были.

Анализируя полученные данные об изменении показателя лазерной доплеровской флоуметрии, можно сделать заключение о том, что способы лечения в группах «Опытная 3» и «Опытная 4», где показатель увеличился с 297,2 (283,62; 317,6) и 302,98 (290,75; 315,22) на 3-и сутки до 474,64 (457,18; 462,55) и 480,31 (475,5; 485,16) на 10-е сутки наблюдения, соответственно, оказали более эффективное влияние (имели бóльшие значения ЛДФ) на микроциркуляцию по сравнению с остальными группами, различия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ), что, возможно, связано с применением ПЕН.

Гистологическая характеристика течения раневого процесса. С целью изучения особенностей регенеративного процесса было проведено морфологическое исследование биоптатов кожных ран.

При микроскопическом изучении фрагментов кожи во всех группах на первые сутки эксперимента определялся тканевой дефект, заполненный некротическими массами и клеточными детритом (рис. 5А). В дне раны определялось большое количество расширенных кровеносных сосудов среднего калибра и множественные микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 5Б). В краях раны наблюдалось диапедезное пропитывание, умеренно выраженная диффузная инфильтрация, признаки интерстициального отека. В подлежащей гиподерме – дисциркуляторные изменения.



А

Б

Рис. 5. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на первые сутки эксперимента во всех группах. Окраска гематоксилином и эозином. А – ув.  $\times 40$ , Б – ув.  $\times 100$ .

На 3-и сутки эксперимента в контрольной группе в дне раны определялась выраженная полиморфноклеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофилов и лимфоцитов. Дефект был заполнен некротическими массами с наложением фибрина (рис. 6А).

В группе с применением препарата «Левомеколь» рана была полностью заполнена новообразованной тканью, причем бóльшая часть была представлена клеточными компонентом, среди которого преобладали клетки фибробластического дифферона (рис. 6Б).

В группе с применением комбинации 1 раневой дефект был заполнен аморфным веществом, детритом и клеточной инфильтрацией, представленной преимущественно лимфоцитами, нейтрофилами и гистиоцитами с большим количеством аморфного вещества между ними. В подлежащих тканях обратили на себя внимание расширенные кровенаполненные сосуды (рис. 6В).

В группе «Опытная 2» рана была очищена от некротических масс. В дне раны появились тонкие коллагеновые волокна, но при этом клеточный компонент превалирует. В поле зрения преобладали сегментоядерные лейкоциты и лимфоциты (рис. 6Г).

В группе «Опытная 3» в поле зрения определялась хорошо выраженная зональность в области раневого дефекта. Вначале определялась широкая зона струпа, составным компонентом которого являлись компоненты плазмы (хорошо визуализировались нити фибрина), эозинофилы, моноциты, макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы в преобладающем большинстве. Далее определялась зона так называемого лейкоцитарного вала, образованная преимущественно лимфо-, плазмо-, гистиоцитами. Чуть глубже определялась широкая полоса геморрагического пропитывания ткани, где в поле зрения преобладали эритроциты (рис. 6Д).

В группе «Опытная 4» кожная рана была заполнена клеточными элементами. В поле зрения преобладали нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и гистоиоциты, пропитанные большим количеством фибрина (рис. 6Е).

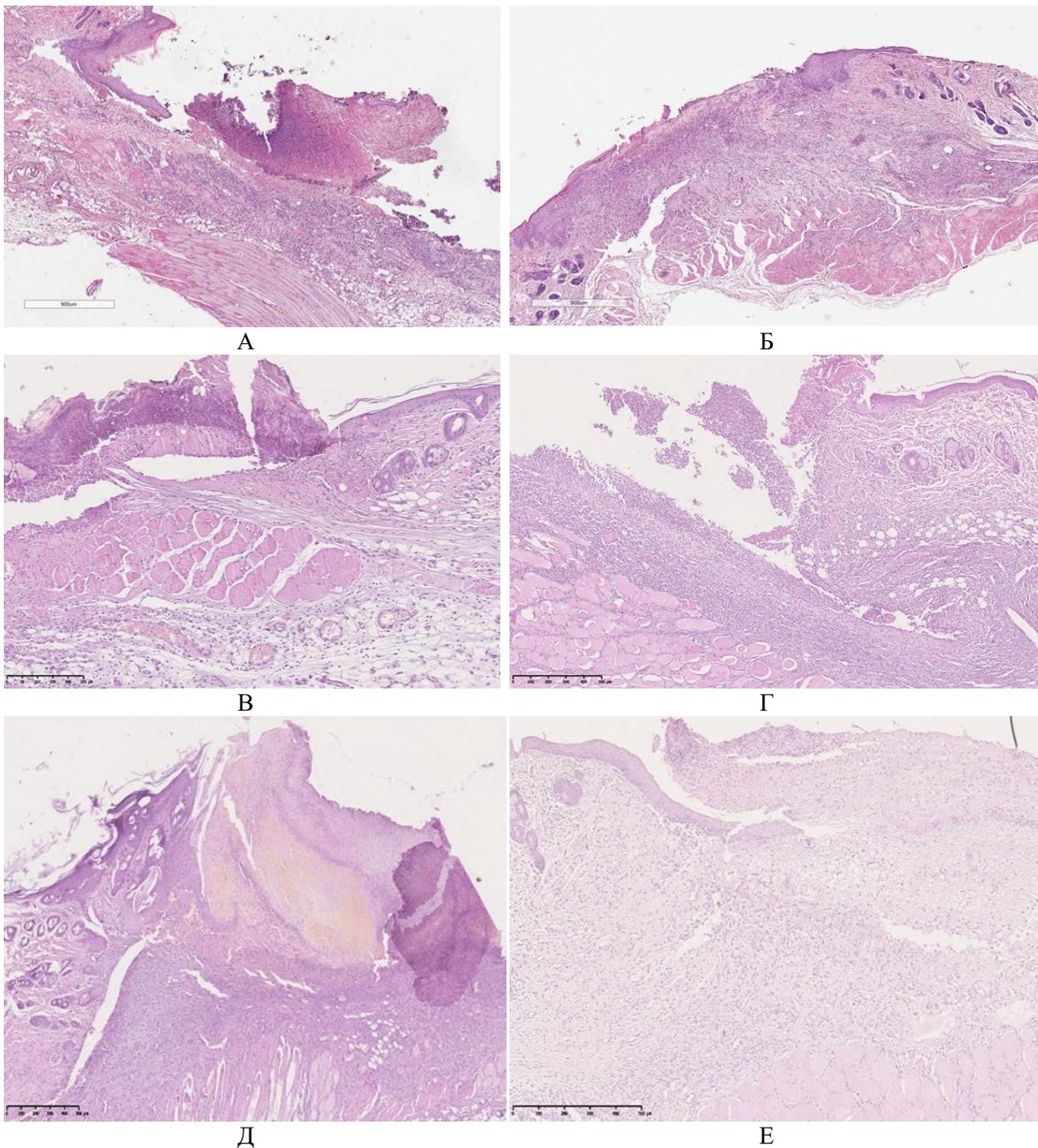


Рис. 6. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 3-и сутки эксперимента. А – контрольная группа; Б – группа «Левомеколь»; В – группа «Опытная 1»; Г – группа «Опытная 2»; Д – группа «Опытная 3»; Е – группа «Опытная 4». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

На 5-е сутки эксперимента в контрольной группе рана начинала заполняться грануляционной тканью. Однако на поверхности еще сохранялся клеточный детрит (рис. 7А).

В группе «Левомеколь» раневой дефект был заполнен незрелой грануляционной тканью. Верхние слои новообразованной ткани были пропитаны фибрином. Плотность клеток продолжала оставаться высокой, среди них преобладали фибробласты, лимфоциты и нейтрофилы (рис. 7Б).

В группе «Опытная 1» начиналась эпителизация краев раны с заполнением раны достаточно зрелой грануляционной тканью. В ней визуализировались тонкие хаотично расположенные коллагеновые волокна (рис. 7В).

В группе «Опытная 2» раневой дефект был заполнен аморфным веществом с тонкими коллагеновыми волокнами, небольшим количеством клеточного компонента и выраженным интерстициальным отеком. Среди клеток в верхних слоях преобладали клетки воспалительного ряда. В нижних слоях в поле зрения прослеживалось большое количество юных фибробластов, гистиоцитов и макрофагов. Обратило на себя внимание возрастание количества новообразованных мелких кровеносных сосудов. Поверхность раны на большем протяжении была покрыта струпом, и только с краев раны происходила эпителизация (рис. 7Г).

В группе «Опытная 3» происходило заполнение кожного дефекта грануляционной тканью. В верхней части визуализировалось очаговое пропитывание фибрином. В средней и нижних частях отмечалось большое количество новообразованных сосудов и тонких коллагеновых волокон. На поверхности наблюдалась краевая эпителизация раны (рис. 7Д).

В группе «Опытная 4» кожный дефект был заполнен грануляционной тканью с большим количеством вертикально расположенных кровеносных сосудов. На поверхности новообразованной ткани определялись признаки интерстициального отека и умеренной диффузной круглоклеточной инфильтрации (рис. 7Е).

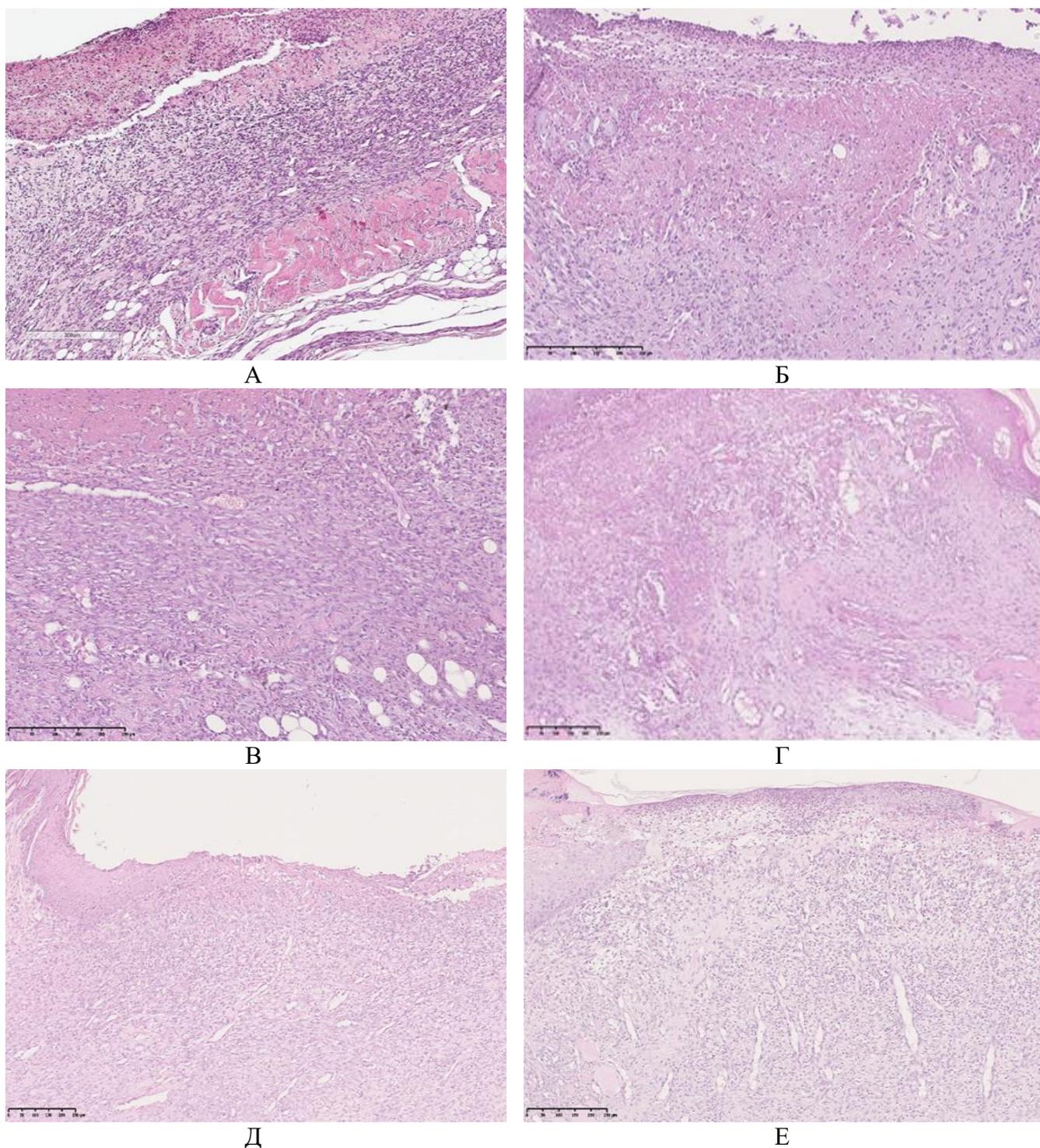


Рис. 7. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента. А – контрольная группа; Б – группа «Левомеколь»; В – группа «Опытная 1»; Г – группа «Опытная 2»; Д – группа «Опытная 3»; Е – группа «Опытная 4». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

На 8-е сутки эксперимента в контрольной группе кожный дефект полностью был заполнен новообразованной тканью. В поверхностных слоях преобладал клеточный компонент, в поле зрения большое количество макрофагов и

лейкоцитов. В нижних слоях визуализировались тонкие коллагеновые волокна, между которыми был выраженный интерстициальный отек. На поверхности определялся плотный струп (рис. 8А).

В группе «Левомеколь» рана была очищена от гнойно некротических отложений. В области грануляционной ткани определялись крупного диаметра вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Визуализировалось большое количество тонких, зрелых, расположенных со строгой упорядоченной структурностью соединительнотканых волокон. В поле зрения, по кариологическим признакам идентифицировались лимфоциты, фибробласты, фиброциты и тучные клетки в стадии накопления секрета. С краев интактной кожи определялось краевое нарастание эпидермиса (рис. 8Б).

В группе «Опытная 1» регенерация раны к 8-м суткам была завершена: кожный дефект был покрыт тонким сформированным эпидермисом, под которым располагается рубцовая ткань. В новообразованной соединительной ткани большое количество разнокалиберных кровеносных сосудов. Коллагеновые волокна толстые, с выраженной анизотропией, плотно расположенные друг к другу (рис. 8В).

В группе «Опытная 2» раневой дефект был практически полностью закрыт эпителием, однако он плохо сформирован и неплотно прилежит к подлежащей ткани. Грануляционная ткань в центре в основном состояла из коллагеновых фибрилл и большого количества аморфного вещества (рис. 8Г).

В группе «Опытная 3» на месте травмы была сформирована грануляционная ткань, состоящая из достаточно зрелых толстых коллагеновых волокон, большого количества вертикально расположенных кровеносных сосудов. При этом сохранялась умеренно выраженная диффузная полиморфноклеточная инфильтрация. Эпителизация раны не наблюдалась (рис. 8Д).

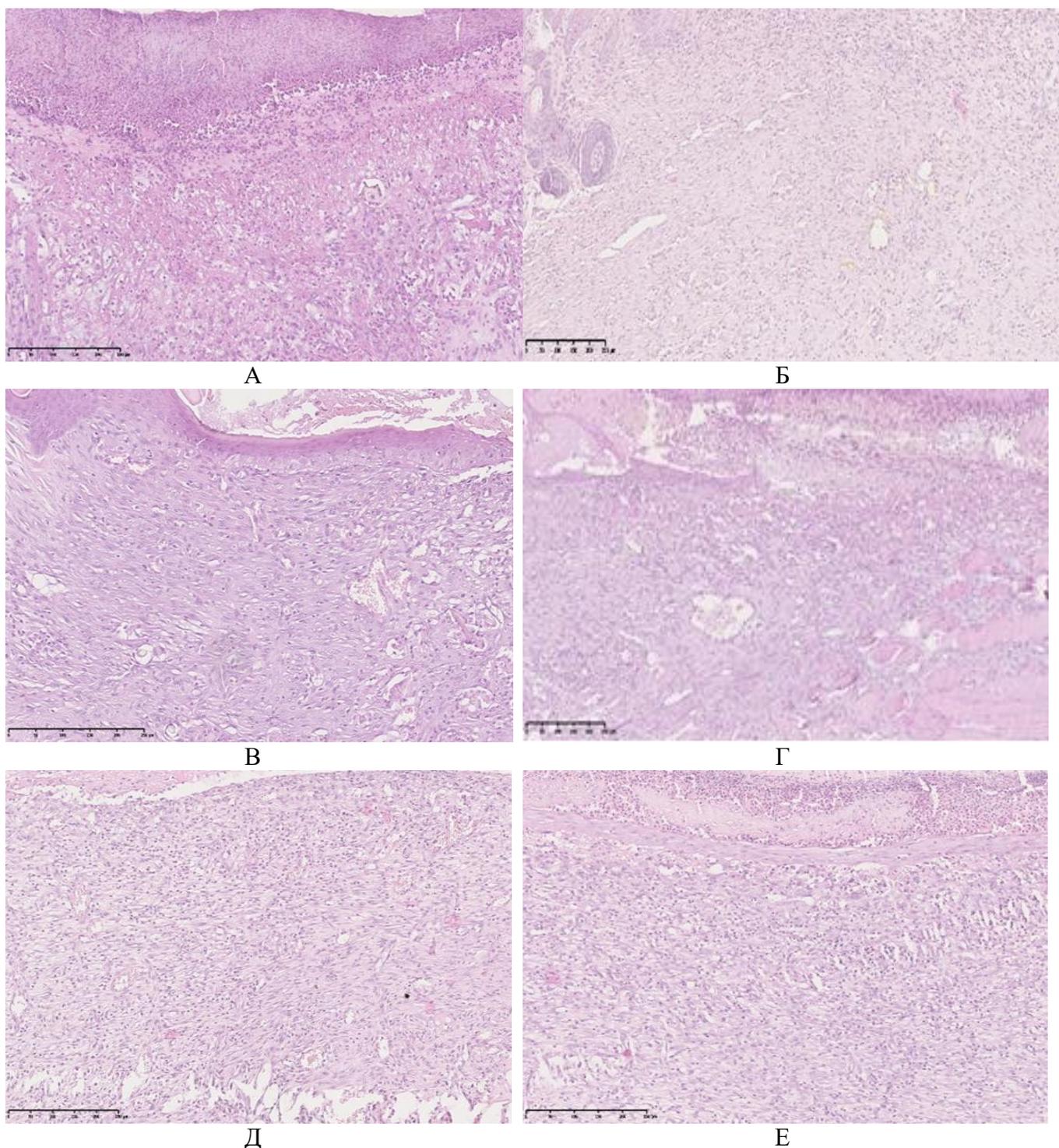


Рис. 8 – Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента. А – контрольная группа; Б – группа «Левомеколь»; В – группа «Опытная 1»; Г – группа «Опытная 2»; Д – группа «Опытная 3»; Е – группа «Опытная 4». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

В группе «Опытная 4» раневой дефект на большом протяжении был покрыт тонким пластом новообразованного эпителия. Под ним располагалась грануляционная ткань с большим количеством кровеносных сосудов (рис. 8Е).

На 10-е сутки эксперимента в контрольной группе кожная рана была полностью заполнена грануляционной тканью с умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Признаки отека сохранялись. С краев раны визуализировалось нарастание тонкого эпидермиса (рис. 9А).

В группе «Левомеколь» отмечалось уменьшение площади раневого дефекта за счет контракции краев раны и образования соединительнотканного рубца, состоящего из зрелых достаточно толстых коллагеновых волокон. На поверхности рубец был покрыт эпидермисом с правильной стратификацией (рисунок 9Б).

В группе «Опытная 1» происходила контракция раны, за счет чего площадь рубца была значительно уменьшена. Также отмечалась реорганизация соединительной ткани: уменьшалось количество кровеносных сосудов, среди клеток преобладали фиброциты (рис. 9В).

В группе «Опытная 2» происходила полная эпителизация раны, однако эпидермис в этом месте был тонкий с нарушенной стратификацией. Рубцовая ткань состояла из плотно расположенных коллагеновых волокон, между которыми находились расширенные капилляры (рис. 9Г).

В группе «Опытная 3» на месте раны был сформирован зрелый соединительнотканый рубец, который был покрыт эпидермисом с правильной стратификацией. Рубцовая ткань состояла из плотно расположенных, толстых коллагеновых волокон. Среди клеток преобладали фиброциты и макрофаги. Новообразованные вертикальные кровеносные сосуды были редуцированы, они были единичны в поле зрения (рис. 9Д).

В группе «Опытная 4» наблюдалось формирование соединительнотканного рубца и полная эпителизация раны. Рубцовая ткань была с достаточно большим количеством вертикально расположенных кровеносных сосудов.

Среди клеток преобладали фиброциты и фибробласты, но морфологическая картина свидетельствовала о дальнейшей перестройке и реорганизации рубца (рис. 9Е).

