

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

ЧОРНОПИЩУК РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616-001.4:615.37

**ЛОКАЛЬНА ІМУНОКОРЕКЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ІНФІКОВАНИХ РАН
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.03 – хірургія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
ЖЕЛІБА МИКОЛА ДМИТРОВИЧ

Вінниця – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ І КОНТРОЛЮ ЗА РАНОВИМ ПРОЦЕСОМ ПРИ ІНФІКОВАНИХ РАНАХ.....	14
1.1 Стан проблеми місцевого лікування інфікованих ран на сучасному етапі.....	14
1.2 Локальна імунокорекція як елемент комплексного лікування інфікованих ран.....	23
1.3 Сучасні методи діагностики гнійно-запальних процесів м'яких тканин.....	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1 Відомості про лікарські препарати	39
2.2 Експериментальні дослідження	41
2.2.1 Спосіб моделювання ранового процесу	43
2.3 Загальна характеристика клінічного матеріалу	45
2.4 Методи досліджень.....	50
2.4.1 Методи мікробіологічного дослідження в умовах «in vitro».....	50
2.4.2 Визначення рівня С-реактивного білка та серомукоїду.....	52
2.4.3 Бактеріологічне дослідження ранового вмісту	52
2.4.4 Цитологічне дослідження ранового вмісту	52
2.4.5 Визначення показників клітинної ланки імунітету	53
2.4.6 Метод визначення показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів і розрахунку Індексу лейкоцитарної активності.....	54
2.4.7 Метод гістологічного дослідження.....	55
2.4.8 Статистична обробка отриманих результатів.....	56
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКА ФАКТОРУ ФОРМИ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ З ІСНУЮЧИМИ ДІАГНОСТИЧНИМИ	

	КРИТЕРІЯМИ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО	
	ПРОЦЕСУ.....	58
3.1	Результати дослідження показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів при експериментальній інфікованій рані.....	58
3.2	Динаміка візуальних змін експериментальної інфікованої рани.....	59
3.3	Динаміка змін загальнолабораторних та біохімічних показників при експериментальній інфікованій рані.....	60
3.4	Динаміка змін показника кількості мікроорганізмів при експериментальній інфікованій рані.....	61
3.5	Динаміка цитологічних показників при експериментальній інфікованій рані.....	63
3.6	Динаміка змін показників неспецифічної клітинної ланки імунітету при експериментальній інфікованій рані.....	64
	РОЗДІЛ 4. ФАКТОР ФОРМИ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ІНФІКОВАНИМИ РАНАМ.....	68
	РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПРОПОНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ.....	74
5.1	Результати вивчення антимікробних властивостей досліджуваної композиції в дослідах «in vitro».....	75
5.2	Результати лікування експериментальних інфікованих ран.....	76
5.2.1	Результати клінічного спостереження та планіметричного дослідження загоєння експериментальних інфікованих ран.....	76
5.2.2	Результати загальнолабораторних та біохімічних досліджень крові у досліджуваних тварин.....	83
5.2.3	Результати бактеріологічного дослідження ранового вмісту у досліджуваних тварин.....	85
5.2.4	Результати цитологічного дослідження ранового вмісту у досліджуваних тварин.....	86

5.2.5	Результати дослідження неспецифічного клітинного імунітету крові у досліджуваних тварин.....	97
5.2.6	Результати дослідження показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів крові та ранового вмісту у досліджуваних тварин.....	98
5.2.7.	Результати гістологічного дослідження тканин експериментальної інфікованої рани	100
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ІНФІКОВАНИМИ РАНАМИ.....		
6.1	Результати клінічного обстеження хворих.....	114
6.2	Результати загальнолабораторних досліджень крові у хворих з інфікованими ранами.....	115
6.3	Результати бактеріологічного дослідження ранового вмісту у хворих з інфікованими ранами.....	117
6.4	Результати цитологічного дослідження ранового вмісту у хворих з інфікованими ранами.....	118
6.5	Результати дослідження неспецифічного клітинного імунітету крові у хворих з інфікованою раною.....	123
6.6	Результати дослідження показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів та розрахунку Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованими ранами.....	124
6.7	Результати гістологічного дослідження тканин у хворих з інфікованими ранами.....	126
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		
	ВИСНОВКИ.....	140
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІІ	–	інтерлейкін
ІЛА	–	індекс лейкоцитарної активності
ІС	–	індекс стимуляції
КУО	–	колонійутворююча одиниця
ЛШ	–	лейкоцитарний індекс інтоксикації
НСТ-сп.	–	спонтанний тест з нітросинім тетразолієм
НСТ-ст.	–	індукований тест з нітросинім тетразолієм
СРБ	–	С-реактивний білок
ФІ	–	фагоцитарний індекс
ФП	–	фагоцитарний показник
ФФНГ	–	фактор форми нейтрофільних гранулоцитів
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема діагностики та лікування інфікованих ран, незважаючи на багатий досвід та постійні наукові дослідження в цьому напрямку, не втрачає своєї актуальності [128, 129, 197, 209]. Хворі з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин займають вагоме місце у загальній структурі захворювань загальнохірургічного профілю, частота яких досягає інколи показників 35 – 40 % без чіткої тенденції до зменшення [27]. Досить часто гнійні захворювання м'яких тканин стають причиною розвитку сепсису (43,3 – 52,0 %) [205]. Показники виникнення та прогресування гнійно-септичних ускладнень також залишаються високими і становлять 3 – 15 % [175]. В загальній структурі летальності в хірургічних стаціонарах кількість смертних випадків у зв'язку з інфекційними ускладненнями сягає 40 – 60 % [116]. Терміни тривалого стаціонарного лікування таких хворих, затрати на реабілітацію та відновлення їх працездатності нагадують і про соціально-економічну значимість цієї проблеми [75, 243, 257].

Багато питань, що стосуються вивчення ранового процесу як фундаментальної проблеми сучасної клінічної хірургії, донині залишаються недостатньо розробленими [82, 86, 138, 152, 185, 208, 294, 321, 329, 344]. Однак, із впевненістю можна сказати, що в сучасних умовах особливості його перебігу зумовлені дією низки негативних факторів: зниженням реактивності макроорганізму під впливом забрудненого навколишнього середовища, іонізуючого випромінювання, нераціонального використання хіміотерапевтичних препаратів, незбалансованого харчування, частих стресів тощо; зміною спектру збудників хірургічної інфекції та зростаючою поліантибіотикорезистентністю мікроорганізмів до більшості лікарських препаратів на тлі неадекватного вибору об'єму та тактики антимікробної терапії; наявністю важкої супутньої патології та інші [8, 42, 77, 87, 131, 245, 273, 276, 319, 332, 348]. Все це потребує вдосконалення існуючих та розробку нових комплексних методів впливу на рановий процес [83, 117, 126, 132, 150, 222]. Відомо, що невід'ємною складовою у

лікуванні інфікованих ран є розкриття вогнища та його хірургічна обробка [121]. Іншою складовою є медикаментозна терапія. При цьому, поряд із корекцією системних розладів у хворих із гнійними ранами, важливим є локальне застосування лікарських засобів «під пов'язкою» [41, 71, 175, 178, 247, 272]. Адже місцевий спосіб лікування ран дозволяє забезпечити максимальну концентрацію лікарських засобів у вогнищі запалення та є найбільш безпечним, дозволяючи, за необхідності, легко змінювати дозу препарату та зменшувати його побічну дію [187, 266, 342].

На даний час чітко сформульовані основні задачі місцевого багатокомпонентного патогенетичного лікування ран: якнайшвидше очищення рани від нежиттєздатних тканин, зменшення ступеня мікробного забруднення, створення умов для відтоку ранового вмісту; пригнічення життєдіяльності ранової мікрофлори; усунення чинників, що викликають ендогенну інтоксикацію та уповільнюють загоєння ран; корекція порушень природного захисту організму [7, 42, 46, 137, 142, 179, 250, 263, 299]. Окрім цього, при застосуванні місцевих засобів лікування, обов'язково потрібно враховувати фазність перебігу ранового процесу [62, 210, 214]. Особливий інтерес у вивченні шляхів корекції ранового процесу становить гнійно-некротична фаза запалення, адже саме вона визначає характер його подальшого перебігу та інтенсивність загоєння ран [45, 85, 165, 196]

Враховуючи описані критерії, в сучасних умовах, традиційно основним елементом комплексної місцевої терапії гнійних ран залишаються антимікробні препарати на гідрофільній основі [44, 96, 120]. Саме широке впровадження в хірургічну практику поліетиленоксидних основ різної молекулярної маси дозволяє комбінувати декілька лікувальних препаратів в одній мазі, цілеспрямовано надаючи необхідні властивості препарату, регулювати інтенсивність та напрямок його дифузії при аплікації на рану [76, 198, 236]. Дослідження протизапальної активності антимікробних мазей вітчизняного виробництва для лікування гнійних ран на різних моделях гострого запалення підтвердили ефективність застосування мазі левомеколь, основними складовими якої є хлорамфенікол і метилурацил [47, 103].

Отримана в останні роки інформація про роль локальних імунних механізмів в патогенезі ранового процесу змушує звернути увагу на групу препаратів з імуномодулюючими властивостями [8, 13, 30, 31, 48, 78, 91, 95, 99, 102, 123, 130, 172, 243, 301, 327]. Відсутність достатньої кількості інформації стосовно особливостей перебігу імунних реакцій у хворих з гнійно-запальними процесами м'яких тканин та її суперечливість у питаннях доцільності і обґрунтованості системного використання при цьому імунокорегуючих препаратів роблять обмеженим їх широке застосування у клінічній практиці [34, 50, 68, 80, 93, 161, 202, 230]. Тим не менше, результати ряду досліджень підтверджують доцільність та ефективність локальної імунокорекції при рановій інфекції [39, 40, 72, 97, 108, 111, 134, 136, 146, 148, 177, 194, 224, 225]. Одним із сучасних препаратів, який не проявляє виражених побічних дій та здатен «м'яко» відновлювати імунний захист організму, є представник мурамілпептидного ряду – ліастен [16, 89, 122]. Володіючи широким спектром дії на імунну систему, він проявляє антибактеріальну, противірусну, антиоксидантну, лейкопротекторну дію, сприяє зменшенню в крові циркулюючих імунних комплексів, посилює репаративні процеси в тканинах [5, 15, 90, 170, 195]. При цьому в існуючій літературі відсутня будь-яка інформація про ефективність топічного використання цього імуномодулятора, в тому числі про можливість його комбінування з існуючими антимікробними засобами на гідрофільній основі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та є основним фрагментом планової комплексної наукової теми «Оптимізація профілактики та комплексного лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань із застосуванням нанотехнологій», за № 0111U005216 державної реєстрації, співвиконавцем якої є здобувач.

Мета дослідження: підвищення ефективності комплексного лікування хворих з інфікованими ранами шляхом застосування способу локальної

імунокорекції з використанням композиції антимікробної мазі на гідрофільній основі та імуномодулятора мурамілпептидного ряду.

Для досягнення мети дослідження необхідно було вирішити наступні **завдання:**

1. Провести порівняльну оцінку динаміки змін лабораторних показників крові, ранового ексудату у різні фази ранового процесу з результатами морфометричного дослідження нейтрофільних гранулоцитів в експерименті на тваринах.

2. Визначити діагностичні можливості показників Фактору форми непрофільних гранулоцитів та Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованими ранами шляхом порівняння їх з результатами існуючих методів контролю за перебігом ранового процесу.

3. Розробити та експериментально обґрунтувати оптимальне співвідношення імуномодулюючого та антимікробного компонентів композиції для локальної імунокорекції в інфікованих ранах і вивчити її антимікробні властивості.

4. В умовах експерименту вивчити доцільність місцевого застосування запропонованої композиції при лікуванні інфікованих ран.

5. Вивчити ефективність місцевого застосування досліджуваної композиції препаратів в комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами.

Об'єкт дослідження: інфіковані рани.

Предмет дослідження: критерії діагностики перебігу ранового процесу, Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів, Індекс лейкоцитарної активності, фармацевтична композиція з антимікробною та імуномодулюючою дією.

Методи дослідження: експериментальні, клінічні, лабораторні, мікробіологічні, цитологічні, імунологічні, морфометричні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна дослідження. Встановлено особливості змін клініко-лабораторних, мікробіологічних, цитологічних, імунологічних показників крові і

ранового вмісту та гістологічних змін тканин у тварин на тлі експериментального моделювання ранового процесу.

Вперше вивчено діагностична цінність показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів шляхом встановлення його кореляційного зв'язку з лабораторними, бактеріологічними, цитологічними, імунологічними та гістологічними показниками.

Вперше розроблено і науково обґрунтовано склад композиції лікарських препаратів для місцевого лікування інфікованих ран з антимікробною та імуномодулюючою дією.

В експериментальних умовах вивчено доцільність та ефективність використання запропонованої композиції лікарських препаратів при місцевому лікуванні інфікованих ран.

Вперше обґрунтована ефективність місцевого застосування запропонованої композиції у комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження дозволили підтвердити доцільність та ефективність місцевого застосування композиції лікарських препаратів, яка містить імуномодулятор мурамілпептидного ряду ліастен та антимікробну мазь на гідрофільній основі левомеколь у комплексній програмі лікування хворих з інфікованими ранами. Застосування запропонованої композиції зменшує прояви ендогенної інтоксикації, прискорює зміни цитологічної картини в рані регенеративного типу, стимулює функціональну активність локальної клітинної ланки імунітету, що в результаті скорочує термін загосення інфікованих ран та лікування хворих.

Встановлено чіткі кореляційні зв'язки показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів, особливо в рановому вмісті, та Індексу лейкоцитарної активності з результатами існуючих методів дослідження ранового процесу підтвердили їх високу інформативність і доцільність визначення при діагностиці ранового процесу. Динаміка змін цих показників, допомагає у діагностиці активності ранового процесу та прогнозі його

подальшого перебігу, не поступаючись традиційним методам, а інколи навіть доповнюючи їх.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Вибір теми дисертаційної роботи, визначення мети, завдань та методів дослідження здійснені разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором М. Д. Желібою.

Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, проведені експериментальні дослідження, формування груп хворих, виконана більшість хірургічних втручань у досліджуваних групах хворих.

Особисто дисертантом проведена первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Здобувачем розроблено та впроваджено в практику нові способи діагностики перебігу ранового процесу та місцевого лікування інфікованих ран. В патентах та статтях, що виконані у співавторстві і відображені в періодичних виданнях, основний внесок належить автору.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації у вигляді стендових та усних доповідей були оприлюднені та позитивно оцінені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VIII Міжнародна студентська наукова конференція „Перший крок в науку - 2011“ (Вінниця, Україна, 2011).
2. II Міжнародна наукова конференція молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, Україна, 2011).
3. Международная научно-практическая конференция «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны» (Пенза, Россия, 2011).
4. Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2011» (Санкт-Петербург, Россия, 2011).

5. Науково-практична конференція «Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ, Україна, 2012).
6. V Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (Вінниця, Україна, 2014).
7. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, Україна, 2014).
8. Науково-практична і навчально-методична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії» (Вінниця, Україна, 2014).
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, Україна, 2015).
10. XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука (Тернопіль, Україна, 2015).
11. International Congress of Medical Sciences for students and young doctors (Sofia, Bulgaria, 2015).
12. Ethics in Science and Life: Standards and Dilemates (Toruń, Poland, 2015).
13. VI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (Вінниця, Україна, 2015 р.).
14. Науково-практична конференція присвячена 65-річчю з Дня народження професора Юрія Степановича Семенюка «Нестандартні ситуації в хірургії» (Рівне, Україна, 2015).
15. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої 70-річчю Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру «Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих» (Вінниця, Україна, 2015).
16. II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальна та клінічна медицина» (Київ, Україна, 2015).
17. 3rd International Conference of Medical Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chisinau, Moldova, 2015).

18. Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, Беларусь, 2015 р.).

19. XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених „Перший крок в науку - 2016“ (Вінниця, Україна, 2016 р.).

20. Міжнародна науково-практичної конференції «III Прикарпатський хірургічний форум» (м. Яремча, Україна, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 30 наукову працю, з них 10 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 2 статті у міжнародних цитованих фахових виданнях, одна з яких внесена до наукометричної бази даних SCOPUS, 14 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів, отримано 4 патенти України на винахід, оформлене галузеве нововведення.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 198 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 158 сторінок). Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури (всього 357 бібліографічних описів, з яких 236 кирилицею та 121 латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 63 рисунками та 33 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ І КОНТРОЛЮ ЗА РАНОВИМ ПРОЦЕСОМ ПРИ ІНФІКОВАНИХ РАНАХ

1.1. Стан проблеми місцевого лікування інфікованих ран на сучасному етапі

Проблема лікування ран і ранової інфекції залишається актуальною протягом всієї історії хірургії [27, 41, 59, 128, 183, 187, 197, 205, 253, 276].

Рановий процес – це сукупність молекулярних та клітинних процесів, які послідовно відбуваються в рані і спрямовані на репарацію пошкодженої тканини з відновленням її цілісності [103, 138, 185, 244, 260, 294, 330]. При рановому процесі принципове значення має об'єктивна оцінка змін, що відбуваються в рані в кожній із фаз її перебігу. Хоча виділення кожної окремої фази (запальна ексудація, інфільтрація, очищення, репарація) і носить умовний характер, однак зміна кожної з них в патогенезі ранового процесу залишається послідовною і характеризується певними функціональними та морфологічними трансформаціями в рані та оточуючих тканинах. [107; 179]. В існуючій літературі на різних етапах розвитку хірургії існувало чимало клініко-морфологічних класифікацій стадій перебігу ранового процесу. На сьогодні широке використання отримала клінічна класифікація, розроблена Б. М. Даценко та співавторами в 1995 році [62], що ґрунтується на клінічних критеріях та чітко відображає сутність кожної фази ранового процесу. Автори в рановому процесі виділили три послідовні стадії:

- гнійно-некротична – характеризується наявністю некротичних тканин і гнійного вмісту в рані;
- стадія грануляцій – проявляється очищенням рані від гнійно-некротичного секвестру і утворенням в ній грануляційної тканини, що поступово виповнює порожнину рани;
- стадій епітелізації – епітелізація ранової поверхні та формування рубця.

Лікування гнійної хірургічної інфекції, особливо при її ускладнених формах, потребує застосування оптимального комплексу заходів, що повинні відповідати характеру рани, стадії її розвитку і ступеню реакції організму на отримане пошкодження [27, 40, 75, 76, 155, 175, 299].

На сьогоднішній день чітко сформульовані основні задачі і принципи місцевого лікування ран: якнайшвидше очищення рани від нежиттєздатних тканин; зменшення ступеня мікробної контамінації; створення умов для відтоку ранового вмісту; пригнічення життєдіяльності ранової мікрофлори; усунення чинників, що викликають ендогенну інтоксикацію та уповільнюють загоєння рани; корекція порушень природного захисту макроорганізму [27, 64, 85; 103, 129, 142, 165, 250].

До теперішнього часу хірургічна обробка рани відіграє провідну роль у боротьбі з рановою інфекцією і є головним компонентом загальнохірургічної тактики лікування ран, що забезпечує необхідні умови для оптимального перебігу загоєння: евакуацію гною, видалення девіталізованих тканин, забезпечення відтоку ранового вмісту [263]. Одна із самих важливих задач, що має бути вирішеною при лікуванні ран, утворених після розкриття гнійної порожнини м'яких тканин, полягає у створенні умов для постійного відтоку гнійного ексудату назовні, що може бути виконано за допомоги адекватного дренивання і накладання відповідної пов'язки [116, 208].

Клінічна ефективність хірургічної обробки ран підвищується при використанні: плазмової хірургічної установки; ультразвуку; УВЧ в слабкій тепловій дозі; УФ-опромінення тканин в еритемній дозі; вакууму; озону; фотодинамічного впливу; різних видів лазерів; УЗ-кавітації; магнітного поля; озонотерапії; гіпербаричної озонотерапії; магнітолазерного впливу; кріотерапії; гіпербаричної оксигенації тощо [42, 55, 85, 98, 196, 227, 261, 262, 279, 287, 349, 353, 354]. В цілому ж, фізичні способи знайшли лише обмежене застосування при лікуванні гнійних ран, що пояснюється недостатнім вивченням механізмів їх впливу на перебіг ранового процесу, складністю вибору дози впливу за його інтенсивністю та термінами, технічними і економічними недоліками.

Одним із важливих елементів комплексного місцевого лікування ран в післяопераційному періоді є їх дренивання. Головною задачею, що стоїть перед любою дренажною системою, є видалення з порожнини гнійної рани мікробів, ранових виділень і продуктів тканинного розпаду [59]. В історії хірургії відома велика кількість способів дренивання, а також різноманітних конструкцій дренажних систем. Відповідно до класифікації, запропонованої М. И. Кузиным и Б. М. Костюченком (1990) [107], дренивання розподіляється на дві групи – пасивне і активне. Основними засобами в якості пасивного дренажу для лікування ран на сьогодні є трубчаті поліхлорвінілові іригатори, які можуть бути одинарними, подвійними, множинними, складними з відповідним діаметром. [65].

Для ефективного проникнення антибактеріальних препаратів в патологічне вогнище необхідно в максимально короткі терміни ліквідувати набряк і відновити мікроциркуляцію [182]. При використанні сучасних способів ведення гнійних ран період відновлення мікроциркуляції у вогнищі може тривати від 5 до 14 діб, що негативно впливає на хід ранового процесу і підвищує ризик виникнення ускладнень. Необхідну концентрацію антибактеріального препарату в рані можливо створити шляхом тривалого проточного зрошення через систему перфорованих трубок [24]. Однак при такому промиванні з рани видаляються клітинні елементи, необхідні ферменти, антитіла, плазмові білки, електроліти. До того ж, якщо промивний розчин не забезпечує високої колоїдної осмотичної різниці тиску з міжтканинною рідиною, то різко знижується ефективність видалення високоактивних і токсичних сполук з набряклої тканини запального вогнища [107].

На сучасному етапі розвитку хірургії, хірургами все більше віддається перевага активним методам дренивання ран. Розрізняють наступні методи активного дренивання ранових виділень: поточно-промивне, проточно-аспіраційне, аспіраційно-програмоване. Існує велика кількість способів і засобів для проведення аспіраційного і проточно-аспіраційного дренивання. Суть даних методів полягає в тому, що для найбільш ефективного дренивання

проводиться постійна евакуація ранового ексудату, для чого до дренажних трубок приєднують вакуумні системи різноманітних конструкцій [46].

Серед таких методів добре себе зарекомендувало лікування ран негативним тиском (negative pressure therapy) – VAC-терапія (vacuum assisted closure) [305]. Сутність метода полягає у створенні герметичного середовища в рані і активної аспірації з використанням негативного тиску до 250 мм рт. ст. [92]. Перевагою метода є прискорення темпів очищення рани і росту грануляційної тканини [271]. Недоліками цього методу є: необхідність спеціального індивідуального обладнання, ризик розвитку важкої інфекції в умовах ізоляції рани; зниження аерації, ризик кровотечі і посилення больового синдрому [179].

Лікарські препарати, що застосовуються в першій фазі ранового процесу, повинні володіти некролітичною, гідрофільною, антимікробною і за можливості імуномодулюючою і знеболюючою дією. Важко знайти інший розділ медицини, де б застосовували таку кількість різноманітних препаратів як при місцевому лікуванні ран [45, 70, 132, 224, 264, 275].

Найбільше розповсюдження в практичній хірургії отримала методика лікування ран під пов'язкою, яка на сьогоднішній день залишається основною в клінічній практиці з огляду на практичну зручність та економічність [197, 205]. Однією з умов ефективного місцевого лікування ран під пов'язкою є використання мазей поліфункціональної дії, які б могли забезпечувати різнобічний вплив на рановий процес [103, 187, 210].

Одним із найважливіших завдань лікування ран є боротьба з патогенною мікрофлорою [86, 259, 300, 346]. Для досягнення цієї мети використовують препарати в різних лікарських формах і з різним механізмом дії [131, 314]. Саме зовнішній спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарської речовини у вогнищі запалення і є найбезпечнішим, оскільки дає можливість, за необхідності, легко змінити дозу [150].

Основними групами препаратів є антисептики, мазі на поліетиленгліколевій основі, сучасні біологічні активні перев'язочні засоби, ферментні препарати, нові антисептики [46, 85, 210, 301].

Традиційно для місцевого лікування використовують гіпертонічний розчин, ферменти, розчини антисептиків, сорбенти. Водночас використання цих препаратів для місцевого медикаментозного лікування має ряд недоліків. Більшість водних або спиртових розчинів, які застосовують для лікування ран, не відповідає сучасним вимогам, що обумовлено односпрямованою дією: протимікробною (хлоргексидин, декаметоксин, діоксидин, бетадин, мірамістин та інші); осмолярною (гіпертонічні розчини, однокомпонентні сорбенти) або некролітичною (ферменти). Через 2 – 3 години пов'язки з цими препаратами висихають та інактивуються рановим ексудатом. Гіпертонічні розчини також додатково пошкоджують здорові клітини. Це обумовлює низьку якість лікування ран, значні додаткові витрати на системні антибіотики, знеболювальні засоби та перев'язувальні матеріали. Комбіновані розчини з протимікробною активністю на спиртових, водних або жирових основах (йодгліцерин, фукарцин, октерицид), в залежності від складу того або іншого препарату також мають багато недоліків, що притаманні попередній групі препаратів – недостатній спектр протимікробної активності, обмеженні можливості при лікуванні масивних ран, необхідність комбінації з системними засобами лікування, що вносить додаткові незручності при застосуванні [27, 85].

Тому для ефективного місцевого лікування ран застосовують комбіновані препарати на мазевій основі. Перевага препаратів такої лікарської форми полягає у тому, що вони легко наносяться на ранову поверхню, в склад мазей можна вводити різні гідрофільні та ліпофільні лікарські засоби, регулювати завдяки основі швидкість вивільнення, біодоступність та глибину проникнення активних речовин [120].

У сучасних препаратах застосовується гідрофільна основа, яка є водорозчинною сумішшю розчинників та полімерів поліетиленоксиду 400

(ПЕО-400), 1,2-пропіленгліколю та проксанолу-268, які мають виражену адсорбуючу активність, що перевищує за силою (до 20 разів) та тривалістю дії (у 10 раз) активність 10 % розчину хлориду натрію; низьку токсичність; добру проникність у тканини; відсутність подразливої дії; достатню пластичність, легкість нанесення на поверхню, добру розчинність для більшості антибактерійних препаратів у ПЕО, що супроводжується підвищенням їх дисперсності; посиленням антимікробного ефекту та розширення спектру дії [23, 221].

Біологічна активність поліетиленоксидних основ залежить від їх молекулярної маси. Виражений дегідратний ефект пов'язаний зі здатністю ПЕО утворювати з водою внаслідок водневих зв'язків комплексні нестабільні з'єднання. Згодом ці комплекси руйнуються, завдяки чому рідина переходить у пов'язку, а молекули поліетиленоксиду знову виявляють здатність зв'язувати ексудат з рани [221]. Зі збільшенням розмірів молекул, збільшується їх активність адсорбції, але знижується здатність проникати у глибину тканини. Тому сучасні багатокомпонентні мазі складаються з суміші двох видів ПЕО (найчастіше з масою 400 та 1500) в різних співвідношеннях (4 : 1 – 8 : 1). При нанесенні такої основи на рану ПЕО-1500 залишається у поверхневих шарах, забезпечуючи сорбцію ранового ексудату, а ПЕО-400 проникає у глибину рани, транспортуючи туди активні речовини. Це принципово відрізняє препарати, створені на основі ПЕО, від мазей на жирових основах, які не можуть впливати на мікрофлору в глибині рани [236]. Важливою особливістю ПЕО є опосередкована некролітична дія, яка призводить до відторгнення некротичного струпу завдяки проникненню у мікрощілини по периферії рани та збільшенню там об'єму рідини, яка розсуває змертвілі тканини. Здатність ПЕО збільшувати антибактеріальну дію лікарських препаратів пов'язана з тим, що вони зневоднюють мікробну клітину. При цьому ефективність дії мікробних агентів підвищується в десятки разів [221].

Препарати на вдосконалених водорозчинних синтетичних основах (пропіленгліколю, проксанолу та полетиленоксиду 400) до складу яких введено

різні антимікробні препарати, ферменти, препарати, що стимулюють репаративні процеси в рані (мазі Офлокаїн-Дарниця, Нітацид-Дарниця, Метилурацил-Мірамістин-Дарниця, 2 % мазь Тіотриазоліну, гель Пантестин-Дарниця та інші), здійснюють комплексний вплив на основні ланки патогенезу ранового процесу [165, 199]. Завдяки різноманітним фармакологічним та фармакодинамічним властивостям ці препарати можна цілеспрямовано застосовувати в різних фазах ранового процесу [32, 44].