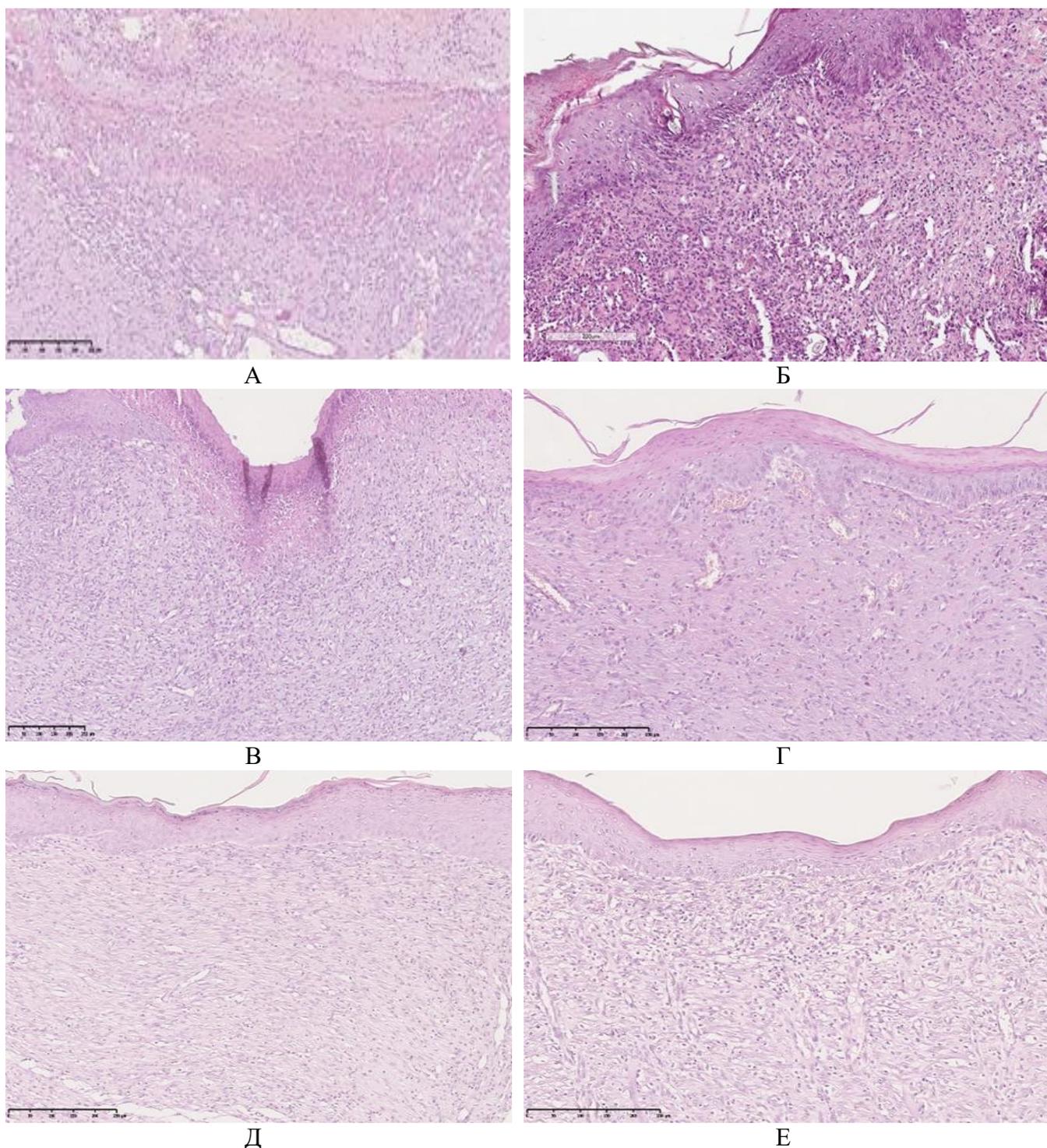


Рис. 9. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента. А – контрольная группа; Б – группа «Левомеколь»; В – группа «Опытная 1»; Г – группа «Опытная 2»; Д – группа «Опытная 3»; Е – группа «Опытная 4». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

Динамика изменений клеточного состава ран представлена на рисунке 10.

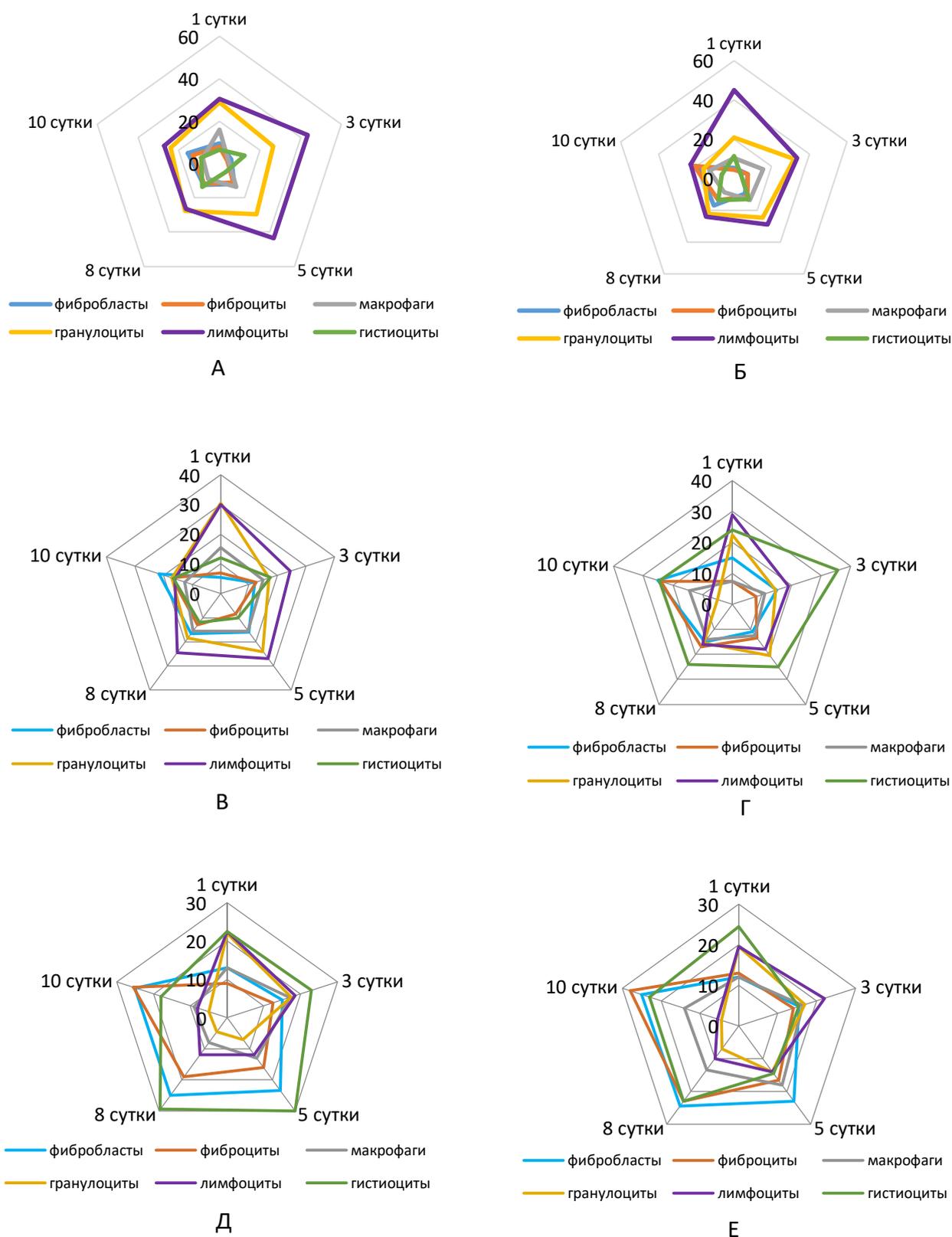


Рис. 10. Клеточный состав ткани в области раны.

А – Контрольная группа; Б – Левомеколь; В – Опытная 1; Г – Опытная 2; Д – Опытная 3; Е – Опытная 4

При анализе динамики изменений клеточного состава ран был выявлен ряд достоверных отличий в клеточном составе в условиях применения разных комбинаций (рис. 10). В контрольной группе на протяжении всего эксперимента отмечалось большее количество гранулоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов. В группах «Опытная 3» и «Опытная 4» в течение всего срока наблюдения было достоверно большее количество фиброцитов и меньшее количество лимфоцитов. Кроме того в данных группах на 5-е и 8-е сутки отмечалось достоверно большее число фибробластов, а на 3-и, 5-е и 8-е сутки определялось достоверно меньшее число гранулоцитов.

Для объективизации полученных данных также был проведен подсчёт клеточного индекса поверхности ран, результаты которого представлены в таблице 10.

Таблица 10

Динамика клеточного индекса, Me (25; 75)

Группа	1 сутки n=6	3 сутки n=6	5 сутки n=6	8 сутки n=6	10 сутки n=6
Контрольная	0,58 (0,46; 0,68)	0,63 (0,13; 0,30)	0,69 (0,52; 0,75)	0,73 (0,53; 0,71)	0,78 (0,66; 1,12)
Левомеколь	0,64 (0,35; 0,78)	0,79 (0,63; 0,84)*	0,94 (0,75; 1,27)	1,03 (0,95; 1,49)*	1,52 (1,34; 1,68)*
Опытная 1	0,59 (0,49; 0,63)	0,65 (0,39; 0,54)*,**	0,73 (0,59; 0,93)	0,86 (0,72; 1,05)*,**	1,41 (1,11; 1,91)*
Опытная 2	0,60 (0,43; 0,67)	0,91 (0,56; 1,27) *,**	0,99 (0,90; 1,11) *,**,**	1,45 (1,38; 1,67) *,**,**	5,30 (4,07; 7,33) *,**,**
Опытная 3	0,61 (0,53; 0,72)	1,54 (1,21; 1,75) *,***,@	1,96 (1,68; 2,23) *,***,@	2,81 (2,40; 3,75) *,**,***,@	5,75 (4,53; 7,56) *,**,**
Опытная 4	0,62 (0,47; 0,72)	1,47 (1,22; 1,56) *,***,#	2,04 (1,83; 2,54) *,***,#	3,61 (2,67; 4,77) *,**,***,@,#	7,07 (4,20; 10,14) *,**,***,@,#

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

\*\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

При анализе КИ, представленного в таблице 10, можно отметить, что уже на 3-и сутки в группах «Опытная 3» (где КИ=1,54 (1,21;1,75) и «Опытная 4» (КИ=1,47 (1,22;1,56)), отмечается смена фазы воспаления на фазу регенерации, данное различие является статистически достоверным по сравнению со всеми остальными группами, в которых КИ на 3-и сутки ниже 1,0 ( $p < 0,05$ ). В группе «Опытная 1» только на 10-е сутки КИ стал  $> 1,0$ , что говорит о позднем переходе фазы воспаления в фазу регенерации так же как и в контрольной группе, где КИ к 10-м суткам так и не стал выше 1. Максимальное значение КИ отмечалось на 10-е сутки в группе «Опытная 4» (КИ=7,07 (4,20;10,14)), что статистически значимо отличало данную группу от всех остальных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, процесс заживления раны был более выражен в группах «Опытная 3», «Опытная 4» по сравнению с другими группами.

После выведения животных из эксперимента участок раны отбирали для определения концентрации гидроксипролина в тканях раны, результаты данного исследования представлены в таблице 11.

В контрольной группе концентрация ГП в период с 1-х по 10-е сутки увеличилась в 1,1 раза. Содержание исследуемой аминокислоты в группе «Левомеколь» по достижении 10 суток возросло в 1,3 раза относительно 1 суток. Показатели группы «Опытная 1» заняли промежуточное положение между группами «Контрольная» и «Левомеколь»: концентрация маркера коллагена на 10 сутки превысила значение по состоянию на 1 сутки в 1,2 раза. Группа «Опытная 2» продемонстрировала более высокие результаты в сравнении с предыдущими: в период с 1 по 10 сутки темп роста исследуемого параметра составил 1,4. В группе «Опытная 3» по достижении 10 суток содержание ГП возросло в 1,5 раза относительно 1 суток. Аналогичные результаты наблюдались в серии «Опытная 4»: концентрация исследуемой аминокислоты на 10-е сутки по сравнению с 1-ми сутками увеличилась в 1,6 раза (табл. 11).

Таблица 11

Динамика изменения концентрации гидроксипролина в ранах (мкг/мг), Me(25;75).

Группа	1 сутки n = 30	3 сутки n = 24	5 сутки n = 18	8 сутки n = 12	10 сутки n = 6
Контрольная	7,98 (7,94; 8,03)	8,24 (8,22; 8,26)	8,51 (8,49; 8,52)	8,74 (8,72; 8,76)	8,97 (8,96; 8,98)
Левомеколь	7,95 (7,89; 8,00)	8,42 (8,41; 8,42)*	8,84 (8,82; 8,86)*	9,63 (9,62; 9,65)*	10,15 (10,11; 10,15) *
Опытная 1	7,96 (7,84; 8,11 )	8,34 (8,32; 8,36) *,**	8,715 (8,69; 8,73) *,**	9,13 (9,125; 9,15)*,**	9,65 (9,58; 9,67) *,**
Опытная 2	7,97 (7,84; 8,14)	8,44 (8,42; 8,46) *,**,#	8,89 (8,87;8,90) *,**,#	10,27 (10,25; 10,30) *,**,#	10,97 (10,96; 10,98)*,**,#
Опытная 3	7,96 (7,89; 8,22)	8,64 (8,62; 8,67) *,**,#, ##	9,48 (9,46; 9,49) *,**, #, ##	11,17 (11,16; 11,22) *,**, #, ##	12,24 (12,21; 12,24) *,**, #, ##
Опытная 4	7,96 (7,93; 8,00)	8,72 (8,71; 8,74) *,**,#, ##	9,56 (9,53; 9,57) *,**,#, ##	11,30 (11,27; 11,35) *,**,#, ##	12,29 (12,22; 12,35) *,**,#, ##

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;## –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

Таким образом, в процессе лечения во всех группах по сравнению с контрольной группой отмечаются достоверно более высокие темпы роста содержания гидроксипролина в ране на 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия после 1 суток лечения также прослеживались при попарном сравнении между всеми опытными группами, за исключением групп «Опытная 3» и «Опытная 4» на 10-е сутки ( $p = 0,17$ ). Ввиду того, что местное применение пентоксифиллина по сравнению с внутримышечным введением ассоциировано с меньшим числом нежелательных лекарственных

реакций на системном уровне, в том числе эффектов от передозировки препарата, больший приоритет принадлежит группе «Опытная 3».

Результаты определения уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови представлены в таблице 12.

Таблица 12

Изменения показателя щелочной фосфатазы (ед/л), Me (25; 75)

Группа	1 сутки n = 30	3 сутки n = 24	5 сутки n = 18	8 сутки n = 12	10 сутки n = 6
Контрольная	152,3 (151,5; 152,6)	160,2 (159,0; 161,6)	171,1 (170,3; 172,3)	209,95 (209,4; 210,9)	239,9 (239,4; 241,3)
Левомеколь	152,35 (151,2; 153,1)	170,25 (168,75; 171,3) *	200,05 (199,3; 201,4) *	270,05 (269,35; 271,) *	190,55 (189,4; 191,4) *
Опытная 1	151,7 (150,9; 152,9)	163,2 (162,5; 163,8) #	186,9 (186,4; 187,3) *, #	260,4 (259,5; 261,4) *, #	200,05 (199,4; 201,3) *, #
Опытная 2	151,7 (151,2; 152,9)	175,4 (174,7; 176,1) *, #, @	262,3 (262,1; 263,4) *, #, @	199,3 (198,7; 200,4) *, #, @	181,15 (179,6; 182,4) *, #, @
Опытная 3	152,1 (151,4; 152,6)	182,75 (181,95; 184,3) *, #, @, ~	280,3 (279,3; 281,7) *, #, @, ~	190,3 (189,3; 191,6) *, #, @, ~	168,35 (167,4; 169,2) *, #, @, ~
Опытная 4	152,3 (151,6; 152,4)	186,4 (185,5; 187,1) *, #, @, ~	285,4 (284,7; 286,4) *, #, @, ~, “	184,95 (183,6; 186,0) *, #, @, ~, “	166,6 (165,4; 167,3) *, #, @, ~

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении контрольной группы с остальными группами;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Левомеколь» с группами «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

@ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 1» с группами «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4»;

~ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 2», с группами «Опытная 3», «Опытная 4»;

“ –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группой «Опытная 4».

При анализе данных, представленных в таблице 12, можно отметить, что на 5-е сутки эксперимента максимальные значения ЩФ достоверно наблюдались в группах «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4». На 8-е сутки уровень ЩФ в этих же группах стал снижаться.

В группе «Левомеколь» и «Опытная 1» максимальный уровень ЩФ был отмечен на 8-е сутки, и далее показатель снижался.

В контрольной группе показатель ЩФ в течение всего наблюдения постепенно возрастал, что указывало на слабое образование грануляционной ткани.

Таким образом, наиболее активное образование коллагена I типа достоверно прослеживалось в группах «Опытная 2», «Опытная 3» и «Опытная 4», так как в этих группах максимальное значение ЩФ отмечалось на более ранних сроках наблюдения (5 сутки) по сравнению с другими группами.

### **3.2 Второй блок исследования**

Ввиду того, что местное применение пентоксифиллина по сравнению с внутримышечным введением более удобно, не требует дополнительных манипуляций, даёт возможность одновременно использовать в комбинации с другими лекарственными препаратами, по эффективности достоверно не уступало внутримышечному способу введения (согласно результатам исследования, полученным в первом блоке), то для выполнения следующего этапа экспериментальной работы использовали комбинацию «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + NaKMц» (Опытная 3). Данную комбинацию сравнивали с изолированным применением магнитотерапии (Магнит), а также в сочетании с ней (Опытная 3 + магнит).

Анализ полученных данных микробиологического исследования ран представлен в таблице 13.

Во всех группах исходная микробная обсемененность ран на первые сутки исследования достоверно не отличалась и составляла в среднем  $6,2 (6,0; 6,4) \times 10^4$  КОЕ/г.

На 3-и сутки исследования прослеживалась тенденция к снижению микробной обсемененности ран во всех группах. Меньшие показатели отмечались в группе «Опытная 3 + магнит».

Динамика определения микробной обсемененности ран, Ме (25; 75)

Группа	(КОЕ в 1 г ткани)			
	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут
	n=6 (в каждом исследовании)			
Опытная 3	6,1 (6,0; 6,5) x10 <sup>4</sup>	1,1 (1,0; 1,4) x10 <sup>4</sup>	-	-
Магнит	6,4 (6,1; 6,7) x10 <sup>4</sup>	1,2 (1,0; 1,4) x10 <sup>4</sup>	2,5 (2,0; 2,6) x10 <sup>2</sup>	-
Опытная 3 + магнит	6,3 (5,9; 6,4) x10 <sup>4</sup>	1,0 (0,8; 1,1) x10 <sup>4</sup>	-	-

На 5-е сутки в группе «Магнит» микробная обсемененность ран была ниже, чем на 3-и сутки в 48 раз, а группах «Опытная 3», «Опытная 3 + магнит» рост микроорганизмов на питательной среде не наблюдался.

На 8-е сутки во всех группах рост микроорганизмов не наблюдался.

Таким образом, в группах «Опытная 3» и «Опытная 3 + магнит» отмечалось скорейшее уменьшение микробной обсемененности ран по сравнению с группой «Магнит».

В таблице 14 представлены результаты планиметрической оценки течения раневого процесса.

Таблица 14

Динамика площади ран (мм<sup>2</sup>) и УПП ран (%), Ме (25; 75)

Группа	Показатель	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Опытная 3	S ран	148,30 (144,9; 150,5)	94,20 (91,4; 97,5)	61,89 (49,7; 66,7)	30,99 (28,50; 47,95)	11,85 (9,9; 15,3)
	УПП ран	-	36,48 (30,6; 40,36)	58,26 (52,85; 59,77)	79,10 (74,89; 82,14)	92,03 (84,35; 96,78)
Магнит	S ран	148,41 (143,9; 150,5)	103,8 (95,45; 104,15)*	86,41 (82,3; 88,8)*	82,31 (79,45; 88,7)*	58,72 (55,3; 62,6)*

	УПП ран	-	30,1 (27,6; 32,36)*	41,78 (36,85; 42,77)*	44,54 (43,89; 47,14)*	60,44 (61,35; 64,78)*
Опытная 3 + магнит	S ран	148,80 (143,9; 149,3)	90,35 (87,25; 91,90) *,**	38,90 (35,1; 43,6) *,**	19,30 (10,15; 21,2) *,**	6,25 (5,8; 6,70) *,**
	УПП ран	-	60,72 (57,47; 65,77) *,**	73,5 (76,85; 81,41) *,**	86,85 (79,76; 88,62) *,**	95,74 (89,45; 99,92) *,**

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Проведя анализ данных, представленных в таблице 14, следует отметить, что исходная площадь экспериментальных ран у всех животных достоверно не отличалась. С течением времени во всех группах происходило постепенное уменьшение площади ран в сравнении с предыдущим сроком наблюдения.