Методом, що дозволяє швидко досягнути очищення рани, скоротити ексудативну фазу запалення і прискорити процес переходу в репаративну фазу, є ензимо-, і пролонгована ензимотерапія [82]. Терміни очищення ран при використанні ферментів скорочуються на 5-6 діб, що дозволяє в 1,5-2 рази скоротити терміни лікування хворих. Однак, не дивлячись на велику кількість досліджень з цього приводу, багато аспектів є досить невизначеними. Суттєвим недоліком лікування протеолітичними ферментами є необхідність обмеження їх дії в межах некротизованих тканин і припинення впливу на життєздатну тканину, що обмежує ділянку рани, а також сенсibiliзація і короткотривалість ефекту в гнійній рані [208].

При лікуванні гнійних ран в теперішній час окрім мазей застосовується великий арсенал нових лікарських препаратів: електрохімічно активовані розчини, розчини іонів срібла, об'ємно-заряджена активована вода, озоновані розчини, розчини аноліту і католіту, фетальні фібробласти, кріоконсервовані фібробласти, альвеолярні макрофаги, сорбційно-аплікаційна терапія, кріоспленоперфузія, ксеноспленотерапія, бактеріофаги тощо [11, 56, 57, 83, 96, 357]. Широко застосовуються аерозольні засоби: діоксизоль (діоксидин), сульйодовизоль (йодовідо), сульйодопирон (йодопирон), нітазол (нітазол), аерозоль мірамістину, цимезоль, гіпозоль [12, 30, 71, 84, 99, 125, 324, 350].

Особливу небезпеку представляє поява стійких штамів мікроорганізмів, що зумовлюють затяжний рецидивний перебіг інфекції з низьким розвитком місцевого і загального імунітету з боку макроорганізму або навіть повною його відсутністю [47, 151, 317].

Традиційні методи профілактики і лікування ранової інфекції за допомоги антибіотиків себе не виправдали [156]. Це пояснюється високими темпами еволюції ранової мікрофлори зі змінами її біологічних властивостей і швидким розвитком стійкості до антибактеріальних препаратів. Використання антибактеріальної терапії для пригнічення мікрофлори в рані обмежено необхідністю введення великих доз антибіотиків [137, 307]. При цьому вони, наряду з дією на бактеріальну клітину, негативно впливають на організм хворого – порушують імунітет, викликають дисбактеріоз, грибкові ураження [48, 273]. Застосування антибактеріальних засобів безпосередньо у вогнищі гнійної інфекції, в умовах ацидозу і високої концентрації низько- і середньо-молекулярних продуктів біодеградації, є малоефективним [78, 178, 266]. Навіть внутрішньовенний спосіб введення не забезпечує достатньої концентрації антибіотиків в рані на тривалий термін, з-за гемодинамічних і морфологічних змін в патологічному вогнищі і тканинах, що його оточує [46].

В післяопераційному лікуванні гнійних ран достатньо важливим є використання пов'язок [272, 337]. Завдяки досягненням науки з'явилися нові можливості цілеспрямованого і диференційованого використання властивостей сучасних перев'язочних засобів на різних етапах процесу ранового загоєння [167, 282, 335, 336]. За даними відомчих інструкцій, ефективність місцевого лікування ранового процесу визначається: раціональним вибором діючої речовини; лікарською формою препарату; сорбційною характеристикою основи [71, 165, 179, 303, 325].

Не дивлячись на значні досягнення, пошуки нових ефективних засобів для покриття ран проводяться і в теперішній час. Так Кризіна П. С. (2009) в експерименті і в клінічній практиці продемонструвала ефективність місцевого застосування при лікуванні інфікованих ран ксенопротекторів і нанодисперсних феромагнетичних порошоків (НДФМП) і створених на їх основі засобів «Фероцель» і Фероклеї» [116, 117, 121]. Ці засоби прискорюють процес некролізу, розвиток грануляцій, скорочують терміни лікування. Одною із

переваг цих засобів є їх прозорість, що дозволяє вести візуальне спостереження за станом рани та перебігом запального процесу.

Всі перераховані способи лікування гнійних ран, в тому числі і хірургічна обробка мають один недолік: вони не використовують для очищення ран власні захисні механізми організму [246, 281, 340]. Функцію «санітарів» в організмі виконують нейтрофіли і, особливо, макрофаги, що здатні фагоцитувати загиблі клітини [283, 311, 327, 352]. Ці клітини продукують повний комплекс лізосомальних ферментів, необхідних для послідовного розщеплення «чужих» для організму білків, жирів і вуглеводів до простих складових [10, 29, 84; 289, 323, 342]. В літературі є роботи, в яких представлені способи очистки гнійних ран, безпосередньо пов'язані з функцією лейкоцитів [25]. З метою прискорення очищення гнійної рани не неї наносили суспензію лейкоцитів хворого і донора, взятих у рівних кількостях [4]. Використовували лейкоцити, попередньо стимульовані охолодженням *in vitro* і додаванням антилімфоцитарного гаммаглобуліну. Після хірургічної обробки гнійної рани наносили на її поверхню автолейкоцитану завись, попередньо стимульовану *in vitro* імуностимулятором у суміші з 10 % розчином полівінілпіролідону. Однак широкого впровадження ці методи не отримали з-за технічних труднощів, пов'язаних з необхідністю підготовки і зберігання зазначених клітинних субстратів.

Фагоцити виконують функцію «клітин-сміттярів» і відіграють вирішальну роль при захисті організму від мікробів, що сприяють виникненню гнійно-запального процесу [249, 302, 334, 351]. Ці знання використовувались при розробці методів лікування гнійних ран. Так пропонувалось застосовувати при лікуванні експериментальних ран донорських алонейтрофілів, за іншою методикою – проводити стимуляцію виходу в рану власних нейтрофілів, вводячи в неї мурашину кислоту. Для пригнічення життєздатності стафілококів при лікуванні гнійно-септичних захворювань стафілококової етіології вводили хворим лейкомасу донора, що попередньо був імунізований стафілококовим

анатоксином. Прискорення очищення рани від зруйнованих тканин досягали введенням в рану завісі ксеногенних макрофагів.

Для забезпечення найкращих умов при фагоцитозі пропонується збільшувати концентрацію неспецифічних і специфічних сироваткових факторів у вогнищі запалення, усувати антифагоцитарні властивості мікробів шляхом введення сироваткових факторів, що зменшують токсемію, корегують метаболічні порушення, знижують потенціальну активність фагоциту, обробляти ранову поверхню електрохімічним активованим розчином калію хлориду, сприяючому активації бактерицидних властивостей нейтрофілів, підвищувати рівень естрогенів для підвищення фагоцитарної функції макрофагів [17, 139, 251]. Цілеспрямовано призначають про- та еубіотики, що сприяють нормалізації показників клітинного імунітету, відновлюють імунорегуляторний індекс, підвищують фагоцитарну активність лейкоцитів, таким чином забезпечуючи адекватний перебіг ранового процесу [293].

Отже, сучасна наука накопичила багато знань, що свідчать про силу фагоцитарної системи. Але застосування цих знань залишає бажати кращого і вимагає подальшого цілеспрямованого і системного вивчення.

Таким чином, традиційне лікування ран і ранової інфекції, що включає хірургічну санацію патологічного вогнища, використання різноманітних фізичних методів і впливів, а також місцевої медикаментозної терапії є патогенетично обґрунтованим, але недостатнім для ефективного лікування з гнійними ранами, що зумовлює необхідність розробки і використання перспективних підходів до лікування.

1.2 Локальна імунокорекція як елемент комплексного лікування інфікованих ран

Зменшується ефективність використання існуючих засобів для місцевого лікування інфікованих ран сприяє пошуку альтернативних шляхів впливу на рановий процес, одним з яких є використання імуностимулюючих препаратів.

Зокрема, відомим є спосіб переливання компонентів крові, антистафілококової плазми, імуноглобулінів тощо [31, 50, 93, 102, 119, 161, 225, 265, 243, 269, 270, 280, 277, 286, 298, 304, 356]. В клініці запропоновано та обґрунтовано з патогенетичної точки зору використання різноманітних препаратів, здатних впливати на Т- і В-лімфоцити, наприклад лікопід, мієлопід, поліоксидоній, лонгідаза, тімоген та інші [106, 148, 172, 327]. Відсутність вагомих змін показників імунної резистентності організму хворих при гострій гнійній патології легкого та середнього ступеня важкості на тлі вираженого загальноорганізмowego ефекту при системному застосуванні імунотропних препаратів роблять їх використання у таких хворих недоцільним, а інколи і небезпечним [34, 91, 108, 111, 130]. Саме тому в останні роки з'явилися праці, присвячені можливості використання імунотропних препаратів безпосередньо у вогнищі ураження з урахуванням стадії ранового процесу. Так Петропавловская О. Ю. (1999) в своїй дисертаційній роботі для лікування хворих з одонтогенними флегмонами та абсцесами місцево, поряд з існуючими методами лікування, додатково використовувала розчин беталейкіну (рекомбінантний ІЛ-1 β) в першій фазі ранового процесу та мазеву водорозчинну форму цього ж препарату в другій [171]. На фоні застосування цього препарату автор відзначила більш швидку зміну фаз ранового процесу, скорочення загальної тривалості лікування і термінів перебування хворого у стаціонарі. Однак обмежені покази до призначення беталейкіну сприяли продовження проведенню досліджень. Подальше вивчення цього препарату було розширене зміною його концентрації в мазевій основі та дослідженням його ефективності при лікуванні ран нижніх кінцівок, які тривало не загоюються, і трофічних виразок різного генезу [33, 40, 97, 134]. При цьому враховувались властивості ІЛ-1, пов'язані з індукцією гемопоетичних факторів, активацією нейтрофілів і макрофагів, індукцією синтезу цитокінів, антитіл, посиленням проліферації фібробластів і метаболізму сполучної тканини. Отримані результати продемонстрували ефективність місцевого застосування рекомбінантного ІЛ-1 β , яке проявлялось прискоренням загоєння ранового

дефекту та позитивними змінами цитологічної картини, підтвердити локальну імуностимулюючу дію та відсутність системного ефекту при місцевому застосуванні беталейкіну, чим розширили покази для його застосування [194]. Проте, позитивний вплив запропонованої композиції на перебіг ранового процесу був зафіксований лише в стадії грануляції та епітелізації [39].

Заслуговує уваги також інформація про можливість застосування рекомбінантного ІІ-2 (ронколейкіну) як засобу для місцевого лікування гнійних ран, в тому числі в комбінації з традиційними методами, які застосовували у хворих з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лищевої ділянки [67, 69, 95]. Застосування цього препарату сприяло збільшенню кількості лімфоцитів та макрофагів в рані, прискорювало зміну стадій перебігу ранового процесу, підвищувало активність фагоцитуючих клітин у рановому вогнищі, створюючи тим самим сприятливі умови для загоєння ран [115]. В першій стадії застосовували ронколейкін в комбінації з 0,9 % розчином хлориду натрію (при вираженій гнійній ексудації – з 10 % розчином хлориду натрію) та накладанням пов'язки з 20 % димексидом на периферію рани (для більш глибоко проникнення препарату в тканини та тривалого його утримання у вогнищі запалення). В другій стадії ранового процесу препарат димексид замінювався на левомеколь [136]. Відсутність у складі запропонованої авторами комбінації для першої фази ранового процесу надійного антимікробного компонента, обмежена кількість інформації про ефективність її застосування за межами щелепно-лищевої ділянки та висока ціна закордонного імуностимулятора унеможлиблює його широке використання при лікуванні хворих з гнійними ранами м'яких тканин.

В літературі також міститься інформація про можливість поєднання ронколейкіну та циклоферону у хворих с післяопераційними гнійними ранами після розкриття одонтогенних флегмон [68, 72].

Перспективними є результати вивчення ефективності локального застосування препарату суперлімф, що є композитом ряду гетерологічних

цитокінів і антимікробних пептидів у їх природному співвідношенні у боротьбі із запальними захворюваннями різної локалізації [202].

Відомо також про можливість корекції ранового процесу шляхом локального застосування імуномодуляторів гепону [230] та мієлопід [222, 223, 225]. Отримані клінічні та лабораторні результати підтвердили позитивний вплив досліджуваних препаратів на перебіг ранового процесу у порівнянні з традиційними засобами. Однак використання гепону розпочиналося лише з фази проліферації та на тлі застосування системної імунокорекції препаратом імуномакс. Таке комбінування ускладнює трактування ефективності місцевого застосування гепону та його вплив на перебіг ранового процесу і в цілому протирічить принципам локальної імунокорекції. Топічне використання препарату мієлопід доповнювалося санацією вогнища повітряно-плазменним потоком, що містив оксид азоту, і не змінювалось протягом усього періоду лікування. Подібне застосування препарату мієлопід обґрунтовувалось результатами мікробіологічних досліджень: було встановлено, що препарат володіє помірною антимікробною активністю по відношенню до всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів за виключенням *P. aeruginosa*. Однак рівень цього мікроорганізму в рановому вмісті хворих з гострими гнійними процесами становить 8,5 % в монокультурі, а у випадку генералізації інфекційного процесу у пацієнтів з тривалим стаціонарним лікуванням зростає до 38,0 % [126]. Отримані результати вказують на недостатню антимікробну дію препарату мієлопід, особливу в першій фазі ранового процесу. Використання ж подібної комбінації в якості «універсального» засобу для місцевого лікування гнійних ран (з можливістю застосування при всіх стадіях ранового процесу) не відповідає сучасним методологічним принципам.

Неабиякий інтерес становить використання перфорованої атравматичної лейкопластирної пов'язки, яка містить депо-систему з препаратом імуноної системи дериват [126, 177]. Однак відсутність достатньої інформації про ефективність застосування подібного матеріалу у хворих із гострим гнійним

процесом роблять обмеженим його широке використання і потребує подальших досліджень.

Численні дослідження можливостей місцевого використання імуномодельючих препаратів вказують на актуальність та перспективність цього напрямку. Однак недостатній досвід локального застосування цих препаратів в хірургічній практиці лікування ран та численні запитання, що стосуються патогенетичного обґрунтування їх використання, сприяють продовженню подібних досліджень, в тому числі що стосується вивчення можливостей їх комбінування.

В останні роки серед імуномодельючих засобів особливий інтерес викликають препарати мікробного походження останнього покоління – мурамілпептиди [5, 110, 170]. Серед них – оригінальний вітчизняний препарат ліастен, який володіє м'якою імуностимулюючою дією на усі ланки імунітету і при цьому не виявляє вираженої пірогенної активності [16, 89, 122, 219]. Проведені дослідження підтвердили ефективність системного використання цього препарату при лікуванні гнійної хірургічної інфекції в якості допоміжної терапії з метою відновлення адекватних реакцій імунної системи організму на патологічний процес та активації репаративних процесів [15, 90, 195]. Вивчення впливу бактеріальних полісахаридів на нейтрофільні гранулоцити, проведене в умовах «in vitro», дозволило встановити їх здатність впливати не лише на продукцію цитокінів, але й активізувати основні ефекторні реакції цих клітин: хемотаксис, кисневий вибух, адгезію, фагоцитоз, а також інгібування апоптозу [2, 43, 74, 79, 213]. Експериментально вивчено також здатність цих імуномодуляторів впливати на інші клітинні популяції зокрема макрофаги, моноцити тощо [94]. При цьому в існуючій літературі відсутня будь-яка інформація про клінічний досвід топічного використання ліастену в рані, в тому числі про можливість його комбінування з існуючими антимікробними засобами на гідрофільній основі.

1.3. Сучасні методи діагностики гнійно-запальних процесів м'яких тканин

Етапність і особливості запального процесу в рані зазвичай відповідають характеру самого нагноєння. На розумінні цих фазових закономірностей часто і ґрунтуються діагностичні критерії, що використовуються при рановому процесі [51, 61, 180].

Відсутність можливості чітко диференціювати перехід однієї фази в іншу, складність та багатокомпонентність змін, які відбуваються в рані у різні фази загоєння, відсутність чітких методологічних критеріїв оцінки перебігу ранового процесу, сучасний стрімкий рівень теоретичних та практичних досягнень загальнобіологічних, медичних та технічних наук, поява складних та високоспецифічних діагностичних методик обумовлюють відмінності у поглядах на розуміння ранового процесу та шляхи підвищення ефективності медикаментозного лікування [7, 318]. Високий рівень гнійно-запальних захворювань м'яких тканин, гнійно-септичних ускладнень, схильність до генералізації та несприятливого перебігу, зростання групи імуноскомпрометованих пацієнтів (наркозалежні, хворі на цукровий діабет тощо), зростаюча соціально-економічна значимість, потребує розробки нових, ефективних та патогенетично-обґрунтованих лікувальних підходів, що неможливо без об'єктивізації процесів, що відбуваються в рані [66, 164].

Ще з часів А. Цельса та К. Галена добре відомі симптоми запалення, які характеризують вогнище ураження м'яких тканин. До них належать почервоніння (*rubor*), припухлість (*tumor*), підвищення температури (*calor*), болючість (*dolor*) і порушення функції (*functio lesae*). Ефективність проведеного лікування залежала виключно від досвіду і майстерності лікарів, кваліфікованого нагляду за хворими протягом 5-10 діб [152].

Використання лише цих критеріїв хоча і залишається важливою і невід'ємною складовою в повсякденній практиці лікаря-хірурга, однак є суб'єктивним методом контролю, що значно ускладнює можливість проведення

порівняльного аналізу результатів лікування ран і оцінки ефективності використання того чи іншого лікарського препарату.

Клінічно при огляді оцінюють загальний стан хворого (загальна слабкість, нездужання, головний біль тощо, інтенсивність яких залежить від стану реактивності організму та сили подразнюючого фактору) та рану на підставі типових клініко-морфологічних критеріїв (ознаки перифокального запалення, некролізис, наявність грануляцій, контракція рани, крайова епітелізація) [7, 239, 320,]. Однак всі ці перераховані критерії мають суб'єктивний характер.

При розвитку гострої гнійної хірургічної інфекції змінюється лейкоцитарна картина крові, що переважно проявляється вираженим лейкоцитозом із помірним або незначним ядерним зсувом вліво та лімфопенією, інколи – з розвитком анемії. Однак, при всій біологічній значущості лейкоцитарної реакції, лейкоцитарна картина крові при діагностиці та оцінці загального стану хворого з гнійним запаленням шкіри та підшкірно-жирової клітковини, за наявності помірного місцевого вогнища на тлі виражених клінічних проявів, має менше клінічне значення, аніж при наявності значного гнійно-запального процесу, особливо в органах чи порожнинах. [184].

Більш інформативним може бути визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), розробленого Я. Я. Кальф-Каліфом (1945) [104]. Однак визначення ЛІІ не отримало широкого застосування через громіздкість формули і складність її запам'ятовування [135]. Наявність перерахункових коефіцієнтів і знаків множення створює таку ситуацію, що найменша помилка лаборанта в підрахунку формених елементів крові може значно викривити результат. Цим пояснюється значний розкид отриманих результатів при використанні даної формули. Часто має місце невідповідність результатів з клінічною ситуацією, що склалася. Значна кількість варіантів формул для визначення ЛІІ [135, 174, 217; 322] вказують на недосконалість даного показника та існування певних недоліків, наприклад, відсутність врахування загальної кількості лейкоцитів [36, 55].

Результати проведення різноманітних біохімічних досліджень (визначення сечовини, креатиніну, білірубіну, ліпідів, холестерину, білків гострої фази, білкових фракцій, мікроелементів тощо) у хворих з рановим процесом носять суперечливий характер, дороговартісні, складні, трудомісткі, слабоспецифічні, не завжди є достовірними, тому не знайшли широкого клінічного застосування [22, 26, 149, 181, 200, 207, 212].

Процес покриття ранової поверхні епітелієм розвивається паралельно з ростом грануляційної тканини. Епітелізація здійснюється за рахунок проліферації крайового епітелію та із залишкових острівців епітелію і додатків шкіри. Будь-яке пригнічення росту грануляцій призводить до затримки процесів епітелізації [7]. Планіметричний метод дослідження швидкості епітелізації рани передбачає визначення довжини, ширини, периметра, площі поверхні і базується на зміні її площі за одиницю часу [216, 297]. Виділяють контактні та безконтактні методи визначення розмірів ранової поверхні.

До контактних (передбачає контакт шкіри пацієнта із будь-яким об'єктом, який необхідний для перенесення контурів рани) методів належать: використання простих вимірювальних засобів (вимірювання довжини і ширини рани таким чином, щоб ці величини були найбільшими і знаходились по перпендикулярним осям з подальшим розрахунком площі рани за відповідною формулою [107, 284, 296, 328], зважування (конттури поверхні рани наносять на папір – метод В. Hejda, 1995 [214] та J. Ichimaru, 1995 [107]; прозору плівку – метод Т. Д. Зирьянова [214]; рентгенівську плівку – метод В. І. Русакова [214]), отриманий шаблон вирізають і зважують), ручний підрахунок (R. W. Sessions, 1996 [107] і Л. Н. Попова, 1942 [7]) (на рану кладеться пластинка стерильного целофану і чорнилами обводиться її контур з подальшим визначенням площі за допомогою міліметрового паперу; після повторних досліджень визначається відсоткова різниця по відношенню до попереднього результату вимірювання); автоматичний підрахунок (з використанням спеціальних приладів та програмного забезпечення [107, 214, 306, 338]. Недоліком таких методів є необхідність стерилізації об'єктів, які контактують з раною, а також

дотримання правил поводження та утилізації у зв'язку із забрудненням біологічними рідинами [204].

Безконтактні методи (передбачають дистанційне вимірювання параметрів дефекту шкіри з використанням спеціальних приладів) включають ручний підрахунок [3], аналогове фотографування [214, 238, 240, 310], цифрове фотографування та сканування (метод дво- і трьохвимірною сканування, «структурного підсвічування», технології MEDPHOS та MAVIS) та інші [107, 252; 258, 285, 295, 309, 333, 339]. Недоліком цих методів є необхідність спеціальних пристроїв та програмного забезпечення, а також деяке спотворення реальних розмірів та контурів рани [204; 214].

Найбільш широко розповсюдженими способами, що застосовуються в практичній медицині для об'єктивного контролю перебігу ранового процесу є цитологічне дослідження мазків-відбитків поверхні рани, її бактеріологічний контроль і гістологічне дослідження біоптатів з дна (країв) рани. Крім цих методів також використовуються біохімічний і гістохімічний аналізи ранових біоптатів [214].

Бактеріологічне дослідження включає в себе якісне і кількісне вивчення ранової мікрофлори в динаміці, а також визначення чутливості ранової мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Воно в певній мірі дозволяє судити про ефективність антибактеріального лікування [7, 28, 35, 36, 38, 153, 159, 162, 191, 218].

Метод цитологічного дослідження вперше був розроблений А. Policard (1916) для визначення термінів накладання вторинних швів [105, 214, 216]. В 1942 році М. П. Покровская та М. С. Макаров запропонували доступний та простий метод визначення цитологічних елементів ранового ексудату шляхом мікроскопічного дослідження мазків-відбитків ран, який дозволив об'єктивно оцінювати динаміку загоєння ран, вплив на процеси репарації лікарських засобів тощо [169]. Недоліком цього методу є відсутність кількісних показників оцінки рівня клітинних елементів рани та її мікрофлори [214].

В 1948 р. метод «ранових відбитків» був модифікований Д. М. Штейнбергом, який запропонував спосіб підрахунку в мазках-відбитках кількості мікрофлори та різних типів клітин, що зустрічаються в рані, з наступним визначенням відповідного типу цитограми. Цитологічне вивчення мазків-відбитків завжди поєднується з бактеріоскопією як нативного матеріалу, так і препаратів, забарвлених за Грамом [7]. В цитограмі враховуються такі основні клітинні елементи: мікрофлора, лейкоцити (нейтрофільні гранулоцити – кількість, наявність ознак дегенерації, еозинофільні гранулоцити, лімфоцити, плазматичні клітини, гігантські багатоядерні клітини), гістіоцити (молоді полібласти, макрофаги, нефагоцитуючі полібласти), фагоцитоз (завершений, незавершений, фагоцитарне число, фагоцитарна активність), клітини сполучної тканини (профібробласти, фібробласти, диференційовані клітини), епітелій [214].

В 1954 р. Камаєв М. Ф. [214] запропонував метод «поверхневих біопсій». При цьому береться шматочок тканини поверхневого шару, переноситься на предметне скельце, розтирається, фіксується, фарбується за Романовським-Гімзою [105]. Автор виділив 5 типів цитограм, які відповідають різним стадіям перебігу ранового процесу. В подальшому Камаєв М. Ф. запропонував модифікацію, що передбачала використання люмінесцентної мікроскопії цитологічного матеріалу. Це дозволило визначати не лише структуру, а й функціональний стан клітинних елементів, виявляти біохімічні зміни в рані [105, 214].

Однак розглянуті методики для діагностики ранового процесу мають ряд суттєвих недоліків [201]. Зокрема в препарати-відбитки завжди потрапляють клітинні елементи з верхніх шарів, які аж рясніють недиференційованими елементами сполучної тканини у вигляді різноманітних перехідних форм свого розвитку [216]. Не викликає сумнівів і той факт, що дійсне уявлення про характер ранового процесу можливе лише при багаторазовому послідовному співставленні результатів цього дослідження. Тому рядом закордонних фахівців методи «ранових відбитків» і «поверхневої біопсії» ран були доопрацьовані і

розроблені нові цитологічні методики: «шкірного вікна» за Rebusk (1955) та «шкірних камер» за Satham С.М. (1966) [201]. Ці методи базуються на вивченні цитологічної картини препаратів, отриманих після 6 та 24 годинного прикладання до асептичних ран шкіри предметних скелець або спеціальних камер [268].

Недоліком цих діагностичних методів є складність виконання, особливо в умовах експерименту, можливість вивчення виключно «чистих» ран та, подібно іншим цитологічним методам, неможливість проведення кількісної оцінки динаміки лейкоцитарної інфільтрації в абсолютних цифрах.

Цитологічні методи дослідження не знайшли широкого використання в практичній діяльності лікарів і часто використовують виключно в дослідницьких роботах [139, 232].

На сьогодні розроблено і використовується цілий ряд інтегральних систем для об'єктивної оцінки важкості стану пацієнта (TISS, 1974; APACHE, 1981; SAPS, 1984; MPM, 1955) [237, 291;312]. Однак при використанні цих систем не враховується ряд важливих критеріїв, специфічних для хірургічної інфекції (площа ранової поверхні, характер мікрофлори гнійного вогнища, ступінь мікробного навантаження тощо), що власне і визначають важкість пацієнтів із зазначеною патологією [88]. Більш оптимальними є способи прогнозування з використанням вищеперерахованих шкал із внесеними додатковими критеріями [193] або з використання спеціальних розрахункових шкал [113, 140]. Однак і вони є незручними для застосування в практичній медицині, оскільки потребують проведення багатьох розрахунків, володіння спеціальними математичними навиками та наявності комп'ютера і спеціального програмного забезпечення [18].

Біохімічне дослідження ранових біоптатів дозволяє визначити в тканинах ряд компонентів (вміст білка, желатиназ, РНК, дослідження активності фібринолізу), кількісна зміна яких в динаміці дає змогу судити про характер ранового процесу і оцінювати ефективність дії досліджуваних лікувальних засобів (у співставленні з препаратами порівняння) [189, 214]. Методом

гістохімічного аналізу в ранових біоптатах вивчаються ферменти (кисла і лужна фосфатази за Гоморі, сукцинатдегідрогеназа за Пахласом, АТФ-аза за Такеучі тощо) [214]. Гістохімічні критерії функціональної активності фібробластів дозволяють більш точно оцінити процес регенерації в гнійних ранах [214]. Метод складний, передбачає залучення кваліфікованих фахівців суміжних спеціальностей, тому він не отримав широкого розповсюдження в практичній медицині.

Загальновідомо, що рана у різні фази процесу має свої морфологічні особливості, а це дозволяє вивчати не лише клітинні елементи, але і топографічне відношення до оточуючих тканин [201]. В існуючій літературі про рани міститься чимало робіт, присвячених вивченню гістологічної картини ран в умовах експерименту на тваринах і відносно мало подібних досліджень в умовах клініки [186, 188, 190, 234, 266]. Це пов'язано з тим, що вивчення морфологічної еволюції ранового процесу на людині виявляється організаційно і технічно складним дослідженням на практиці, супроводжується значною травматизацією і, як наслідок, неможливістю проведення систематичного динамічного спостереження [1, 106, 124, 216]. Крім того, важкість стандартизації патологічних процесів у пацієнтів та їх ускладнений перебіг, який періодично має місце, також ускладнюють вивчення та розуміння цього процесу.

Можливості інструментального контролю за різними показниками перебігу ранового процесу все більш ефективно доповнюють традиційні (клініко-лабораторні) методи дослідження гнійної рани в динаміці. Інструментальні методики високо інформативні і дозволяють дослідити різноманітні процеси у вогнищі ураження [182, 211]. На теперішній час існують: визначення індексу капілярної асиметрії, життєздатності тканин при внутрішньовенному введенні диміфен-блакитного, визначення мікроциркуляції, лазерна флюоресценція, термографія, кольорова термографія, електротермометрія, вивчення піддатливості навколоранових м'яких тканин, дослідження електропотенціалів в ділянці рани, дослідження напруги газів в

ділянці рани, вимірювання швидкості розповсюдження поверхневої акустичної хвилі в ділянці гнійної рани, метод хемілюмінесценції, редукуючої здатності ранового секрету, рентгенологічні методи, газорідинна хроматографія, мас-спектрометрія [6, 7, 37, 105, 145, 216].

Незважаючи на всі свої переваги, перераховані методи є досить коштовними, трудомісткими, доволі складними, потребують спеціальних приладів, спеціально обладнаних лабораторій та підготовлених фахівців. Тому, використання зазначених методів діагностики ранового процесу в практичній медицині обмежене і часто неможливе для широкого кола клініцистів.

На сьогодні проведення лікувальних заходів часто є неможливим без комплексної оцінки структурного та функціонального стану імунної системи [63, 158]. Для цього в лабораторній практиці широко використовуються методи вивчення імунологічної реактивності організму, які ґрунтуються на кількісній та якісній оцінці гуморальної (В-система), клітинної (Т-система) ланок імунітету, фагоцитозу, факторів неспецифічної резистентності тощо. Гуморальний імунітет визначають за рівнем імуноглобулінів класів G, M, A, D, E в сироватці крові, кількістю специфічних антитіл, катаболізмом імуноглобулінів, гіперчутливістю негайного типу, кількістю В-лімфоцитів в периферичній крові, бласттрансформацією В-лімфоцитів під дією В-клітинних мітогенів та іншими тестами [13, 19, 52, 73, 220]. Стан клітинного імунітету оцінюється по кількості Т-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів в периферичній крові, бласттрансформації Т-лімфоцитів під дією Т-клітинних міогенів, визначенню гормонів тимусу, рівню секретуючих цитокінів, а також постановці шкірних проб з бактеріальними та грибковими алергенами, контактній сенсibiliзації динітрохлорбензолом [14, 100, 154, 166, 192].

Визначення цих показників в переважній більшості є складним і тривалим процесом, який потребує спеціальних фахівців, коштовних реактивів та обладнання. Ці показники дозволяють лише теоретично характеризувати той чи інший фактор резистентності чи імунологічної реактивності, які не завжди корелюють між собою та об'єктивно відображають реальні захисні можливості

організму [127]. Тому на сьогоднішній час в практичній медицині функцію імунної системи можна простіше і достатньо точно оцінити переважно за її неспецифічним клітинним компонентом [163, 257].

Важливим показником природної неспецифічної резистентності є функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів, що визначає їх здатність до фагоцитозу і внутрішньоклітинного знищення інфекційних агентів [141, 147, 254, 257, 290, 319]. Так, вивчення показників фагоцитозу має важливе значення в діагностиці імунодефіцитних станів, наприклад, гнійно-запальних процесів м'яких тканин, ран, що тривало не загоюються, схильність до післяопераційних ускладнень тощо [54, 101, 241]. Фагоцитоз – це процес динамічний, в той час як існуючі показники в переважній більшості оцінюють не сам процес, а лише його результат [292]. Такий підхід дозволяє оцінити процес фагоцитозу в популяції клітин, але не дає інформації про стан кожної окремої клітини. До таких клітин належать нейтрофільні гранулоцити, які відіграють провідну роль у розвитку й підтримці запальної реакції, здатні швидко підвищувати інтенсивність метаболізму і можуть бути використані як маркер інтенсивності запальних реакцій [176, 288, 308]. Дослідження кінетики діяльності цих клітин дозволить оцінювати не лише кількість фагоцитуючих клітин та їх активність, алей й характер патологічного процесу в цілому з можливістю прогнозування його перебігу [206, 226, 228].

Для всебічного розуміння та підвищення ефективності діагностики ранового процесу найбільш інформативним є дослідження місцевого імунітету рани [231, 235, 255, 316]. Для цього в рановому вмісті проводять дослідження внутрішньоклітинного метаболізму нейтрофільних лейкоцитів (НСТ-тест в модифікації А. Н. Маянського і М. К. Віксмаєа, 1979), вивчення стану лізосомного апарату фагоцитуючих клітин, які були адгезовані до скельця (Фрейдлин І. С., 1986), визначення концентрації цитокінів тощо [21, 144]. Однак проведення цих досліджень є складним, коштовним, тривалим процесом, який потребує наявності спеціальних імунологічних лабораторій та фахівців.

Одним із сучасних поширених методів вивчення активності клітин є морфометричний аналіз, що передбачає визначення їх периметру, площі, компактності та ін. [49, 53, 58, 114, 215, 229]. Вимірювання подібних показників без використання спеціалізованих автоматизованих систем для обробки зображення є трудомістким та складним [81, 173, 256, 278, 313, 331, 355]. Однак на сьогодні, в умовах широкої комп'ютеризації медичної сфери, отримання цифрованого зображення проекції клітин і розрахунок їх морфометричних параметрів не складає жодної проблеми [20, 109, 112, 133, 160, 343, 345].

Не виникає сумніву, що за тривалу історію вивчення ранового процесу вченим вдалось розробити чимало успішних способів та критеріїв для об'єктивного контролю за перебігом ранового процесу, більшість з яких не є ідеальними і потребують подальшого доопрацювання, а отже існує потреба у розробці нових та покращенні існуючих методів для діагностики і прогнозування перебігу ранового процесу.

Аналіз літератури показав, що на сьогоднішній день запропоновано безліч способів і лікарських засобів для очищення рани від гнійно-некротичних мас, пригнічення мікроорганізмів у вогнищі. Основним залишається хірургічний метод, але він не вирішує всієї проблеми. Провідну тенденцію при місцевому лікуванні гнійних ран набуває використання факторів, що підвищують власні захисні механізми організму, зокрема, мікро- і макрофагальну реакцію. Такий підхід до лікування гнійних ран в першій фазі ранового процесу відповідає саногенезу і тому є перспективним.

Ще однією важливою проблемою лікування ран залишається розробка інформативного, об'єктивного, простого у виконанні способу діагностики за перебігом ранового процесу, який би дозволяв швидко і ефективно (практично біля ліжка хворого) оцінювати стан рани і відповідно реагувати на його зміни.

Основні наукові результати розділу, опубліковані в працях:

1. Чорнопищук Р. М. Бактеріальні біоплівки (Biofilms) у світлі вчення про рани та ранову інфекцію в хірургії: сучасний стан проблеми та шляхи її вирішення (огляд літератури) / Р. М. Чорнопищук, В. С. Головащенко, О. М. Чепляка // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2013. – С. 126.

2. Чорнопищук Р. М. Сучасні принципи лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у світлі учення В. Ф. Войно-Ясенецького / Р. М. Чорнопищук, Н. А. Верба // Інновації в медицині: матеріали 82-ї науково-практичної конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю. – Івано-Франківськ, 2013. – С. 80.

3. Желіба М. Д. Визначення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів при онкогенезі / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопищук // Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 70-річчю Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру. – Вінниця, 2015. – С. 112.

4. Чорнопищук Р. М. Застосування локальної імунотерапії в якості комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (огляд літератури) / Р. М. Чорнопищук, Ю. В. Кукарева // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2015. – С. 98.

5. Стан неспецифічного захисту організму у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин та його корекція шляхом фотомодифікації / М. Д. Желіба, С. Д. Хіміч, Р. М. Чорнопищук, І. Н. Ошовський, П. С. Шевня // Галицький лікарський вісник. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 115 – 117.

6. Чорнопищук Р. М. Бактеріальні полісахариди та їх місце у комплексній програмі лікування інфікованих ран (огляд літератури) / Р. М. Чорнопищук // Перший крок в науку: матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2016. – С. 168.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відповідності з метою та завданнями наукова робота носить експериментально-клінічний характер.

При виконанні даного дослідження дотримувались загальноприйнятих світових та вітчизняних норм відповідно до основних положень Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та № 944 (від 14.12.2009 р.), методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України.

2.1 Відомості про лікарські препарати

У відповідності до існуючого сучасного принципу місцевого лікування інфікованої рани, що передбачає врахуванням фази перебігу ранового процесу та використання багатокомпонентних мазей на гідрофільній основі, здатних одночасно впливати на декілька ланок патогенетичного процесу, в тому числі активізувати місцеву ланку імунітету, нами запропонована нова фармацевтична композиція, до складу якої входять антимікробна мазь на гідрофільній основі левомеколь та імуномодулятор мурамілпептидного ряду ліастен.

До складу багатокомпонентної мазі левомеколь входять наступні компоненти (мас. %): левоміцетин – 0,75; метилурацилу – 4,00; поліетиленоксид-1500 – 19,05; поліетиленоксид-400 – 76,20.

Левоміцетин - антибіотик широкого спектру дії, механізм антимікробної дії якого пов'язаний з порушенням синтезу білків мікроорганізмів. Препарат легко проникає в органи і рідини організму, створює в них значні концентрації в порівнянні з іншими антибіотиками, його активність більш стабільна при зміні середовища, що підтверджує доцільність його використання.

Метилурацил – похідне пірамідину, яке широко використовується в клінічній практиці для профілактики та лікування репаративних процесів в організмі і нормалізації його пристосувально-захисних механізмів. Відома також місцева протизапальна дія цього засобу, здатність нормалізувати обмінні процеси в тканинах, здатність активувати реакції місцевого фагоцитозу та пригнічувати негативний ефект антибіотиків, сульфаніламідів та гормонів на живі тканини, таким чином підвищуючи ефективність корекції ранового процесу [127].

Особливим компонентом у складі комбінованої мазі є її основа. У цьому препараті такою є гідрофільна основа, яка представлена сумішшю двох поліетиленоксидів з молекулярними масами 400 та 1500 і яка має ряд переваг у порівнянні з існуючими основами. Така суміш дозволяє поєднувати одночасно сорбцію ранового ексудату, програмоване вивільнення і транспорт активних речовин у глибину тканин, легко рівномірно розподіляти мазь при нанесенні, забезпечувати опосередковану некролітичну дію завдяки проникненню у мікроцільні по периферії рани та збільшенню там об'єму рідини, потенціювати антибактеріальну дію лікарських препаратів шляхом зневоднення мікробних клітин, сприяти активнішому перебігу репаративних процесів [221, 236].

Оригінальний вітчизняний імуномодулятор біологічного походження ліастен, отриманий з клітинної стінки *Lactobacillus Delbrueckii*, є результатом співпраці науково-біотехнологічного центру “Ензифарм” (Україна) сумісно з ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Державним НДІ особливо чистих біопрепаратів (Росія), Інститутом фармакології та токсикології АМН України та Національним технічним університетом України “КПІ”. Під початковою

назвою «Бластен» препарат успішно пройшов розширені доклінічні та клінічні дослідження у 8 провідних науково-дослідницьких центрах України, де була підтверджена його висока ефективність і безпечність при лікуванні хворих різного профілю, в тому числі обґрунтована доцільність його системного використання при лікуванні гнійної хірургічної інфекції в якості допоміжної терапії з метою відновлення адекватних реакцій імунної системи організму на патологічний процес та активації репаративних процесів [15].

Основна науково-дослідницька робота над препаратом була завершена у 2000 р., в результаті чого був отриманий дозвіл на медичне застосування препарату Фармакологічним Комітетом МОЗ України (протокол розширеного засідання Президії ФК МОЗ №1 від 30.01.97) і його реєстрацію Державним фармакологічним центром МОЗ України, реєстраційне посвідчення №1100/02-563 від 28.08.00. Проведені подальші дослідження дозволили покращити технології виділення та очистки активної субстанції препарату, результатом чого стало отримання якіснішого і біологічно-активнішого препарату, який у 2006 році був зареєстрований під комерційною назвою «Ліастен». На даний час препарат виробляється на заводі препаратів мікробіологічного синтезу «ЕНЗИМ» (м. Ладижин, Україна).

Запропонований препарат володіє м'якою імуностимулюючою дією на всі ланки імунітету і при цьому не виявляє пірогенної активності [16].

Фармацевтична композиція готується в асептичних умовах шляхом перемішування антимікробної мазі та імуномодулятора у пропорційному співвідношенні 1:0,000025 інгредієнтів безпосередньо перед використанням. Препарат застосовували місцево у вигляді аплікацій на рану.

2.2 Експериментальні дослідження

Для обґрунтування оптимального співвідношення імуномодулюючого та антимікробного компонентів в композиції було проведено дослідження «in vitro». Дане дослідження включало вивчення антимікробних властивостей

композиції та окремих її компонентів, а також визначення здатності запропонованої композиції впливати на біоплівкоутворюючі властивості мікроорганізмів.

Для експериментального дослідження «*in vivo*» було використано 48 статевозрілих кролів самців породи Shinshilla, віком 1 – 1,5 роки, вагою $3,4 \pm 0,3$ кг. Тварини утримувались в умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Протягом 14 діб тварини знаходились на карантині (згідно санітарних правил «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік», наказ № 755 від 12.08.1997) з подальшим дотриманням стандартного водно-харчового раціону при вільному доступі до води та їжі та урахуванням норм утримання (доповнення від 04.12.1977 р. до наказу № 163 від 10.03.1996 р. «Про добові норми годування лабораторних тварин та продуцентів»).

Першим етапом дослідження стало експериментальне вивчення інформативності та обґрунтування доцільності визначення морфометричних критеріїв нейтрофільних гранулоцитів при діагностиці ранового процесу на основі використання показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів (ФФНГ). Для цього було використано 16 кролів, яким після моделювання інфікованої рани протягом 10 діб для оцінки перебігу ранового процесу проводили визначення ректальної температури тіла, клінічну оцінку рани (терміни очищення, появи грануляцій та початку епітелізації, локальна температура). На 1, 3, 5, 7, 10 доби проводили забір крові із краєвої вушної вени (С) для визначення кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули, С-реактивного білка (СРБ), рівня серомукоїдів; показників клітинної ланки імунітету (Фагоцитарного показника (ФП), Фагоцитарного індексу (ФІ), НСТ-тесту (НСТ-спонтанний (НСТ-сп.) і НСТ-стимульований (НСТ-ст.), індексу стимуляції (ІС)). Ці ж показники визначались також в крові, взятій безпосередньо із рани (Л). Об'єм дослідження ранового вмісту передбачав проведення на 1, 3, 7 та 9 доби цитологічного дослідження та на 1, 3, 5, 7, 10 доби бактеріологічного дослідження. Гістологічне дослідження тканин з рани проводилось на 3, 7 та 10 доби. Отримані результати порівнювались з результатами дослідження показника ФФНГ, визначеного в крові з крайової вушної вени, ранового дефекту та ранового вмісту.

Наступним етапом дослідження стало вивчення ефективності місцевого застосування композиції з мазі левомеколь та імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастен. У порівнянні з місцевим використанням левоміколю при комплексному лікуванні експериментальних гнійних ран. Для цього було використано 32 кроля, які, після моделювання інфікованої рани були поділені на 4 групи по 8 тварин у кожній. До першої контрольної групи (КГ-1) увійшли тварини, які не отримували лікування. Тваринам другої контрольної групи (КГ-2) місцево застосовували мазь левомеколь (1 г на аплікацію), тваринам третьої контрольної групи (КГ-3) – розчин ліастену 0,000025 г/мл (1 мл на аплікацію). Основна дослідна група тварин (ОГ) включала тварин, у лікуванні яких застосовували запропоновану композицію, до складу якої входило 0,0005 г ліастену та 20 г левомеколю (на одну аплікацію використовували 1 г отриманої суміші).

Для оцінки перебігу ранового процесу та впливу на нього досліджуваних лікарських засобів у зазначених груп тварин проводили визначення показників, описаних вище, у ті ж терміни.

По завершенні дослідів тварини отримували комплексне лікування ран шляхом санації їх та обробки оточуючих тканин розчином антисептика, полівінілпіролідон-йоду та аплікації антимікробної мазі на гідрофільній основі до повного їх загоєння.

В якості нормальних рівнів для лабораторних показників були взяті результати дослідження крові цих же тварин до проведення моделювання патологічного процесу.

2.2.1 Спосіб моделювання ранового процесу

Тваринам дигілювали міжлопаткову ділянку спини, обробляли 10 % розчином Бетадину та місцево знеболювали Sol. Novocaini 0,25 % - 10 мл.

В межах контурів, нанесених за допомогою трафарету (рис 2.1), скальпелем висікали ділянку шкіри з підшкірною клітковиною до поверхневої фасції, утворюючи рану округлої форми діаметром 2 см. Затискачем Кохера розчавлювали прилеглі м'які тканини в ділянці рани.

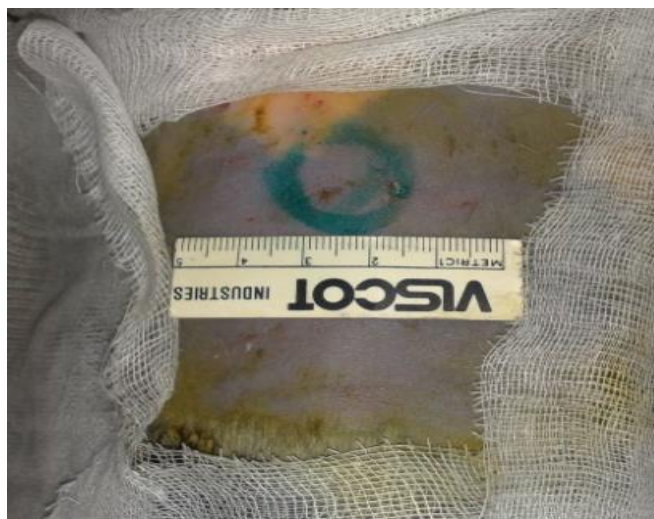


Рис 2.1 Міжлопаткова ділянка кроля після дипіляції та нанесення трафаретного контуру

Для обмеження поширення гнійного процесу на оточуючі тканини проводилось накладання чотирьох однорядних вузлових швів за контуром на відстані 1,5 см від країв ранового дефекту (рис 2.2 а). В ранову порожнину поміщалась желатинова капсула із добовою культурою *S. aureus*, яка містила 0,5 мл 10^9 мікробних тіл (концентрація визначалась за допомогою денситометра) (Рис 2.2 б).

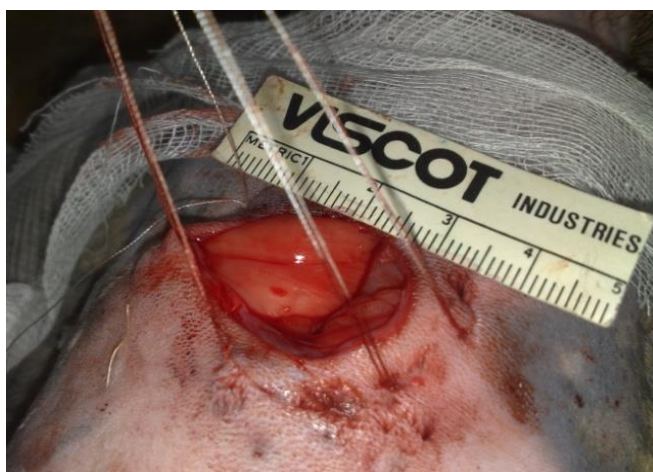


Рис 2.2 а Накладені однорядні вузлові шви за контуром ранового дефекту.



Рис 2.2 б Желатинова капсула з добовою культурою *S. aureus* в порожнині експериментальної рани.

Рану покривали поліетиленовою плівкою, яку фіксували клеолом та лейкопластирною стрічкою з подальшим накладанням хрестоподібної бинтової пов'язки.

Через 72 год пов'язка та шви знімалися, рана набувала клінічних ознак гострого гнійного запалення (рановий дефект був покритий згустками гною, крові, фібрином, спостерігалися набряк та гіперемія в рані та оточуючих тканинах, підвищена чутливість в цій ділянці) (рис 2.3).



Рис 2.3 Гнійна експериментальна рана через 72 год після початку моделювання.

2.3 Загальна характеристика клінічного матеріалу

Набір клінічного матеріалу здійснювався у відділенні гнійно-септичної хірургії міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниця та хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниця, яка є базою кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

В дослідження було включено 119 хірургічних хворих на гнійно-некротичні процеси м'яких тканин, які перебували на стаціонарному лікуванні впродовж 2012 – 2016 рр.

Домінуючою етіологічною причиною розвитку ранового процесу було

інфікування випадкових ран, отриманих у побуті. Основними критеріями відбору хворих стали вік, локалізація гнійного вогнища, інформована згода пацієнта на запропоноване лікування та відсутність супутньої патології. Також враховувався видовий склад збудників та його кількість, які ідентифікувались у рановому вмісті.

В залежності від тактики місцевого післяопераційного лікування, хворі були поділені на дві групи. Основну групу склали 57 пацієнтів, яким в післяопераційному періоді, окрім традиційного комплексного лікування, у гнійно-некротичну фазу ранового процесу місцево застосовували фармацевтичну композицію, до складу якої входили антимікробної мазь та імуномодулятор. Програма післяопераційного місцевого лікування 62 хворих групи порівняння передбачала використання лише антимікробної мазі.

Розподіл хворих за віком представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком

Група хворих	Загальна кількість		Вікова група (років)	n	%	Вік (років; M ± m)	P
	n	%					
Основна група	57	47,9	До 44	38	31,9	36,51 ± 1,76	> 0,05
			45 – 59	24	20,2		
Група порівняння	62	52,1	До 44	39	32,8	37,27 ± 1,54	
			45 – 59	18	15,1		
Загалом	119	100		119	100	36,89 ± 1,62	

Примітка: n – кількість хворих

Як видно з представленої таблиці, переважна більшість хворих обох груп були молодого віку, середній вік пацієнтів основної групи склав $36,5 \pm 1,8$ років, групи порівняння – $37,3 \pm 1,5$ років. Хворі обох досліджуваних груп за віком не відрізнялись і були статистично рівнозначними ($p > 0,05$).

Розподіл хворих за статтю представлений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл досліджуваних хворих в групах за статтю

Група хворих	n	Стать					
		Чоловіки		P	Жінки		P
		n	%			%	
Основна група	57	38	31,9	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,020$)	19	16,0	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,001$)
Група порівняння	62	42	35,3		20	16,8	
Загалом	119	80	67,2		39	32,8	

Примітка: n – кількість хворих

У гендерній структурі досліджуваних хворих домінували чоловіки, кількість яких була вдвічі більшою за жінок. Відповідні групи щодо розподілу хворих за статтю статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

Дані про локалізацію гнійно-запального вогнища у пацієнтів досліджуваних груп представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл досліджуваних хворих за локалізацією гнійно-запального вогнища

Анатомічний сегмент	Група хворих				P
	Основна група		Група порівняння		
	n	%	n	%	
Гомілка	14	24,6	16	25,8	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,020$)
Стопа	19	33,3	23	37,1	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,180$)
Передпліччя	7	12,3	6	9,7	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,210$)
Кисть	17	29,8	17	27,4	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,080$)
Загалом	57	100	62	100	

Примітка: n – кількість хворих

Як видно з таблиці, у переважній більшості патологічний процес локалізувався в ділянці нижніх кінцівок у 33 (57,9 %) хворих основної групи і у 39 (62,9 %) групи порівняння. За локалізацією патологічного процесу представлені досліджувані групи також були ідентичними ($p > 0,05$).

Дані про тривалість захворювання у пацієнтів на момент госпіталізації наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Тривалість захворювання досліджуваних хворих на момент поступлення в стаціонар

Тривалість захворювання (у добах)	Група хворих				P
	Основна група		Група порівняння		
	n	%	n	%	
до 3	16	28,1	11	17,7	$> 0,05$ ($\chi^2 = 1,810$)
4 – 7	31	54,4	37	59,8	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,340$)
8 – 14	7	12,3	11	17,7	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,690$)
понад 14	3	5,2	3	4,8	$> 0,05$ ($\chi^2 = 0,010$)
Загалом	57	100	62	100	

Примітка: n – кількість хворих

Загалом середня тривалість захворювання на момент госпіталізації становила $6,45 \pm 0,68$ дня. При цьому майже більше половини пацієнтів (54,4 % основної групи та 59,8 % групи порівняння) була госпіталізовані у проміжку від 4 до 7 діб. Несвоєчасне звернення пацієнтів за медичною допомогою було зумовлене низкою причин, зокрема переважали спроби самолікування (місцеве використання мазі Вишневського, спиртових компресів, застосування рослинних речовин (капуста, мед тощо), пероральне безконтрольне використання антибіотикопрепаратів або ж без лікування взагалі). За цим

критерієм досліджувані групи також були статистично рівнозначні ($p > 0,05$).

Всі пацієнти поступили до клініки у невідкладному порядку. При фізикальному обстеженні у всіх хворих визначались: підвищення температури тіла ($37,5 - 38,7$ °C); збільшення об'єму ураженої ділянки з наявністю щільного і болючого при пальпації інфільтрату; гіперемія шкіри, в деяких випадках з наявністю ділянки розм'якшення (позитивний симптом флюктуації), некротичнозмінених дефектів шкіри з виділенням гнійного ексудату; порушення функції ураженої кінцівки. Після комплексного передопераційного обстеження та стандартної медикаментозної передопераційної підготовки, усі хворі були прооперовані під загальним знеболенням протягом першої доби після поступлення. Оперативне втручання передбачало розкриття, санацію та дренивання гнійного вогнища (за необхідності їх доповнювали контрапертурними розрізами, через які додатково дренивали порожнину); післяопераційну рану не ушивали.

Окрім місцевого застосування фармацевтичної композиції з антимікробної мазі на гідрофільній основі левомеколю та імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастену в основній групі та використання цієї ж мазі без додавання будь-яких сторонніх речовин в групі порівняння комплексна програма післяопераційного лікування пацієнтів обох груп передбачала проведення антибіотикотерапії (переважно препарати групи цефалоспоринів III покоління та метронідазолу), корекція яких проводилась після отримання результатів мікробіологічного дослідження і визначення чутливості до антибіотиків, купування болі (призначались нестероїдні протизапальні та знеболюючі препарати), обробку тканин навколо рани препаратом на основі полівінілпіролідон-йод, санація рани розчином антисептика. Після очищення рани і розвитку грануляційної тканини продовжували проводити обробку вогнища розчином антисептика та використовувались місцево мазі на індиферентній основі, що стимулюють загоєння ран. Перев'язки виконували 1 раз на добу. Якщо в рані утворювались осередки некротичнозмінених тканин, їх видаляли під час перев'язок. Для прискорення загоєння рани, за можливості,

виконували зближення країв рани смужками лейкопластиря.

Обстеження хворих передбачало клінічну оцінку стану ранової поверхні та оточуючих тканин. Забір крові проводився з пальця (капілярна кров) на 1, 2, 3, 5, 7, 10 доби для визначення загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули і розрахунку гематологічного показника Лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Я. Я. Кальф-Каліфа [104] та ліктьової вени (венозна кров) на 1, 3, 7, 10 доби для оцінки функціональної активності клітинної ланки імунітету (ФП, ФІ, НСТ-сп., НСТ-ст.), показника ФФНГ і розрахунку показника індексу лейкоцитарної активності (ІЛА)) [168]. Додатково на 1, 3, 5, 7 та 10 доби проводились цитологічне, мікробіологічне дослідження ранового вмісту з визначенням типу цитограми, якісного та кількісного аналізу мікрофлори в рані, що доповнювались визначенням показника ФФНГ та гістологічним вивченням тканин у рані з додатковим заборою матеріалу на 14 добу.

2.4 Методи досліджень

2.4.1 Метод мікробіологічного дослідження в умовах «in vitro»

Для дослідження використовувались розчин ліастену у концентраціях 0,008 г/мл, 0,004 г/мл, 0,002 г/мл, 0,001 г/мл, 0,0005 г/мл, 0,00025 г/мл та їх комбінація із маззю левомеколь 20 г. В якості контролю проводились дослідження цієї ж мазі без додавання будь-яких сторонніх речовин.

Визначення активності антибактеріальних препаратів проводилось за допомогою методу дифузії в агар «колоязями» на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі, висотою 10 мм, використовували «голодні» незасіяні середовища (агар-агар, вода, солі). На цю основу встановлювали 3-6 тонкостінних циліндри із нержавіючою сталі діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався із ретельно змішаного поживного агаризованого середовища із внесеною добової культурою тест-мікроорганізму, об'ємом 14-16 мл. Для

цього, у відповідності із рекомендаціями ВООЗ, використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних тіл на 1 мл середовища, що встановлювалось апаратним методом за стандартом McFarland. Для дослідження використовували агар Мюллера-Хінтона. Після застигання циліндри стерильним пінцетом видалялись і в утворені лунки поміщали досліджуваний матеріал в об'ємі 0,3 мл. Чашки підсушувались 30-40 хвилин при кімнатній температурі і поміщались в термостат на 24 години. Оцінка антимікробної дії проводилась за ступенем затримки росту у зоні нанесення досліджуваної композиції. Для цього використовувались наступні критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також затримка до 10 мм, вказували на відсутність чутливості мікроорганізму до досліджуваного препарату; зона затримки росту діаметром 10-15 мм вказувала на низьку чутливість культури до досліджуваної концентрації антибактеріальної речовини; зона затримки росту діаметром 15-25 мм розцінювалась як показник чутливості мікроорганізму до досліджуваної лікарської речовини; зона затримки росту більше 25 мм вказувала на високу чутливість мікроорганізму до досліджуваних препаратів [35, 159].