Достоверно бóльшие показатели УПП в течение всего периода исследования отмечались в группе «Опытная 3 + магнит» при сопоставлении с группами сравнения, причем различия в большей степени наблюдались между группами «Опытная 3 + магнит» и «Магнит», где на разных сроках отличие составляло от 31% до 42%.

Надо отметить, что уже с 3-х суток группа «Опытная 3 + магнит» достоверно отличалась от остальных. В данной группе к концу наблюдения площадь ран на 10-е сутки была меньше, чем в группе «Опытная 3» в 1,9 раз, а по сравнению с группой «Магнит» в 9,4 раза, эти различия были статистически значимы.

В таблице 15 представлены результаты динамики скорости заживления ран.

Из анализа данных следует, что бóльшая скорость заживления ран в течение всего периода наблюдения отмечалась в группе «Опытная 3 + магнит» (табл. 15). Так показатели СЗ в данной группе на 1-5-е сутки были достоверно больше, чем в группе «Магнит» в 1,7 раза, а в сравнении с группой «Опытная 3» – в 1,3 раза.

Таблица 15

Динамика скорости заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме (25;75)

Группа	Скорость заживления, %/сут			
	1-3 сут	3-5 сут	5-8 сут	8-10 сут
	n=24	n=18	n=12	n=6
Опытная 3	15,42 (14,6; 16,20)	13,61 (8,59; 15,25)	7,69 (3,85; 8,68)	6,91 (3,89;9,18)
Магнит	12,88 (8,80; 15,1)*,	8,92 (6,57; 11,23)*	6,22 (3,55; 8,5)*	5,78 (3,83;9,1)*
Опытная 3 + магнит	20,38 (18,80; 22,67)*, **	15,99 (11,99; 16,11) *,**	8,70 (6,98; 9,46)*,**	7,02 (4,91; 8,2) **

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Высокая СЗ в первые 5 суток эксперимента свидетельствовала о преимущественной активности сочетанного применения комбинации 3 и магнитотерапии в первую фазу раневого процесса.

Динамика кислотно-щелочного баланса раневой поверхности представлена в таблице 16.

Таблица 16

Изменение показателя pH ран, Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Опытная 3	7,6 (7,54; 7,91)	6,87 (6,74; 6,99)	6,58 (6,34; 6,74)	5,92 (5,53; 6,32)	5,15 (5,0; 5,39)
Магнит	7,49 (6,79; 7,15)	7,54 (7,43; 7,77)*	7,22 (6,98; 7,32)*	6,98 (6,77; 7,14)*	6,81 (6,76; 6,87)*
Опытная 3 + магнит	7,56 (7,02; 7,45)	6,5 (6,55; 6,83)#	6,28 (6,33; 6,512)#	5,42 (5,55; 6,245) *,#	5,01 (4,82; 5,95) #

Примечание: \*–  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Из анализа данных, представленных в таблице 16, следует, что на первые сутки эксперимента раневая среда была в пределах слабощелочных значений и

достоверных отличий уровня рН ран между исследуемыми группами не наблюдалось.

Показатели в группе «Опытная 3 + магнит» достоверно отличались от группы «Магнит», так в группе «Магнит» переход рН в слабо-кислую сторону происходил на 8-10 сутки, а в группе «Опытная 3 + магнит» уже на 3 сутки наблюдения.

В свою очередь, между группами «Опытная 3 + магнит» и «Опытная 3» статистически значимые различия наблюдались лишь на 8-е сутки.

Результаты исследования микрогемодиализации ран представлены в таблице 17.

Таблица 17  
Динамика лазерной доплеровской флоуметрии, Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Опытная 3	227,58 (213,24; 243,15)	297,2 (283,62; 317,6)	354,57 (343,94; 356,43)	435,73 (420,66; 428,05)	474,64 (457,18; 462,6)
Магнит	227,75 (213,76; 249,68)	286,98 (273,55; 297,4) *	326,67 (322,98; 330,44) *	362,89 (358,71; 366,8) *	391,53 (385,5; 396,61) *
Опытная 3 + магнит	228,00 (214,02; 245,99)	304,74 (288,21; 320,1) *,**	371,69 (366,58; 377,17) *,**	461,17 (457,33; 463,07) *,**	505,11 (499,3; 511,71) *,**

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

При сравнении групп «Опытная 3», «Магнит» и «Опытная 3 + магнит» на первые и 3-и сутки статистически значимых различий не наблюдалось (табл. 17). На 8-е и 10-е сутки наблюдения показатель лазерной доплеровской флоуметрии был достоверно выше в группе «Опытная 3 + магнит» по сравнению с группой «Опытная 3» и группой «Магнит».

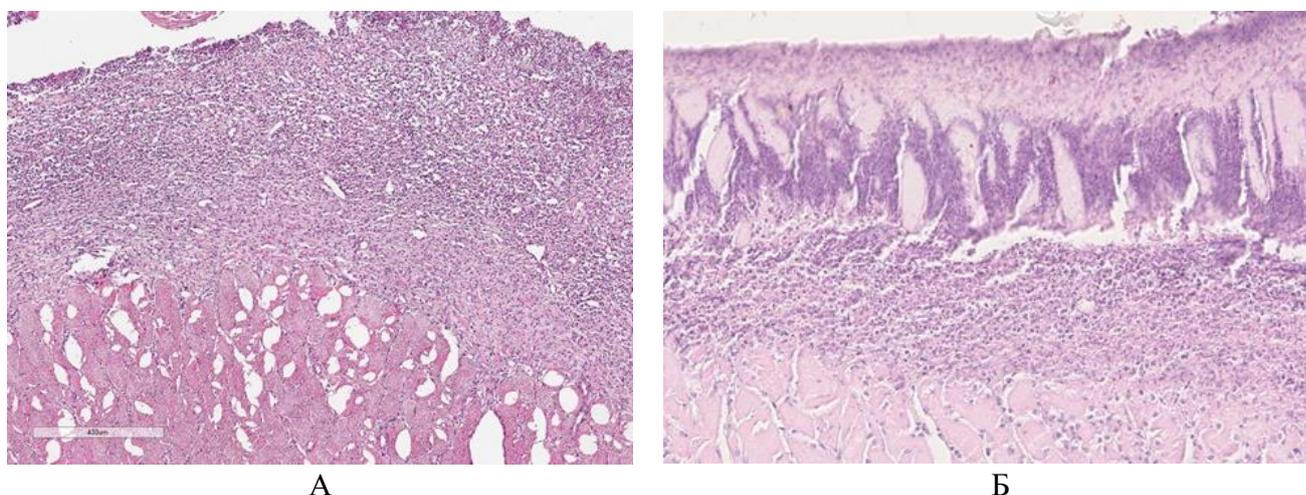
Таким образом, комбинированное применение при местном лечении ран в условиях ишемии одновременно комбинацией 3 и магнитотерапией

статистически достоверно способствовало увеличению показателя микроциркуляции в тканях в 1,1 раза по сравнению с группой «Опытная 3» и в 1,3 раза по сравнению с изолированным применением магнитотерапии.

Гистологическая характеристика течения раневого процесса.

На 3-и сутки эксперимента в группе с применением магнитотерапии раневой дефект был практически полностью заполнен грануляционной тканью. Визуализировалось большое количество тонких, незрелых коллагеновых волокон. Однако клеточный компонент преобладал над волокнистым – в поле зрения идентифицировались лимфоциты, фибробласты, макрофаги (рисунок 11а).

В группе «Опытная 3 + магнит» раневой дефект был на большем протяжении заполнен грануляционной тканью. В ее толще визуализировались хаотично расположенные соединительнотканые фибриллы, без тенденции к слиянию в волокна. Кровеносные сосуды были ориентированы горизонтально, расширены. На поверхности продолжало определяться скопление клеточного детрита и лекарственных средств (рисунок 11б).



А Б  
Рис. 11. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 3-и сутки эксперимента. А – группа «Магнит»; Б – группа «Опытная 3 + магнит». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

На 5-е сутки эксперимента в группе «Магнит» в зоне грануляционной ткани определялись мелкие вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Плотность клеток продолжала оставаться высокой. В клеточном компоненте

преобладали макрофаги, лимфоциты, тучные клетки и фибробласты, ориентированные горизонтально. Хорошо была выражена граница между неповрежденной тканью и зоной регенерации (рис. 12А).

На 5-е сутки эксперимента в группе «Опытная 3 + магнит» происходило “созревание” новообразованной соединительной ткани. На поверхности визуализировалось краевое нарастание эпидермиса (рис. 12Б).

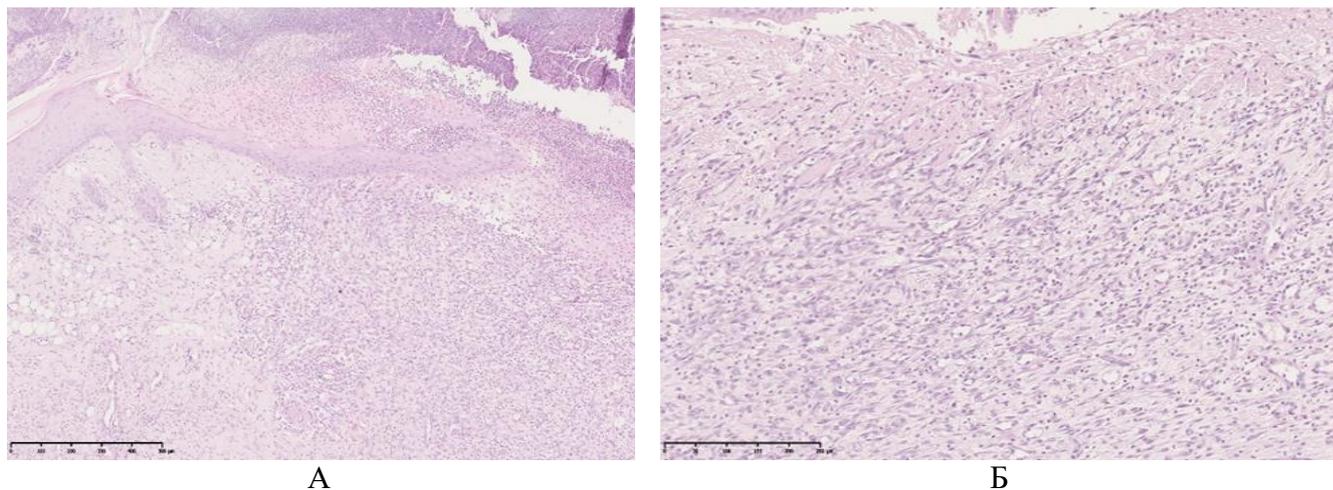


Рис. 12. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 5-е сутки эксперимента. А – группа «Магнит»; Б – группа «Опытная 3 + магнит». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

На 8-е сутки эксперимента в группе «Магнит» достоверных отличий морфологической картины по сравнению с предыдущими сутками не определялось. Грануляционная ткань в нижней трети была образована более толстыми коллагеновыми волокнами. Пласт новообразованного эпителия был утолщен, однако он не достиг даже середины рубца (рис. 13А).

В группе «Опытная 3 + магнит» эксперимента происходила полная регенерация кожной раны. Рубцовая ткань при этом содержала большое количество клеточных элементов и в поле зрения визуализировались единичные гигантские многоядерные клетки (рис. 13Б).

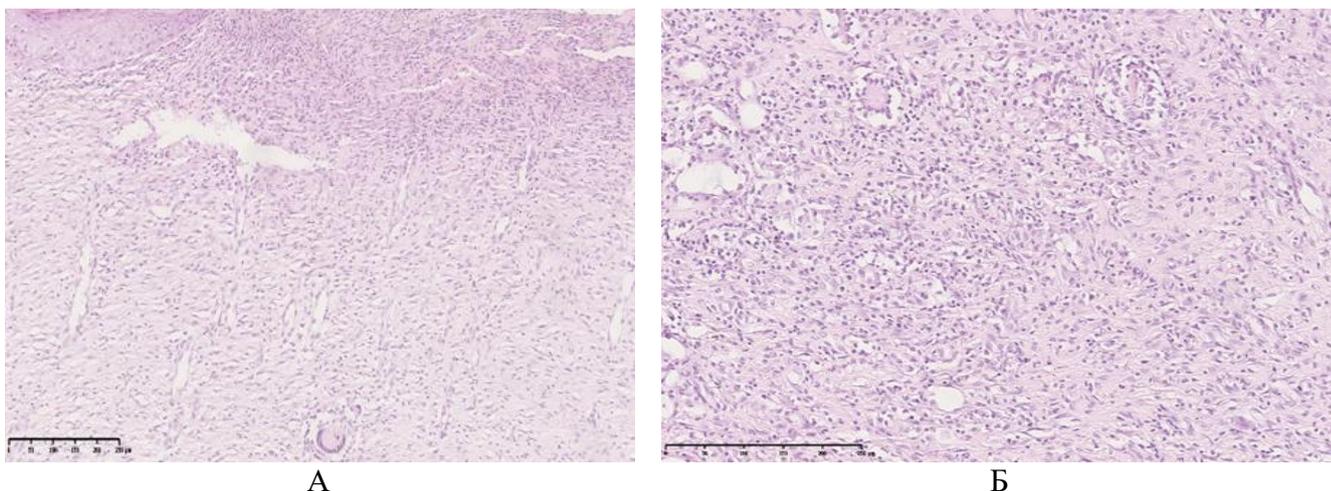


Рис.13. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента. А – группа «Магнит»; Б – группа «Опытная 3 + магнит». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

На 10-е сутки эксперимента в группе «Магнит» место дефекта было заполнено рубцовой тканью, состоящей из плотно расположенных толстых коллагеновых волокон. Клеточный состав был представлен преимущественно фиброцитами, фибробластами (рис. 14А).

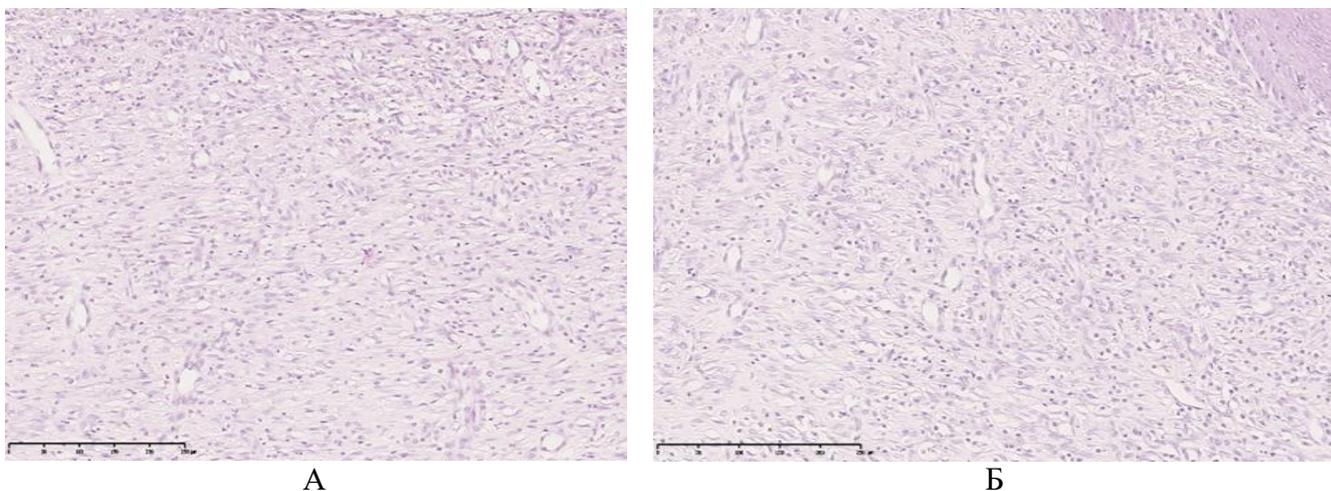


Рис. 14. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 8-е сутки эксперимента. А – группа «Магнит»; Б – группа «Опытная 3 + магнит». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

В группе «Опытная 3 + магнит» происходила полная дифференцировка новообразованного эпидермиса – он имел одинаковую толщину с правильной стратификацией. Раневой дефект был заполнен зрелой рубцовой тканью,

основным элементом которой являлись соединительнотканые волокна, имеющие определенную упорядоченность и проявляющие тенденцию к образованию коллагеновых пучков, результатом чего явилось отсутствие четкой границы между зоной повреждения и интактной кожей. В поле зрения преобладали клетки фибробластического дифферона (рис. 14Б).

Динамика изменений клеточного состава ран представлена на рисунке 15.

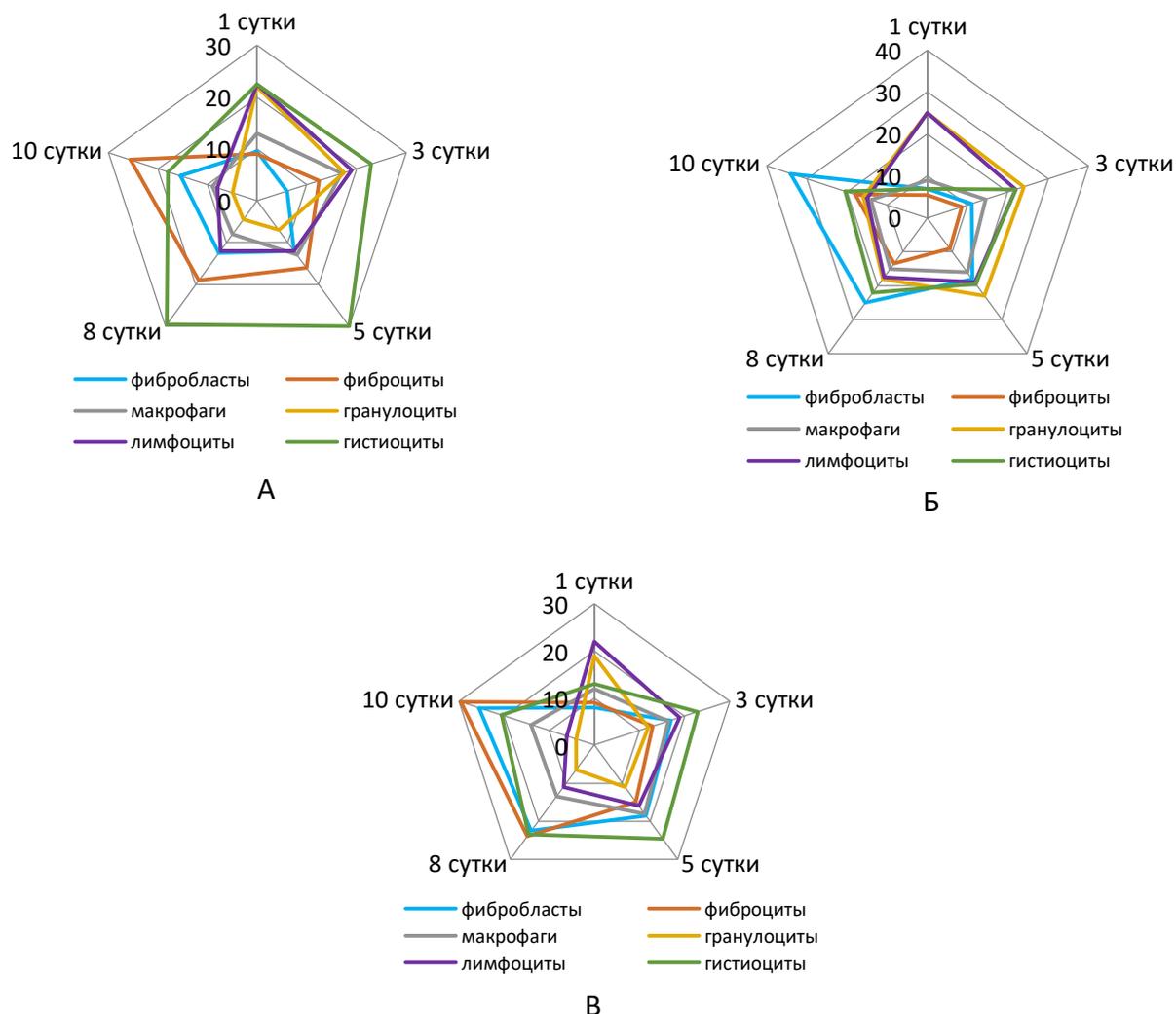


Рис. 15. Клеточный состав ткани в области раны.  
А – Опытная 3; Б – Магнит; В – Опытная 3 + магнит.

Был выявлен ряд достоверных отличий в клеточном составе в условиях применения разных комбинаций (рис. 15). В группе «Опытная 3 + магнит» по сравнению с другими группами на 3-и сутки отмечалось большее количество

фибробластов, меньшее – гранулоцитов, на 5-е сутки наблюдалось меньшее количество гранулоцитов, на 8-е сутки отмечалось большее количество фиброцитов, меньшее – гранулоцитов, на 10-е сутки отмечалось большее количество фибробластов и фиброцитов. Данные различия были достоверными.