Дослідження впливу препарату на здатність мікроорганізмів формувати біоплівку проводили згідно з методикою Ю. М. Романової та співавт. [203]. Для цього використовували клінічні штами *Staphylococcus aureus* 8 та *Pseudomonas aeruginosa* 24, виділення та ідентифікація яких проводилась завдяки бактеріологічним методам на основі вивчення їх культуральних, біохімічних та морфологічних досліджень у відповідності із нормативними документами [159]. Дослідження проводились на 24 та 48 год. Отримані результати дослідження оптичної щільності приймали за критерії здатності досліджуваних штамів мікроорганізмів до утворення біоплівок: $< 0,120$ у.о. – відсутня здатність до утворення біоплівок, $0,120-0,240$ у.о. – середня здатність,

> 0,240 у.о. – висока здатність [203].

2.4.2 Визначення рівня С-реактивного білка та серомукоїду

Визначення СРБ проводилось за ступенем аглютинації та помутніння відповідно до Інструкції використання діагностичному латексного для виявлення С-реактивного білка в сироватці крові людини «СРБ – латекс-тест».

Визначення рівня серомукоїдів проводилось турбідиметричним методом (Інструкція до набору реактивів для визначення сіроглікоїдів (серомукоїдів) у сироватці крові) [118].

2.4.3 Бактеріологічне дослідження ранового вмісту

Бактеріологічний контроль перебігу ранового процесу складався з визначення виду збудника та його напівкількісної оцінки. Визначення кількості мікроорганізмів проводилось за наступною методикою: перед забором матеріалу стерильною марлевою серветкою рану звільняли від гнійно-некротичних мас, забір матеріалу здійснювали стерильним тампоном і в спеціальному напіврідкому середовищі протягом однієї години транспортували до бактеріологічної лабораторії з подальшим висівом на поживні середовища та оцінкою отриманих результатів за оригінальною методикою, розробленою фахівцями кафедри мікробіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика [233]. Ідентифікація отриманих культур проводили за сукупністю морфологічних, культуральних та біохімічних ознак [159].

2.4.4 Цитологічне дослідження ранового вмісту

Цитологічне дослідження мазків-відбитків ранового вмісту проводилось за М. П. Покровською та М. С. Макаровим. Підготовленим стерильним та знежиреним предметним склом з однієї і тієї ж ділянки рани послідовно робили 2 – 3 відбитки. Їх підсушували на повітрі і фарбували за Романовським-Гімзою.

В отриманому препараті підраховували відсоткове співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та їх дегенеративних форм, лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, фібробластів і активність фагоцитозу. Оцінку отриманих цитогам проводили по 6 типах: некротичний, деструктивно-запальний, запальний, запально-регенеративний, регенеративно-запальний та регенеративний [214].

2.4.5 Визначення показників клітинної ланки імунітету

В лабораторній практиці використовуються методи вивчення імунологічної реактивності організму, особливо клітинною ланки, що включає визначення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів (фагоцитарний показник (ФП) та фагоцитарний індекс (ФІ)), базальної та індукованої метаболічної активності нейтрофільних лейкоцитів в реакції відновлення нітротетразолієвого синього (НСТ спонтанний та НСТ стимульований), показника індекс стимуляції [60, 143].

Суть реакції з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) полягає в тому, що НСТ змінює забарвлення в присутності активних форм кисню. Внаслідок реакції поглинутий лейкоцитами нітросиній тетразолій (жовтого кольору) відновлюється в темно-синій диформазан. Підрахунок нейтрофілів з гранулами синього кольору дозволяють визначити частку нейтрофілів з активними формами кисню. При застосуванні стимульованного НСТ-тесту проводиться штучна стимуляція клітин бактеріальним ендотоксином, зимозаном тощо [163]. Розрахунок індекса стимуляції проводять за формулою :

$$IS = \frac{\text{кількість позитивних клітин в стимульованому НСТ-тесті}}{\text{кількість позитивних клітин в спонтанному НСТ-тесті}}$$

Визначення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів крові базується на ендоцитозі фагоцитами часток латексу, який візуалізується в цитоплазмі клітин у вигляді круглих гранул синього кольору. Оцінюють результат шляхом підрахунку відсотка тих клітин, які містять у своїй цитоплазмі

часточки латексу (включення синього кольору) (ФП) та середньої кількості часточок латексу, захоплених одним нейтрофілом крові (ФІ) [220].

2.4.6 Метод визначення показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів і розрахунку Індексу лейкоцитарної активності.

Показник ФФНГ визначали в мазках крові та мазках-відбитках ранового вмісту після їх фарбування за Романовським-Гімзою. У тварин дослідження проводилось до початку експерименту у інтактних тварин, протягом першої доби після моделювання контамінованої рани, 10 діб після моделювання гнійної рани. У хворих дослідження проводилось на 1, 3, 5, 7 та 10 доби. Для цього використовували мікроскоп “МИКМЕД – 2” з MEDICAL IMAGE VIEW STATION і комп’ютерним аналізатором зображення UNHSCSA ImageTool v.3.0 та спеціальну програму, розроблену фірмою “Ева” (Україна), “Factor M”). При цьому досліджували 10 нейтрофільних гранулоцитів у різних ділянках предметного скельця та розраховували середній показник їх фактору форми (морфометрична програма розраховує цей показник автоматично).

При ідеальній формі кола фактор форми має дорівнювати 1; при порушенні форми кола цей показник зменшується (рис 2.4).

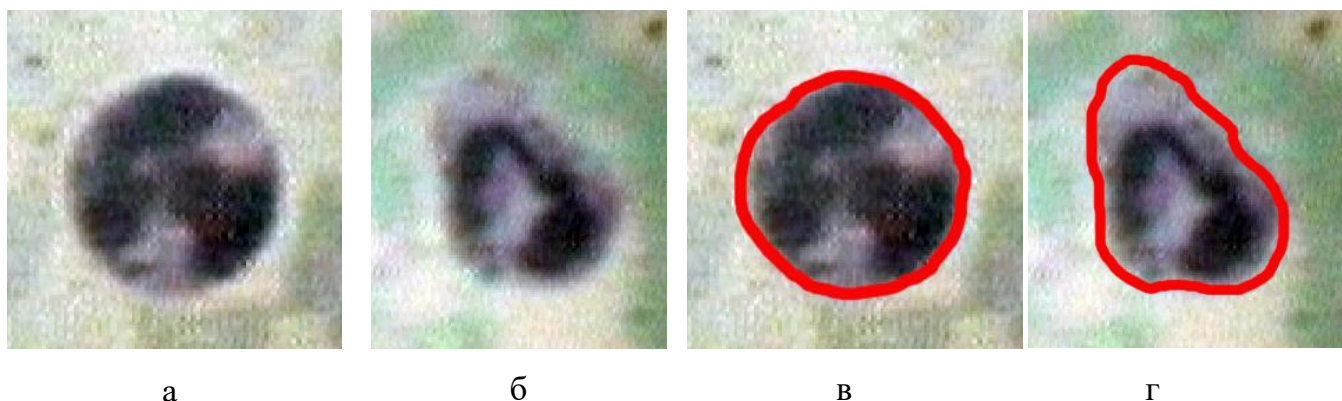


Рис 2.4. Зображення неконтурованих (а, б) і контурованих (в,г) нейтрофілів різного ступеня активності. Фарбування за Романовським-Гімзою, $\times 800$.

Визначення ІЛА, який одночасно враховує показник ФФНГ та кількість лейкоцитів, розраховувався за оригінальною формулою:

$$ІЛА = ФФНГ \times 100 + 100/\alpha^2, \text{ де}$$

ФФНГ – показник фактору форми нейтрофільних гранулоцитів,
 α – показник кількості лейкоцитів (Г/л).

Для полегшення розрахунку показника ІЛА використовували спеціальну таблицю (табл. 2.5).

У 30 здорових добровольців середній показник ФФНГ склав $0,96 \pm 0,01$.
 Нормальний рівень показника ІЛА знаходиться в діапазоні 96,6 – 103,3.

Таблиця 2.5

Таблиця для розрахунку індексу лейкоцитарної активності

Показник лейкоцитозу, Г/л	Показники фактору форми нейтрофільних гранулоцитів												
	0,85	0,86	0,87	0,88	0,89	0,90	0,91	0,92	0,93	0,94	0,95	0,96	0,97
1	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197
2	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122
3	96,1	97,1	98,1	99,1	100,1	101,1	102,1	103,1	104,1	105,1	106,1	107,1	108,1
4	91,3	92,3	93,3	94,3	95,3	96,3	97,3	98,3	99,3	100,3	101,3	102,3	103,3
5	89,0	90,0	91,0	92,0	93,0	94,0	95,0	96,0	97,0	98,0	99,0	100,0	101,0
6	87,8	88,8	89,8	90,8	91,8	92,8	93,8	94,8	95,8	96,8	97,8	98,8	99,8
7	87,0	88,0	89,0	90,0	91,0	92,0	93,0	94,0	95,0	96,0	97,0	98,0	99,0
8	86,6	87,8	88,6	89,8	90,8	91,8	92,8	93,8	94,6	95,6	96,6	97,6	98,6
9	86,2	87,2	88,2	89,2	90,2	91,2	92,2	93,2	94,2	95,2	96,2	97,2	98,2
10	86,0	87,0	88,0	89,0	90,0	91,0	92,0	93,0	94,0	95,0	96,0	97,0	98,0
11	85,8	86,8	87,8	88,8	89,8	90,8	91,8	92,8	93,8	94,8	95,8	96,8	97,8
12	85,7	86,7	87,7	88,7	89,7	90,7	91,7	92,7	93,7	94,7	95,7	96,7	97,7
13	85,6	86,6	87,6	88,6	89,6	90,6	91,6	92,6	93,6	94,6	95,6	96,6	97,6
14	85,5	86,5	87,5	88,5	89,5	90,5	91,5	92,5	93,5	94,5	95,5	96,5	97,5
15	85,4	86,4	87,4	88,4	89,4	90,4	91,4	92,4	93,4	94,4	95,4	96,4	97,4
16	85,4	86,4	87,4	88,4	89,4	90,4	91,4	92,4	93,4	94,4	95,4	96,4	97,4

2.4.7 Методика гістологічного дослідження

Забраний масив тканин із рани фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, потім його промивали, зневоднювали, заливали в парафін та готували зрізи на мікротомі товщиною 7 мкм. Виготовлені гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. Забарвлені зрізи

вивчали під світловим мікроскопом OLYMPUS BX-41 при збільшенні в 100 і 200 разів.

2.4.8 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1. Динаміку змін кількісних залежних показників в групах оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона. Для порівняння відповідних показників незалежних груп застосовували непараметричний критерій Колмогорова-Смірнова. Для порівняння якісних показників застосований критерій χ^2 . Різниця між відповідними показниками рахувалась значущою при $p \leq 0,05$.

Основні наукові результати розділу, опубліковані в працях:

1. Чернопищук Р. Н. Возможности использования индекса лейкоцитарной активности при оценке тяжести гнойно-воспалительного процесса / Р. Н. Чернопищук, Л. А. Хлоп'юк, В. В. Гонтар: Молодежь и наука: материалы международной научно-практической конференции. – Пенза, 2011. – С. 272 – 274.

2. Чорнопищук Р. М. Оцінка ступеня розвитку гнійно-запального процесу за показником індексу лейкоцитарної активності / Р. М. Чорнопищук, Н. А. Верба // Перший крок в науку – 2011: матеріали VIII Міжнародної студентської наукової конференції. – Вінниця, 2011. – С. 189.

3. Пат. 100945 Україна, МПК А61В 10/10 (2013.01). Спосіб діагностики гнійно-запального процесу / М. І. Бурковський, В. В. Петрушенко, І. П. Марцинковський, В. І. Коваль, Л. О. Хлоп'юк, Р. М. Чорнопищук, В. В. Гонтар, Н. А. Верба – № а 2011 12656; заявл. 28.10.2011; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3. – 4 с.

4. Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів як якісний показник активності фагоцитозу / Р. М. Чернопищук, С. В. Зайков, М. І. Бурковський, О. Л. Бобело // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 439 – 441.

5. Пат. 108718 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання гнійної рани м'яких тканин / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук, О. О. Ларін – № а 2014 06712; заявл. 16.06.2014; опубл. 25.05.2015, Бюл. № 10. – 4 с.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКА ФАКТОРУ ФОРМИ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ З ІСНУЮЧИМИ ДІАГНОСТИЧНИМИ КРИТЕРІЯМИ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ.

3.1 Результати дослідження показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів при експериментальній інфікованій рані.

Динаміка змін показників ФФНГ крові та рановому вмісті при експериментальній інфікованій рані представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Динаміка змін показника ФФНГ в крові та рановому вмісті при експериментальній інфікованій рані

Показник	Терміни спостереження										
	Норма	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба	8 доба	9 доба	10 доба
ФФНГ крові С.*	0,9561 ±0,0022	0,8947 ±0,0010	0,9051 ±0,0007	0,9191 ±0,008	0,9063 ±0,0011	0,8919 ±0,0007	0,8835 ±0,0007	0,8832 ±0,0007	0,8918 ±0,0009	0,8911 ±0,0006	0,9073 ±0,0006
ФФНГ крові Л.**	-	0,8818 ±0,0005	0,8809 ±0,0010	0,8748 ±0,0009	0,8768 ±0,0007	0,8846 ±0,0005	0,8744 ±0,0008	0,8779 ±0,0005	0,8856 ±0,0006	0,8832 ±0,0008	0,8949 ±0,0005
ФФНГ ранового вмісту	-	0,8541 ±0,0008	0,8512 ±0,0008	0,8635 ±0,0006	0,8652 ±0,0009	0,8709 ±0,0008	0,8648 ±0,0010	0,8557 ±0,009	0,8671 ±0,0005	0,8737 ±0,0007	0,8812 ±0,0009

Примітки:

*С. – показник, визначений при дослідженні крові із красвої вушної вени (системний кровообіг);

**Л. – показник, визначений при дослідженні крові, взятої з ранового дефекту (локальний кровообіг).

У інтактних тварин цей показник в крові становив $0,9561 \pm 0,0022$. При цьому вже на 1 добу мало місце зниження показника ФФНГ у всіх досліджуваних рідинах, зокрема: в системній крові – $0,8947 \pm 0,0010$, в локальній – $0,8818 \pm 0,0005$, в рановому ексудаті – $0,8541 \pm 0,0008$. В подальшому цей показник зберігав тенденцію до зростання і на 10 добу становив $0,9073 \pm 0,0006$, $0,8949 \pm 0,0005$ та $0,8812 \pm 0,0009$ відповідно, що достовірно відрізнялось від показників 1

добу ($p \leq 0,05$). При цьому найбільш помітною динаміка змін показника активності нейтрофільних гранулоцитів була саме в рановому вмісті та крові, взятої безпосередньо в гнійному вогнищі (рис. 3.1).

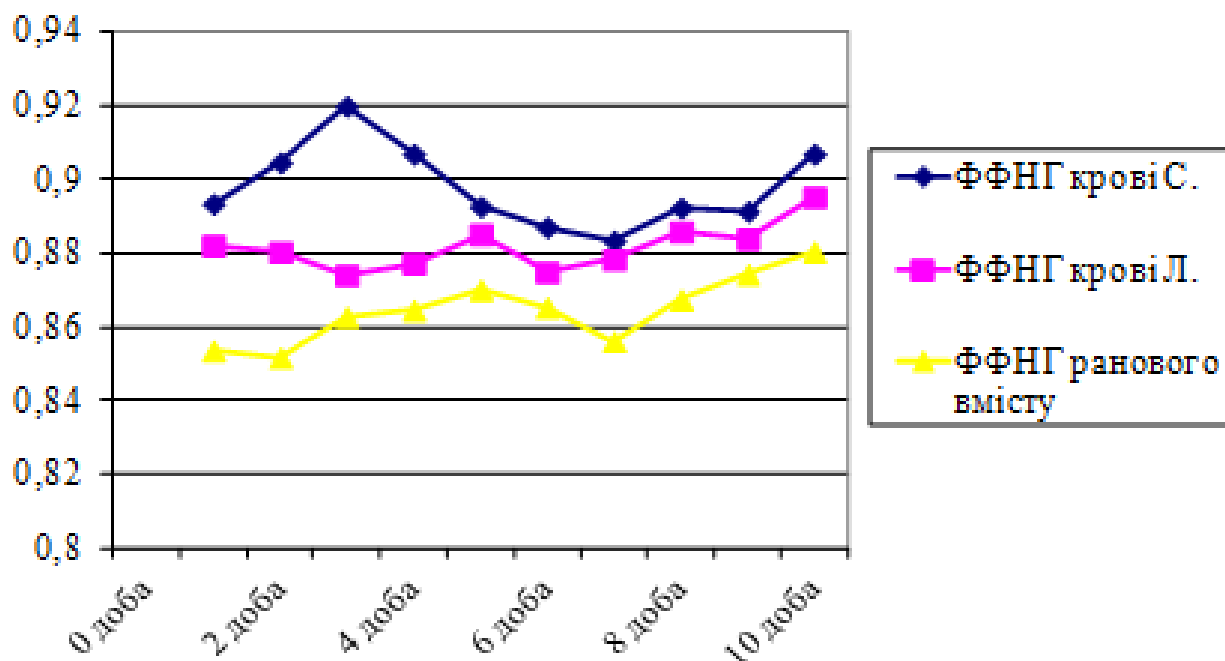


Рис. 3.1 Зміни показника ФФНГ крові та ранового вмісту у тварин з інфікованою раною

3.2 Динаміка візуальних змін експериментальної інфікованої рани.

При зовнішньому огляді на 1 добу рана у всіх тварин мала всі клінічні ознаки гострого гнійного запалення (спостерігались набряк, гіперемія в рані та оточуючих тканинах, виділення гнійно-геморагічного характеру, підвищена чутливість). Зникнення інфільтрації та набряку м'яких тканин відбувалось на $5,96 \pm 0,46$ добу, зникнення гіперемії шкіри навколо рани на $4,39 \pm 0,51$ добу, припинення виділень з рани на $5,11 \pm 0,57$ добу, поява грануляційної тканини на $5,45 \pm 0,38$ добу, початок епітелізації на $7,61 \pm 0,41$ добу.

Динаміка результатів додатково проведеного термометричного дослідження представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати термометричного дослідження при експериментальній інфікованій рані

Показники	Терміни спостереження						
	Норма	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	9 доба	10 доба
Температура ректальна, °С	38,6 ±0,1	39,2 ±0,1	39,1 ±0,1	39,3 ±0,1	39,6 ±0,1	39,4 ±0,1	39,5 ±0,1
Температура місцева, °С	-	38,7 ±0,1	38,8 ±0,1	38,0 ±0,1	38,2 ±0,1	37,9 ±0,1	38,1 ±0,1

Ректальна температура у інтактних тварин була $38,6 \pm 0,1$ °С. Протягом 10 діб у досліджуваних тварин відзначалась помітна гіпертермія. Але, будь-яких суттєвих коливань цього показника у досліджуваних тварин за весь період спостереження нами не відзначено.

3.3 Динаміка змін загальнолабораторних та біохімічних показників при експериментальній інфікованій рані .

Результати дослідження кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули та рівня серомукоїдів представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Динаміка змін показників рівня лейкоцитів, лейкоцитарної формули та серомукоїда периферичної крові при експериментальній інфікованій рані

Показники	Терміни спостереження					
	Норма	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Лейкоцити, Г/л	9,81±0,52	16,35±0,18	13,45±0,23	12,89±0,17	13,62±0,27	11,97±0,31
Еозинофіли, %	1,15±0,34	1,00±0,29	0,75±0,25	1,50±0,30	0,75±0,31	1,00±0,38
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,50±0,31	8,25±0,28	7,75±0,35	8,85±0,25	11,50±0,21	9,00±0,42
Сегментоядерні нейтрофіли, %	52,75±1,25	50,00±0,84	55,00±1,17	47,50±1,49	49,00±1,82	48,00±1,36
Лімфоцити, %	35,89±0,83	33,49±0,91	31,25±0,87	33,64±0,75	34,73±1,23	35,68±1,31
Моноцити, %	5,00±0,24	6,75±0,32	7,25±0,43	7,75±0,25	5,25±0,63	6,25±0,46
Серомукоїд.	0,18±0,02	0,38±0,02	0,34±0,02	0,32 ± 0,03	0,26±0,02	0,21±0,03

Результати дослідження показників периферичної крові у інтактних

тварин були наступні: кількість лейкоцитів – $9,81 \pm 0,52$ Г/л, еозинофілів – $1,15 \pm 0,34$ %, паличкоядерних нейтрофілів – $3,50 \pm 0,31$ %, сегментоядерних нейтрофілів $52,75 \pm 1,25$ %, лімфоцитів $35,89 \pm 0,83$ %, моноцитів $5,00 \pm 0,24$ %.

На першу добу спостерігалось підвищення рівня лейкоцитів до $16,35 \pm 0,18$ Г/л, паличкоядерних нейтрофілів до $8,25 \pm 0,28$ % та моноцитів до $6,75 \pm 0,32$ %. При цьому визначалось зменшення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів ($50,00 \pm 0,84$ %) та лімфоцитів ($33,49 \pm 0,91$ %).

В подальшому мало місце зниження рівня лейкоцитозу та наближення цього показника до такого у інтактних тварин (на 10 добу він становив $11,97 \pm 0,31$ %), відносна кількість нейтрофілів продовжувала помірно зростати за рахунок паличкоядерних форм, найвищий рівень яких визначався на 7 добу ($11,50 \pm 0,21$ %) з тенденцією до зменшення у віддалені терміни (на 10 добу – $9,00 \pm 0,42$ %) та зниженої у порівнянні з вихідним рівнем кількості сегментоядерних нейтрофілів, який спостерігається протягом усього терміну спостереження. Кількість лейкоцитів мала прямий кореляційний зв'язок з ФФНГ, визначеного у периферичній крові ($r = 0,68$) та зворотній зв'язок з показниками ФФНГ, визначеними в крові із рани ($r = - 0,76$).

Відносна кількість інших клітин (лімфоцитів, моноцитів) протягом терміну спостереження нормалізувалась і на 10 добу становила $35,68 \pm 1,31$ % та $6,25 \pm 0,46$ %. Рівень еозинофілів в периферичній крові достовірно не змінювався.

Ці зміни вказують про поступове стихання запального процесу, проте прояви якого зберігаються ще і на 10 добу.

Важливим показником запалення є також рівень сіалових кислот, які надзвичайно швидко реагують на зміни, викликані патологічним процесом. Однак для підвищення діагностичної цінності цього показника ефективним є використання його в комбінації з визначенням рівня С-реактивного білка.

У інтактних тварин реакція визначення СРБ є негативною, а рівень серомукоїду становить $0,18 \pm 0,02$. На першу добу реакція на СРБ була

позитивною, рівень серомукоїда становив $0,38 \pm 0,02$. В подальшому реакція на СРБ зберігалася позитивною, а рівень серомукоїду мав тенденцію до зниження, проте на 10 добу залишався вище норми і становив $0,21 \pm 0,03$, що вказувало на збереження патологічного вогнища в організмі тварини (табл. 3.6).

Показники рівня серомукоїдів мали непрямий кореляційний зв'язок з показниками ФФНГ, визначеними в крові з рани ($r = -0,61$), та з показниками ФФНГ ранового вмісту ($r = -0,78$).

3.4 Динаміка змін показника кількості мікроорганізмів при експериментальній інфікованій рані.

В результаті мікробіологічного дослідження вдалось встановити, що протягом 10 діб основним збудником, який ідентифікувався в рані був *S. aureus*; результати кількісного дослідження мікрофлори зображені на рисунку 3.2.

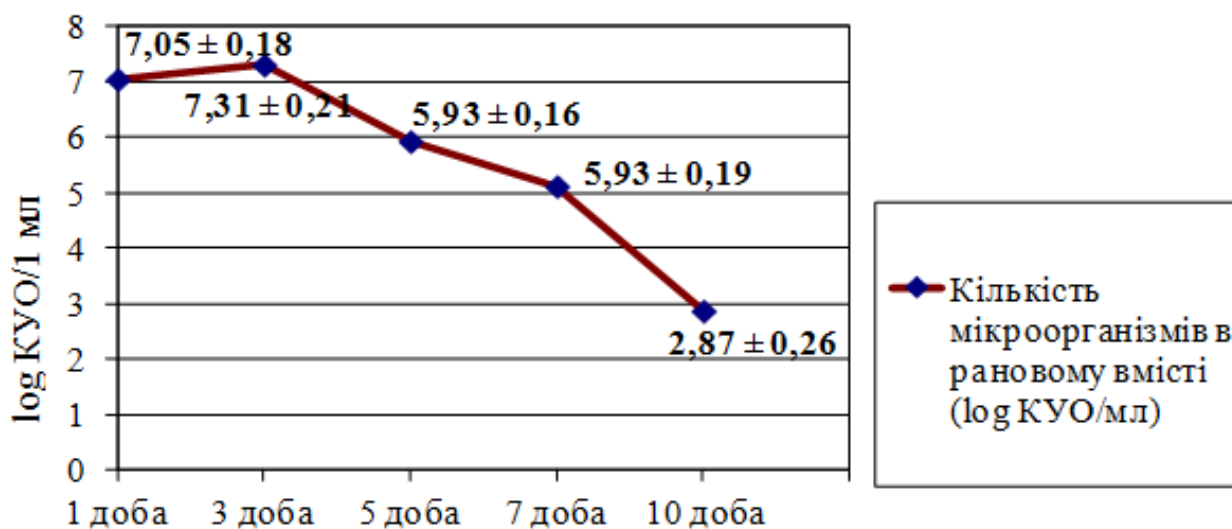


Рис. 3.2 Результати кількісного визначення мікроорганізмів в рановому вмісті при експериментальній інфікованій рані

Кількість мікроорганізмів на 1 добу складала $\log 7,05 \pm 0,18$ КУО/мл. В подальшому вона поступово знижувалась і на 10 добу складала $\log 2,87 \pm 0,26$ КУО/мл.

Показники кількості мікроорганізмів в рановому вмісті мали зворотній кореляційний зв'язок з показниками ФФНГ, визначеними в крові із рани ($r = - 0,81$), та показниками ФФНГ ранового вмісту ($r = - 0,70$). Кореляційний зв'язок з показниками ФФНГ, визначеними у периферичній крові, не виявлений.

3.5 Динаміка цитологічних показників при експериментальній інфікованій рані

При аналізі цитологічного дослідження були отримані наступні результати (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати цитологічного дослідження ранового вмісту при експериментальній інфікованій рані

Показники	Терміни спостереження			
	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити, %	96,39±0,42	87,81±0,35	78,65±0,39	65,29±0,45
З низ дегенеруючі форми, %	75,47±0,32	65,24±0,29	53,11±0,72	12,63±0,58
Лімфоцити, %	2,36±0,21	3,92±0,17	7,54±0,026	8,19±0,32
Моноцити, %	2,28±0,13	2,46±0,13	2,14±0,09	2,06±0,15
Макрофаги, %	0,64±0,15	3,51±0,21	5,03±0,18	9,62±0,27
Фібробласти, %	0	1,49±0,35	5,82±0,47	12,94±0,41
Активність фагоцитозу, %	22,53±0,31	29,38±0,22	42,64±0,53	31,25±0,38

На 1 добу спостереження мікроскопічна картина переважної більшості мазків-відбитків відповідала дегенеративно-запальному типу цитограми і складалась з великої кількості нейтрофільних гранулоцитів $96,39 \pm 0,42$ %, більшість з яких, знаходячись у вигляді скупчень клітин, були в стані дегенеративної (75,47 ± 0,32 %). Окрім цього визначались поодинокі лімфоцити ($2,36 \pm 0,21$ %), моноцити ($2,28 \pm 0,13$ %), макрофаги ($0,64 \pm 0,15$ %). Деякі мазки відрізнялись повною клітинною ареактивністю (некротичний тип

цитограми) – у мазках визначались зруйновані нейтрофільні лейкоцити, детрит та численні мікроорганізми, які знаходились позаклітинно. Фагоцитоз носив незавершений характер, фагоцитарна активність становила $22,53 \pm 0,31$ %

В подальшому визначалось зменшення кількості нейтрофільних лейкоцитів та їх деструктивних форм, рівень яких на 10 добу становив $65,29 \pm 0,45$ % і $12,63 \pm 0,58$ відповідно, збільшення кількості молодих клітин грануляційної тканини, домінування частки завершеного фагоцитозу, зростання активності фагоцитозу до $42,64 \pm 0,53$ на 7 добу з подальшим незначним зменшенням на 10 добу ($31,25 \pm 0,38$), трансформація типу цитограми до запально-регенераторного типу вказувала на припинення запального процесу та, загалом, сприятливий перебіг гнійної рани в бік загоєння.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між показниками ФФНГ в екссудаті і крові з рани та відносною кількістю нейтрофільних лейкоцитів, що становив ($r = - 0,76$) та ($r = - 0,72$) відповідно, їх дегенеруючими формами (($r = - 0,82$) та ($r = - 0,78$) відповідно). Прямий кореляційний зв'язок встановлений між показниками ФФНГ в крові з рани та рівнем макрофагів ($r = 0,72$) і фібробластів ($r = 0,79$); показниками ФФНГ в рановому вмісті і кількістю макрофагів ($r = 0,84$) та фібробластів ($r = - 0,80$).