Проводили подсчёт клеточного индекса (КИ) поверхности ран, результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18

Динамика клеточного индекса, Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n=6	3 сутки n=6	5 сутки n=6	8 сутки n=6	10 сутки n=6
Опытная 3	0,61 (0,53; 0,72)	1,54 (1,21; 1,75)	1,96 (1,68; 2,23)	2,81 (2,40; 3,75)	5,75 (4,53; 7,56)
Магнит	0,56 (0,34; 0,65)	0,70 (0,53; 0,83) *	0,93 (0,79; 1,00) *	1,20 (1,03; 1,34) *	1,54 (1,47; 1,81) *
Опытная 3 + магнит	0,58 (0,45; 0,67)	1,83 (1,42; 1,93) *,**	2,26 (1,96; 2,84) *,**	3,85 (2,58; 4,50) *,**	7,00 (5,00; 8,38) *,**

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

При анализе показателей КИ в группах «Опытная 3», «Магнит» и «Опытная 3 + магнит» наблюдали, что на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки в группах «Опытная 3» и «Опытная 3 + магнит» КИ  $> 1,0$ , что говорило о раннем переходе (уже на 3и сутки) раневого процесса в фазу регенерации (табл. 18), данное различие является статистически достоверным по сравнению группой «Магнит» ( $p < 0,05$ ). В группе «Магнит» только на 8-е сутки КИ стал больше 1,0, что говорит о меньшей эффективности заживления раны в данной группе по сравнению с другими. Максимальное значение КИ отмечалось на 10-е сутки в группе «Опытная 3 + магнит» (КИ=7,00 (5,00;8,38), процесс заживления ран протекал наиболее эффективно в данной группе.

Результаты концентрации гидроксипролина в ране представлены в таблице 19.

Таблица 19

Динамика изменения концентрации гидроксипролина в тканях раны (мкг/мг),  
Ме (25; 75).

Группа	1 сутки n = 30	3 сутки n = 24	5 сутки n = 18	8 сутки n = 12	10 сутки n = 6
Опытная 3	7,96 (7,89; 8,22)	8,64 (8,62; 8,67)	9,48 (9,46; 9,49)	11,17 (11,16; 11,22)	12,24 (12,21; 12,24)
Магнит	7,95 (7,93; 8,00)	8,34 (8,32; 8,35)*	8,66 (8,65; 8,68)*	9,50 (9,00; 11,00)*	10,06 (10,04; 10,11)*
Опытная 3 + магнит	7,96 (7,95; 8,26)	9,14 (9,11; 9,17) *,**	10,12 (10,11; 10,14) *,**	12,29 (12,17; 12,34) *,**	13,36 (13,33; 13,42) *,**

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Таким образом, большой прирост ГП по завершении срока ведения экспериментальных ран был достигнут в группе «Опытная 3 + магнит».

Результаты определения уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови представлены в таблице 20.

Таблица 20

Изменение показателя щелочной фосфатазы крови (ед/л), Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n = 30	3 сутки n = 24	5 сутки n = 18	8 сутки n = 12	10 сутки n = 6
Опытная 3	152,1 (151,4; 152,6)	182,75 (181,95; 184,3)	280,3 (279,3; 281,7)	190,3 (189,3; 191,65)	168,35 (167,4; 169,2)
Магнит	152,3 (151,5; 152,9)	162,8 (161,9; 163,9)*	190,95 (190,3; 192,1)*	255,4 (254,45; 256,2)*	195,25 *
Опытная 3 + магнит	151,85 (151,5; 152,6)	198,0 (196,7; 198,9)*,#	299,0 (297,3; 301,3)* ,#	170,4 (169,4; 171,9)*,#	154,9 (154,3; 155,8) *,#

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

# –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Анализируя данные, представленные в таблице 20, следует отметить, что в группе «Опытная 3 + магнит» на 5-е сутки был достигнут максимальный уровень ЩФ (299,0 (297,3;301,3) ед/л), данные статистически значимо отличались от групп «Опытная 3» и «Магнит», при этом, начиная с 8-х суток, снижался до исходного уровня.

В группе «Опытная 3» на 5-е сутки были отмечены максимальные значения ЩФ (280,3 (279,3;281,7) ед/л), однако этот показатель был достоверно ниже, чем в группе «Опытная 3 + магнит» (299,0 (297,3;301,3)), далее с 8-х суток происходило снижение концентрации ЩФ.

В группе «Магнит» бóльшие значения ЩФ наблюдались на 8-е сутки (255,4 (254,45;256,15) ед/л), к 10 суткам происходило снижение показателей до уровня 5-х суток.

Таким образом, исходя из результатов исследования, наиболее активное заживление ран в условиях ишемии отмечалось в группе животных, где лечение проводилось при одновременном применении комбинации 3 и магнитотерапии. В данной группе к 10-м суткам наблюдения по сравнению с другими группами была меньшая площадь раневого дефекта, отмечались меньшие значения показателя рН, раневой дефект был заполнен зрелой рубцовой тканью, отмечался бóльший прирост ГП и активное образование коллагена I типа.

### **3.3 Третий блок исследования**

В данном блоке выполняли статистический анализ полученных данных в сравнительном аспекте между группами: «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Анализ полученных данных микробиологического исследования ран по определению степени микробной обсемененности представлен в таблице 21.

Во обеих группах исходная микробная обсемененность ран на первые сутки исследования не отличалась и составляла в среднем 6,2 (6,0; 6,4)  $\times 10^4$  КОЕ/г.

Таблица 21

## Динамика определения микробной обсемененности ран, Ме (25; 75)

Группа	(КОЕ в 1 г ткани)		
	1 сут	3 сут	5 сут
	n=6 (в каждом исследовании)		
Опытная 3 + магнит	6,3 (5,9; 6,4) x10 <sup>4</sup>	1,0 (0,8; 1,1) x10 <sup>4</sup>	- -
Левомеколь + магнит	6,2 (6,2; 6,4) x10 <sup>4</sup>	1,0 (0,7; 1,2) x10 <sup>4</sup>	- -

На 3-и сутки исследования прослеживалась тенденция к снижению микробной обсемененности ран в обеих группах в 6,3 раза в группе «Опытная 3 + магнит», в 6,2 раза в группе «Левомеколь + магнит» по сравнению с 1-ми сутками.

На 5-е и 8-е сутки в обеих группах рост микроорганизмов не наблюдался, что указывало на высокую противомикробную активность антисептика, входящего в состав комбинации 3 и препарата «Левомеколь» (табл 21).

Планиметрическая оценка течения раневого процесса представлена в таблицах 22 и 23.

Таблица 22

Динамика площади ран (мм<sup>2</sup>) и УПП ран (%), Ме (25; 75)

Группа	Показатель	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Опытная 3 + магнит	S ран	148,80 (143,9; 149,3)	90,35 (87,25; 91,90)	38,90 (35,1; 43,6)	19,30 (10,15; 21,2)	6,25 (5,8; 6,70)
	УПП ран	-	61,54 (57,47; 65,77)	73,5 (76,85; 81,41)	86,85 (79,76; 88,62)	95,74 (89,45; 99,92)
Левомеколь + магнит	S ран	148,6 (146,5; 151,7)	99,3 (92,7; 98,5)*	69,35 (55,2; 84,8)*	42,15 (31,6; 54,85)*	22,90 (15,8; 29,9)*
	УПП ран	-	33,18 (30,6; 36,36) *	53,33 (47,85; 55,77) *	71,64 (65,89; 73,14) *	84,59 (73,35; 86,78) *

Примечание:

\* – p<0,05 при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Из анализа данных, представленных в таблице 22, следует, что на первые сутки площадь экспериментальных ран у всех животных достоверно не отличалась. С течением времени во всех группах происходило постепенное уменьшение площади ран в сравнении с предыдущим сроком наблюдения.

Достоверно бóльшие показатели УПП в течение всего периода исследования отмечались в группе «Опытная 3 + магнит». Так показатель УПП в данной группе на разных сроках был больше, чем в группе «Левомеколь + магнит» на 11,2% - 28,4%, данные различия были статистически значимы.

В группе «Опытная 3 + магнит» к концу наблюдения площадь ран на 10-е сутки была достоверно меньше, чем в группе «Левомеколь + магнит» в 3,7 раз.

По данным, представленным в таблице 23, показатель СЗ в группе «Опытная 3 + магнит» в первые 5 суток был достоверно больше, чем в группе «Левомеколь + магнит» в 1,4 раза. Так же отмечено, что максимальные показатели СЗ были в течение 5-ти суток, что говорило о преимущественной активности комбинации 3 и магнитотерапии в I фазу раневого процесса.

Таблица 23

Динамика скорости заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме (25;75)

Группа	Скорость заживления, %/сут			
	1-3 сут	3-5 сут	5-8 сут	8-10 сут
	n=24	n=18	n=12	n=6
Опытная 3 + магнит	20,38 (18,80; 22,67)	15,99 (11,99; 16,11)	8,70 (6,98; 9,46)	7,02 (4,91; 8,2)
Левомеколь + магнит	14,22 (11,39; 15,32)*	11,96 (6,73; 11,38)*	6,66 (3,69; 8,56)*	5,91 (3,85; 9,14)*

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Результаты определения кислотно-щелочного баланса ран представлены в таблице 24.

Таблица 24

## Изменение показателя рН ран, Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Опытная 3 + магнит	7,56 (7,02; 7,45)	6,5 (6,55; 6,83)	6,28 (6,33; 6,512)	5,42 (5,55; 6,245)	5,01 (4,82; 5,95)
Левомеколь + магнит	7,63 (7,54; 7,99)	7,33 (7,20; 7,37) *	7,27 (6,93; 7,52) *	6,83 (6,55; 6,935) *	6,58 (6,43; 6,84) *

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Из анализа данных, представленных в таблице 24, следует, что, начиная с 3-х суток показатель рН был достоверно ниже в группе «Опытная 3 + магнит» по сравнению с группой «Левомеколь + магнит» на протяжении всего срока лечения ( $p < 0,05$ ). К 10-м суткам показатели рН раны группы «Опытная 3 + магнит» (5,01 (4,82; 5,95) в 1,3 раза были меньше, чем в группе «Левомеколь + магнит» 6,58 (6,43; 6,84).

Результаты исследования микрогемодиализации ран представлены в таблице 25.

При сравнении средневзвешенных значений лазерной доплеровской флоуметрии поверхности ран было отмечено, что показатели группы «Опытная 3 + магнит» достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от группы «Левомеколь + магнит» на 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки, и была выше в среднем в 1,2-1,3 раза.

Таблица 25

## Динамика лазерной доплеровской флоуметрии, Ме (25; 75)

Группа	1 сутки n=30	3 сутки n=24	5 сутки n=18	8 сутки n=12	10 сутки n=6
Опытная 3 + магнит	228,00 (214,02; 245,9)	304,74 (288,21; 320,1)	371,69 (366,58; 377,17)	461,17 (457,33; 463,07)	505,11 (499,29; 511,71)
Левомеколь + магнит	228,7 (221,52; 241,9)	293,77 (278,5; 307,1) *	341,07 (334,61; 345,88) *	403,84 (399,66; 407,39) *	436,93 (431,59; 443,34) *

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Таким образом комбинированное применение средств комбинация 3 и магнитотерапии способствовало увеличению показателя микроциркуляции по сравнению с комбинированным применением средства Левомеколь и магнитотерапии, различия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ), что вероятно связано с применением в комбинации 3 пентоксифиллина.

Гистологическая характеристика течения раневого процесса.

На 3-и сутки эксперимента в группе «Левомеколь + магнит» рана была заполнена новообразованной тканью, состоящей из большого количества клеток и аморфного вещества. В поле зрения встречалось большое количество мелких капилляров (рис. 16А).

На 5-е сутки эксперимента в данной группе клетки воспалительного ряда встречались в верхней части новообразованной ткани. В нижележащих отделах наблюдались активные процессы неоколлагеногенеза – в поле зрения попадало большое количество клеток фибробластического ряда и тонкие волокна соединительной ткани. Со стороны эпидермиса происходила его активная пролиферация и нарастание его на подлежащую соединительную ткань (рис. 16Б).

На 8-е сутки эксперимента в изучаемой группе происходило закрытие раны тонким эпителиальным пластом. В области новообразованной грануляционной ткани определялись вертикально ориентированные мелкие кровеносные сосуды и очаговые скопления адипоцитов (рис. 16В)

На 10-е сутки эксперимента в кожных биоптатах определялся хорошо сформированный плотный соединительнотканый рубец. При этом эпидермис, покрывающий его, был тонким, без выраженной стратификации. Среди клеток преобладали фибробласты, фиброциты и гистиоциты (рис. 16Г)

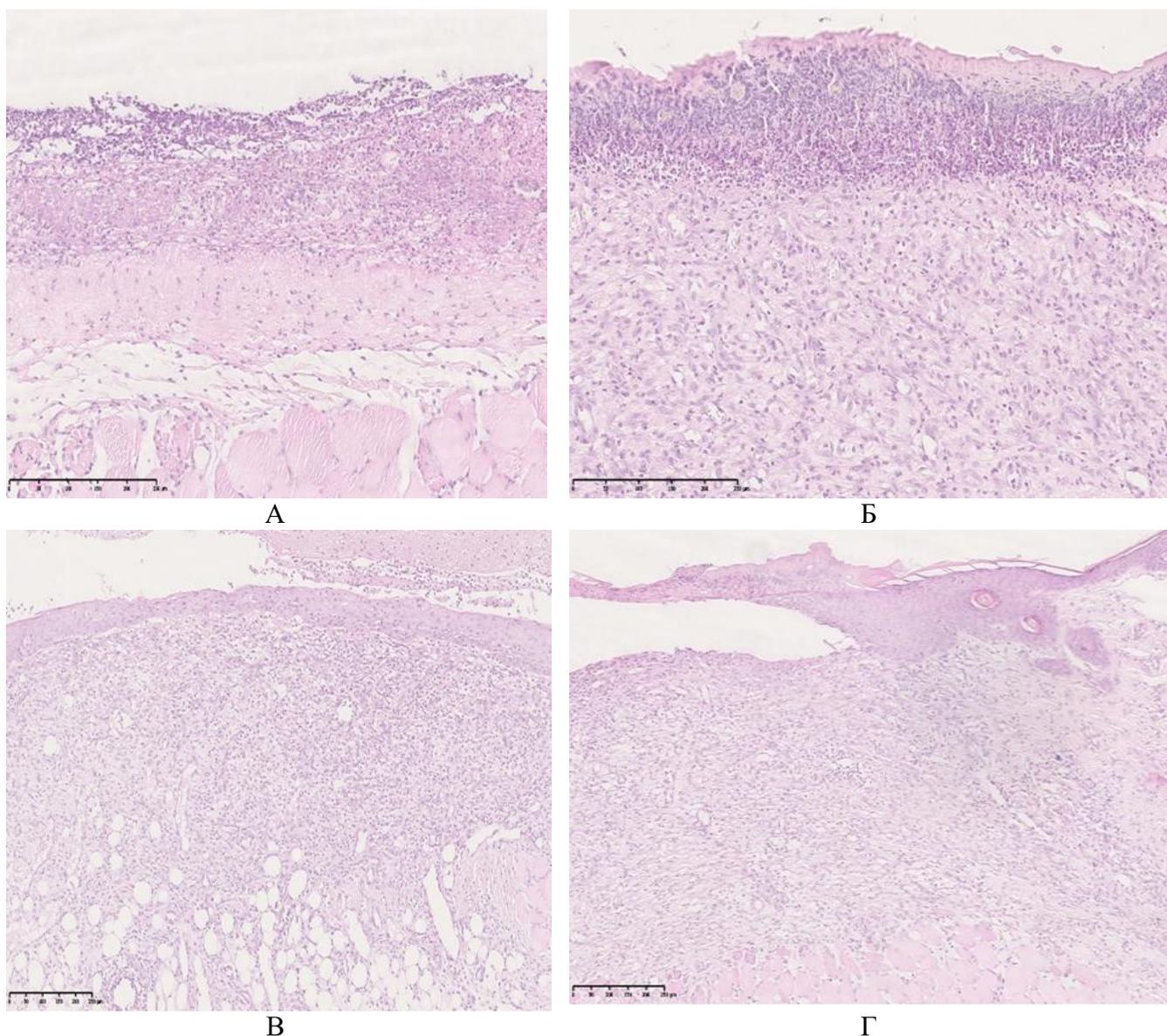


Рис. 16. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта в группе с комплексным применением препарата «Левомеколь» и магнитотерапии. А – 3-и сутки; Б – 5-е сутки; В – 8-е сутки; Г – 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

Динамика изменений клеточного состава ран представлена на рисунке 17.

Был выявлен ряд достоверных отличий в клеточном составе в условиях применения разных комбинаций. В группе «Опытная 3 + магнит» на 3-и сутки отмечалось большее количество фиброцитов, меньшее – гистиоцитов, на 5-е сутки наблюдалось меньшее количество фибробластов, меньшее – лимфоцитов и гистиоцитов, на 8-е сутки отмечалось большее количество фиброцитов, меньшее – лимфоцитов и гистиоцитов, на 10-е сутки отмечалось большее количество

фибробластов и фиброцитов и меньше – лимфоцитов по сравнению с группой «Левомеколь + магнит» (рис. 17).

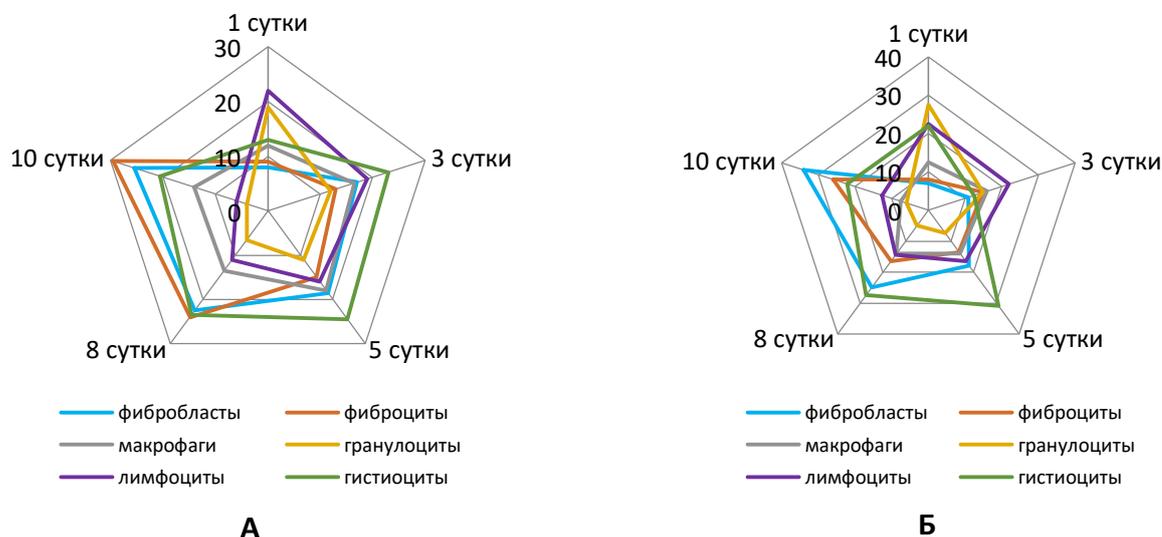


Рис. 17. Клеточный состав ткани в области раны. А – Опытная 3 + магнит; Б – Левомеколь + магнит.

В таблице 26 представлены результаты подсчета КИ.

Таблица 26

Динамика клеточного индекса, Me (25; 75)

Группа	1 сутки n=6	3 сутки n=6	5 сутки n=6	8 сутки n=6	10 сутки n=6
Опытная 3 + магнит	0,58 (0,45;0,67)	1,83 (1,42;1,93)	2,26 (1,96;2,84)	3,85 (2,58;4,50)	7,00 (5,00;8,38)
Левомеколь + магнит	0,56 (0,52;0,59)	1,34 (0,96;1,78)*	1,95 (1,29;2,25)*	2,73 (2,35;3,71)*	3,27 (2,57;3,87)*

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

При анализе КИ, представленного в таблице 26, в группах «Опытная 3 + магнит», «Левомеколь + магнит» можно отметить, что на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки в обеих группах был  $КИ > 1,0$ , что указывало на начало фазы регенерации уже с 3-их суток лечения. При этом показатель КИ в группе «Опытная 3 + магнит» был достоверно выше на всем сроке лечения. Максимальное значение КИ отмечалось

на 10-е сутки в группе «Опытная 3 + магнит», где КИ=7,00 (5,00;8,38) , что статистически достоверно отличало данную группу от группы «Левомеколь + магнит» ( $p<0,05$ ).

Результаты концентрации гидроксипролина в ране представлены в таблице 27.

Анализируя динамику изменения концентрации гидроксипролина, наблюдали достоверные различия между группами на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки ( $p<0,05$ ) в пользу группы «Опытная 3 + магнит».

Содержание исследуемой аминокислоты к 10 суткам в группе «Опытная 3 + магнит» возросло в 1,7 раза. В группе «Левомеколь + магнит» концентрация ГП к 10 суткам увеличилась в 1,5 раза (табл. 27).

Таблица 27

Динамика изменения концентрации гидроксипролина в ранах (мкг/мг),  
Me (25; 75)

Группа	1 сутки n = 30	3 сутки n = 24	5 сутки n = 18	8 сутки n = 12	10 сутки n = 6
Опытная 3 + магнит	7,96 (7,95; 8,26)	9,145 (9,11; 9,17)	10,115 (10,11; 10,14)	12,285 (12,17; 12,34)	13,365 (13,33; 13,42)
Левомеколь + магнит	7,97 (7,96; 8,12)	8,72 (8,71; 8,74)*	9,56 (9,53; 9,57)*	11,30 (11,27; 11,35)*	12,29 (12,22; 12,35)*

Примечание:

\* –  $p<0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Таким образом, совместное использование Опытная 3 и магнитотерапии в сравнении с «Левомеколь + магнит» способствовало более интенсивному течению процессов заживления ран, так как бóльшие темпы прироста исследуемого показателя наблюдались в группе «Опытная 3 + магнит».

Результаты определения уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови представлены в таблице 28.

Изменение показателя щелочной фосфатазы ран (ед/л), Me (25; 75)

Группа	1 сутки n = 30	3 сутки n = 24	5 сутки n = 18	8 сутки n = 12	10 сутки n = 6
Опытная 3 + магнит	151,85 (151,5; 152,3)	198,0 (196,7; 198,8)	299,0 (297,3; 301,3)	170,4 (169,4; 171,95)	154,9 (154,3; 155,8)
Левомеколь + магнит	151,8 (151,2; 152,1)	177,6 (176,7; 179,4)*	210,1 (209,4; 210,6)*	275,4 (274,5; 276,4)*	177,45 (176,5; 178,3)*

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

Из анализа данных, представленных в таблице 28, следует, что в группе «Опытная 3 + магнит» уже на 5 сутки был достигнут максимальный уровень щелочной фосфатазы (299,0 (297,3; 301,3) ед/л), на последующих сроках наблюдения показатель снижался и практически достигал значений 1-х суток. В группе «Левомеколь + магнит» максимальное значение щелочной фосфатазы отмечалось на 8 сутки (275,4 (274,45; 276,35) ед/л), далее следовало снижение показателя. Исходя из полученных данных, очевидно, что наиболее интенсивно процесс коллагенообразования I типа происходил в группе «Опытная 3 + магнит».

\*\*\*

Таким образом, комплексный анализ данных, полученных в ходе проведённого эксперимента, подтверждает высокую эффективность разработанной комбинации 3, включающую в себя бензалкония хлорид, декспантенол, пентоксифиллин, иммобилизованные на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, при сочетанном применении с магнитотерапией для лечения ран в условиях ишемии.

В группе «Опытная 3 + магнит» отмечалось скорейшее уменьшение микробной обсемененности ран.

Данные планиметрического исследования подтверждали высокую эффективность комбинации 3 в сочетании с магнитотерапией. В группе «Опытная 3 + магнит» к концу эксперимента (10-е сутки) исходная площадь ран

уменьшилась на 95,8%. В этой же группе наблюдалась самая высокая СЗ, которая достигала пика в промежутке между 1 и 5 сутками эксперимента.

Максимальное значение скорости заживления отмечалось в группе «Опытная 3 + магнит» на 1-3 сутки 20,38%/сут, что указывало на ускоренный процесс заживления ран в данной группе в I фазу раневого процесса.

Быстрое смещение рН ран в кислую сторону происходило в группах «Опытная 3 + магнит», «Опытная 3», «Опытная 4» и «Левомеколь + магнит», что указывало на более выраженный процесс заживления раны в пределах данных групп, так как слабо-кислая среда способствовала снижению контаминации раневой поверхности и, тем самым, ускорению процесса заживления кожного дефекта.

Бóльшие показатели ЛДФ отмечались в группе «Опытная 3 + магнит», и к 10-м суткам значение ЛДФ увеличилось в 2,2 раза.

Максимально высокая концентрация гидроксипролина по завершении срока ведения экспериментальных ран была достигнута в группе «Опытная 3 + магнит» (13,365(13,33; 13,42) мкг/мг), что указывало на наиболее интенсивное коллагенообразование ткани по сравнению с другими исследуемыми группами.

Максимальное значение уровня ЩФ наблюдалось в группе «Опытная 3 + магнит» и отмечалось уже на 5-е сутки, что косвенно свидетельствовало об активном процессе созревания коллагена I типа.

Согласно данным гистологического исследования, процесс заживления ран наиболее активно происходил в группе «Опытная 3 + магнит». Уже на 3-и сутки лечения в данной группе раневой дефект на большем протяжении был заполнен грануляционной тканью, а на 10-е сутки эксперимента происходила полная дифференцировка новообразованного эпидермиса, раневой дефект был заполнен зрелой рубцовой тканью, отмечалось отсутствие четкой границы между зоной повреждения и интактной дермой.

В группе «Опытная 3 + магнит» КИ был выше 1,0 уже на 3-и сутки лечения, что указывало на начало фазы регенерации с данного периода наблюдения.

## Заключение

Проблема местного лечения ран в практической хирургии остается актуальной и в настоящее время. Существует множество факторов и системных заболеваний, которые могут замедлять нормальное течение раневого процесса, например, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет, пролежни, воспалительные процессы, нарушения обмена веществ, иммуносупрессия и многие другие причины [27].

Заболевания периферических артерий (ЗПА) увеличивают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у 3–10% населения мира. Данной патологией страдают около 200 миллионов человек во всем мире [71].

У 20-70% людей с ЗПА возникают кожные раны в условиях ишемии. Вероятность развития осложнений ЗПА у пациентов с кожными ранами составляет от 37% до 70 %. Без своевременного и соответствующего вмешательства прогрессирующая ишемия, связанная с ЗПА, увеличивает годовой риск ухудшения состояния раны нижних конечностей на 35% и вероятность высокой ампутации на 22%. Уровень смертности в течение пяти лет после выявления ишемической язвы, составляет 55% [77].

Современные методы лечения ран направлены на закрытие кожного дефекта, защиту от бактериальной инфекции, удаления омертвевших тканей, обеспечение оптимального увлажнения и поглощения избытка жидкости, а при наличии сопутствующей патологии, негативно сказывающейся на течение раневого процесса, спектр лечебных мероприятий расширяется в зависимости от вида патогенного фактора [121].

В последние годы ряд авторов рекомендуют использовать раневые покрытия на гидрофильной основе (например, метилцеллюлоза и её производные), так как данные перевязочные средства обладают малой травматичностью, выраженной адгезивной и абсорбирующей способностью, оптимальной биосовместимостью и биоразлагаемостью [25, 54].

В современных условиях устойчивости бактерий к антибиотикам и разработки антисептических средств нового поколения раневая антисептика лежит в основе комплекса мер, направленных на предотвращение раневой инфекции [18].

Известно, что антисептические препараты могут вызывать кожный зуд, раздражение и даже повреждение здоровых тканей, поэтому ряд авторов предлагают использовать антисептики в комбинации с соединением, способствующим пролиферации эпидермальных кератиноцитов (например, дексаптенол), что поможет снизить степень выраженности побочных эффектов [73].

Лечение ран, возникших в условиях ишемии, требует дополнительных реваскуляризирующих оперативных вмешательств, а при невозможности их выполнения рекомендуются препараты, улучшающие трофику пораженных тканей (например, актовегин, солкосерил, пентоксифиллин, вазапостан) [78].

При консервативных методах лечения наилучшие результаты могут быть достигнуты при разнонаправленной модели воздействия на патологический процесс, учитывая синергизм отдельных терапевтических методов, в том числе и физиотерапевтических [125].

В последние годы количество научных публикаций, касающихся новых возможностей и клинических применений, связанных с использованием магнитных полей в качестве дополнительного терапевтического метода лечения, постоянно увеличивается [62, 94].

Все вышесказанное обуславливает необходимость разработки новой комбинации лекарственных средств, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, включающей в себя антисептик, препараты, улучшающие трофику и ускоряющие регенераторные процессы тканей, в сочетании с физиотерапией для лечения ран в условиях ишемии.

С целью изучения особенностей течения раневого процесса в условиях ишемии путем применения различных комбинаций бензалкония хлорида,

декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе хлоридной соли карбоксиметилцеллюлозы, в сочетании с магнитотерапией, нами было проведено экспериментальное исследование на модели раны в условиях ишемии.

Эксперименты были выполнены *in vivo* на 270 белых крысах-самцах породы «Вистар» (9 экспериментальных групп по 30 животных). Животные массой  $180,0 \pm 20,0$  г, отобранные для исследования, не имели внешних признаков заболевания [15]. С соблюдением правил асептики и антисептики производилось моделирование кожной раны в условиях ишемии по разработанной нами методике (патент РФ на изобретение № 2807383).

В результате экспериментального моделирования ран все животные выжили.

Во всех группах эксперимента проводили ежедневные перевязки раны 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контрольной группе перевязку раны осуществляли с помощью стерильной марлевой салфетки без нанесения лекарственного средства.

В группе сравнения на раневую поверхность с помощью шприца наносили 0,5 мл препарат «Левомеколь».

В группах «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3» на рану наносили 0,5 мл геля определенной комбинации: «Бензалкония хлорид + NaKMц», «Бензалкония хлорид + декспантенол + NaKMц» и «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + NaKMц» соответственно.

В группе «Опытная 4» на раневой дефект наносили 0,5 мл геля комбинации «Бензалкония хлорид + декспантенол + NaKMц», а также вводили внутримышечно 0,03 мл пентоксифиллина.

В группе «Опытная 3 + магнит», на раневой дефект наносили 0,5 мл геля комбинацию «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + NaKMц», а также проводили магнитотерапию.

В группе «Магнит» осуществляли перевязку раны с помощью марлевой салфетки без нанесения лекарственного средства и проводили магнитотерапию.

В группе «Левомеколь + магнит» на раневой дефект наносили 0,5 мл мази «Левомеколь» и проводили магнитотерапию.

Магнитотерапию области раны проводили ежедневно. Остатки геля от предыдущей перевязки удаляли, наносили исследуемую комбинацию, а затем проводили сеанс магнитотерапии. При лечении использовались частоты 80, 150, 300, 600, 1500, 5000 Гц; мощность 50 мВт; длительность сеанса 6 минут (1 мин на каждой частоте) [34].

*Микробиологическое исследование* представляло собой количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата. Для определения *площади ран* использовали программу «Lesion Meter» [134]. Расчет *уменьшения площади ран, выраженного в процентах, и скорость заживления ран* проводили по методу Л.Н. Поповой [19]. С помощью рН-метра проводилась фиксация значений *показателя кислотности* на поверхности ран [37]. Оценивали состояние микрогемодинамики раны и окружающей ткани с помощью *лазерной доплеровской флоуметрии*. Для проведения *гистологического исследования* осуществляли забор биоматериала путем иссечения участка фрагмента кожи, включающий место нанесенного дефекта и прилежащие интактные ткани. Приготовленные по стандартной методике парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для объективизации оценки течения раневого процесса рассчитывали *клеточный индекс* [50]. В качестве показателя, позволяющего оценить интенсивность фиброза на тканевом уровне, использовали концентрацию *гидроксипролина* в ранах по методике Неймана и Логана в модификации Цисселя и соавторов с изменениями М.Д.З. Наимзада и соавторов [65]. Для анализа интенсивности созревания грануляционной ткани в рамках биохимического метода определяли активность в сыворотке крови *ЩФ* [132].

Результаты лечения оценивали на первые, 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки от начала лечения. Выведение животных из эксперимента производили путем передозировки наркоза.

Все полученные в ходе экспериментального исследования результаты были статистически обработаны. Количественные признаки представлялись как медиана, 25 и 75 перцентили (Me (25;75)). При сравнении двух групп использовался U-критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$  [15].

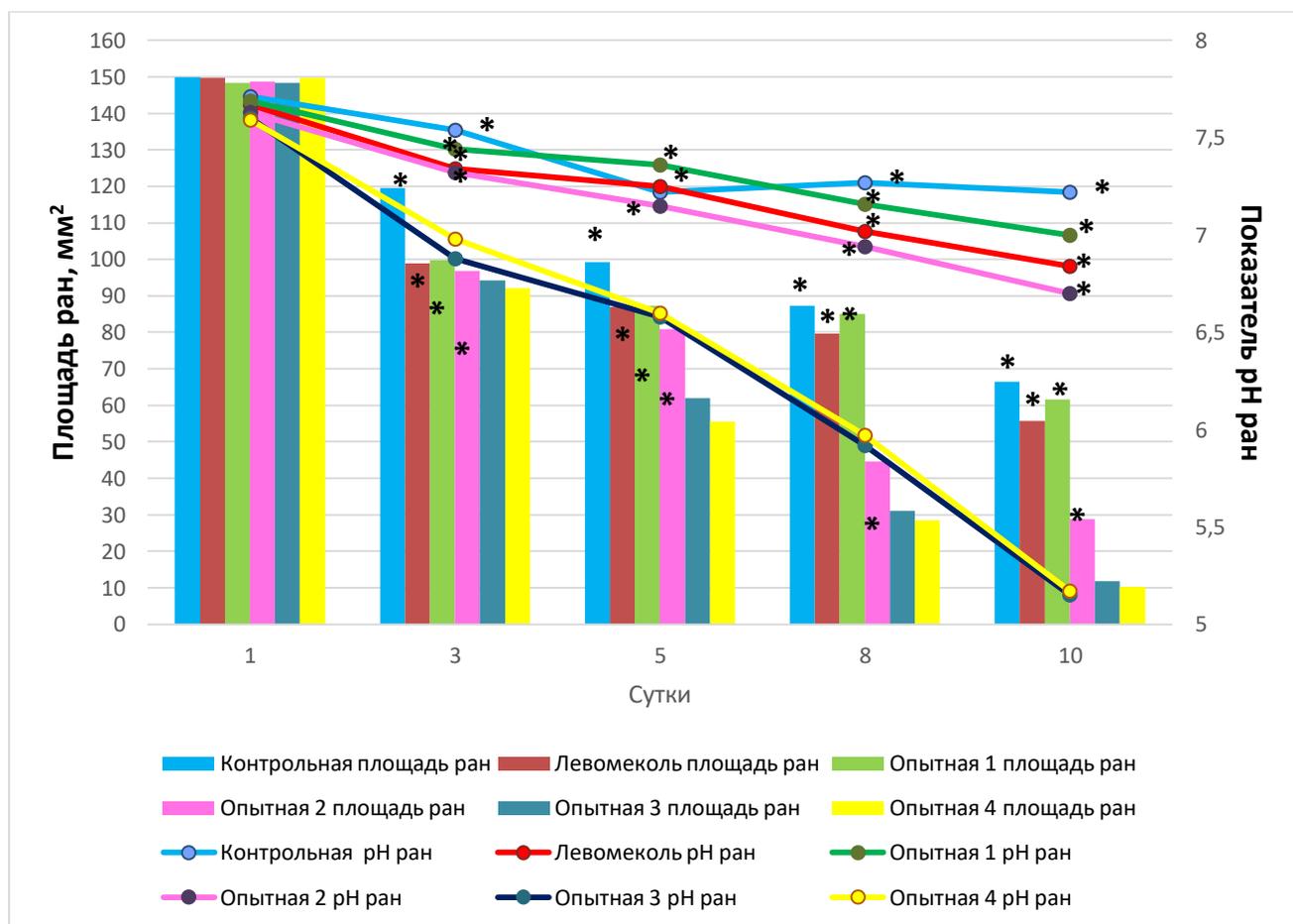
В первом блоке исследования проводили сравнительный анализ степени заживления ран, согласно описанным выше методикам, в группах «Контрольная», «Левомеколь», «Опытная 1», «Опытная 2», «Опытная 3», «Опытная 4».

При микробиологическом исследовании в контрольной группе микробная обсемененность ран оставалась на высоком уровне на всех сроках наблюдения. В группах «Левомеколь», «Опытная 3», «Опытная 4» на 5-е сутки лечения рост клеток не наблюдался.

При планиметрической оценке наилучшие показатели отмечались в группах «Опытная 3» и «Опытная 4». Так в первой и во второй группах к концу наблюдения площадь ран на 10-е сутки достоверно была меньше в 5,6 и 6,5 раз (соответственно), а УПП был больше в 1,6 и 1,7 раз (соответственно), чем в контрольной группе (рис. 18).

Достоверно бóльшая скорость заживления ран отмечалась в группах «Опытная 4», «Опытная 3» в первые пять суток наблюдения. Так, показатели СЗ в группе «Опытная 4» на 1-3 сутки были больше, чем в контрольной группе в 1,9 раза, на 3-5-е сутки – в 3 раза. Показатели СЗ в группе «Опытная 3» на 1-3-и сутки были больше, чем в контрольной группе в 1,7 раза, а на 3-5-е сутки – в 2,6 раза.

Группы «Опытная 3» и «Опытная 4» достоверно отличались высокой степенью динамики изменения рН ран в кислую сторону у экспериментальных животных на 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки по сравнению с остальными группами, и уже на 3-и сутки наблюдения среда в ране становилась слабо-кислой, а к 10-м суткам показатель рН раневой поверхности достигал значений неповрежденной кожи (рис. 18) [9, 80, 142].



Примечание:

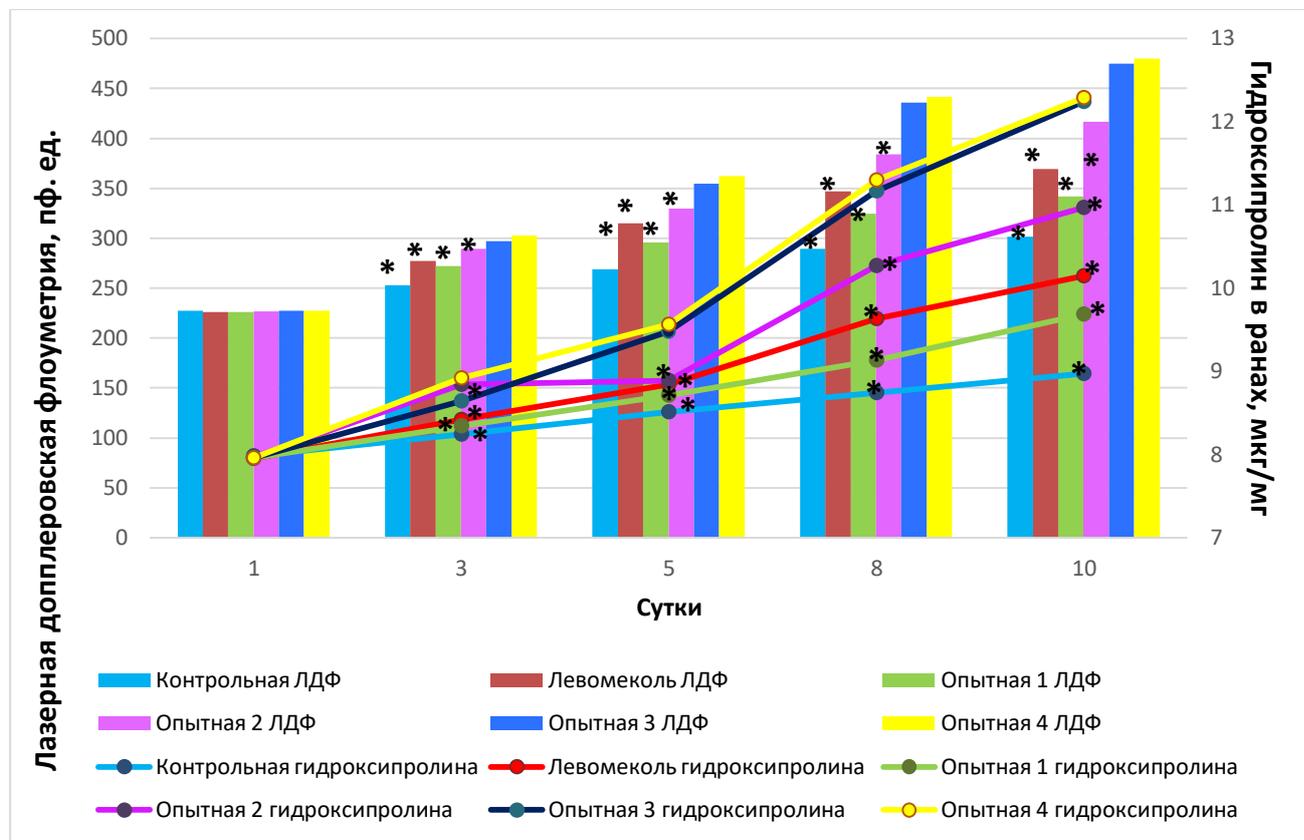
\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении групп «Опытная 3» и «Опытная 4» с остальными группами.

Рис. 18. Динамика изменения площади и pH ран.

При лазерной доплеровской флоуметрии достоверно максимальные показатели отмечались в группах «Опытная 3» и «Опытная 4», где показатель увеличился с 297,2 (283,62; 317,6) и 302,98 (290,75; 315,22) соответственно на 3-и сутки до 474,64 (457,18; 462,55) и 480,31 (475,5; 485,16) на 10-е сутки наблюдения (рис. 19).