3.6 Динаміка змін показників неспецифічної клітинної ланки імунітету при експериментальній інфікованій рані

Відомо, що при потраплянні чужорідного агента перш за все активізуються механізми вродженого (природного) неспецифічного імунітету, який включає як гуморальні так і клітинні ланки. Саме остання займає важливе місце у безпосередньому захисті організму від генетично-чужорідною для нього матеріалу, першою реагує на дію подразника і відображає рівень реактивності макроорганізму, в тому числі щодо збудника гнійно-некротичного процесу м'яких тканин. Для всебічного розуміння процесів, що відбуваються в рані, дослідження неспецифічного протиінфекційного захисту організму

проводилось не лише на системному, а й на локальному рівнях. Отримані результати представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Динаміка змін показників клітинного імунітету при експериментальній інфікованій рані

Досліджувані показники	Терміни спостереження									
	Норма		1 доба		3 доба		7 доба		10 доба	
	С.*	Л.**	С.*	Л.**	С.*	Л.**	С.*	Л.**	С.*	Л.**
Фагоцитарний показник, %	52,00 ±0,76	-	42,79 ±0,36	62,74 ±0,61	46,83 ±0,58	61,35 ±0,86	50,17 ±0,52	62,55 ±0,48	51,73 ±0,67	59,06 ±0,73
Фагоцитарний індекс, од	4,38 ±0,35	-	3,15 ±0,27	4,28 ±0,39	3,64 ±0,22	3,28 ±0,26	4,75 ±0,19	4,59 ±0,35	4,28 ±0,24	5,98 ±0,29
НСТ спонтанний, %	4,12 ±0,29	-	5,84 ±0,23	1,72 ±0,15	3,96 ±0,17	3,18 ±0,29	4,52 ±0,24	3,79 ±0,22	4,96 ±0,35	1,87 ±0,18
НСТ стимульований, %	24,29 ±1,53	-	22,76 ±1,68	21,53 ±1,36	21,65 ±1,93	20,16 ±1,28	23,95 ±1,36	25,11 ±1,45	25,31 ±1,36	28,77 ±1,25
Індекс стимуляції	5,61 ±0,49	-	4,78 ±0,53	17,11 ±1,38	5,93 ±0,47	8,26 ±0,74	4,29 ±0,63	5,76 ±0,42	5,09 ±0,38	19,36 ±1,79

Примітки:

*С. – показники, отримані при дослідженні крові із красвої вушної вени (системний кровообіг);

**Л. – показники, отримані при дослідженні крові, взятої з ранового дефекту (локальний кровообіг).

У інтактних тварин при дослідженні периферичної крові були отримані наступні показники: ФП – $52,00 \pm 0,76$ %, ФІ – $4,38 \pm 0,35$ од., НСТ-сп. – $4,12 \pm 0,29$ %, НСТ-ст. – $24,29 \pm 1,53$ %, ІС – $5,61 \pm 0,49$ %.

При цьому на 1 добу визначалось зниження показників фагоцитарної активності (ФП – $42,79 \pm 0,36$ %, ФІ – $3,15 \pm 0,27$ од.), в тому числі рівня стимульованої бактерицидної активності фагоцитуючих клітин, який становив $22,76 \pm 1,68$ %. В подальшому в динаміці змін показників фагоцитарної активності спостерігалась тенденція до їх нормалізації, рівень яких на 10 добу становив $51,73 \pm 0,67$ % та $4,28 \pm 0,24$ од. відповідно, що вказувало на зменшення інтенсивності запального процесу в організмі. Активність стимульованої бактерицидної активності в динаміці навпаки наростала і на 10 добу навіть перевищувала вихідний показник і становила $25,31 \pm 1,36$ %, що може вказувати на відновлення потенційних резервів фагоцитуючих клітин.

Показник спонтанної бактерицидної активності на 1 першу добу зростав у порівнянні з вихідним рівнем $5,84 \pm 0,23$ % з подальшою тенденцією до нормалізації. На 10 добу він уже становив $4,96 \pm 0,35$ %. Рівень ІС протягом усього часу спостереження був помірно знижений у порівнянні з таким у інтактних тварин, що на фоні існування гнійного вогнища вказує на зменшення резервних можливостей неспецифічного імунного захисту.

Описані результати стосувались вивчення клітинної ланки вродженого імунітету в системному кровообізі. Отримані ж результати дослідження крові, взятої з гнійного вогнища, достовірно відрізнялись від показників системного рівня, за виключенням показників НСТ-ст. на 1 та 3 доби та ФІ на 3 і 7 доби. При цьому визначається значно вищий рівень фагоцитарної активності на локальному рівні у порівнянні із системним.

Статистично встановлено зворотній кореляційний зв'язок між показниками ФФНГ, визначеними у периферичній крові, і ФІ С. ($r = - 0,67$), НСТ-ст. С. ($r = - 0,68$), а також прямий кореляційний зв'язок з показниками ІС С. ($r = 0,80$). Показники ФФНГ, визначені у крові із рани, мали сильний прямий кореляційний зв'язок з ФІ Л. ($r = 0,99$ ($p \leq 0,05$)), НСТ-ст. Л. ($r = 0,87$) та ІС Л. ($r = 0,89$) і зворотній зв'язок з показниками ФП Л. ($r = - 0,79$),. Встановлено також прямий кореляційний зв'язок між показниками ФФНГ, визначеними у рановому вмісті, і ФІ Л. ($r = 0,83$), НСТ-ст. Л. ($r = 0,81$); сильний зворотній кореляційний зв'язок з ФП Л. ($r = - 1,00$ ($p \leq 0,05$)).

Тенденція змін імунологічних показників схожа до динаміки змін показника ФФНГ. Значно вищою інформативністю характеризуються показники, отримані у вогнищі і вказують на значно вищу фагоцитарну активність клітин в ділянці рани.

Вивчення морфологічних змін в динаміці підтвердила закономірність і стадійність процесів, які відбуваються в рані і мала чіткий зв'язок із морфометричними змінами нейтрофільних гранулоцитів, які враховує запропонований показник.

Таким чином при оцінці перебігу ранового процесу в інфікованій рані

показник ФФНГ може слугувати надійним діагностичним тестом, не поступаючись існуючим методам, а інколи навіть перевершуючи їх.

Окрім цього, проведені клініко-лабораторні, морфометричні та морфологічні дослідження інтактних експериментальних тварин дозволило визначити нормальний рівень цих показників і встановити об'єктивні критерії перебігу ранового процесу в експериментальних тварин за умов використання запропонованої моделі гнійної рани.

Основні наукові результати розділу, опубліковані в працях:

1. Чорнопищук Р. М. Показники системного та локального імунітетів як критерії оцінки перебігу ранового процесу / Р. М. Чорнопищук // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2014. – С. 124.

2. Об'єктивні критерії перебігу експериментальної гнійної рани у тварин / М. Д. Желіба, Р. М. Чорнопищук, М. І. Бурковський, О. Г. Урван, К. Б. Арженкова, Ю. В. Кукарєва // Вісник морфології. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 15 – 23.

3. Особливості перебігу експериментальної контамінованої рани у кролів / М. І. Бурковський, М. Д. Желіба, Р. М. Чорнопищук, В. О. Бевз // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2015. – Т. 19, № 2 – 3. – С. 33 – 37.

4. Chornopushchuk R. Immunologic criteria of the course of the wound process in experimental animals / R. Chornopushchuk, S. Sidorenko, N. Verba // Ethics in science and life: conference proceedings. – Torun, Poland, 2015. – P. 189 – 190.

РОЗДІЛ 4

ФАКТОР ФОРМИ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ІНФІКОВАНИМИ РАНАМИ

Результати динамічного дослідження показника ФФНГ крові та ранового вмісту наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Показники фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у хворих з
інфікованими ранами м'яких тканин в динаміці

Показники	Терміни спостереження					
	До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
ФФНГ крові	0,8809 ±0,0008	0,8872 ±0,0009	0,8973 ±0,0009	0,9089 ±0,0009	0,9181 ±0,0010	0,9239 ±0,0010
ФФНГ ранового вмісту	-	0,8534 ±0,0007*	0,8681 ±0,0008*	0,8786 ±0,0008*	0,8886 ±0,0007*	0,8958 ±0,0008*

* – достовірна різниця між відповідними показниками визначеними у крові та рановому вмісті ($p \leq 0,05$)

При поступленні показник ФФНГ у крові становив $0,8809 \pm 0,0009$. На 2 добу після поступлення (1 доба спостереження) та виконання оперативного втручання цей показник зростав до $0,8973 \pm 0,0009$, у рановому вмісті він становив $0,8682 \pm 0,0009$. Результатом подальшого визначення цього показника стало закономірне його зростання в обох досліджуваних рідинах. На 10 добу спостереження показник ФФНГ крові становив $0,9239 \pm 0,0010$, а ФФНГ ранового вмісту $0,8961 \pm 0,0008$. При цьому встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між цими показниками, визначеними у крові та рановому вмісті ($r = 0,82$; ($p \leq 0,05$)).

Зміни показника ІЛА в динаміці наведені в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Показники Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованими
ранами м'яких тканин в динаміці

Індекс лейкоцитарної активності					
До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
89,09 ± 0,10	89,95 ± 0,11	90,75 ± 0,09	92,40 ± 0,10	93,65 ± 0,08	95,12 ± 0,08

Результати розрахунку ІЛА при поступленні становили $89,09 \pm 0,10$ і в подальшому мали таку ж тенденцію до зростання, як і показник ФФНГ, однак із вищою достовірною різницею у кожен із термінів спостереження.

Проведене бактеріологічне дослідження ранового вмісту дозволило встановити, що основним збудником при якісній оцінці ранового вмісту був *S. aureus*. На першу добу кількість мікроорганізмів в рані становила $7,48 \pm 0,49 \log$ КУО/мл з подальшою тенденцією до зниження. Кореляційний аналіз дозволив встановити сильний зворотній кореляційний зв'язок кількості мікроорганізмів до показників ФФНГ, визначених у крові, рановому вмісті ($r = -0,75$; $(p \leq 0,05)$) та $(r = -0,91$; $(p \leq 0,05)$ відповідно) та показника ІЛА ($r = -0,91$; $(p \leq 0,05)$)).

Результати проведення загального аналізу крові, який передбачав визначення рівня лейкоцитів, лейкоцитарної формули, ШОЕ та розрахунок показника ЛШ за Кальф-Каліфом, наведені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка змін показників рівня лейкоцитів, лейкоцитарної формули, ШОЕ та ЛШ периферичної крові у хворих з інфікованими ранами

Показники	Терміни спостереження					
	До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Гемоглобін, г/л	133,7±1,7	133,4±1,5	134±1,8	133,4±1,9	132,1±2,0	129,6±2,4
Лейкоцити, Г/л	9,67±0,33	8,62±0,26	7,61±0,26	7,42±0,17	7,05±0,19	6,40±0,26
Базофіли, %	0	0,09±0,05	0,06±0,03	0,06±0,03	0,06±0,03	0,03±0,03
Еозинофіли, %	0,91±1,18	1,34±0,21	1,57±0,21	1,53±0,22	1,40±0,21	1,50±0,25
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,83±0,44	6,13±0,40	5,98±0,39	5,83±0,30	5,47±0,25	4,68±0,25
Сегментоядерні нейтрофіли, %	65,87±0,74	64,96±0,89	61,92±1,08	62,87±0,92	62,98±0,92	64,13±1,15
Лімфоцити, %	20,67±0,86	20,87±0,82	23,64±0,98	23,11±0,91	23,58±0,86	23,51±0,73
Моноцити, %	4,68±0,38	6,89±0,37	6,74±0,34	7,09±0,45	6,51±0,37	6,05±0,41
ШОЕ, мм/год	34,6±2,0	31,3±2,5	29,8±2,3	28,9±3,4	25,2±2,4	23,7±3,3
ЛШ	2,43±0,17	1,77±0,15	1,37±0,13	1,69±0,17	1,53±0,13	1,43±0,12

Зміни були виявлені лише на момент поступлення хворих у відділення до початку виконання лікувальних заходів і проявлялись помірним лейкоцитозом ($9,67 \pm 0,33$ Г/л) підвищенням ШОЕ ($34,6 \pm 2,0$ мм/год) та незначним збільшенням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів ($7,83 \pm 0,44$ %) з

подальшим зниженням цих показників уже на 2 добу та їх динамічною нормалізацією. Достовірної різниці змін в динаміці інших клітинних популяцій крові не визначалось.

Результати розрахунку інтегрального гематологічного показника ЛПІ, який відображає ступінь ендогенної інтоксикації, показали, що до початку комплексного лікування від досягав $2,43 \pm 0,17$. Починаючи з другої доби лікування спостерігається чітка тенденція до його стрімкого зниження з нормалізацією уже на третю добу ($1,37 \pm 0,13$). У більш віддалені терміни спостереження достовірної різниці між показниками не відмічається.

Перераховані гематологічні показники вказують лише на ступінь ендогенної інтоксикації і не відображають дійсний стан процесів, що відбуваються в гнійних ранах.

При цьому встановлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у крові і показником ФФНГ, визначеним у крові ($r = -0,58$; ($p \leq 0,05$)), рановому вмісті ($r = -0,52$; ($p \leq 0,05$)) та показником ІЛА ($r = -0,51$; ($p \leq 0,05$)). Також було визначено непрямий зв'язок помірної сили між показниками ІЛА та кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($r = -0,38$; ($p \leq 0,05$)).

Результати цитологічного дослідження ранового вмісту хворих з інфікованими ранами наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Результати цитологічного дослідження ранового вмісту у пацієнтів з інфікованими ранами

Показники	Терміни спостереження				
	2 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити, %	94,37±0,25	86,07±0,30	82,24±0,28	78,33±0,45	64,07±0,57
З них дегенеруючі форми, %	74,06±0,33	53,95±0,45	45,38±0,34	33,78±0,44	12,93±0,49
Лімфоцити, %	1,87±0,12	4,88±0,25	6,12±0,37	7,00±0,17	9,20±0,28
Моноцити, %	1,65±0,08	1,92±0,08	1,96±0,10	2,00±0,11	1,88±0,09
Макрофаги, %	2,12±0,08	5,05±0,13	5,96±0,12	6,52±0,08	10,33±0,20
Фібробласти, %	0	2,25±0,15	4,25±0,41	6,15±0,35	14,35±0,49
Активність фагоцитозу, %	20,65±0,41	30,37±0,36	38,79±0,42	45,97±0,29	27,90±0,43

Вивчення результатів цитологічних та морфологічних змін в динаміці підтверджує закономірність і стадійність процесів, які відбуваються в рані і має чіткий кореляційний зв'язок із показниками ФФНГ, особливо визначеними саме у рановому вмісті (встановлено зворотній сильний кореляційний зв'язок між показником ФФНГ та кількістю нейтрофільних гранулоцитів ($r = -0,87$; ($p \leq 0,05$)), їх дегенеруючих форм ($r = -0,86$; ($p \leq 0,05$)); прямий сильний кореляційний зв'язок із кількістю макрофагів ($r = 0,86$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластів ($r = 0,83$; ($p \leq 0,05$)). Встановлено також сильний непрямий кореляційний зв'язок між показником ІЛА та кількістю нейтрофільних лейкоцитів у рановому вмісті ($r = -0,93$; ($p \leq 0,05$)) ,їх дегенеруючими формами ($r = -0,96$; ($p \leq 0,05$)); прямий кореляційний зв'язок показника з лімфоцитами ($r = 0,89$; ($p \leq 0,05$)), макрофагами ($r = 0,88$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластами ($r = 0,91$; ($p \leq 0,05$))

Результати визначення стану вродженого неспецифічного клітинного імунітету хворих із гнійною патологією м'яких тканин наведена у таблиці 4.5

Таблиця 4.5

Результати оцінки природної неспецифічної клітинної резистентності організму хворих з інфікованими ранами

Показники	Терміни спостереження				
	Норма	До операції	3 доба	7 доба	10 доба
Фаноцитарний показник, %	50 – 80	38,33±1,07	43,67±1,68	44,83±2,12	55,17±2,68
Фагоцитарний індекс, од	5 – 9	4,17±0,21	5,50±0,29	8,00±0,39	6,83±0,41
НСТ-спонтанний, %	5 – 12	14,17±0,59	11,83±0,41	8,33±0,59	11,50±0,79
НСТ-стимульований, %	20 – 40	31,83±1,38	35,67±1,35	42,50±1,49	35,67±1,39

Як видно з таблиці, при поступленні показники фагоцитарної активності клітинної ланки імунітету були знижені і становили: ФП – $38,33 \pm 1,07$ % та ФІ – $4,17 \pm 0,21$ од, що підтверджувало пригнічення фагоцитарної активності клітинної ланки імунітету пацієнтів на початку патологічного процесу В

подальшому спостерігалось зростання показників ФП та ФІ із наближенням їх до норми на 10 добу ($55,17 \pm 2,68$ % та $6,83 \pm 0,41$ % відповідно). Виключення становили показник НСТ-спонтанного, який у цей період був підвищений і становив $14,17 \pm 0,59$ % з подальшою тенденцією до поступового зменшення у віддалені терміни. Рівень НСТ-стимульованого залишався в межах фізіологічної норми на 1 та 3 добу з подальшим стрімким наростанням на 7 добу ($42,50 \pm 1,49$ %).

Кореляційний аналіз встановив прямий кореляційний зв'язок між показником ФФНГ, визначеним у крові, та ФП ($r = 0,56$; ($p \leq 0,05$)), ФІ ($r = 0,62$; ($p \leq 0,05$)); зворотній зв'язок з НСТ-спонтанним ($r = -0,53$; ($p \leq 0,05$)). Прямий кореляційний зв'язок встановлений також між показником ІЛА та показниками фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів (з ФП ($r = 0,48$; ($p \leq 0,05$)) та ФІ ($r = 0,41$; ($p \leq 0,05$))).

Клінічно після проведеного лікування стан хворих покращувався, зникнення больового синдрому наступало на $5,34 \pm 0,19$ добу, нормалізація температури тіла на $5,96 \pm 0,37$ добу, некролізис на $6,85 \pm 0,18$ добу, припинення виділень з рани на $8,24 \pm 1,12$ добу, зникнення гіперемії на $7,18 \pm 0,26$ добу, зникнення інфільтрату та набряку на $7,59 \pm 0,63$ добу, поява грануляцій на $7,26 \pm 0,48$ добу, поява ознак епітелізації на $8,92 \pm 0,66$ добу.

Таким чином, визначення показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у крові на тлі перебігу гнійно-запального процесу м'яких тканин володіє певною діагностичною цінністю у визначенні функціонального стану нейтрофільних гранулоцитів, як однієї з важливих складових клітинної ланки імунітету, але не достатньо відображає активність процесів, що відбуваються безпосередньо в рані. Більш інформативним є визначення цього показника безпосередньо у рановому вмісті та розрахунок індексу лейкоцитарної активності, який окрім показника фактору форми нейтрофільних гранулоцитів крові передбачає визначення кількості лейкоцитів, дає можливість контролювати зміни фаз перебігу ранового процесу більш об'єктивніше. Чіткі кореляційні

зв'язки запропонованих показників із результатами існуючих методів дослідження підтверджують їх надійність та інформативність.

Основні наукові результати розділу, опубліковані в працях:

1. Верба Н. А. Использование индекса лейкоцитарной активности для оценки тяжести гнойно-воспалительного процесса / Н. А. Верба, Р. Н. Чернопищук, Л. А. Хлоп'юк // *Материалы IV Международного молодежного медицинского конгресса.* – Санкт-Петербург, 2011. – С. 182.

2. Чернопищук Р. М. Индекс лейкоцитарной активности как критерий оценки степени развития гнойно-запального процесу / Р. М. Чернопищук, Л. О. Хлоп'юк, В. В. Гонтар // *Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених.* – Вінниця, 2011. – С. 172 – 173.

3. Бурковський М. І. Комп'ютерна морфометрія нейтрофільних гранулоцитів в клінічній практиці невідкладної хірургії / М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук // *Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальна та клінічна медицина».* – Київ, 2015. – С. 27.

4. Желіба М. Д. Индекс лейкоцитарной активности как діагностичний критерій для оцінки перебігу гнійних ран / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук // *Харківська хірургічна школа.* – 2015. – Т. 71, № 2. – С. 25 – 29.

5. Чернопищук Р. М. Показник морфометричного аналізу нейтрофільних гранулоцитів як об'єктивний їх функціональної активності / Р. М. Чернопищук, В. А. Думанецький, Є. Л. Болінська // *Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених.* – Тернопіль, 2015. – С. 262.

6. Пат. 111435 України, МПК А61В 5/00 (2016.01), G01N 33/48 (2006.1). Спосіб діагностики перебігу ранового процесу / М. І. Бурковський, В. В. Петрушенко, М. Д. Желіба, Р. М. Чернопищук – № а 2015 00797; заявл. 02.02.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8. – 4 с.

7. Chornopryshchuk R. M. Automated Morphometry of Neutrophilic Granulocytes – A Simple and Reliable Method of Assessment of the Wound / R.M. Chornopryshchuk, S.A. Sydorenko, and M.I. Burkovskyi // *IFMBE Proceedings.* – 2016. – Vol. 55. – P. 391-393.

РОЗДІЛ 5
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ЗАПРОПОНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ

5.1. Результати вивчення антимікробних властивостей досліджуваної композиції в дослідах «in vitro».

Діаметр зони затримки росту тест мікроорганізмів на тлі використання розчину досліджуваного імуномодулятора мурамілпептидного ряду різної концентрації не перевищував 14 мм, що вказувало на відсутність або ж низьку антимікробну активність досліджуваної речовини. Дані результатів дослідження антимікробної активності антимікробної мазі та її комбінації з цим імуномодулятором наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Антибактеріальні властивості мазі левомеколь та її комбінації з
препаратом ліастен

Досліджувані зразки	Діаметри зон затримки росту, мм (n = 6)					
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Proteus vulgaris ATCC 4636	Basillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 653/885
Левомеколь	24,0±0,36	23,0±0,25	22,33±0,21	21,33±0,21	25,0±0,29	13,33±0,21
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,008	24,67±0,19	22,67±0,21	20,33±0,21*	18,67±0,27*	22,0±0,36*	–
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,004	25,67±0,21	23,67±0,27	23,0±0,36	20,33±0,31	23,0±0,29*	–
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,002	26,0±0,36	24,67±0,21*	24,33±0,21*	23,33±0,21*	27,33±0,21*	13,67±0,28
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,001	25,67±0,21	25,33±0,21*	24,67±0,21*	24,67±0,24*	27,0±0,36*	13,67±0,22
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,0005	26,33±0,24*	26,33±0,42*	25,0±0,29*	23,67±0,21*	27,0±0,34*	14,0±0,25
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,00025	25,33±0,21	25,0±0,36*	25,33±0,21*	23,33±0,18*	27,33±0,28*	13,67±0,31

– – діаметр затримки росту менше 10 мм.

* - достовірна різниця ($p \leq 0,05$) між даним показником та показником, визначеним для відповідної мазі без комбінації.

Як видно з таблиці, додавання імуномодулятора до мазі на гідрофільній основі дозволяє потенціювати антимікробні властивості останньої. При цьому, враховуючи дозо залежний вплив імуномодулятора, оптимальним виявилось поєднання левомеколю та ліастену у пропорційному співвідношенні 1:0,000025 (20 г левомеколю та 0,0005 г ліастену). Штами досліджуваних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Basillus subtilis* ATCC 6633 виявили статистично достовірно вищу чутливість до дії цієї композицію (зона затримки росту перевищувала 23–25 мм). Виключення становила лише *Candida albicans* ATCC 653/885, діаметр затримки росту якої достовірно не відрізнявся від результатів дослідження антимікробної мазі.

Результати дослідження впливу препаратів на здатність мікроорганізмів формувати біоплівку наведені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Рівень біоплівкоутворення штамів *Staphylococcus aureus* 8 та *Pseudomonas aeruginosa* 24 під впливом досліджуваних антимікробних засобів (у.о.)

Досліджуваний зразок		Вид мікроорганізму	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 24
Левомеколь	24 год	0,085±0,006	0,134±0,009
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,0005		0,074±0,005	0,145±0,008
Левомеколь	48 год	0,065±0,006	0,098±0,007
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,0005		0,049±0,008	0,089±0,005
Контроль культури	24 год	0,258±0,007	0,289±0,006
	48 год	0,289±0,009	0,291±0,008
Контроль середовища		0,016±0,003	

Результати, наведені у таблиці, відображають здатність досліджуваної фармацевтичної композиції левомеколу із імуностимулятором ліастен пригнічувати біоплівкоутворюючу здатність клінічних штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* 8 та *Pseudomonas aeruginosa* 24 у порівнянні із антимікробною маззю на протязі усього терміну спостереження.

Проведені мікробіологічні дослідження дозволили встановити, що поєднання імуномодулятора мурамілпептидного ряду Ліастену із антимікробною маззю на гідрофільній основі Левомеколем дозволяє потенціювати протимікробну активність останньої та негативно впливати на біоплівкоутворюючу функцію мікроорганізмів. При цьому оптимальним пропорційним співвідношенням мазі левомеколу на імуномодулятора ліастену є 1:0,000025

5.2 Результати лікування експериментальних інфікованих ран

5.2.1 Результати клінічного спостереження та планіметричного дослідження загоєння експериментальних інфікованих ран.

На 3 добу після початку лікування у всіх групах тварин в ділянці ранового дефекту визначались некротичні тканини, які в КГ-1 доповнювались гнійними виділеннями в невеликій кількості та утворенням струпу. В оточуючих тканинах визначались гіперемія, набряк, які носили помірний характер за винятком групи тварин, лікування яким не проводилось – у них подібні прояви проявлялися виразніше (рис. 5.1).

На 5 добу спостереження в КГ-1 та КГ-3 на дні та краях рани зберігались ознаки некротичних мас та відходження гнійно-серозного ексудату, зберігався інфільтраційний вал, особливо в КГ-1, а також гіперемія та набряк тканин паравульнарної ділянки (рис. 5.2). В КГ-3 визначались ознаки відкладання грануляційної тканини, однак вона носила патологічний характер (в'яла, блідого кольору).

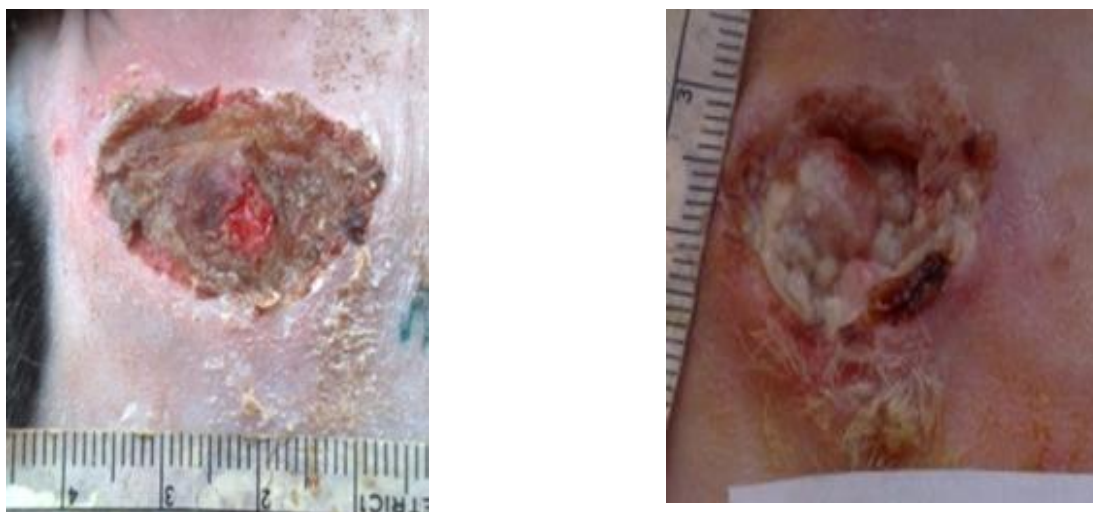


Рис 5.1 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин першої контрольної (справа) та основної (зліва) груп на 3 добу спостереження.

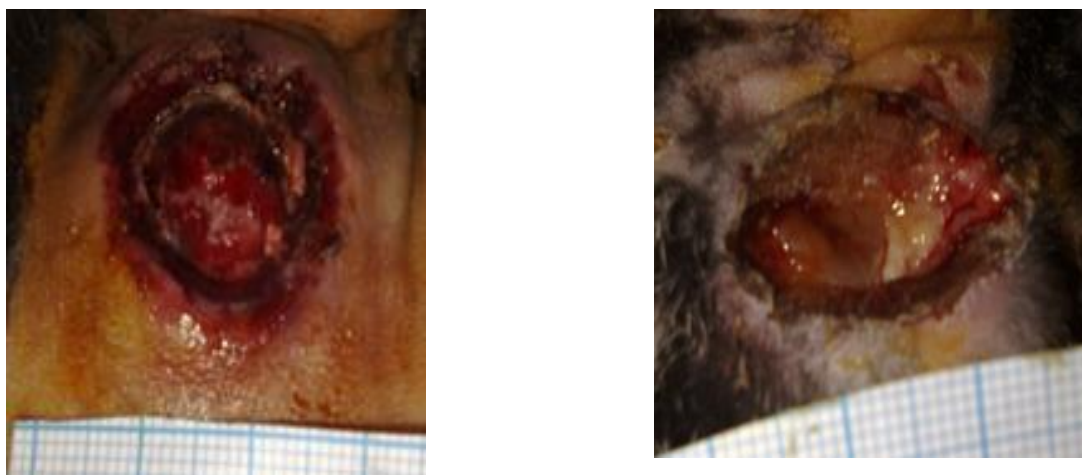


Рис 5.2 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин першої контрольної (справа) та третьої (зліва) контрольних груп на 5 добу спостереження.