При анализе динамики изменения концентрации гидроксипролина (ГП) в ранах бóльшие показатели были зафиксированы в группах «Опытная 3» и «Опытная 4». В первой группе по достижении 10 суток (12,24 (12,21; 12,24) мкг/мг) содержание ГП возросло в 1,5 раза относительно 1 суток (7,96 (7,89; 8,22) мкг/мг), во второй концентрация исследуемой аминокислоты на 10 сутки (12,29

(12,22; 12,35) мкг/мг) по сравнению с 1 сутками (7,96 (7,93; 8,00) мкг/мг) увеличилось в 1,6 раза (рис. 19).



Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении групп «Опытная 3» и «Опытная 4» с остальными группами.

Рис.19. Динамика лазерной доплеровской флоуметрии и гидрокортизона.

При гистологическом исследовании лучше всего процесс заживления протекал в группах «Опытная 3» и «Опытная 4». Так, на 10-е в данных группах наблюдалось формирование соединительнотканного рубца и полная эпителизация раны. Рубцовая ткань с достаточно большим количеством вертикально расположенных кровеносных сосудов. Среди клеток преобладали фиброциты и фибробласты, морфологическая картина свидетельствовала о дальнейшей перестройки и реорганизации рубца.

На 3-и сутки в группах «Опытная 3» и «Опытная 4» КИ был выше 1 по сравнению с другими группами, что могло указывать на начало смены фазы воспаления на фазу регенерации с этого времени наблюдения.

На 5-е сутки эксперимента максимальные значения ЩФ наблюдались в группах «Опытная 2» (262,3 (262,1; 263,4) ед/л), «Опытная 3» (280,3 (279,3;281,7) ед/л), «Опытная 4» (285,4 (284,7; 286,4) ед/л). На 8 сутки уровень ЩФ постепенно в указанных группах снижался. В группе «Опытная 4» показатели уровня щелочной фосфатазы были самыми высокими, среди сравниваемых групп, что указывало на более активное созревание грануляционной ткани.

Следует отметить, что на первом этапе заживления ран повышение активности ЩФ предшествует высокому уровню коллагена III типа, в то время как коллаген I типа снижается, когда активность ЩФ исчезает, пропорция коллагена типа I/III возвращается к норме. Очевидно, что уровень концентрации ЩФ прямо пропорционален уровню коллагена типа III. В нормальной коже коллаген типа I и III существует в пропорции приблизительно 4:1. В гипертрофических и незрелых рубцах содержится около 33% коллагена типа III, изменяя соотношение коллагена типа I и III до 2:1 [132].

Анализируя полученные данные, очевидно, что процесс заживления ран лучше всего протекал в группах «Опытная 3» и «Опытная 4».

Наиболее выраженный ранозаживляющий эффект в этих группах был связан с применением ранозаживляющего средства «декспантенол» и улучшающего трофику тканей средства «пентоксифиллин».

По данным литературы, декспантенол активно стимулирует регенерацию кожи и слизистых оболочек, участвует в нормализации клеточного метаболизма, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон [90]. Были проведены исследования, подтверждающие высокую эффективность декспантенола при лечении кожных ран, возникших после лазерной терапии [66]. В работе Gorski J. et al. при сравнительном исследовании в условиях фракционного абляционного лазерного лечения мазь, содержащая декспантенол, показала более высокие показатели реэпителизации и лучшие косметические результаты по сравнению со стандартным лечением вазелином. Авторы пришли к выводу, что местное применение декспантенола представляет собой подходящий

и современный вариант лечения послеоперационных ран, особенно при его применении на ранних стадиях после поверхностного повреждения кожи [89].

В эксперименте Kuba M. et al. было отмечено бóльшее уменьшение размера площади раны за одинаковый период времени при использовании мази с декспантенолом в концентрации 5% по сравнению с мазью, содержащей в своем составе розмариновую кислоту в концентрации 10% [83].

Najafiasl M. et al. в своей работе установили, что наложение мембраны, состоящей из нановолокон, содержащих декспантенол, значительно ускоряет заживление раны, несмотря на различное строение мембраны [99].

Достоверных различий в течение раневого процесса между группами «Опытная 3» и «Опытная 4» не наблюдалось, а следовательно способ введения пентоксифиллина (местное в составе мази или парентеральное) не имел принципиального значения.

Положительные результаты местного применения пентоксифиллина для лечения ран также прослеживались и в работах других авторов.

Najafi E. et al. в своем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании установили, что применение 5%-ной мази пентоксифиллина для лечения пролежневых ран способствует их активному заживлению [144].

Mansur H.J. et al. в своей работе изучали эффективность местного применения пентоксифиллина при лечении ожоговых ран у лабораторных животных в сравнении с кремом с сульфадиазином серебра (СУС). Группа с пентоксифиллином показала достоверно значительное уменьшение площади ожога ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой СУС. Гистопатологические исследования на 7-й день показали, что грануляционная ткань, индуцированная неоваскуляризацией, была более выраженной в группе с пентоксифиллином, чем в группе СУС. На 21-й день показатели реэпителизации были выше и достигли максимального уровня в группе с пентоксифиллином, чем в группе СУС. Полученные результаты свидетельствовали о том, что местное применение

пентоксифиллина было более эффективным в заживлении ран по сравнению с кремом с сульфадиазином серебра [115].

Moreira V. et al. в своем исследовании доказали эффективность пленок хитозана, пропитанных ПЕН, для заживления кожных ран [127].

Moradi M. et al. подтвердили высокую эффективность для местного применения комбинации пентоксифиллина и оксида цинка (ОЦ) в группе «ПЕН+ОЦ» для заживления ран у крыс линии Вистар. По завершению эксперимента самый высокий процент заживления, закрытия раны и миграции кератиноцитов, а также самый низкий уровень воспаления принадлежали группе с «ПЕН+ОЦ». Скорость воспаления и количество воспалительных клеток в конце периода были ниже в группе «ПЕН+ОЦ», чем в группе «ОЦ», и имелась статистически значимая разница ( $p \leq 0,05$ ) [106].

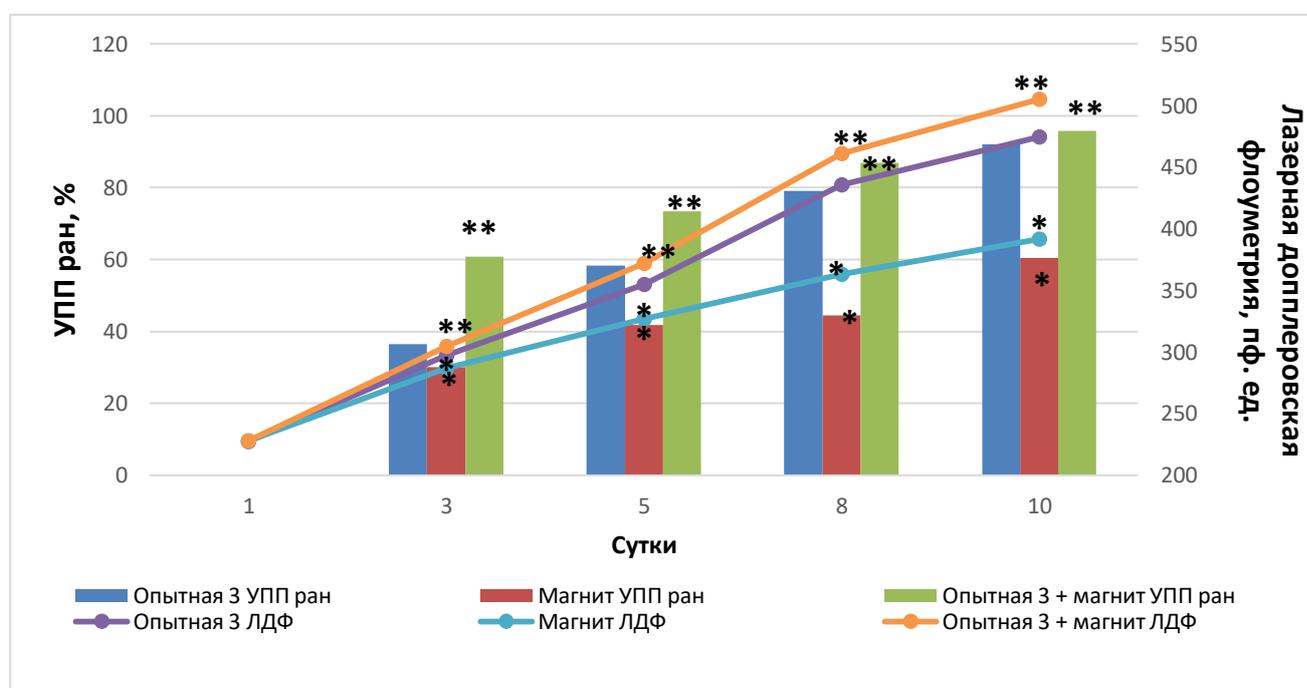
Ввиду того, что местное применение пентоксифиллина по сравнению с внутримышечным введением более удобно, особенно при амбулаторном лечении, не требует дополнительных манипуляций, даёт возможность одновременно использовать в комбинации с другими лекарственными препаратами, то во втором блоке экспериментальной работы использовали комбинацию «Опытная 3». Проводили сравнительный анализ степени заживления ран в группах «Опытная 3», «Магнит», «Опытная 3 + магнит».

При микробиологическом исследовании в группах «Опытная 3» и «Опытная 3 + магнит» на 5-е сутки лечения рост патогенной микрофлоры на плотных питательных средах не наблюдался, а в группе «Магнит» отсутствие роста патогенных микроорганизмов фиксировалось лишь начиная с 8-х суток.

При планиметрической оценке бóльшие показатели УПП в течение всего периода исследования отмечались в группе «Опытная 3 + магнит» при сопоставлении с группами сравнения, к концу наблюдения УПП в данной группе на 10-е сутки был больше, чем в группе «Опытная 3» в 1,1 раза, а по сравнению с группой «Магнит» в 1,6 раз (рисунок 20).

Бóльшая скорость заживления ран в течение всего периода наблюдения отмечалась в группе «Опытная 3 + магнит». Так показатели СЗ в данной группе на 1-5-е сутки были достоверно больше, чем в группе «Магнит» в 1,7 раза, а в сравнении с группой «Опытная 3» – в 1,3 раза. Высокая СЗ в первые 5 суток эксперимента свидетельствовала о преимущественной активности комбинации «Опытная 3 + магнит» в первую фазу раневого процесса.

На 8-е и 10-е сутки наблюдения показатель лазерной доплеровской флоуметрии был выше в группе «Опытная 3 + магнит» по сравнению с группой «Опытная 3» в 1,1 раза ( $p=0,0372$  и  $p=0,0421$ , соответственно), а по сравнению с группой «Магнит» в 1,3 раза ( $p=0,0114$  и  $p=0,0331$ , соответственно) (рис. 20).



Примечание:

\* –  $p<0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

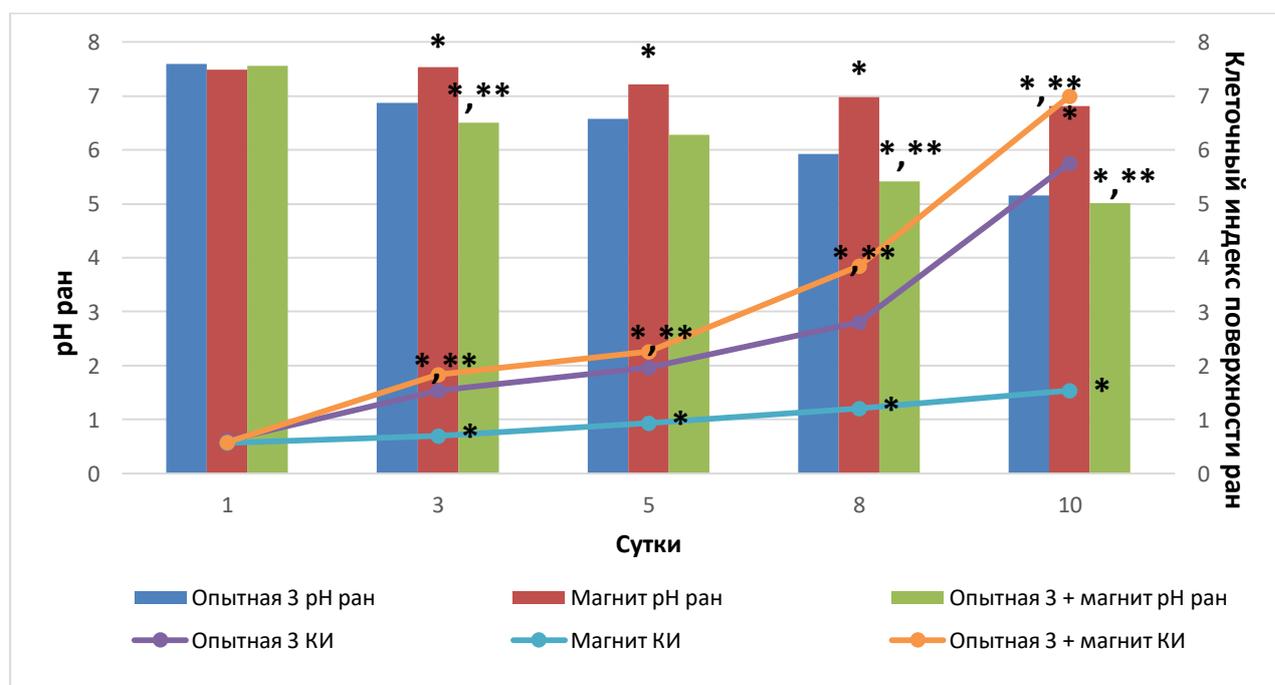
\*\* –  $p<0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Рис. 20. Динамика изменения УПП и лазерной доплеровской флоуметрии.

В группах «Опытная 3» и «Опытная 3 + магнит» переход рН в слабо-кислую сторону происходил уже на 3-и сутки наблюдения, что указывало на более выраженный процесс заживления раны в пределах данных групп по сравнению с

группой «Магнит», где переход рН в слабо-кислую сторону отмечался лишь на 8-10 сутки (рис. 21).

В группе «Опытная 3 + магнит» было обнаружено прямо пропорциональное увеличение клеточного индекса, начиная с 3-х суток, КИ был более 1, что указывало на ранний переход раневого процесса в фазу регенерации, данное различие являлось статистически достоверным по сравнению со всеми остальными группами ( $p < 0,05$ ). При этом максимальное значение клеточного индекса отмечалось на 10-е сутки и составляло 7,00 (5,00;8,38), что было в 1,22 раза больше по сравнению с группой «Опытная 3» и в 4,55 по сравнению с группой «Магнит» (рис. 21).



Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3» с группами «Магнит» и «Опытная 3 + магнит»;

\*\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Магнит» и «Опытная 3 + магнит».

Рис. 21. Динамика клеточного индекса и рН в ранах.

При гистологическом исследовании лучше всего процесс заживления протекал в группе «Опытная 3 + магнит». На 10-е сутки в данной группе отмечалась полная дифференцировка новообразованного эпидермиса,

отсутствовала четкая граница между зоной повреждения и интактной дермой. В группе «Магнит» место дефекта было заполнено рубцовой тканью, состоящей из плотно расположенных толстых коллагеновых волокон. Клеточный состав был представлен преимущественно фиброцитами, фибробластами.

В группе «Опытная 3 + магнит» отмечались статистически значимые показатели концентрация ГП, превосходящие показатели групп «Опытная 3» и «Магнит» в течение всего периода наблюдения, и к 10-м суткам эта разница составила в 1,1 ( $p=0,0341$ ) и 1,3 ( $p=0,0416$ ) раза соответственно.

Максимальные значения ЩФ были отмечены в группе «Опытная 3 + магнит» (299,0 (297,3;301,3) ед/л) уже на 5-е сутки, далее с 8-х суток происходило снижение данного показателя.

Анализируя полученные данные, очевидно, что лучше всего процесс заживления протекал в группе «Опытная 3 + магнит» при сравнении с группами «Опытная 3» и «Магнит». Можно предположить, что это связано с положительным действием магнитотерапии на течение биологических процессов, способствующих ускорению регенерации поврежденных тканей, с одновременным применением разработанной нами лекарственной комбинации. Положительное влияние магнитотерапии на течение раневого процесса в сочетании с другими методами лечения отмечалось и в работах других ученых.

Aysel Y. et al. в своем исследовании установили, что энергия магнитного поля (MFE) является более эффективным методом для уменьшения размера раны и стимуляции ангиогенеза на ранних стадиях заживления, а воздействие на рану отрицательным давлением (NPWP) увеличивает кровоток в месте повреждения, что способствует ускорению регенерации [94].

Amareswari V. et al. в своей работе пришли к выводу, что использование импульсного электромагнитного поля в качестве вспомогательного метода лечения приводит к уменьшению площади раневой поверхности язвы диабетической стопы. Это связано с улучшением кровообращения и уменьшением воспаления [97].

В работе Yaşar K. et al. было установлено, что применение магнитолевой терапии и электромиостимуляции для лечения длительно незаживающих ран способствует более ранней реэпителизации, сокращению области раны, уменьшению отека и гиперемии. В экспериментальной группе, где использовали магнитолевую терапию и электромиостимуляцию, неоваскуляризация, плотность коллагена, образование грануляционной ткани, пролиферация клеток были выше по сравнению с другими группами [140].

Snehil D. et al. в своем исследовании установили, что воздействие лазера в сочетании с магнитотерапией оказывает клинически значимое бактерицидное влияние на патогенные бактерии при лечении кожных ран [95].

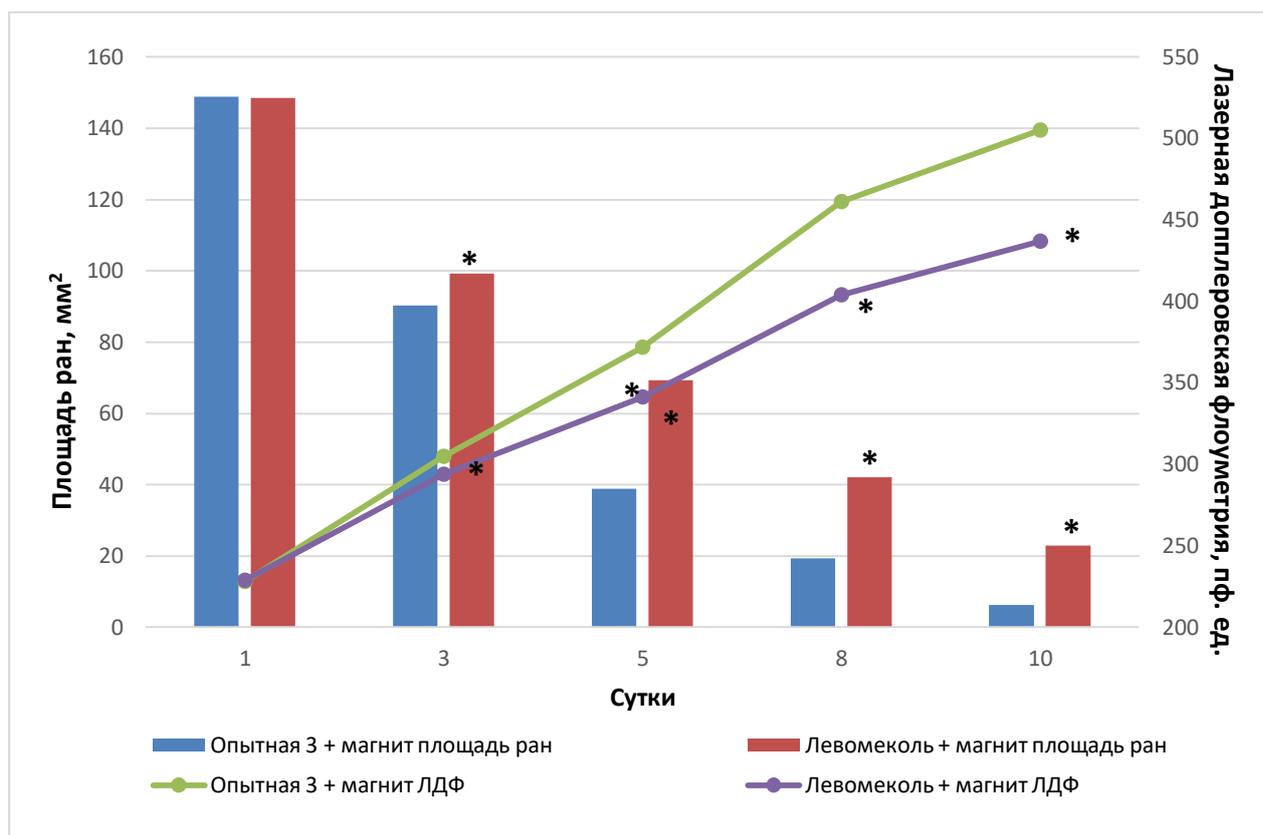
Таким образом, магнитотерапия применяется как в качестве основного, так и в качестве вспомогательного метода лечения ран. Данный метод физиотерапии оказывает антибактериальный эффект, способствует стимуляции ангиогенеза, образованию грануляционной ткани, что увеличивает кровоток, сокращает область раны, уменьшает отек и гиперемию в месте повреждения и способствует ускорению регенерации.

В третьем блоке исследований проводили сравнительную оценку ранозаживляющего действия между группами «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

При микробиологическом исследовании в группах «Опытная 3 + магнит», «Левомеколь + магнит» на 5-е сутки лечения рост патогенной микрофлоры не наблюдался.

Бóльшие показатели УПП в течение всего периода исследования отмечались в группе «Опытная 3 + магнит». Так показатель УПП в данной группе к концу наблюдения на 10-е сутки была достоверно больше, чем в группе «Левомеколь + магнит» в 1,2 раза (рис. 22).

Показатель лазерной доплеровской флоуметрии в группе «Опытная 3 + магнит» был выше в среднем в 1,2 раза, чем в группе «Левомеколь + магнит» (рис. 22).



Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит».

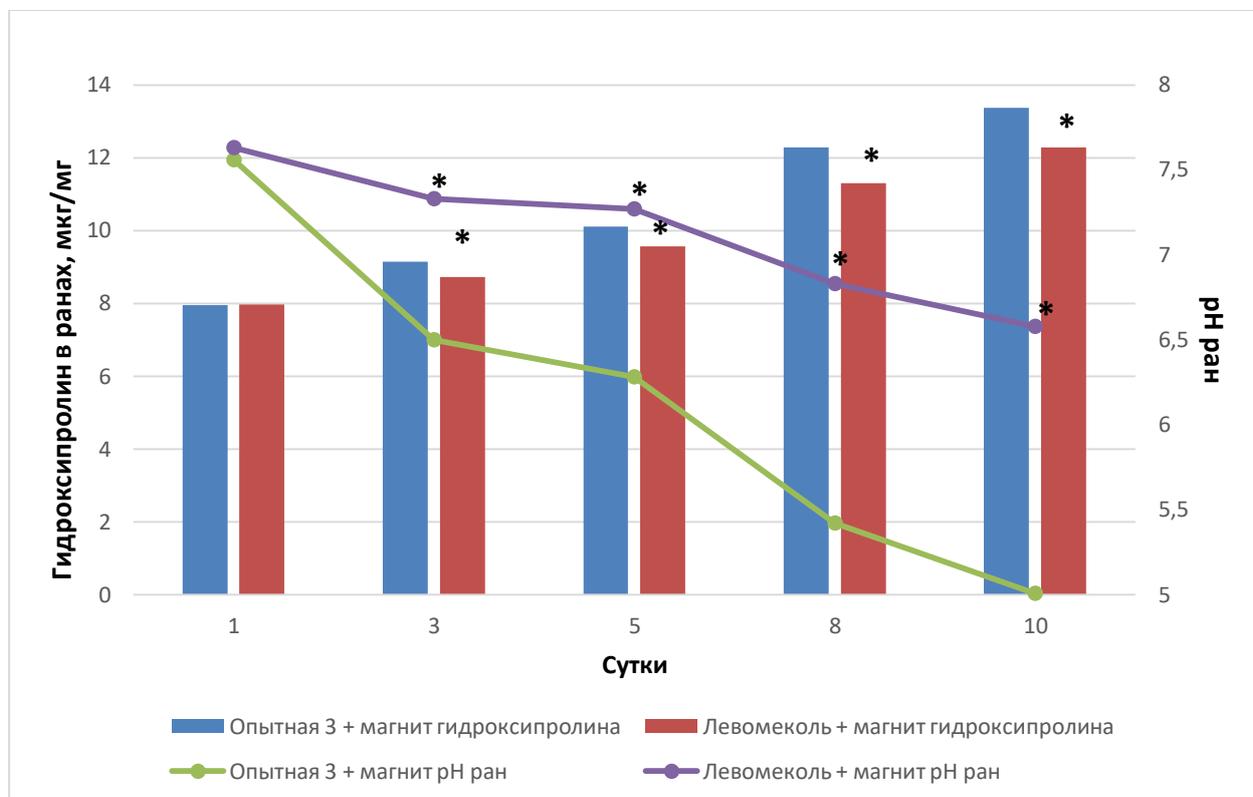
Рис. 22. Динамика изменения площади ран и лазерной доплеровской флоуметрии.

Показатель СЗ в группе «Опытная 3 + магнит» в первые 5 суток был достоверно больше, чем в группе «Левомеколь + магнит» в 1,4 раза.

Меньшие показатели рН раны отмечались в группе «Опытная 3 + магнит» по сравнению с группой «Левомеколь + магнит» на протяжении 3-х, 5-х, 8-х и 10-х суток лечения ( $p < 0,05$ ), что наглядно представлено на рисунке 23.

В группах «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит» на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки значение клеточного индекса было больше 1,0, что указывало на начало фазы регенерации уже с 3-их суток лечения. При этом статистически значимое большее значение КИ было выявлено в группе «Опытная 3 + магнит» и к 10-м суткам было больше по сравнению с группой «Левомеколь + магнит» в 2,14 раза, что было обусловлено высоким содержанием фиброцитов (29,5 (28;31) – клеток, отвечающих за синтез компонентов коллагеновых волокон.

Содержание ГП в группе «Опытная 3 + магнит» к 10 суткам возросло в 1,7 раза, а в группе «Левомеколь + магнит» – в 1,5 раза, что указывало на более интенсивное коллагенообразование ткани в группе «Опытная 3 + магнит» (рис. 23).



Примечание:

\* –  $p < 0,05$  при сопоставлении группы «Опытная 3 + магнит» и «Левомеколь + магнит»

Рис. 23. Динамика изменения рН и гидроксипролина.

В группе «Опытная 3 + магнит» уже на 5-е сутки был достигнут максимальный уровень щелочной фосфатазы (299,0 (297,3; 301,3) ед/л), а в группе «Левомеколь+магнит» максимальное значение щелочной фосфатазы было достигнуто на 8-е сутки (275,4 (274,45; 276,35) ед/л), на последующих сроках наблюдения показатель снижался.

Таким образом, процесс заживления наиболее активно протекал в группе «Опытная 3 + магнит», что подтверждается микробиологическими, планиметрическими, гистологическими показателями, результатами ЛДФ, значениями концентрации гидроксипролина, рН-метрии и уровнем ЩФ.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Согласно результатам проведенного исследования, разработка новой комбинации лекарственных средств с бензалконием хлорида, декспантенолом и пентоксифиллином в сочетании с магнитотерапией является перспективной для ускорения процесса заживления ран в условиях ишемии.

Сочетанное применение бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, а также их сочетание с магнитотерапией можно рассматривать в качестве предмета изучения для дальнейших клинических исследований. Главной тенденцией последующих разработок следует считать уменьшение микробной обсемененности, улучшение процессов эпителизации и регенерации, улучшение кровоснабжения и как следствие – сокращение сроков лечения кожных ран в условиях ишемии.

Также можно провести исследование при сочетании пентоксифиллина и декспантенола с другими антисептическими препаратами, такими как мирамистин, хлоргексидин, полигексанид, а также с другими методами физиотерапии.

## Выводы

1. Предложенная экспериментальная модель позволяет воспроизводить рану в условиях ишемии со стандартизированными размерами и морфологическими проявлениями ишемии кожи и мягких тканей.

2. Комплексное применение бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, характеризуется выраженным ранозаживляющим эффектом, в 1,9 раза превосходящим изолированное применение данных лекарственных средств.

3. Применение комбинации «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» и «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (внутримышечно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» приводит к статистически значимому сокращению площади ран в 6,2 раза, уменьшению рН в 1,4 раза на 10-е сутки по сравнению с контрольной группой, при этом скорость заживления раны не зависит от способа введения пентоксифиллина.

4. Применение комбинации «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы + магнит» статистически значимо приводит к сокращению площади раны в среднем в 3,1 раза и увеличению микроциркуляции в среднем в 1,2 раза на 10 сутки наблюдения по сравнению с группами, где лечение проводили комбинацией «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» и официальным препаратом «Левомеколь».

5. Применение комбинации «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы + магнит» статистически значимо по сравнению с группой, где для лечения применяли официальный препарат «Левомеколь» и магнитотерапию, приводит к уменьшению площади ран в 3,6 раза, уменьшению рН в 1,3 раза, увеличению

микроциркуляции в 1,2 раза на 10-е сутки наблюдения.

6. При морфологическом изучении заживления ран при применении комбинации бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина, иммобилизованных на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, а также ее комбинированного применения с магнитотерапией показатели клеточного индекса достоверно раньше достигают значения 1 по сравнению с другими группами, что свидетельствует о раннем начале репаративных процессов. Максимальное значение клеточного индекса на 10-е сутки определялось при лечении комбинацией «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (в/м) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» (7,07(4,20;10,14)) и «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы + магнит» (7,00(5,00;8,38)).

### **Практические рекомендации**

Комплексное применение комбинации «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы» и магнитотерапии в первую и вторую фазу раневого процесса следует осуществлять следующим образом: на рану наносят комбинацию «Бензалкония хлорид+ декспантенол + пентоксифиллин (местно) + натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы», после чего проводится сеанс магнитотерапии с использованием магнито-ИК-светолазерного терапевтического аппарата «Милта-Ф-8-01» (ГОСТ 25052-87) в режиме магнитотерапии с частотами 80, 150, 300, 600,1500, 5000 Гц; мощностью 50 мВт; длительностью сеанса 6 минут (1 мин. на каждой частоте). Затем на рану накладывается асептическая повязка. Перевязка с предложенной комбинацией лекарственных средств и магнитотерапия проводятся ежедневно 1 раз в сутки.

Рекомендовать для дальнейшего доклинического и клинического изучения комбинации с содержанием бензалкония хлорида, декспантенола, пентоксифилина и магнитотерапию с целью лечения ран кожи и мягких тканей в условиях ишемии.

## Список литературы

1. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии / Л. С. Круглова, Д. В. Федоров, А. Г. Стенько [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 26. – С. 67–72.
2. Андреев, А. А. Профилактика бактериальной обсемененности ран мягких тканей путем применения лазерного фотохимического дебридмента / А. А. Андреев, А. П. Остроушко, А. Ю. Лаптиёва // Многопрофильный стационар. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 95–96.
3. Аралова, М. В. Кинетика раневого процесса при различных методах стимуляции регенерации в ранах / М. В. Аралова, А. А. Глухов, А. П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 173–178.
4. Артикходжаева, Б. А. Характеристики раневых покрытий и перевязочных материалов на основе природных и синтетических полимеров (обзорная статья) / Б. А. Артикходжаева // Innovations in Technology and Science Education. – 2023. – Т. 2, № 10. – С. 428–438.
5. Белозерова, А. В. Бензалкония хлорид в лечении гнойных ран (экспериментальное исследование) / А. В. Белозерова, А. Ю. Григорьян // Экспериментальная и клиническая хирургия: проблемы и решения : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Курск, 2016. – С. 44–45.
6. Бензалкония хлорид // Реестр лекарственных средств: сайт. – URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/benzalkoniya-xlorid-36> (дата обращения: 03.05.2024).
7. Борисов, И. В. Повидон-йод-новые возможности знакомого препарата (обзор литературы) / И. В. Борисов // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костючёнка. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 14–20.

8. Бутрин, Я. Л. Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица / Я. Л. Бутрин, И. В. Чмырев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 59, № 3. – С. 56–62.
9. Влияние рН на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде / А. М. Морозов, А. Р. Армасов, А. Н. Сергеев [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – Т. 50, № 2. – С. 87–91.
10. Волынкина, А. П. Антибактериальная терапия в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / А. П. Волынкина, Е. А. Раскина, Н. В. Наумова // Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции : сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2019. – С. 21.
11. Гайдамака, Т. Б. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на состояние лизосомальных мембран тканей переднего отдела глаза / Т. Б. Гайдамака, В. И. Сенишин, С. Я. Рафалюк // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 49–55.
12. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (обзор литературы) / М. Б. Темрезов, В. И. Коваленко, Т. Х. Темерезов [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 33–38.
13. Глухов, А. А. Клиническая эффективность различных способов дебридмента трофических язв венозной этиологии / А. А. Глухов, М. В. Аралова // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 257-266.
14. Глухов, А. А. Трофические язвы: современное состояние проблемы : монография / А. А. Глухов, М. В. Аралова. – Воронеж : Научная книга, 2019. – 238 с.
15. Григорьян, А. Ю. Местное лечение гнойных ран препаратами на основе энтеросгеля (экспериментальное исследование) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. Ю. Григорьян. – Курск, 2012. – 131 с. : ил.

16. Гуревич, К. Г. Физико-химические свойства антисептических средств: что мы не учитываем в лечении длительно незаживающих ран / К. Г. Гуревич, А. Л. Ураков // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 256–259.
17. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 54–58.
18. Земляной, А. Б. Применение антисептиков в лечении ран с высоким риском инфицирования / А. Б. Земляной, А. Г. Афиногенова, С. А. Матвеев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 129–137.
19. Изучение ранозаживляющего действия образца оружейного масла на модели кожной раны у крыс / Е. И. Трофимец, Я. А. Гуцин, К. Л. Крышень [и др.] // Фармация. – 2020. – Т. 69, № 8. – С. 43–49.
20. Инфекции области хирургического вмешательства: современное состояние проблемы / А. Н. Сергеев, А. М. Морозов, Н. А. Сергеев [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 114–117.
21. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=29705> (дата обращения 13.07.2024).
22. Исторические аспекты асептики и антисептики / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, С. В. Жуков [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – Т. 54, № 6. – С. 94–103.
23. Каторкин, С. Е. Трофические язвы венозной этиологии. Диагностика и лечение / С. Е. Каторкин, М. А. Мельников. – 2-е изд., доп. – Москва : ИНФРА-М, 2023. – 317 с.

24. Каштанов, А. Д. Обзор современных материалов, применяемых для покрытия раневых поверхностей / А. Д. Каштанов, Ю. Л. Васильев, А. В. Байрашевская // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 49–56.
25. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения новых раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы при лечении инфицированных ран мягких тканей / А. Н. Жариков, А. Р. Алиев, О. В. Орлова, Я. А. Бурмистрова // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 116–124.
26. Клиническая хирургия : учебное пособие для клинических ординаторов и врачей / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск : КГМУ, 2017. – 924 с.
27. Клинический опыт применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран / А. Е. Зайцев, О. Н. Асанов, Е. Ж. Сандалов, А. В. Зайцева // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 147–151.
28. Ковалевский, А. А. Планиметрическая оценка эффективности бензалкония хлорида в лечении ран / А. А. Ковалевский, А. В. Ковалевская // Современное научное знание: теория, методология, практика : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Смоленск, 2019. – С. 17–18.
29. Комплексная оценка эффективности раневых покрытий на основе хитозана в комбинации с различными антисептиками / С. Е. Гуменюк, О. А. Качанова, Д. И. Ушмаров [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2024. – № 2. – С. 78–86.
30. Лечение гнойной инфекции мягких тканей: от истории к настоящему (литературный обзор) / Э. С. Х. Аль-Канани, В. К. Гостищев, А. Л. Ярош [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 1. – С. 155–164.
31. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса / Е. В. Муромцева, К. И. Сергацкий, В. И. Никольский [и др.] // Известия высших учебных

- заведений. Поволжский регион: Медицинские науки. – 2022. – Т. 63, № 3. – С. 93–109.
32. Лечение хронических гнойных ран с учетом патогенетических механизмов участия протеаз и ингибиторов протеаз / Д. Т. Азизов, К. К. Мирзаев, К. А. Юсупов [и др.] // Экономика и социум. – 2021. – Т. 85, № 6. – С. 386–392.
33. Малиновский, Е. Л. Низкоинтенсивная лазерная и КВЧ терапия с использованием терапевтических аппаратов серии «МИЛТА»: монография / Е. Л. Малиновский. – Москва : НПО Космического приборостроения, 2017. – 408 с.
34. Меламед, В. Д. Моделирование первично-контаминированной экспериментальной кожной раны / В. Д. Меламед, Ю. В. Петельский, М. В. Ершова // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. – Гродно, 2017. – С. 637–640.
35. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России / В. В. Привольнев, Ю. С. Пасхалова, А. В. Родин, В. А. Митиш // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2016. – № 1. – С. 19–24.
36. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства / А. Н. Сергеев, А. М. Морозов, Э. М. Аскеров [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 243–248.
37. Молохова, Е. И. Экспериментальное обоснование состава основы мазей репаративного действия / Е. И. Молохова, В. Н. Тарасевич // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 149–154.
38. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / под ред. Л. А. Бокерия, А. В. Покровского. – Москва, 2019. – 89 с. – Текст : электронный // Российское общество

ангиологов и сосудистых хирургов : [сайт]. – URL: [https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf) (дата обращения: 27.05.2024).

39. Новый способ лечения ожоговых ран с помощью адресной доставки лекарственных веществ магнитным наноносителем (экспериментальная часть) / А. А. Богатиков, К. Г. Добрецов, М. В. Мелихова [и др.] // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 422–436.
40. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, В. А. Кадыков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 5. – С. 43–50.
41. Озонотерапия как способ профилактики и лечения в хирургии и онкологии по данным обзора литературы / Т. Б. Комкова, В. Ф. Цхай, Л. Ю. Петров, И. А. Лызко // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 35–48.
42. Опыт применения интерактивных раневых покрытий в лечении венозных язв / Л. И. Богданец, С. М. Юмин, О. В. Голованова, А. Н. Кузнецова // Flebologia. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 268–276.
43. Остроушко, А. П. Профилактика неинфекционных осложнений длительно незаживающих ран у пациентов хирургического профиля / А. П. Остроушко, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиёва // Многопрофильный стационар. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 113–114.
44. Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей / Э. С. Х. Аль-Канани, В. К. Гостищев, А. Л. Ярош [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45, № 3. – С. 302–314.
45. Панасюк, О. Прогнозирование исходов инфраингвинальных реваскуляризирующих операций у пациентов с заболеваниями артерий

- нижних конечностей / О. Панасюк, Э. Могилевец, А. Копыцкий // Наука и инновации. – 2023. – №. 12. – С. 68–72.
46. Первый опыт использования вакуумной терапии в профилактике нагноения ушитых ран мягких тканей / В. В. Федюшкин, С. Н. Пятаков, А. Г. Барышев [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костючѐнка. – 2022. – Т. 9, № 4. – С. 6–15.
47. Персонализированное местное лечение длительно незаживающих ран / А. А. Глухов, А. А. Андреев, М. В. Аралова [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 80–87.
48. Пирогова, С. О. Регенерация кожного дефекта при использовании многокомпонентных мазей на основе бензалкония хлорида / С. О. Пирогова, О. В. Скворцова, М. Ю. Ильин // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2019. – С. 161–163.
49. Применение иммобилизованной формы бензалкония хлорида и метронидазола в лечении гнойных ран / А. Н. Горохова, А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 43–51.
50. Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.]. – Текст : электронный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – URL: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-16-32> (дата обращения 28.05.2024).
51. Применение озонотерапии, ультразвука и криотерапии в лечении инфицированных и гнойных ран на фоне хронической венозной недостаточности / Г. Э. Карапетян, Р. А. Пахомова, Л. В. Кочетова, С. И. Петрушко. – Текст: электронный // Вестник Волгоградского

- государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 131–136. – URL: <https://expo-books.ru/category/book?id=31476> (дата обращения 27.05.2024).
52. Применение современных ранозаживляющих методов в лечении хронических язв (обзор литературы) / У. Ю. Эргашев, А. Т. Моминов, Б. Т. Гафуров [и др.] // European Journal of Interdisciplinary Research and Development. – 2023. – Т. 11. – С. 181–187.
53. Разработка рецептуры антисептиков и дезинфицирующих средств на основании наночастиц серебра / Н. С. Дымникова, Е. В. Ерохина, А. П. Морыганов, О. Ю. Кузнецов // Российский химический журнал. – 2023. – Т. 67, № 1. – С. 35–42.
54. Разработка трансдермальной композиции на основе наноцеллюлозы / Л. В. Спатлова, В. А. Петров, М. Р. Гибадуллин, Н. В. Аверьянова // Фармация. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 39–44.
55. Раны: диагностика и лечение. Атлас-справочник : перевод с англ. / под ред. В. А. Митиша, Ю. С. Пасхаловой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 536 с.
56. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – Т. 123, № 3. – С. 54–60.
57. Современные перевязочные средства в лечении заболеваний кожи / Н. Н. Мурашкин, Р. В. Епишев, А. И. Материкин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 420–431.
58. Современные подходы в ведении раневых дефектов у детей с хирургической инфекцией / А. И. Кузьмин, А. Г. Мунин, В. А. Завьялкин [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 12. – С. 169–175.
59. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей / Д. В. Архипов, А. А. Андреев, Д. А. Атякшин,