В КГ-2 рановий процес мав сприятливіший характер: з рани виділявся ексудат серозного характеру, в ділянці рани з'являлись відкладання грануляційної тканин, навколо рани зберігались незначні гіперемія та набряк з чіткою тенденцією до зменшення. Найбільш сприятливий перебіг визначався у тварин ОГ, на дні та краях рани яких визначались грануляційна тканина та нашарування фібрину, відсутність некротичних мас та гнійних виділень; ознак гіперемії та набряку оточуючих тканин не визначалось (рис. 5.3).



Рис 5.3 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин другої контрольної (справа) та основної (зліва) груп на 5 добу спостереження.

На 7 добу в ранах тварин КГ-1 зберігалися виділення серозного характеру, визначалася помірна інфільтрація оточуючих тканин (рис 5.4). В КГ-3 мали місце гнійно-некротичні виділення з рани, грануляційна тканина була блідою та в'ялою, виразніше проявлялись інфільтрація та гіперемія тканин навколо рани.



Рис 5.4 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин першої контрольної (справа) та третьої (зліва) контрольних груп на 7 добу спостереження.

В КГ-2 та ОГ визначалось форсування струпу, під яким визначалось проростання грануляційної тканини, будь-яких виділень із рани, запальної

реакції оточуючих тканин не визначалось. Проте у більшості тварин ОГ уже в цей період в ділянці рани з'являлись ознаки початку епітелізації, що вказувало на сприятливіший перебіг ранового процесу у цих тварин (рис 5.5).

Рис 5.5 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин другої



контрольної (справа) та основної (зліва) груп на 7 добу спостереження.

На 10 добу спостереження у тварин КГ-1 та КГ-3 визначалось утворення грануляційної тканин в рані, стихання запальних процесів в оточуючих тканинах, хоча незначна інфільтрація продовжувала зберігатись. До того ж, у чотирьох тварин КГ-3 зберігались серозні виділення з ділянки рани. (рис 5.6).



Рис 5.6 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин першої контрольної (справа) та третьої (зліва) контрольних груп на 10 добу спостереження.

При обстеженні тварин КГ-2 та ОГ жодних ознак гіперемії, інфільтрації чи набряку не визначалось, рановий дефект був покритий струпом, визначалась чітка тенденція до загоєння (рис. 5.7).



Рис 5.7 Зовнішній вигляд експериментальної інфікованої рани у тварин другої контрольної (справа) та основної (зліва) груп на 7 добу спостереження.

Узагальнені результати динамічного спостереження за початком розвитку грануляційної тканини та епітелізації наведено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Терміни початку розвитку грануляційної тканини та епітелізації

Група спостереження	Термін початку розвитку грануляційної тканини (доба)	Термін початку епітелізації (доба)
Контрольна група-1	8,30±0,19*	9,13±0,30*
Контрольна група-2	5,37±0,26*	7,00±0,27
Контрольна група-3	5,00±0,46	8,88±0,23*
Основна група	4,25±0,41	6,13±0,30

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Результати визначення температурної реакції у досліджуваних тварин наведені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Динаміка змін показників ректальної та локальної температур у
досліджуваних тварин

Показ- ники	Група спостереж.	Терміни спостереження						
		Норма	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	9 доба	10 доба
Температура ректальна, °С	Контрольна група-1	38,85 ±0,07	39,52 ±0,07	39,35 ±0,12	39,51 ±0,05	39,26 ±0,08	39,55 ±0,05*	39,25 ±0,04
	Контрольна група-2	38,78 ±0,09	39,42 ±0,09	39,48 ±0,07*	39,44 ±0,11	39,37 ±0,04	39,30 ±0,07	39,18 ±0,10
	Контрольна група-3	38,89 ±0,07	39,38 ±0,07	39,15 ±0,09	39,62 ±0,07	39,43 ±0,09	39,43 ±0,12*	39,44 ±0,03
	Основна група	38,75 ±0,07	39,35 ±0,08	39,03 ±0,06	39,38 ±0,10	39,28 ±0,07	39,05 ±0,07	39,13 ±0,12
Температура місцева, °С	Контрольна група-1	-	38,46 ±0,05	38,58 ±0,08	37,98 ±0,06	38,16 ±0,09*	38,08 ±0,08*	38,11 ±0,07*
	Контрольна група-2	-	38,58 ±0,11	37,96 ±0,10	37,42 ±0,09	37,78 ±0,07*	37,03 ±1,26	37,15 ±0,05
	Контрольна група-3	-	38,52 ±0,08	38,22 ±0,06	37,62 ±0,06	38,26 ±0,10*	37,60 ±0,07*	37,68 ±0,10
	Основна група	-	38,36± 0,09	38,18 ±0,04	37,75 ±0,05	37,45 ±0,06	37,00 ±0,13	37,23 ±0,11

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Як видно з таблиці, на 1 добу спостереження статистично-достовірної різниці між показниками досліджуваних груп не визначалось. В подальшому, у всіх групах тварин визначалося підвищення ректальної температури, яка залишалась такою протягом усього періоду спостереження. Виключення становили лише показники, отримані на 9 добу спостереження, а саме: в ОГ ректальна температура була на рівні $39,05 \pm 0,07$ °С, що було достовірно нижче від результатів, отриманих у КГ-1 ($39,55 \pm 0,05$ °С) та КГ-3 ($39,43 \pm 0,12$ °С).

Більш інформативнішими виявилися показники, визначені локально. Так, на 7 добу місцева температура у тварин ОГ ($37,45 \pm 0,06$ °С) була статистично нижчою аніж у КГ-1 ($38,16 \pm 0,09$ °С), КГ-2 ($37,78 \pm 0,07$ °С) та КГ-3 ($38,26 \pm 0,10$ °С), що дозволило припустити сприятливіший характер перебігу ранового процесу у тварин, місцеве лікування яких передбачало використання запропонованої фармацевтичної композиції. На 10 добу ця різниця між досліджуваними групами нівелювалось, а статистична різниця залишалася

лише між показниками ОГ та КГ-1 ($37,23 \pm 0,11$ °C та $38,11 \pm 0,07$ °C відповідно)

Результати планіметричного дослідження наведені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Площа ранового дефекту в досліджуваних групах тварин

Група спостереж.	Площа ранового дефекту (см ²)					
	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	9 доба	10 доба
Контрольна група -1	2,55±0,01	2,22±0,02*	2,16±0,01*	1,78±0,03*	1,54±0,07*	1,36±0,06*
Контрольна група -2	2,53±0,02	1,89±0,02*	1,69±0,03*	1,39±0,01*	1,15±0,02*	0,76±0,03*
Контрольна група -3	2,55±0,02	1,73±0,05*	1,43±0,01	1,38±0,03*	1,25±0,02*	1,22±0,04*
Основна група	2,53±0,01	1,56±0,01	1,41±0,02	1,26±0,02	0,85±0,01	0,58±0,02

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Як видно з таблиці, на першу добу початку спостереження достовірної різниці площі ранового дефекту у досліджуваних тварин не визначалось. В подальшому у тварин ОГ спостерігалось зменшення площі ранового дефекту. Між відповідними показниками основної та контрольних груп визначалась достовірна різниця ($p \leq 0,05$). Виключення становило лише показник КГ-3 на 5 добу, який достовірно не відрізнявся від показника, отриманого у тварин ОГ. На 10 добу площа ранового дефекту у тварин ОГ була меншою ніж у тварин контрольних груп і становила $0,58 \pm 0,02$ см², в той час як у тварин КГ-1, КГ-2, КГ-3 цей показник був на рівні $1,36 \pm 0,06$ см², $0,76 \pm 0,03$ см², $1,22 \pm 0,04$ см² відповідно.

Загалом, достовірно швидше очищення рани, зникнення ознак запалення, початок розвитку грануляційної тканини і процесів епітелізації та зменшення розмірів ранового дефекту вказують на позитивний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на перебіг репаративних процесів.

5.2.2 Результати загальнолабораторних та біохімічних досліджень крові у досліджуваних тварин

Динаміка змін кількості лейкоцитів, визначених у крові, наведені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Динаміка змін кількості лейкоцитів крові периферичної крові у досліджуваних тварин

Група спостереж.	Кількість лейкоцитів (Г/л)					
	Норма	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Контрольна група-1	9,94±0,46	14,67±0,20*	12,90±0,15	13,50±0,20*	13,28±0,29*	12,83±0,10*
Контрольна група-2	9,85±0,63	12,73±0,24	12,48±0,57	11,65±0,19	11,05±0,29	11,34±0,14*
Контрольна група-3	10,53±0,49	12,43±0,53	12,50±0,17	13,90±0,85*	12,55±0,19*	12,85±0,10*
Основна група	10,10±0,46	13,35±0,25	13,18±0,16	11,40±0,28	10,63±0,30	10,52±0,20

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

У інтактних тварин рівень лейкоцитів становив $10,21 \pm 0,35$ Г/л. На 1 добу кількість лейкоцитів у всіх групах тварин була підвищеною і становила в КГ-1 $14,67 \pm 0,20$ Г/л, КГ-2 – $12,73 \pm 0,24$ Г/л, КГ-3 – $12,43 \pm 0,53$ Г/л та ОГ – $13,35 \pm 0,25$ Г/л. В подальшому у тварин КГ-1 та КГ-3 зміни рівня лейкоцитозу були незначними протягом усього періоду спостереження без повернення до вихідного рівня навіть на 10 добу, $12,83 \pm 0,10$ Г/л та $12,85 \pm 0,10$ Г/л відповідно. В КГ-2 та ОГ спостерігалася тенденція зменшення цього показника до рівня інтактних тварин, однак в останній цей процес перебігав інтенсивніше з нормалізацією показника на 7 добу ($10,63 \pm 0,30$ Г/л). В КГ-2 рівень цього показника на 10 добу залишався достовірно вищим у порівнянні з показником основної групи і становив $11,34 \pm 0,14$ Г/л ($p \leq 0,05$).

Динаміка змін показників лейкоцитарної формули представлена в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Динаміка змін показників лейкоцитарної формули периферичної крові у
досліджуваних тварин

Показ- ники	Група спостереж.	Термін спостереження					
		Норма	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Еозинофіли, %	Контрольна група-1	1,00±0,27	1,25±0,31	0,75±0,33	1,50±0,42	0,75±0,31	1,25±0,41
	Контрольна група-2	1,75±0,31	1,50±0,42	0,75±0,31	1,50±0,57	2,50±0,19	1,25±0,16
	Контрольна група-3	0,75±0,16	1,00±0,27	0,50±0,19	0,25±0,16	0,50±0,19	1,00±0,27
	Основна група	1,25±0,49	0,75±0,31	1,00±0,27	1,00±0,28	0,75±0,16	0,50±0,19
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Контрольна група-1	3,00±0,27	7,75±0,41	8,00±0,27*	8,50±0,19*	10,25±0,41*	9,75±0,31*
	Контрольна група-2	4,00±0,26	6,75±1,56	5,75±0,16	6,50±0,42*	8,00±0,46	4,75±0,31
	Контрольна група-3	3,75±0,31	7,00±0,27	5,50±0,42	8,75±0,41*	8,25±0,31*	8,75±0,56*
	Основна група	3,75±0,41	6,75±0,31	5,00±0,46	5,50±0,42	4,50±0,33	3,75±0,31
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Контрольна група-1	53,50±0,87	49,00±0,71	54,50±1,43	48,50±1,86*	48,25±1,63	47,00±1,75
	Контрольна група-2	52,00±1,16	47,50±0,42	51,25±0,31	50,75±0,73*	51,75±0,77	52,75±1,08
	Контрольна група-3	53,75±0,67	49,50±0,42	52,75±0,56	50,50±0,87	44,25±0,31*	49,50±0,63
	Основна група	53,50±1,27	49,75±0,81	52,25±0,41	55,00±0,96	51,00±0,53	53,25±1,23
Лімфоцити, %	Контрольна група-1	37,75±0,98	34,75±0,73	29,75±0,94*	32,25±1,69	35,00±1,63*	35,25±1,39
	Контрольна група-2	37,00±0,46	36,25±0,49	35,50±0,42	35,50±1,09	32,00±0,53	36,50±0,94
	Контрольна група-3	36,25±0,41	34,50±0,15	34,00±1,04	32,50±0,87	39,75±0,31	34,25±0,35
	Основна група	36,50±0,82	35,00±0,96	34,75±0,81	32,50±1,02	39,25±0,49	35,75±0,81
Моноцити, %	Контрольна група-1	4,75±0,31	7,25±0,16	7,00±0,27	7,50±0,19*	5,75±0,56	6,75±0,58
	Контрольна група-2	4,25±0,16	7,25±0,31	6,75±0,32	5,75±0,56	5,72±0,31	4,75±0,33
	Контрольна група-3	5,50±0,42	8,00±0,60	7,25±0,56	8,00±0,27*	7,25±0,16*	6,50±0,42
	Основна група	5,00±0,27	7,75±0,16	7,00±0,46	5,75±0,56	4,50±0,42	5,50±0,78

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

У інтактних тварин показники лейкограми периферичної крові були наступними: еозинофілів – $1,22 \pm 0,38$ %, паличкоядерних нейтрофілів – $3,74 \pm 0,29$ %, сегментоядерних нейтрофілів $53,61 \pm 1,13$ %, лімфоцитів $36,79 \pm 0,75$ %, моноцитів $5,28 \pm 0,31$ %.

На 1 добу спостереження у всіх групах тварин визначались зростання паличкоядерних нейтрофілів і моноцитів та зменшення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів. У КГ-1 та КГ-3 кількість паличкоядерних нейтрофілів навіть на 10 добу залишалась підвищеною і становила $9,75 \pm 0,31$ % та $8,75 \pm 0,56$ % відповідних. На відміну від попередніх груп, у крові тварин КГ-2 визначалось поверненням цього показника до вихідного рівня на 10 добу ($4,75 \pm 0,31$ %). В ОГ відновлення нормального рівня паличкоядерних нейтрофілів спостерігалось вже на 7 добу ($4,50 \pm 0,33$ %), залишаючись таким і в подальшому (на 10 добу – $3,75 \pm 0,31$ %).

Що стосується сегментоядерних нейтрофілів, то в КГ-1 та КГ-3 їх рівень залишався нижчим у порівнянні з вихідним і на 10 добу становив $47,00 \pm 1,75$ % та $49,50 \pm 0,63$ % відповідно. В КГ-2 рівень цього показника відновлювався до вихідного на 10 добу ($52,75 \pm 1,08$ %) на відміну від основної групи, де він досягав $55,00 \pm 0,96$ % вже на 5 добу.

Динаміка зміни кількості лімфоцитів у всіх досліджуваних групах характеризувалась поступовим зменшення показників до вихідного рівня і на 10 добу становили в КГ-1 – $35,25 \pm 1,39$ %, КГ-2 – $36,50 \pm 0,94$ %, КГ-3 – $34,25 \pm 0,35$ % та ОГ – $35,75 \pm 0,81$ %. Кількість моноцитів у досліджуваних групах також мав тенденцію до відновлення, однак в той час як в КГ-1 та КГ-3 це спостерігалось лише на 10 добу ($6,75 \pm 0,58$ % та $6,50 \pm 0,42$ % відповідно), у КГ-2 та ОГ подібна закономірність визначалась вже на 5 добу, досягаючи рівня $5,75 \pm 0,56$ % та $5,75 \pm 0,56$ % відповідно. Рівень еозинофілів в периферичній крові досліджуваних тварин достовірно не змінювався.

Динаміка змін рівня серомукоїдів наведена в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Динаміка змін рівня серомукоїду периферичної крові у досліджуваних тварин

Група спостереж.	Рівень серомукоїду, од.				
	Норма	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба
Контрольна група-1	0,16±0,01	0,38±0,02	0,33±0,01*	0,28±0,02*	0,22±0,01
Контрольна група-2	0,15±0,01	0,40±0,02	0,29±0,01	0,18±0,01	0,16±0,01
Контрольна група-3	0,14±0,02	0,36±0,01	0,31±0,02	0,30±0,02*	0,24±0,02*
Основна група	0,15±0,01	0,39±0,02	0,24±0,01	0,17±0,01	0,15±0,02

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

У інтактних тварин реакція на СРБ була негативною, а середній рівень серомукоїду становив $0,15 \pm 0,02$ од. На першу добу спостереження реакція на СРБ була позитивною, а рівень серомукоїду був підвищений (в КГ-1 – $0,38 \pm 0,02$ од., в КГ-2 – $0,40 \pm 0,02$ од., в КГ-3 – $0,36 \pm 0,01$ од. та в ОГ – $0,39 \pm 0,02$ од. В подальшому в КГ-1 та КГ-3 реакція на СРБ зберігалась позитивною протягом всього терміну спостереження, а рівень серомукоїду, хоча і зменшувався в динаміці, залишався підвищеним на 10 добу і становив $0,22 \pm 0,01$ од. та $0,24 \pm 0,02$ од. відповідно. У тварин КГ-2 та ОГ реакція на СРБ ставала негативною вже на 7 добу з поверненням рівня серомукоїду до вихідного рівня на 10 добу ($0,16 \pm 0,01$ од. та $0,15 \pm 0,02$ од. відповідно).

Отримані результати дозволили підтвердити позивний вплив запропонованої композиції не лише на локальному, але й на загальному рівні, що проявлялось нормалізацією рівня лейкоцитів та лейкоцитарної формули, а також повернення прозапальних білків до вихідного рівня.

5.2.3 Результати бактеріологічного дослідження ранового вмісту у досліджуваних тварин

Результатом проведення мікробіологічного дослідження ранового вмісту стало визначення домінуючого мікроорганізму – ним виявився *S. aureus*. Окрім

цього був проведений кількісний аналіз мікроорганізмів в рані в динаміці, результати якого наведені в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Динаміка змін кількості мікроорганізмів в рановому вмісті у досліджуваних групах тварин

Група спостереж.	Кількість мікроорганізмів в рановому вмісті (log КУО/мл)				
	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Контрольна група-1	6,94±0,16	7,19±0,19*	6,19±0,19*	5,44±0,16*	3,69±0,38*
Контрольна група-2	7,12±0,19	3,94±0,31	2,19±0,19	0,85±0,32	0,21±0,21
Контрольна група-3	6,90±0,16	4,94±0,19*	6,07±0,18*	5,57±0,23*	4,07±0,32*
Основна група	7,19±0,19	3,44±0,16	1,94±0,19	0,42±0,28	0,19±0,29

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

На першу добу спостереження достовірної різниці між відповідними показниками в досліджуваних групах не визначалось ($p > 0,05$). В подальшому прослідковувалась тенденція до поступового зменшення кількості мікроорганізмів в рані. Виняток становила лише КГ-3, у якій ця закономірність була порушена підвищенням рівня мікробної контамінації з $\log 4,94 \pm 0,19$ КУО/мл на 3 добу до $\log 6,07 \pm 0,18$ КУО/мл на 5 добу. Зменшення цього показника у тварин ОГ була найбільшим, а отримані відповідні результати статистично достовірно відрізнялась від таких в КГ-1 та КГ-3 ($p \leq 0,05$). Так, на 10 добу в ОГ ранова контамінації була на рівні $\log 0,19 \pm 0,29$ КУО/мл, в той час як в КГ-1, КГ-2, та КГ-3 цей показник залишався на рівні $\log 3,69 \pm 0,38$ КУО/мл, $\log 0,21 \pm 0,21$ КУО/мл та $\log 4,07 \pm 0,32$ КУО/мл відповідно.

5.2.4 Результати цитологічного дослідження ранового вмісту у досліджуваних тварин

Динаміка змін показників, отриманих при цитологічному дослідженні, представлені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Результати цитологічного дослідження ранового вмісту у досліджуваних тварин

Показники	Група спостереж.	Терміни спостереження			
		1 доба	3 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити, %	Контрольна група-1	94,93±0,28	89,75±0,24*	80,68±0,43*	60,83±0,38*
	Контрольна група-2	95,10±0,16	84,42±0,55*	73,40±0,25*	60,57±0,14*
	Контрольна група-3	94,88±0,07	86,85±0,23*	81,35±0,10*	63,28±0,54*
	Основна група	94,97±0,09	84,75±0,17	70,90±0,39	57,88±0,10
З низ дегенеруючі форми, %	Контрольна група-1	73,88±0,37	63,18±0,44*	50,65±1,21*	10,95±0,32*
	Контрольна група-2	72,78±0,45	56,98±0,11	41,25±0,28*	5,52±0,29
	Контрольна група-3	72,20±0,14	58,08±0,18	49,43±1,89*	11,48±0,10*
	Основна група	72,35±0,16	57,28±0,24	37,42±0,17	4,78±0,39
Лімфоцити, %	Контрольна група-1	2,13±0,15	3,35±0,09*	6,88±0,32	8,00±0,21*
	Контрольна група-2	2,08±0,13	5,18±0,32	6,35±0,28	9,53±0,24
	Контрольна група-3	2,13±0,07	4,35±0,24	6,08±0,09	8,60±0,19*
	Основна група	2,08±0,09	4,28±0,13	6,08±0,32	9,58±0,11
Моноцити, %	Контрольна група-1	2,10±0,05	2,20±0,19	2,13±0,07	2,20±0,07
	Контрольна група-2	2,05±0,08	2,13±0,10	2,13±0,06	2,80±0,34
	Контрольна група-3	2,03±0,06	2,18±0,09	2,20±0,05	2,10±0,07
	Основна група	2,08±0,04	2,00±0,05	2,13±0,10	2,43±0,13
Макрофаги, %	Контрольна група-1	0,85±0,09	3,28±0,14*	4,98±0,26*	10,85±0,16*
	Контрольна група-2	0,78±0,10	6,10±0,08*	8,83±0,25*	9,22±0,16
	Контрольна група-3	0,97±0,11	4,85±0,02*	5,45±0,10*	11,15±0,17*
	Основна група	0,88±0,09	6,58±0,07	10,30±0,13	9,95±0,15
Фібробласти, %	Контрольна група-1	0	1,68±0,07*	5,35±0,40*	15,55±1,20*
	Контрольна група-2	0	2,43±0,32*	9,28±0,10*	17,88±0,13*
	Контрольна група-3	0	1,78±0,07*	4,93±0,17*	14,88±0,22*
	Основна група	0	2,45±0,02	10,83±0,06	20,08±0,13
Активність фагоцитозу, %	Контрольна група-1	20,00±0,27	28,00±0,28*	44,08±0,43*	39,90±0,27*
	Контрольна група-2	20,13±0,08	36,35±0,10*	52,40±0,12*	35,00±0,06*
	Контрольна група-3	19,00±0,13	38,40±0,14*	42,03±0,11*	39,53±0,10*
	Основна група	20,10±0,13	41,58±0,18	58,30±0,23	32,65±0,22

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

На 1 добу цитограма у всіх досліджуваних групах відповідали некротичному та дегенеративно- типам. Основним типом клітин, що покривали практично все поле зору, були нейтрофільні гранулоцити, більшість з яких були дегенеративно-зміненими, скупчувалися в різних

місцях препарату, створюючи клітинний детрит. Визначались поодинокі лімфоцити, моноцити та макрофаги.

Мікроорганізми знаходились як позаклітинно так і внутрішньоклітинно, фагоцитоз носив незавершений характер (рис. 5.8).

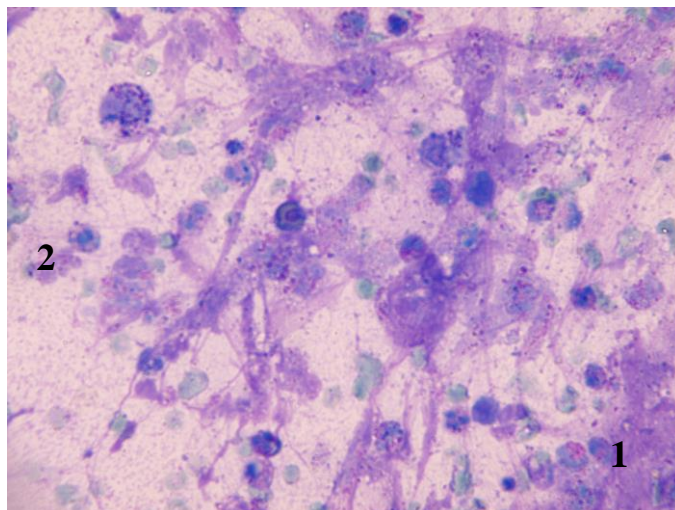


Рис. 5.8 Некротичний тип цитограми інфікованої рани тварини основної групи на 1 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – клітинний детрит;

2 – зруйновані нейтрофільні гранулоцити.

На 3 добу спостереження в рановому вмісті тварин основної групи домінуюче місце зберігали нейтрофільні лейкоцити, кількість яких зменшилась, достовірно відрізнялась у порівнянні з кількістю в інших досліджуваними групах і становила $84,75 \pm 0,17$ % (з них $57,28 \pm 0,24$ % були дегенеративно зміненими і зустрічались у вигляді скупчень). Кількість лімфоцитів була $4,28 \pm 0,13$ %, моноцитів – $2,00 \pm 0,05$ %, макрофагів – $6,58 \pm 0,07$ %, фібробластів – $2,45 \pm 0,02$ %. Фагоцитарна активність становила $41,58 \pm 0,18$ %. Ці показники статистично-достовірно відрізнялися від відповідних, отриманих у тварин контрольних груп ($p \leq 0,05$). Значну частку займає завершений фагоцитоз. Мікроорганізми у помірній кількості

займають переважно внутрішньоклітинне розташування. Тип цитограми: запальний (рис. 5.9).

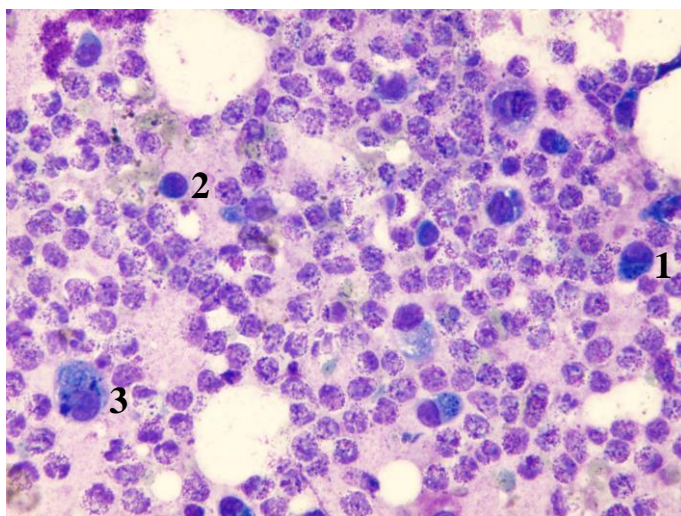


Рис. 5.9 Запальний тип цитограми інфікованої рани тварини основної групи на 3 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – фагоцитуєчий нейтрофільний гранулоцит;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – макрофаг.

На 3 добу спостереження в експериментальних гнійних ранах тварин першої контрольної групи зберігалась виражена лейкоцитарна реакція. Переважаючими залишались нейтрофільні лейкоцити, які очищали рану від мікробів, сторонніх тіл та продуктів розпаду тканин. Вони становили $89,75 \pm 0,24$ %, з них $63,18 \pm 0,44$ % – дегенеративні форми і у вигляді скупчень розташовувались по препараті. Кількість лімфоцитів була $3,35 \pm 0,09$ %, моноцитів – $2,20 \pm 0,19$, макрофагів – $3,28 \pm 0,14$ %, фібробластів – $1,68 \pm 0,07$ %. Фагоцитарна активність становила $28,00 \pm 0,28$ %. Незавершений фагоцитоз переважав завершений. Тип цитограми: дегенеративно-запальний (рис. 5.10).

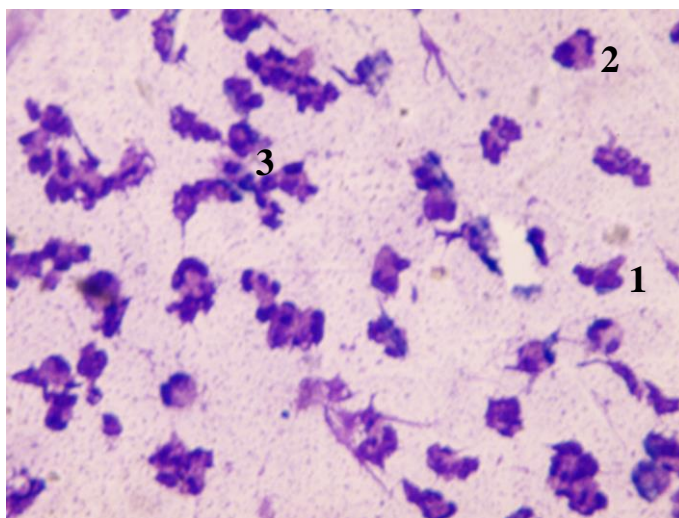


Рис. 5.10 Дегенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани тварини першої контрольної групи на 3 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – деструктивно-змнені нейтрофільні лейкоцити;

2 – фагоцитуючий нейтрофільний гранулоцит;

3 – клітинний детрит.

У тварин другої контрольної групи на 3 добу цитологічна картина також була заповнена нейтрофільними гранулоцитами, кількість яких була $84,42 \pm 0,55$ %, з них $56,98 \pm 0,11$ % – дегенеративні форми, які часто мали форму клітинного детриту. Кількість лімфоцитів була $5,18 \pm 0,32$ %, моноцитів – $2,13 \pm 0,10$ %, макрофагів – $6,10 \pm 0,08$ %, фібробластів – $2,43 \pm 0,32$ %. Фагоцитарна активність становила $36,35 \pm 0,10$ %. Домінував завершений фагоцитоз. Тип цитограми: запальний (рис. 5.11).

У рановому ексудаті тварин третьої контрольної групи на 3 добу домінуючу частку займали нейтрофільні гранулоцити, кількість яких становила $86,85 \pm 0,23$ %, з них $58,08 \pm 0,18$ % - дегенеративні форми. Кількість лімфоцитів була $4,35 \pm 0,24$ %, моноцитів – $2,18 \pm 0,09$ %, макрофагів – $4,85 \pm 0,02$ %, фібробластів – $1,78 \pm 0,07$ %. Фагоцитарна активність становила $38,40 \pm 0,14$ %. Домінував завершений фагоцитоз. Тип цитограми: запальний (рис. 5.12). Вказана картина підтверджує стимулюючий ефект запропонованого імуномодулятора бактеріального походження при його локальному застосуванні.

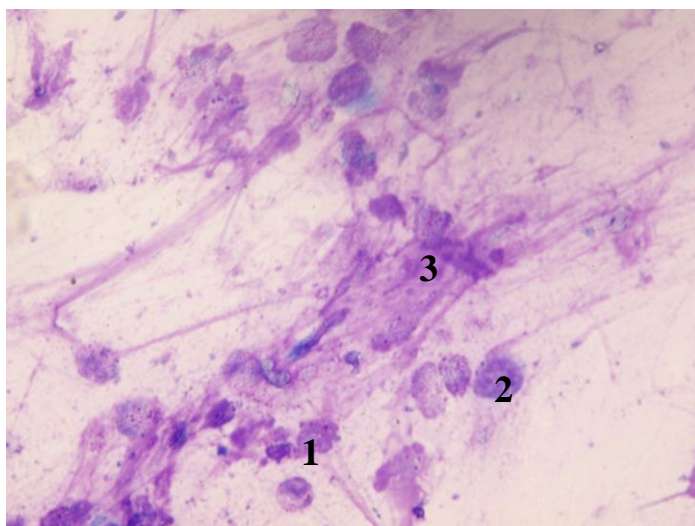


Рис. 5.11 Запальний тип цитограми інфікованої рани тварини другої контрольної групи на 3 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – деструктивно-змнені нейтрофільні лейкоцити;
- 2 – фагоцитуючий нейтрофільний гранулоцит;
- 3 – клітинний детрит.

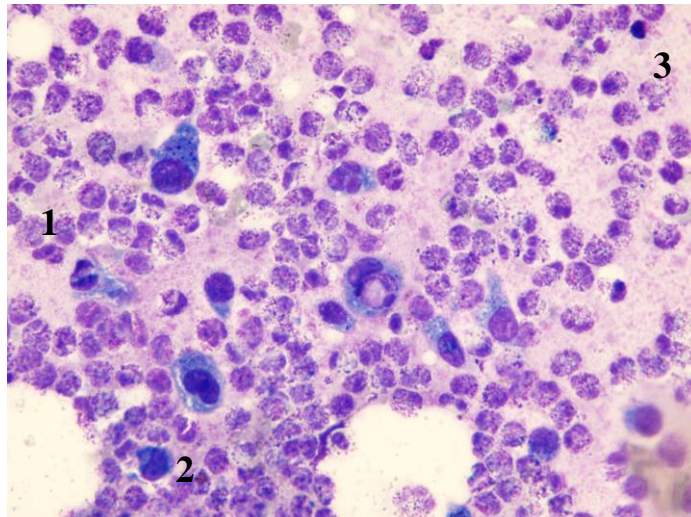


Рис. 5.12 Запальний тип цитограми інфікованої рани тварини третьої контрольної групи на 3 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – деструктивно-змнені нейтрофільні лейкоцити;
- 2 – фагоцитуючий нейтрофільний гранулоцит;
- 3 – лімфоцит.

В основній групі тварин на 7 добу в рановому ексудаті визначався благоприємний характер перебігу ранового процесу: кількість нейтрофільних гранулоцитів скоротилася до $70,90 \pm 0,39 \%$, а їх дегенеративні форми склали уже $37,42 \pm 0,17 \%$, зростала частка молодих клітинних форм: лімфоцитів було $6,08 \pm 0,32 \%$, моноцитів – $2,13 \pm 0,10 \%$, макрофагів – $10,30 \pm 0,13 \%$, фібробластів – $10,83 \pm 0,06 \%$, зустрічалися полібласти. Незначна кількість мікрофлори розташовувалася внутрішньоклітинно і перебувала у стані активного фагоцитозу. Активність фагоцитозу становила $58,30 \pm 0,23 \%$. Переважав запально-регенеративний тип цитограми, подекуди із домінуванням регенераторної ланки (рис. 5.13). Позитивну динаміку у загоєнні експериментальних гнійних ран цієї групи тварин підтвердили результати статистичного порівняння отриманих показників із результатами, отриманими у тварин інших досліджуваних групах.

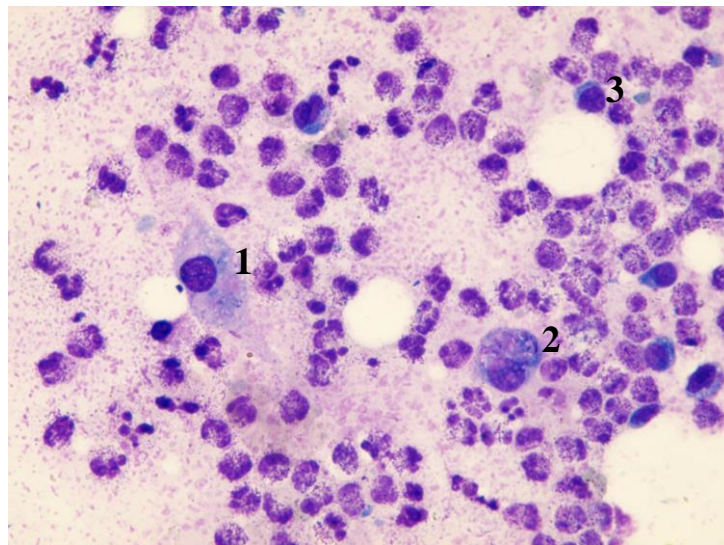


Рис. 5.13 Запально-регенераторний тип цитограми інфікованої рани тварини основної групи на 7 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – макрофаг;
- 2 – фагоцитуючий нейтрофільний гранулоцит;
- 3 – лімфоцит.

На 7 добу у мазках-відбитках тварин першої контрольної групи кількість нейтрофільних лейкоцитів становила $80,66 \pm 0,43$ %, з них дегенеративні форми – $50,66 \pm 1,21$ %, лімфоцитів було $6,88 \pm 0,32$ %, моноцитів – $2,13 \pm 0,07$ %, макрофагів – $4,98 \pm 0,26$ %, фібробластів – $5,35 \pm 0,41$ %, визначались поодинокі полібласти. Мікрофлора розташовувалася позаклітинно у вигляді поодиноких мікроорганізмів у всіх полях зору та внутрішньоклітинно. Зберігалися ознаки незавершеного фагоцитозу, хоча із збільшенням частки завершеного. Фагоцитарна активність становила $44,08 \pm 0,43$ %. Тип цитограми переважно запальний (рис. 5.14).

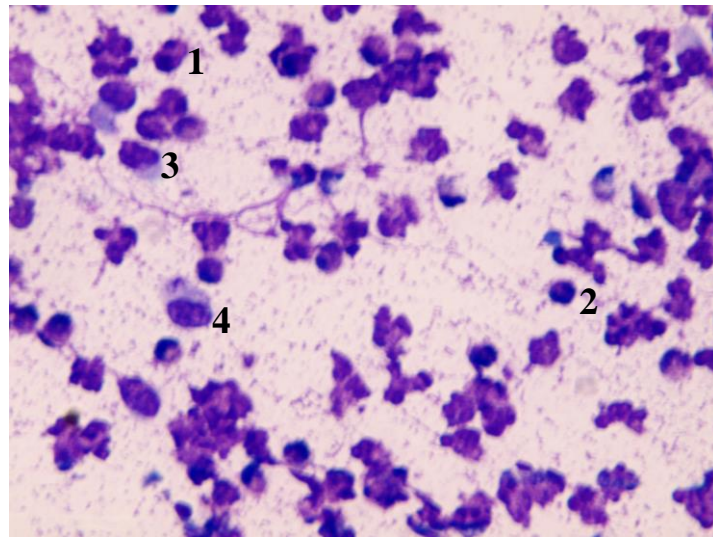


Рис. 5.14 Запальний тип цитограми інфікованої рани тварини першої контрольної групи на 7 добу спостереження. Зabarвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – нейтрофільний лейкоцит;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – макрофаг,
- 4 – полібласт.

У мазках-відбитках тварин другої контрольної групи на 7 добу спостереження також визначалась чітка тенденція до загоєння, хоча й не так активно, як у тварин основної групи, а саме: кількість нейтрофільних лейкоцитів зменшилася до $73,40 \pm 0,25$ %, їх дегенеративні форми – до $41,25 \pm$

0,28 %, лімфоцитів було $6,35 \pm 0,28$ %, моноцитів – $2,13 \pm 0,06$ %, макрофагів – $8,83 \pm 0,25$ %, фіброblastів – $9,28 \pm 0,10$ %, визначались полібласти. Визначалась незначна кількість мікрофлори, яка розташовувалась внутрішньоклітинно, фагоцитоз носив завершений характер. Активність фагоцитозу становила $52,40 \pm 0,12$ %. Цитограми носили запальний та запально-регенеративний типи (рис. 5.15).

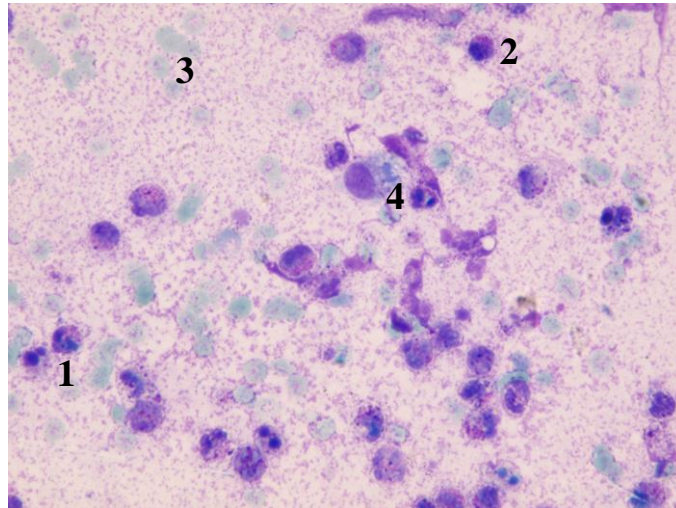


Рис. 5.15 Запально-регенераторний тип цитограми інфікованої рани тварини другої контрольної групи на 7 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – нейтрофільний лейкоцит;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – еритроцит,
- 4 – полібласт.

На 7 добу у рановому вмісті тварин третьої контрольної групи визначалися ознаки неблагоприємного перебігу ранового процесу, а результати наближались до показників, отриманих у тварин, лікування яких проводилось без застосування будь-яких лікарських речовин: кількість нейтрофільних лейкоцитів становила до $81,35 \pm 0,10$ %, їх дегенеративні форми – $49,43 \pm 1,89$ %, лімфоцитів – $6,08 \pm 0,09$ %, моноцитів – $2,20 \pm 0,05$ %, макрофагів – $5,45 \pm 0,10$ %, фіброblastів – $4,93 \pm 0,17$ %. Подекуди зустрічалися мікроорганізми, в

тому числі із позаклітинним розташуванням. Активність фагоцитозу становила $42,03 \pm 0,11$ %. Цитограма носила запальний тип (рис. 5.16). Отримані результати та їх порівняння із результатами у більш ранні терміни дозволяють припустити про недостатність та недосконалість використання імуномодклятора в якості монопрепарата у лікуванні інфікованих ран.

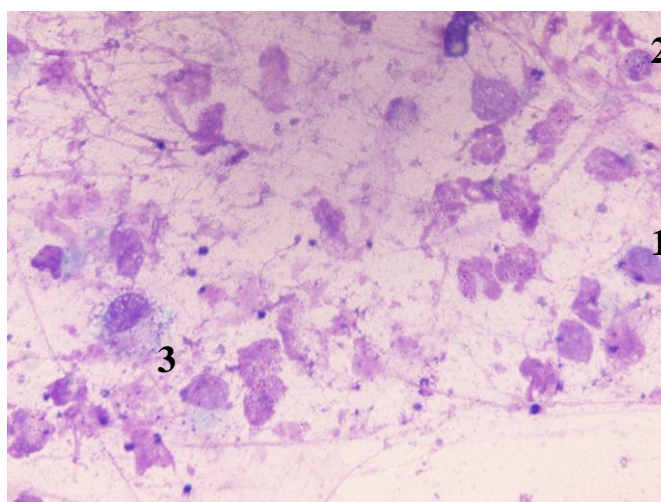


Рис. 5.16 Запально-регенераторний тип цитограми інфікованої рани тварини третьої контрольної групи на 7 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – нейтрофільний лейкоцит;

2 – лімфоцит;

3 – полібласт.

У тварин основної групи на 10 добу спостереження у рановому ексудаті кількість нейтрофільних гранулоцитів була знижена до рівня $57,88 \pm 0,10$ %, з яких у стані дегенерації знаходилось лише $4,78 \pm 0,39$ %, значу частку займали молоді клітини: лімфоцити $9,58 \pm 0,11$ %, моноцити – $2,43 \pm 0,13$ %, макрофаги $9,95 \pm 0,15$ %, фібробласти – $20,08 \pm 0,13$ %. Візуально мікроорганізми не визначалися. Активність фагоцитозу становила $32,65 \pm 0,22$ %. Тип цитограми: регенеративний (рис 5.17). Отримана цитологічна картина вказує на сприятливий характер ранового процесу, а отже позитивний вплив на нього запропонованої фармацевтичної композиції.

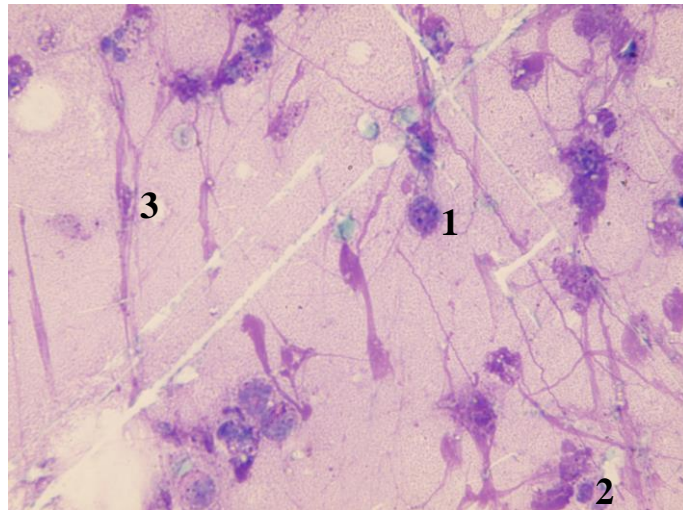


Рис. 5.17 Регенеративний тип цитограми інфікованої рани тварини основної групи на 10 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – нейтрофільний лейкоцит;

2 – лімфоцит;

3 – фібробласт.

На 10 добу у тварин першої контрольної групи визначався запальний або ж запально-регенеративний тип цитограми: нейтрофільні лейкоцити становили $60,83 \pm 0,38$ %, з них дегенеруючі форми лише $10,95 \pm 0,32$ %, лімфоцити – $8,00 \pm 0,21$ %, моноцити – $2,20 \pm 0,07$ %, макрофаги – $10,85 \pm 0,16$ %, фібробласти – $15,55 \pm 1,20$ %. Мікрофлора у помірній кількості розташовується переважно внутрішньоклітинно або ж у вигляді поодиноких мікроорганізмів. Завершений фагоцитоз носив домінуючий характер. Активність фагоцитозу становила $39,90 \pm 0,27$ %. Переважно мав місце запально-регенаритвний тип цитограми (рис 5.18).

У тварин другої контрольної групи також визначався тенденція до загоєння: кількість нейтрофільних гранулоцитів становила $60,57 \pm 0,14$ %, з них дегенеруючі форми $5,52 \pm 0,29$ %, лімфоцити – $9,53 \pm 0,24$ %, моноцити – $2,80 \pm 0,34$ %, макрофаги $9,22 \pm 0,16$ %, фібробласти – $17,88 \pm 0,13$ %. Мікрофлора у мазках не визначалась. Активність фагоцитозу становила $35,00 \pm 0,06$ %. Тип цитограми: переважно регенеративний, подекуди із компонентом запалення (рис 5.19).

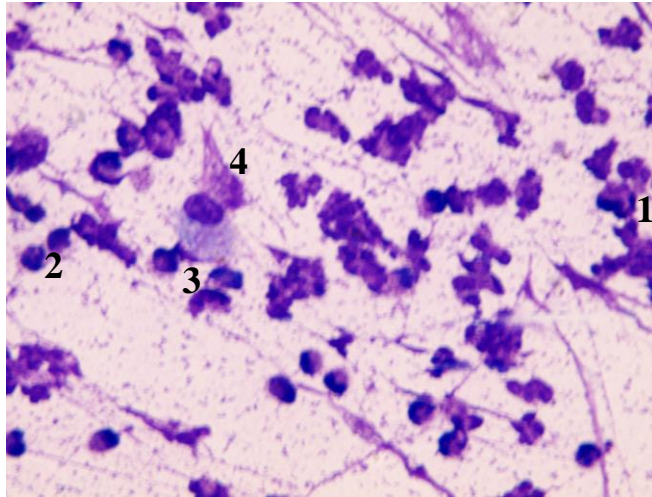


Рис. 5.18 Запально-регенеративний тип цитограми інфікованої рани тварини першої контрольної групи на 10 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – нейтрофільний лейкоцит;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – полібласт;
- 4 – фібробласт

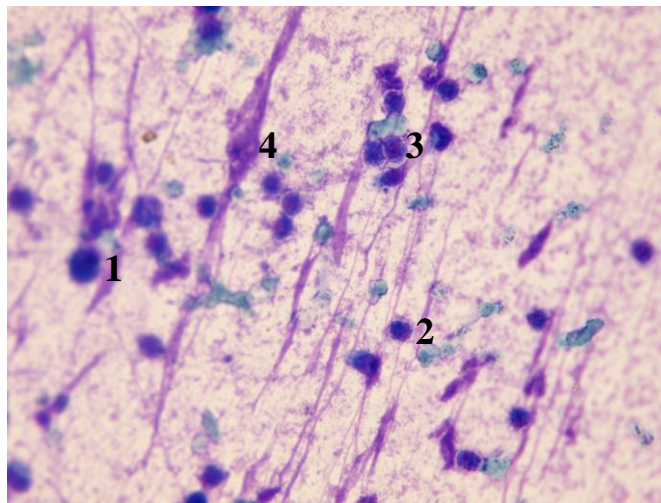


Рис. 5.19 Регенеративний тип цитограми інфікованої рани тварини другої контрольної групи на 10 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – нейтрофільний лейкоцит;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – полібласт;
- 4 – фібробласт

На 10 добу спостереження у тварин третьої контрольної групи також кількість нейтрофільних гранулоцитів залишалася на найвищому рівні з-поміж досліджуваних груп і становила $63,28 \pm 0,54$ %, серед яких дегенеруючі форми склали $11,48 \pm 0,10$ %, лімфоцити – $8,60 \pm 0,19$ %, моноцити – $2,10 \pm 0,07$ %, макрофаги $11,15 \pm 0,17$ %, фібробласти – $14,88 \pm 0,22$ %. Інколи у мазках визначались мікроорганізми, які знаходились як внутрішньоклітинно, так і за їх межами. Фагоцитоз носив завершений характер. Активність фагоцитозу становила $39,53 \pm 0,10$ %. Тип цитограми: запально-регенеративний (рис 5.20).

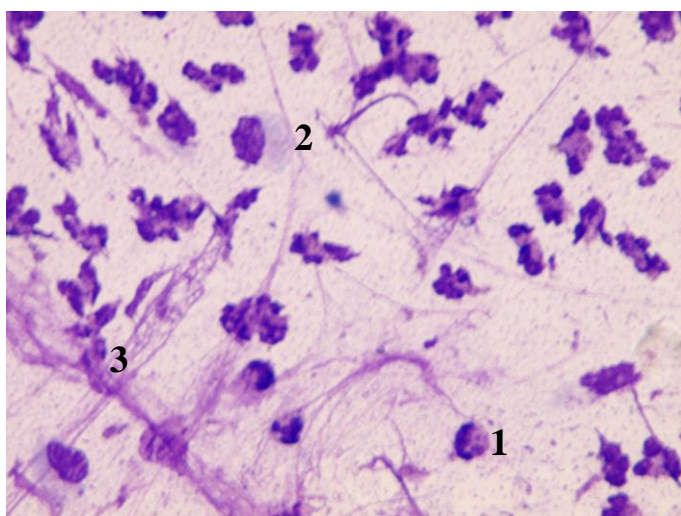


Рис. 5.20 Запально-регенеративний тип цитограми інфікованої рани тварини третьої контрольної групи на 10 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – нейтрофільний лейкоцит;
- 2 – полібласт;
- 3 – фібробласт

Отримані результати підтвердили позитивний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на процеси загоєння та перебіг ранового процесу загалом, що проявлялось інтенсивнішим зменшенням у рановому вмісті цих тварин кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, кількості мікроорганізмів, збільшенням кількості фібробластів та макрофагів,

частки завершеного фагоцитозу, підвищенні фагоцитарної активності та активнішому наближенні цитограми до регенеративного типу.

Позитивний результати, отримані на тлі локального використання лише імуномодулятора у ранні терміни спостереження та їх погіршення в подальшому підтверджують можливість його місцевого використання і дозволяють рекомендувати його для корекції ранового процесу, однак лише як елемент комплексної терапії у поєднанні з іншими препаратами для лікування ран.

5.2.5 Результати дослідження показників неспецифічного клітинного імунітету крові у досліджуваних тварин

Динаміка змін показників неспецифічної клітинної ланки імунітету в крові з краєвої вушної вени та ділянки ранового дефекту наведена в таблиці 5.11.

Показники імунітету в системній крові у інтактних досліджуваних тварин були наступні: ФП – $49,4 \pm 0,50$ %; ФІ – $4,03 \pm 0,12$ од.; НСТ спонтанний – $3,91 \pm 0,12$ %; НСТ стимульований – $25,03 \pm 0,51$ %; ІС – $6,73 \pm 0,59$.

На 1 добу визначалися ознаки пригнічення неспецифічної клітинної ланки імунітету у всіх досліджуваних групах, що проявлялось зниженням показників ФП, ФІ, НСТ-стимульований. Виключення становив лише показник НСТ-спонтанний, який у цей термін був підвищеним.

В подальшому динаміка змін ФП була позитивною у всіх досліджуваних контрольних групах з тенденцією до збільшення рівня цього показника на 3 – 7 доби з подальшим зниженням на 10 добу. Відмінною ця закономірність була у тварин ОГ, рівень ФП яких зберігався високим і у більш пізні терміни. Що стосується ФІ, то було відзначено його підвищення на 7 та 10 доби як в системному, так і локальному кровообізі у всіх групах тварин. Але найвищого рівня цей показник досягав у тварин ОГ, особливо на локальному рівні, з вагомим зростанням вже на 3 добу.

Таблиця 5.11

Динаміка змін показників неспецифічного клітинного імунітету крові у
досліджуваних тварин

Група спостереж.	Показники системного кровообігу					Показники локального кровообігу			
	Норма	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба
Фагоцитарний показник, %									
Контрольна група-1	50,00 ±0,85	43,25 ±0,31	46,13 ±0,55*	49,75 ±0,56*	50,00 ±0,71*	54,75 ±0,62	60,50 ±0,57	62,00 ±0,53*	60,38 ±0,68*
Контрольна група-2	50,13 ±0,93	42,25 ±0,56	50,50 ±0,42	49,50 ±0,44*	55,75 ±0,56	51,75 ±0,55	58,25 ±0,58*	59,50 ±0,69	56,75 ±0,56
Контрольна група-3	48,63 ±0,91	42,00 ±0,53	47,88 ±0,74	45,75 ±0,59*	49,13 ±0,64*	55,13 ±0,69	62,00 ±0,63	60,00 ±0,46	60,63 ±0,71*
Основна група	48,87 ±1,01	43,50 ±0,42	49,62 ±0,60	54,50 ±0,50	54,50 ±0,68	53,37 ±0,59	64,00 ±0,65	58,50± 0,68	55,75 ±0,53
Фагоцитарний індекс, од									
Контрольна група-1	4,13 ±0,23	3,50 ±0,27	3,25 ±0,25	5,25 ±0,16	4,13 ±0,23	4,50 ±0,42	3,63 ±0,18	4,25 ±0,16*	6,50 ±0,19*
Контрольна група-2	4,25 ±0,37	3,38 ± 0,26	3,63 ±0,32	4,00 ±0,27	4,88 ±0,23	4,38 ±0,18	4,50 ±0,27	5,00 ±0,26	5,0 ±0,38
Контрольна група-3	4,00 ±0,27	3,25 ± 0,16	3,63± 0,18	3,38± 0,26	4,38± 0,32	4,13 ± 0,30	4,75 ± 0,16	4,50 ± 0,33*	7,50 ± 0,27*
Основна група	4,00 ±0,27	3,00 ±0,29	3,50 ±0,33	4,88 ±0,30	4,25 ±0,25	4,0 ±0,27	5,63 ±0,32	6,25 ±0,25	4,87 ±0,23
НСТ спонтанний, %									
Контрольна група-1	4,00 ±0,27	5,75 ±0,16	4,25 ±0,17	4,88 ±0,23	4,00 ±0,27	1,50 ±0,19	3,25 ±0,31*	4,00 ±0,27	1,75 ±0,16
Контрольна група-2	4,00 ±0,27	5,25 ±0,16	3,13 ±0,23*	4,75 ±0,25	3,75 ±0,41	1,50 ±0,19	2,25 ±0,16*	2,5 ±0,19*	1,25 ±0,16
Контрольна група-3	3,88 ±0,23	5,50 ±0,19	4,25 ±0,37	6,00 ±0,27*	5,00 ±0,28	1,50 ±0,19	4,00 ±0,27*	4,25 ±0,16	1,50 ±0,19
Основна група	3,88 ±0,30	5,50 ±0,19	5,13 ±0,23	3,25 ±0,37	4,00 ±0,27	1,75 ±0,16	6,00 ± 0,27	4,38 ± 0,32	1,50± 0,19
НСТ стимульований, %									
Контрольна група-1	24,75 ±1,00	23,25 ±1,91	22,50 ± 1,65	24,50± 1,12	24,25± 1,08	21,00± 1,22	20,50± 1,02*	24,75± 1,08*	28,87± 1,20
Контрольна група-2	24,72 ±0,92	22,75 ±2,19	22,88 ±0,85	24,50 ±0,82	25,75 ±0,77	19,00 ±0,60	25,13 ±0,79	26,75 ±0,67	30,25 ±0,73
Контрольна група-3	25,3 ±1,20	24,50 ±1,11	23,75 ±0,49	22,00 ±0,78*	23,38 ±0,56	21,50 ±0,87	24,00 ±0,63	24,88 ±0,44*	28,38 ±0,63
Основна група	25,50 ±1,14	23,75 ±2,14	24,38 ±0,60	25,00 ±0,46	26,88 ±0,67	20,25 ±0,86	26,00 ±0,53	29,0 ±0,54	31,38 ±0,65

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Рівень НСТ спонтанного системного кровообігу у всіх групах тварин характеризувався поступовим зниженням протягом усього терміну спостереження та незначним підвищенням на 10 добу. «Локальний» НСТ спонтанний характеризувався зниженням свого рівня у всіх групах на 1 добу з подальшим поступовим збільшенням на 3 та 7 доби і повторним зниженням на 10 добу. Слід відмітити значне зростання цього показник на 3 та 7 доби в КГ-3 та ОГ, що можна пояснити впливом імуномодуючого препарату.