- А. А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 41–45.
60. Физико-химические основы инновационных методов и технологий в лечении ран мягких тканей / А. П. Остроушко, А. А. Глухов, А. А. Андреев [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 41, № 4. – С. 64–72.
61. Цитотоксичность бензалкония хлорида в составе антиглаукомного препарата в эксперименте на культуре клеток лимба роговицы и возможности ее снижения / А. М. Суббот, Т. В. Нестерова, А. Н. Габашвили [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 7. – С. 33–37.
62. Шеров, У. Н. Озонотерапия (Медозон Yota 60-01) в комплексном лечении больных с диабетической стопой / У. Н. Шеров // Research journal of trauma and disability studies. – 2023. – Т. 2, № 11. – С. 461–466.
63. Экспериментальное исследование влияния 0,1 % раствора бензалкония хлорида на состояние роговицы у кроликов / А. В. Терещенко, Ю. А. Белый, Е. Х. Тахчиди [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – Т. 187, № 12. – С. 238–243.
64. Эффективность моноклеарной фракции аутологичного костного мозга в лечении экспериментальной критической ишемии конечности / Б. С. Суковатых, А. Ю. Орлова, Е. Б. Артюшкова [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 365–371.
65. A modified hydroxyproline assay based on hydrochloric acid in Ehrlich's solution accurately measures tissue collagen content / D. D. Cissell, J. M. Link, J. C. Hu, K. A. Athanasiou // Tissue Engineering Part C: Methods. – 2017. – Vol. 23, Iss. 4. – P. 243–250.
66. Accelerated wound healing with a dexpanthenol-containing ointment after fractional ablative CO2 laser resurfacing of photo-damaged skin in a randomized

- prospective clinical trial / R. Heise, L. Schmitt, L. Huth [et al.] // *Cutan Ocul Toxicol.* – 2019. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 274–278.
67. An overview of clinical examinations in the evaluation and assessment of arterial and venous insufficiency wounds / S. H. Wang, V. B. H. Shyu, W. K. Chiu // *Diagnostics.* – 2023. – Vol. 13, Iss. 15. – Art. 2494. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/15/2494>.
68. Antibacterial multi-layered nanocellulose-based patches loaded with dexpanthenol for wound healing applications / D. F. S. Fonseca, J. P. F. Carvalho, V. Bastos [et al.] // *Nanomaterials.* – 2020. – Vol. 10, Iss. 12. – Art. 2469.
69. Antiseptic agents for chronic wounds: a systematic review / K. Barrigah-Benissan, J. Ory, A. Sotto [et al.] // *Antibiotics.* – 2022. – Vol. 11, Iss. 3. – Art. 350.
70. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH / S. L. Percival, S. Finnegan, G. Donelli [et al.] // *Critical Reviews in Microbiology.* – 2014. – Vol. 42, Iss. 2. – P. 293–309.
71. Arterial leg ulcers – bacterial patterns, antimicrobial resistance and clinical characteristics, a retrospective single-centre cohort, 2012–2021 / J. Salm, T. Bohme, E. Noory [et al.] // *Plos one.* – 2023. – Vol. 18, Iss. 8. – Art. e0290103. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290103>.
72. Azevedo, M. Chronic wounds and novel therapeutic approaches / M. Azevedo, C. Lisboa, A. Rodrigues // *British Journal of Community Nursing.* – 2020. – Vol. 25, Iss. 12. – P. 26–32.
73. Barbar, A. Y. Optimization and evaluation of moisturizing cream containing dexpanthenol / A. Y. Barbar, M. Kakayi, B. Aksu // *Aurum Journal of Health Sciences.* – 2023. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 9–20.
74. Baron, J. M. Optimal support of wound healing: New Insights / J. M. Baron, M. Glatz, E. Proksch // *Dermatology.* – 2020. – Vol. 236, Iss. 6. – P. 593–600.

75. Best practice recommendations for the prevention and management of peripheral arterial ulcers / M. Beaumier, B. A. Murray, M. A. Despatis [et al.]. – Canada: Wounds Canada, 2020. – Art. 75.
76. Bishop, A. Wound assessment and dressing selection: an overview / A. Bishop // British Journal of Nursing. – 2021. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 12–20.
77. Bolton, L. Peripheral arterial disease: Scoping review of patient centred outcomes / L. Bolton // International wound journal. – 2019. – Vol. 16, Iss. 6. – P. 1521–1532.
78. Bryant, R. Acute and chronic wounds: e-book / R. Bryant, D. Nix. – Netherlands : Elsevier Health Sciences, 2023. – 680 p. – URL: [https://books.google.ru/books?id=iR3AEAAAQBAJ&lr=&hl=ru&source=gbs\\_navlinks\\_s&sig=Q5maiKunMsjLyxsUp65P1u5Qvo&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=iR3AEAAAQBAJ&lr=&hl=ru&source=gbs_navlinks_s&sig=Q5maiKunMsjLyxsUp65P1u5Qvo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false).
79. Challenges in the management of chronic wound infections / M. Falcone, B. De. Angelis, F. Pea [et al.] // Journal of global antimicrobial resistance. – 2021. – Vol. 26. – P. 140–147.
80. Charruyer, A. Influence of pH on skin stem cells and their differentiation / A. Charruyer, R. Ghadially // pH of the Skin: Issues and Challenges. – 2018. – Vol. 54. – P. 71–78.
81. Chronic wounds: Treatment consensus / E. Eriksson, P. Y. Liu, G. S. Schultz [et al.] // Wound repair and regeneration. – 2022. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 156–171.
82. Comparative study of niosomes and spanlastics as a promising approach for enhancing benzalkonium chloride topical wound healing: In-vitro and in-vivo studies / M. A. Wagdi, A. Salama, M. A. El-Liethy [et al.] // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2023. – Vol. 84. – Art. 104456.
83. Comparison of local rosmarinic acid and topical dexpanthenol applications on wound healing in a rat experimental wound / M. C. Kuba, A. Turkoglu, A. Oguz [et al.] // Folia Morphologica. – 2021. – Vol. 3, Iss. 80. – P. 618–624.

84. Comparison of the efficacy of topical hyperbaric oxygen therapy alone vs a combination of physical methods including topical hyperbaric oxygen therapy, magnetotherapy, and low-energy light therapy in the treatment of venous leg ulcers / J. Pasek, S. Szajkowski, M. Pietrzak, G. Cieslar // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol. 33, Iss. 6. – Art. e14474.29.
85. Comparison of topical sucralfate with dexpanthenol in rat wound model / E. Yildizhan, B. V. Ulger, M. Akkus [et al.] // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2022. – Vol. 103, Iss. 4. – P. 164–170.
86. Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers-Brazilian Society of Dermatology / L. P. F. Abbade, M. A. C. Frade, J. R. P. Pegas [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2021. – Vol. 95. – C. 1–18.
87. Conte, M. S. Peripheral arterial disease (pathophysiology, presentation, prevention/management) / M. S. Conte, A. S. Kim // *The Vasculome*. – Academic Press, 2022. – P. 361–375.
88. Development and characterization of an in vitro model for radiation-induced fibrosis / D. Kumar, S. Yalamanchali, J. New [et al.] // *Radiation research*. – 2018. – Vol. 189, Iss. 3. – P. 326–336.
89. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (postprocedure wound healing) / J. Gorski, E. Proksch, J. M. Baron [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol. 13, Iss. 7. – Art. 138.
90. Dexpanthenol: New Insights on Wound Healing, a review / F. El-Seddawy, M. Abdel-Maboud, N. Barakat, M. Hassaan // *Journal of Advanced Veterinary Research*. – 2023. – Vol. 13, Iss. 7. – P. 1474–1478.
91. Diabetes and peripheral artery disease: a review / D. O. Soyoye, O. O. Abiodun, R. T. Ikem [et al.] // *World journal of diabetes*. – 2021. – Vol. 12, Iss. 6. – Art. 827.
92. Effect of subcutaneous topical ozone therapy on second-degree burn wounds in rats: An experimental study / E. Karakaya, A. Akdur, E. Ayvazoglu Soy [et al.] // *Journal of Burn Care & Research*. – 2021. – Vol. 42, Iss. 6. – P. 1243–1253.

93. Effects of topical combinations of clonidine and pentoxifylline on capsaicin-induced allodynia and postcapsaicin tourniquet-induced pain in healthy volunteers: a double-blind, randomized, controlled study / J. V. Ragavendran, A. Laferriere, G. J. Bennett [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol. 157, Iss. 10. – P. 2366–2374.
94. Efficacy of one-hour negative pressure wound therapy and magnetic field energy in wound healing / A.Y. Ozer, I. Keskin, T. Kelestemur [et al.] // *Journal of wound care*. – 2024. – Vol. 33, Iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.12968/jowc.2024.33.Sup1.i>.
95. Efficacy of single versus multiple exposure by electromagnetic modalities on gram-negative and positive bacterial strains in an in-vitro model / S. Dixit, I. Ahmad, K. Gular [et al.] // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2021. – Vol. 28. – P. 1678–1686.
96. Erbium: YAG fractional laser ablation improves cutaneous delivery of pentoxifylline from different topical dosage forms / S. Gou, S. del Rio-Sancho, H. J. Laubach, Y. N. Kalia // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 628. – Art. 122259.
97. Evaluation of efficacy of pulsed electromagnetic field therapy as an adjuvant therapy in healing of diabetic foot ulcers / V. H. Amareswari, K. Padma, P. Dharmarajan [et al.] // *International Journal of Physiology*. – 2020. – Vol. 2, Iss. 8. – P. 6–12.
98. Evaluation of the effect of pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of chronic wounds / M. S. E. D. Hussain, H. W. Anwar, M. M. Elnakib [et al.] // *Microbes and Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 928–942.
99. Fabrication, characterization and in vivo evaluation of dexpanthenol sustained-release nanofibers for wound healing / M. Najafiasl, S. Osfouri, R. Azin, S. Zaeri // *Polymer Testing*. – 2020. – Vol. 91. – P. 106827.

100. Fitzpatrick, E. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review / E. Fitzpatrick, O. J. Holland, J. J. Vanderlelie // *International wound journal*. – 2018. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 633–644.
101. Formulation and evaluation of topical pentoxifylline-hydroxypropyl methylcellulose gels for wound healing application / R. Siang, S. Y. Teo, S. Y. Lee [et al.] // *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. – 2014. – Vol. 106. – P. 535–539.
102. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial / K. T. B. Santema, R. M. Stoekenbroek, M. J. W. Koelemay [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 112–119.
103. Imaging in chronic wound diagnostics / S. Li, A. H. Mohamedi, J. Senkowsky [et al.] // *Advances in wound care*. – 2020. – Vol. 9, Iss. 5. – P. 245–263.
104. In vivo wound-healing effects of novel benzalkonium chloride-loaded hydrocolloid wound dressing / S. G. Jin, A. M. Yousaf, S. W. Jang [et al.] // *Drug development research*. – 2015. – Vol. 76, Iss. 3. – P. 157–165.
105. Insights into the role of biopolymer aerogel scaffolds in tissue engineering and regenerative medicine / E. B. Yahya, A. A. Amirul, A. K. HPS [et al.] // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13, Iss. 10. – Art. 1612.
106. Investigating the Effect of Pentoxifylline and Zinc Oxide Combination on Experimental Full-Thickness Wound Healing in Rats / M. Moradi, S. Sabiza, A. Rezaie, M. Ezzati-Givi // *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. – 2023. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 8–17.
107. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream / A. Aghajani, T. Kazemi, R. Enayatifard [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 151. – Art. 105434. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105434>.

108. Kampf, G. Benzalkonium chloride / G. Kampf // Antiseptic Stewardship: Biocide Resistance and Clinical Implications. – 2018. – P. 259–370.
109. Kordestani, S. S. Atlas of wound healing: a tissue engineering approach / S. S. Kordestani. – Netherlands: Elsevier Health Sciences, 2019. – Art. 180.
110. Krishna, S. M. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease / S. M. Krishna, J. V. Moxon, J. Golledge // International journal of molecular sciences. – 2015. – Vol. 16, Iss. 5. – P. 11294–11322.
111. Lauletta, V. The prevention of ulcer recurrence / V. Lauletta // Pearls and pitfalls in skin ulcer management. – Switzerland: Springer International Publishing, 2024. – P. 623–631. – URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-45453-0\\_51](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-45453-0_51).
112. Limb salvage and survival in chronic limb-threatening ischemia: The need for a fast-track team-based approach / G. Ventoruzzo, G. Mazzitelli, U. Ruzzi [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, Iss. 18. – Art. 6081.
113. Magnetic fields as a potential therapy for diabetic wounds based on animal experiments and clinical trials / H. Lv, J. Liu, C. Zhen [et al.] // Cell Proliferation. – 2021. – Vol. 54, Iss. 3. – Art. e12982.
114. Mansourian, M. Evaluation of pulsed electromagnetic field effects: a systematic review and meta-analysis on highlights of two decades of research in vitro studies / M. Mansourian, A. Shanei // BioMed Research International. – 2021. – Vol. 2021, Iss. 1. – Art. 6647497.
115. Mansur, H. J. Effects of topical pentoxifylline on induced thermal burn in mice / H. J. Mansur, F. K. Gatea // International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance. – 2021. – Vol. 12, Iss. 3. – P. 299–305.
116. Mayrovitz, H. N. Venous, arterial, and neuropathic leg ulcers with emphasis on the geriatric population / H. N. Mayrovitz, S. Wong, C. Mancuso // Cureus. – 2023. – Vol. 15, Iss. 4. – Art. e38123. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10212749/>.

117. Merchel Piovesan Pereira, B. Benzalkonium chlorides: uses, regulatory status, and microbial resistance / B. Merchel Piovesan Pereira, I. Tagkopoulos // *Applied and environmental microbiology*. – 2019. – Vol. 85, Iss. 13. – Art. e00377-19. – URL: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AEM.00377-19>.
118. Metin, N. Lip mesotherapy with dexpanthenol in the treatment of isotretinoin-induced cheilitis / N. Metin, T. Karapınar, C. Turan // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2022. – Vol. 21, Iss. 10. – P. 4684–4690.
119. Microemulsion for topical application of pentoxifylline: in vitro release and in vivo evaluation / A. L. M. Cavalcanti, M. Y. F. A. Reis, G. C. L. Silva [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 506, Iss. 1-2. – P. 351–360.
120. Modulation of cellular response to different parameters of the rotating magnetic field (RMF) – an in vitro wound healing study / M. Jedrzejczak-Silicka, M. Kordas, M. Konopacki, R. Rakoczy // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, Iss. 11. – Art. 5785.
121. Multifunctional and smart wound dressings – a review on recent research advancements in skin regenerative medicine / N. Rani Raju, E. Silina, V. Stupin [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, Iss. 8. – Art. 1574. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/8/1574>.
122. Nanotechnology approaches in chronic wound healing / B. Blanco-Fernandez, O. Castano, M. A. Mateos-Timoneda [et al.] // *Advances in wound care*. – 2021. – Vol. 10, Iss. 5. – P. 234–256.
123. Negative pressure wound therapy: device design, indications, and the evidence supporting its use / S. J. Poteet, S. A. Schulz, S. P. Povoski, A. H. Chao // *Expert Review of Medical Devices*. – 2021. – Vol. 18, Iss. 2. – P. 151–160.
124. Pagano, C. Recent Approaches for Wound Treatment / C. Pagano, C. A. Viseras Iborra, L. Perioli // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, Iss. 6. – Art. 5959.

125. Pasek, J. The use of local hyperbaric oxygen therapy and medical active dressings in the treatment of arterial leg ulcers – a pilot study / J. Pasek, S. Shaikowski, G. Ceslar // *Sensors*. – 2023. – Vol. 12, Iss. 23. – Art. 5582. – URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/23/12/5582>.
126. Pentoxifylline in dermatology / E. Balazic, E. Axler, H. Konisky [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2023. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 410–417.
127. Pentoxifylline. Chitosan Films on Wound Healing: In Vitro/In Vivo Evaluation / V. M. Moreira, J.M.D.S. Leite, K.A. Medeiros [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, Iss. 4. – Art. 1122.
128. Pharmacotherapy and revascularization strategies of peripheral artery disease / E. Moras, M. Khan, D. D. Song [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2024. – Vol. 49, Iss. 4. – Art. 102430. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102430>.
129. Photodynamic therapy for the treatment of infected leg ulcers – a pilot study / M. Krupka, A. Bozek, D. Bartusik-Aebisher [et al.] // *Antibiotics*. – 2021. – Vol. 10, Iss. 5. – Art. 506.
130. Prognostic factors for delayed healing of complex wounds in adults: a scoping review / R. Marques, M. Lopes, P. Ramos [et al.] // *International Wound Journal*. – 2023. – Vol. 20, Iss. 7. – P. 2869–2886.
131. Risk factors for non-healing wounds – a single-centre study / D. Wolny, L. Stepanek, D Horakova [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13, Iss. 4. – Art. 1003.
132. Sekaran, S. The physiological and pathological role of tissue nonspecific alkaline phosphatase beyond mineralization / S. Sekaran, S. Vimalraj, L. Thangavelu // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, Iss. 11. – Art. 1564. – URL: <https://doi.org/10.3390/biom11111564>.
133. Shah, A. J. Preventive Therapies in Peripheral Arterial Disease / A. J. Shah, N. Pavlatos, D. K. Kalra // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, Iss. 12. – Art. 3157. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/12/3157>.

134. Shanmugaraj, K. Influence of Autologous Platelet Concentrates on the Dynamics of Regenerative Processes in Treatment of Trophic Ulcers of Lower Extremities / K. Shanmugaraj, B. Keerthanaa // Indian Journal of Public Health. – 2019. – Vol. 10, Iss. 11. – Art. 1851.
135. Silver-modified montmorillonite in the treatment of patients with an infected wound / E. Al-Kanani, A. L. Yarosh, A.V. Soloshenko [et al.] // International research journal. – 2023. – Vol. 134, Iss. 8. – P. 1-12
136. Sztandera, P. Physical therapy treatment in chronic wounds – the high voltage stimulation and the magnetotherapy / P. Sztandera, J. Zbyradowski // Journal of Education, Health and Sport. – 2018. – Vol. 8, Iss. 9. – P. 346–352.
137. The advancement of intelligent dressings for monitoring chronic wound infections / X. Wang, B. Zhong, Z. Lou [et al.] // Chemical Engineering Journal. – 2024. – Vol. 484. – Art. 149643.
138. The effect of a topical combination of clonidine and pentoxifylline on post-traumatic neuropathic pain patients: study protocol for a randomized, double-blind placebo-controlled trial / O. A. Fulas, A. Laferriere, D. M. A. Ware [et al.] // Trials. – 2021. – Vol. 22. – P. 1–10.
139. The effect of intraurethral dexpanthenol in hypospadias repair: experimental rabbit study / T. Karakan, S. Ozcan, M. Bagcioglu [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2019. – Vol. 15, Iss. 4. – Art. 375.
140. The effect of magnetic field therapy and electric stimulation on experimental burn healing / K. Yasar, T. Nurettin, K. Mehmet [et al.] // Turk J Phys Med Rehabil. – 2019. – Vol. 4, Iss. 65. – P. 352–360.
141. The effect of pulsed electromagnetic fields on angiogenesis/ L. Peng, C. Fu, L. Wang [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2021. – Vol. 42, Iss. 3. – P. 250–258.
142. The impact of topical agents and dressing on pH and temperature on wound healing: A systematic, narrative review / R. Derwin, D. Patton, P. Avsar [et al.] // International Wound Journal. – 2022. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 1397–1408.

143. Therapeutic effects of successful angioplasty on the aorta and lower limb arteries on the healing of chronic ischemic wounds / M. R. Zafarghandi, M. Taghavi, P. Farshidmehr, A. Sayarifard // The journal of tehran university heart center. – 2016. – Vol. 11, Iss. 2. – Art. 79–84. – URL: <https://jthc.tums.ac.ir/index.php/jthc/article/view/584>.
144. Topical pentoxifylline for pressure ulcer treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial / E. Najafi, M. Ahmadi, M. Mohammadi [et al.] // Journal of wound care. – 2018. – Vol. 8, Iss. 27. – P. 495–502.
145. TSOC/TSPS joint consensus: strategies for advanced vascular wound management in arterial and venous diseases / Y. W. Wu, C. Y. Wang, N. C. Cheng [et al.] // Acta Cardiologica Sinica. – 2024. – Vol. 40, Iss. 1. – P. 1–44. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38264067/>.
146. Use of dexpanthenol for atopic dermatitis – benefits and recommendations based on current evidence / Y. S. Cho, H. O. Kim, S. M. Woo, D. H. Lee // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, Iss. 14. – Art. 3943.
147. Vehicles for atopic dermatitis therapies: more than just a placebo / S. G. Danby, Z. D. Draelos, L. F. S. Gold [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. – 2022. – Vol. 33, Iss. 2. – P. 685–698.
148. Wallace, L. A. Challenges and opportunities of pH in chronic wounds / L. A. Wallace, L. Gwynne, T. Jenkins // Therapeutic delivery. – 2019. – Vol. 10, Iss. 11. – P. 719–735.
149. Wound healing evaluation of benzalkonium chloride-loaded hydrocolloid in the wound infection model / J. H. Kim, S. G. Jin, S. K. Ku [et al.] // Journal of Pharmaceutical Investigation. – 2012. – Vol. 42. – P. 327–333.
150. Wound size imaging: ready for smart assessment and monitoring / Y. Lucas, R. Niri, S. Treuillet [et al.] // Advances in wound care. – 2021. – Vol. 10, Iss. 11. – P. 641–661.