Для динаміки змін показників НСТ стимульованого в системному та локальному кровотоці у всіх досліджуваних групах була притаманна наступна загальна тенденція: зниження по відношенню до показників інтактних тварин на 3 та 7 доби та поступовим підвищенням на 10 добу. При цьому значно вищий рівень НСТ стимульованого, особливо його локальний рівень, на 10 добу у КГ-3 та ОГ також підтверджує вплив імуномодуючого препарату на активність фагоцитуючих клітин.

5.2.6 Результати дослідження показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів крові та ранового вмісту у досліджуваних тварин

Динаміка змін показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів в рановому вмісті та в крові, взятої з краєвої вушної вени і ранового дефекту, представлені в таблиці 5.12.

У інтактних тварин показники ФФНГ крові, взятої із краєвої вушної вени, становив в середньому $0,9549 \pm 0,0018$. На 1 добу спостереження показники ФФНГ, визначені в системній та локальній крові, рановому вмісту були знижені і достовірно не відрізнялись між собою у досліджуваних групах.

Таблиця 5.12

Показники Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів крові та ранового
вмісту у досліджуваних тварин

Група спостереж	Досліджува-ний матеріал	Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів, од										
		Норма	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба	8 доба	9 доба	10 доба
Контрольна група-1	Кров із периферичної вени	0,9546 ± 0,0010	0,8975 ± 0,0003	0,9045 ± 0,0010*	0,9198 ± 0,0009*	0,9069 ± 0,0008*	0,8927 ± 0,0004*	0,8871 ± 0,0006*	0,8834 ± 0,0003*	0,8924 ± 0,0003*	0,8914 ± 0,0005*	0,9069 ± 0,0008*
	Кров із ранового дефекту	-	0,8825 ± 0,0003	-	0,8742 ± 0,0011	-	0,8852 ± 0,0007*	-	0,8784 ± 0,0003*	-	-	0,8952 ± 0,0003*
	Рановий вміст	-	0,8595 ± 0,0007	0,8516 ± 0,0005*	0,8628 ± 0,0013*	0,8647 ± 0,0007*	0,8702 ± 0,0005*	0,8654 ± 0,0007*	0,8561 ± 0,0010*	0,8675 ± 0,0007*	0,8744 ± 0,0008*	0,8805 ± 0,0006*
Контрольна група-2	Кров із периферичної вени	0,9552 ± 0,0014	0,9056 ± 0,0008	0,9205 ± 0,0005*	0,9401 ± 0,0008*	0,9294 ± 0,0007*	0,9261 ± 0,0005*	0,9128 ± 0,0003*	0,9131 ± 0,0005*	0,9141 ± 0,0006*	0,9254 ± 0,0009*	0,9363 ± 0,0005
	Кров із ранового дефекту	-	0,8912 ± 0,0004	-	0,9014 ± 0,0008*	-	0,8758 ± 0,0007*	-	0,8740 ± 0,0004*	-	-	0,9106 ± 0,0009
	Рановий вміст	-	0,8647 ± 0,0006	0,8621 ± 0,0008*	0,8661 ± 0,0008*	0,8535 ± 0,0004	0,8568 ± 0,0004*	0,8613 ± 0,0005*	0,8644 ± 0,0006*	0,8765 ± 0,0011*	0,8824 ± 0,0007*	0,8939 ± 0,0008*
Контрольна група-3	Кров із периферичної вени	0,9558 ± 0,0009	0,8996 ± 0,0014	0,9227 ± 0,0010*	0,9399 ± 0,0004*	0,9244 ± 0,0003*	0,9148 ± 0,0007*	0,8808 ± 0,0030*	0,8764 ± 0,0006*	0,8769 ± 0,0006*	0,8858 ± 0,0005*	0,8952 ± 0,0004*
	Кров із ранового дефекту	-	0,8856 ± 0,0007	-	0,8829 ± 0,0003	-	0,8693 ± 0,0006	-	0,8663 ± 0,0009*	-	-	0,8865 ± 0,0003*
	Рановий вміст	-	0,8677 ± 0,0007	0,8624 ± 0,0003*	0,8559 ± 0,0007	0,8503 ± 0,0007	0,8450 ± 0,0004*	0,8517 ± 0,0005*	0,8505 ± 0,0007*	0,8595 ± 0,0007	0,8699 ± 0,0005*	0,8817 ± 0,0015*
Основна група	Кров із периферичної вени	0,9543 ± 0,0021	0,9038 ± 0,0008	0,9159 ± 0,0007	0,9344 ± 0,0011	0,9409 ± 0,0007	0,9407 ± 0,0007	0,9458 ± 0,0005	0,9341 ± 0,0009	0,9514 ± 0,0007	0,9441 ± 0,0004	0,9363 ± 0,0010
	Кров із ранового дефекту	-	0,8893 ± 0,0010	-	0,8725 ± 0,0003	-	0,8704 ± 0,0006	-	0,8616 ± 0,0002	-	-	0,9255 ± 0,0011
	Рановий вміст	-	0,8667 ± 0,0013	0,8583 ± 0,0008	0,8548 ± 0,0007	0,8491 ± 0,0018	0,8346 ± 0,0007	0,8359 ± 0,0009	0,8446 ± 0,0010	0,8609 ± 0,0005	0,8859 ± 0,0010	0,8985 ± 0,0011

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Показник ФФНГ, визначені у досліджуваних рідинах тварин ОГ відрізнявся значною позитивною динамікою з наближенням його до вихідного рівня. Так, у периферичній крові показник ФФНГ уже на 4 добу був на рівні $0,9409$, в подальшому зберігаючи таку ж позитивну динаміку. В крові з ділянки ранового дефекту та в рановому вмісті визначалось зростання показника з $0,8893 \pm 0,0010$ та $0,8667 \pm 0,0013$ на 1 добу до $0,9255 \pm 0,0011$ та $0,8985 \pm 0,0011$ на 10 добу відповідно. Окрім цього, провівши статистичне порівняння з аналогічними результатами в інших досліджуваних групах, встановлена їх достовірна різниця ($p \leq 0,05$). Подібні закономірності підтверджують здатність запропонованої фармацевтичної композиції позитивно впливати на перебіг ранового процесу шляхом локальної активації нейтрофільних гранулоцитів.

Показники ФФНГ, визначені в крові тварин КГ-1, залишалися низькими і значно не змінювались протягом усього періоду спостереження. Виняток становив лише рівень показника ФФНГ, визначений у рановому вмісті цих тварин, який з рівня $0,8595 \pm 0,0007$ на 1 добу зростав до $0,8939 \pm 0,0008$ на 10 добу.

У КГ-2 помірна позитивна динаміка спостерігалась з всіма показниками ФФНГ. Так, на 10 добу показник ФФНГ (С) становив $0,9363 \pm 0,0005$, ФФНГ (Л) – $0,9106 \pm 0,0009$, ФФНГ ранового вмісту – $0,8939 \pm 0,0008$. Проте рівень цих показників залишався достовірно нижчим, ніж у тварин ОГ ($p \leq 0,05$).

В КГ-3 показник ФФНГ, визначений у крові із краєвої вушної вени, характеризувався позитивною динамікою лише до 4 доби, досягаючи рівня $0,9244 \pm 0,0003$, з подальшим стрімким падінням цього показника на 6 добу до $0,8808 \pm 0,0030$. Низький рівень цього показника у крові із ранового дефекту та рановому вмісті вказують на прогресування процесу на низьку ефективність використання лише імуномодулятора для корекції ранового дефекту, навіть незважаючи на ознаки позитивного його впливу протягом перших 5 діб.

5.2.7 Результати гістологічного дослідження тканин експериментальної інфікованої рани

На 1 добу спостереження морфологічна картина експериментальної рани в досліджуваних групах не відрізнялася і характеризувалась наступними змінами: краї рани лежать вище ранового дефекту, вони утворені зрізаним епідермісом, стінки рани утворені зрізаною дермою, жировою клітковиною гіподерми, дно рани утворене м'язовою тканиною. Біля краю рани епідерміс круто обірваний, по самому краю клітини його з некробіотичними змінами. Крайові ділянки епітелію дещо потовщені, з більш густим розташуванням ядер. Під епітелієм розташована дерма, яка складається з різноспрямованих більш грубих пучків колагенових та більш тонких еластичних волокон, в ній розташовані додатки шкіри – волосяні фолікули та сальні залози. Судини дерми повнокровні, з набряклим ендотелієм, в них визначається крайове стояння лейкоцитів, навколо судин визначаються невеликі скупчення дрібних одноядерних клітин – лімфоцитів та клітин типу моноцитів крові, лейкоцитів. Окремі судини тромбовані, стінки їх некротизовані. В дермі, особливо біля краю рани, визначається набряк із розволокненням пучків колагенових та еластичних волокон. Також спостерігається набряк жирової клітковини гіподерми, м'язової тканини дна рани.

Рана була виповнена тканинним детритом внаслідок некробіотичних змін пошкоджених тканин, домішками серозно-фібринозного ексудату, серед якого визначались сегментоядерні лейкоцити, в тому числі у вигляді стрічки на межі між некротизованими та «живими» тканинами (утворення демаркаційної лінії) і в набряковій рідині оточуючих тканин (дермі та гіподермі) (рис. 5.21).

На 3 добу з початку експерименту у кроликів основної групи визначалась рана з дефектом тканин шкіри на всю товщу дерми. Краї рани були не рівні із-за поширених зон некрозу та навислих кінців пласта епідермісу, що був потовщений за рахунок проліферації клітин базальних його відділів по краях рани. Про це свідчить досить висока мітотична активність клітин базальних шарів епітелію в ділянках, що прилягають до країв рани. Стінки рани нечіткі,

практично не визначаються, краї безпосередньо переходять у дно. Цьому сприяє набряк дерми, розширення прилеглої гіподерми. Дно рани нерівне із-за наявності некротизованих тканин; додатки шкіри в області дна і країв рани не визначаються.

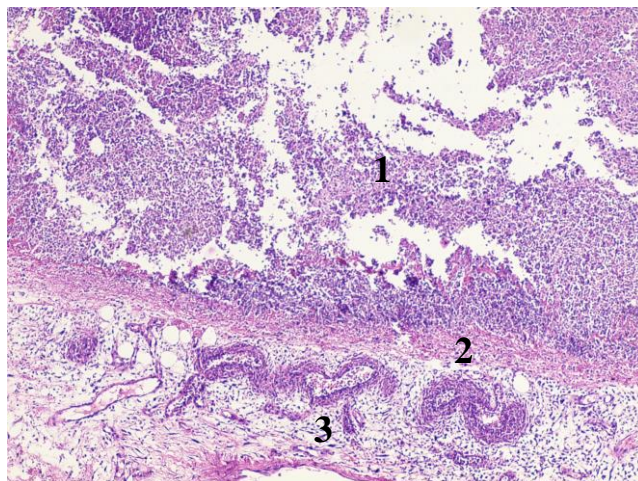


Рис. 5.21 Гістоструктура експериментальної інфікованої рани на 1 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – некротична зона;

2 – демаркаційна зона;

3 – ділянка дерми та гіподерми з вираженою інфільтрацією сегментоядерними лейкоцитами.

На дні рани на межі дерми та гіподерми визначається значна інфільтрація сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами з домішкою лімфоцитів і клітин по типу моноцитів крові — так звана зона реакції. Серед клітин моноцитарного ряду переважають гістіоцити, макрофаги з утворенням значної кількості гігантських багатоядерних клітин по типу клітин «сторонніх тіл». Макрофаги неправильної округлої форми, різні за розмірами, з ексцентрично розташованими базофільними ядрами та вакуолізованою цитоплазмою з наявністю частинок загиблих лейкоцитів, некротизованих тканин. Гістіоцити круглої або дещо витягнутої форми, цитоплазма дещо зерниста, базофільна,

ядро невелике, темне, різної форми (круглої, овальної чи бобоподібної). Судини повнокровні, відмічаються еритростази. Визначається незначний набряк тканин сітчастого шару в краях рани та гіподермі. Ендотелій дрібних судин набряклий, ядра великі, блідо-базофільні. В краях рани та дні визначаються пучки колагенових волокон щільної волокнистої сполучної тканини дерми (рис. 5.22).

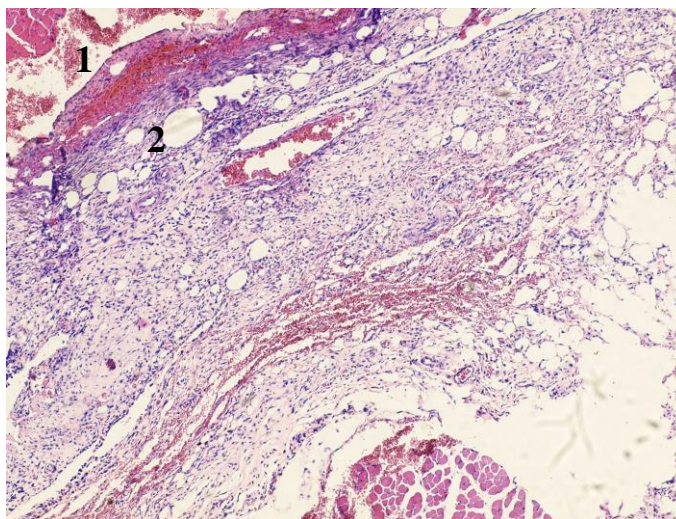


Рис. 5.22 Гістоструктура інфікованої рани у тварини основної групи на 3 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – некротична зона;

2 – ділянка гіподерми з вогнищевими крововиливами, повнокрів'ям судин, дифузною інфільтрацією сегментоядерними лейкоцитами та лімфогістіоцитарними елементами.

На 3 добу з початку лікування у тварин першої контрольної групи відмічався дефект тканин шкіри на всю товщу дерми аж до гіподерми. Краї рани рвані, утворені потовщеним пластом епідермісу з проліферуючими клітинами базальних його відділів. Дно рани не рівне, при підняте за рахунок дерми, рана виповнена широким прошарком тканинного детриту, за рахунок чого дно рани знаходиться безпосередньо на рівні країв. Структура підлеглої жирової клітковини гіподерми порушена за рахунок вогнищ некрозу та вираженої інфільтрації сегментоядерними лейкоцитами, велика кількість їх з

ознаками лейкоплазії. Однак кількість лімфо-гістіоцитарних елементів незначна. Виражені ознаки порушення мікрогемоциркуляції у вигляді поширених крововиливів дилатації судин з повнокров'ям, еритростазами в них, утворенням червоних тромбів. Визначається виражений набряк дерми в краях рани та в жировій клітковині гіподерми. Запально клітинний інфільтрат у вигляді скупчень сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів визначається нижче рівня гіподерми — в поперечно-посмугованих м'язах та в пухкій сполучній тканині між м'язовими волокнами (перимізії). В краях і на дні рани також визначаються в незначній кількості фрагментовані пучки колагенових волокон (рис. 5.23).

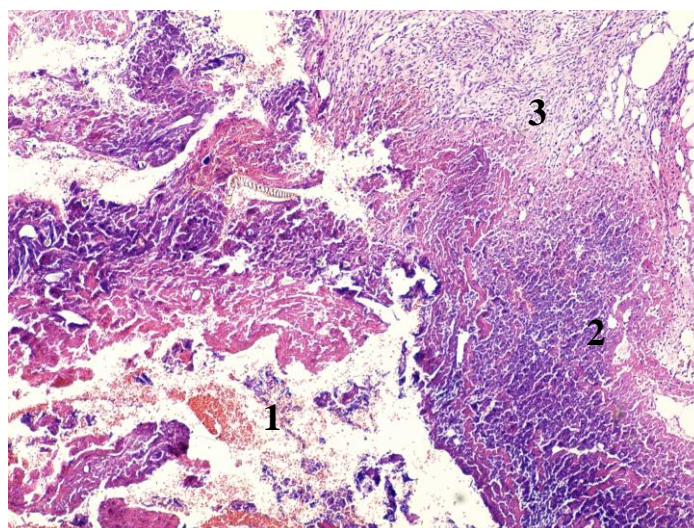


Рис. 5.23 Гістоструктура інфікованої рани у тварини першої контрольної групи на 3 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – зона некрозів;

2 – поширена зона некрозів майже до гіподерми з рясною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією;

3 – гіподерма з запально клітинною інфільтрацією.

На 3-тю добу з початку лікування в гістологічних препаратах кролів другої контрольної групи рановий дефект тканин шкіри визначався на $\frac{3}{4}$ об'єму дерми. Епідерміс в краях рани був потовщений за рахунок підвищеної проліферації клітин базальних шарів. Дно рани нерівне, припідняте, пошарово утворене прошарком тканинного детриту (некротизований шар дерми) та гіподермою. Запальноклітинний інфільтрат також представлений сегментоядерними лейкоцитами (окремі з них з ознаками лейкоклазії) з помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів. Судини мікроцитарного русла з ознаками нерівномірного повнокров'я, визначається набряк гіподерми. В краях рани та дні визначаються в невеликій кількості пучки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини (рис. 5.19).

На 3 добу з початку лікування у тварин третьої контрольної групи визначалась рана з дефектом тканин шкіри на глибину до підшкірної клітковини. Краї рани також були нерівні через нависання країв пласта епідермісу з їх потовщенням. Дно рани нерівне за рахунок зони безпосереднього пошкодження тканин у вигляді шару некротизованих тканин. На межі сітчастого шару та гіподерми, в гіподермі визначається реактивна запальна інфільтрація. Клітинний склад інфільтрата представлений сегментоядерними нейтрофілами, серед яких визначається невелика кількість лімфоцитів та клітини моноцитарного ряду (макрофаги, гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл). Судинна реакція у вигляді помірного повнокров'я, набряку гіподерми та сітчастого шару дерми в краях рани. На дні і краях рани визначаються поодинокі пучки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини дерми (рис. 5.25)

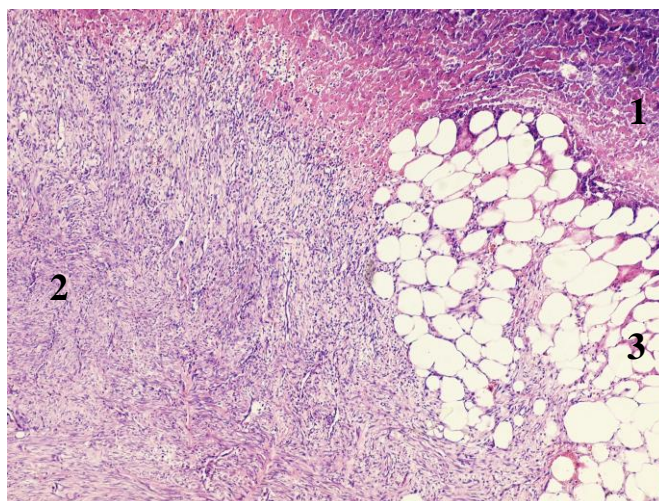


Рис. 5.24 Гістолоструктура інфікованої рани у тварини другої контрольної групи на 3 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – некротична зона;

2 – ділянка дерми з дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією;

3 – ділянка гіподерми.

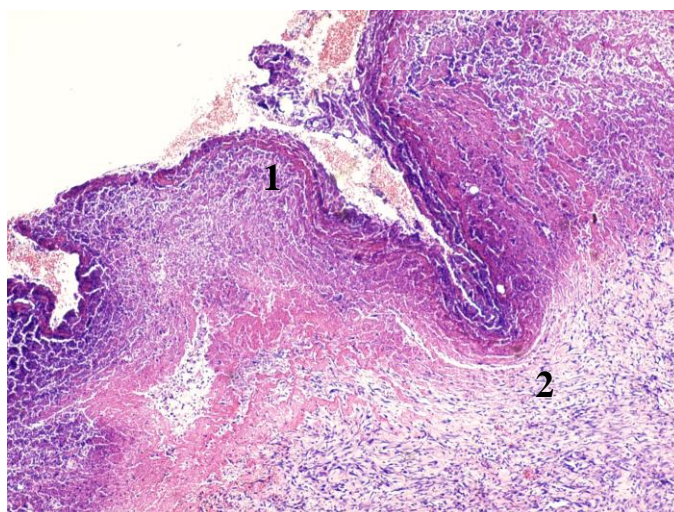


Рис. 5.25 Гістоструктура інфікованої рани у тварини третьої контрольної групи на 3 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – некротична зона;

2 – ділянка дерми з дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією.

На 7 добу спостереження у тварин основної групи визначається проліферація молодого епітелію, що наповзає на ранову поверхню від краю рани. Над ним визначається струп. Ріст епітелію відбувається пластом — ознака регенераційної проліферації. Клітини епітелію різної форми — овальні, круглі, сплющені. Епітелій наростає на молоду грануляційну тканину, яка практично не містить колагенових волокон, інфільтрована невеликою кількістю лімфо-гістіоцитарних елементів.

Поряд з цим відмічається ріст епітелія із додатків шкіри, а саме волосяних фолікулів. На більшому протязі під утвореним епітелієм грануляційна тканина заміщена рубцевою сполучною тканиною, в якій подекуди визначається незначна інфільтрація лімфо-гістіоцитарними елементами. Контракція рани значна, що забезпечується добре розвиненою грануляційною тканиною. Таким чином, незначна запальна реакція у тканинах тварин цієї групи, помірний кількість судин та достатню кількість лімфо-гістіоцитарних елементів у грануляційній тканині сприяють швидкому розвитку рубцевої тканини і загоєнню рани загалом (рис. 5.26).

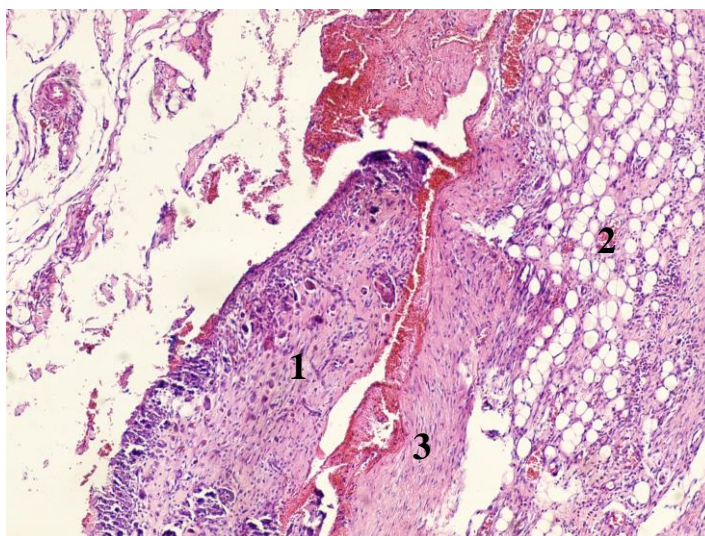


Рис. 5.26 Гістоструктура інфікованої рани у тварини основної групи на 7 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – велика кількість гігантських клітин у запально клітинному інфільтраті;
- 2 – ділянка гіподерми з помірною лімфогістіоцитарною інфільтрацією;
- 3 – ознаки утворення рубцевої тканини.

На 7 добу спостереження у кролів першої контрольної групи проліферація епітелію відбувається лише в краях рани. Весь рановий дефект виповнений грануляційною тканиною з великою кількістю повнокровних судин, вираженим лейкоцитарним валом і значною некротичною зоною. Кількість лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду відносно невелика, визначаються гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл. До вказаного терміну епітелій не закриває рановий дефект, в ньому відсутня чітка базальна мембрана. Контракція рани незначна (рис. 5.27).

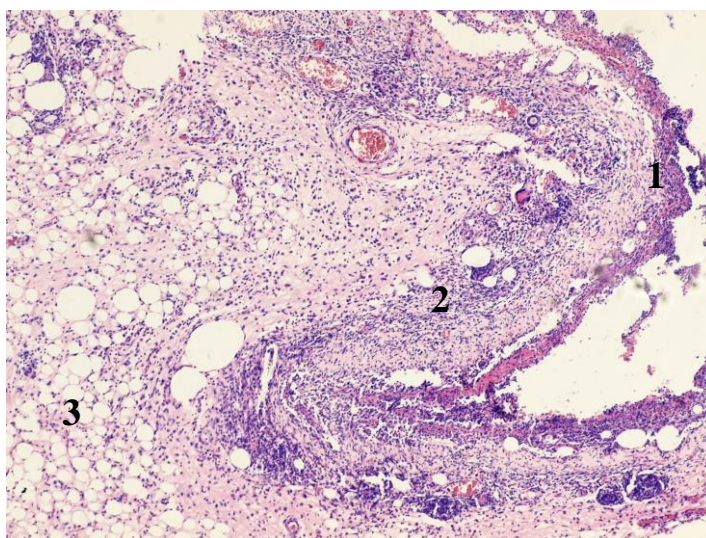


Рис. 5.27 Гістоструктура експериментальної інфікованої рани у тварини першої контрольної групи на 7 добу спостереження. Гематоксилін-еозин x100.

1 – некротична зона;

2 – виражена запальна інфільтрація з великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів, гістіоцитів, еритростази в судинах;

3 – ділянка гіподерми з ознаками запалення.

На 7 добу спостереження у кроликів другої контрольної групи визначається проліферація молодого епітелію та наповзання його на ранову поверхню від країв рани. Над епідермісом визначається кірочка (струп). Грануляційна тканина добре виражена, в її складі визначались вертикальні судинні петлі, незначно виражена лейкоцитарно-некротична зона. Кількість лімфо-гістіоцитарних елементів значна. Також визначалась гігантоклітинна реакція. В глибоких шарах рани та її краях грануляційна тканина заміщувалась рубцевою. Контракція рани помірна (рис. 5.28).

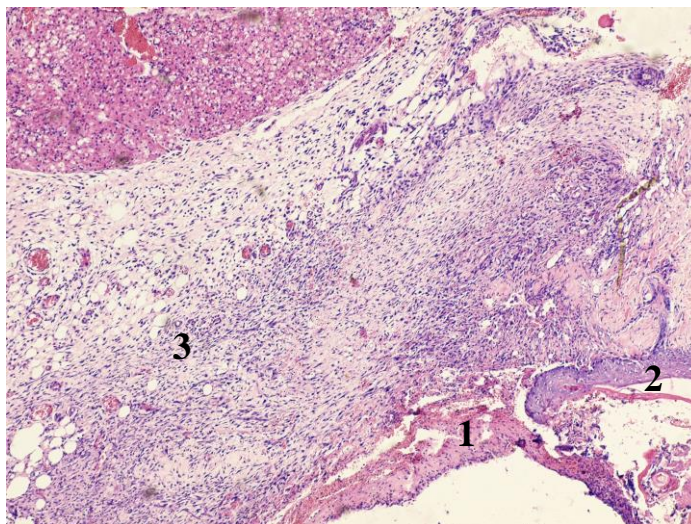


Рис. 5.28 Гістоструктура інфікованої рани у тварини другої контрольної групи на 7 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – рановий струп;

2 – ознаки «наповзання» епідермісу;

3 – формування рубця, наявність в ньому значної кількості лімфогістіоцитарних елементів, повнокровних судин.

На 7 добу спостереження у тварин третьої контрольної групи проліферація епітелію визначається лише в краях рани. Повільне наростання його пласту відбувається на грануляційну тканину гіподерми. подекуди зберігаються окремі ліпоцити. Грануляційна тканина багата на судини, в її складі визначається рясна інфільтрація сегментоядерними лейкоцитами, вогнища некрозів. Кількість лімфоцитів та гістіоцитів невелика. В глибоких шарах грануляційна тканина заміщується на рубцеву. Пласт епітелію, що наростає на грануляційну тканину, не має чіткої базальної мембрани. Контракція рани помірна (рис. 5.29).

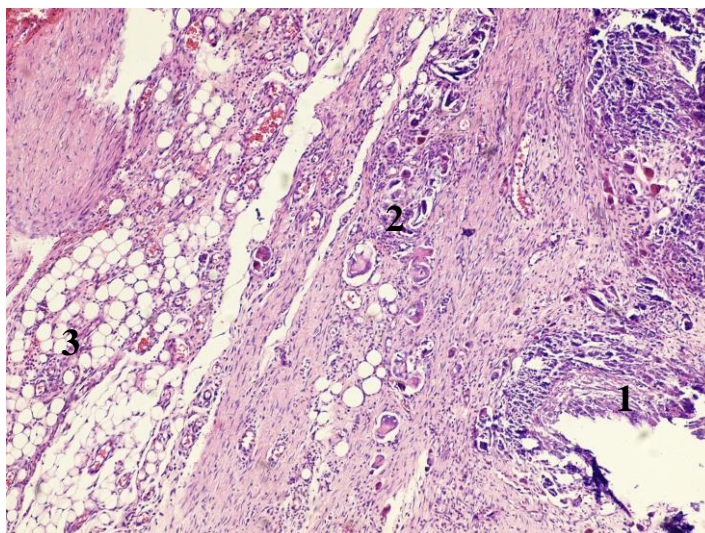


Рис. 5.29 Гістоструктура інфікованої рани у тварини третьої контрольної групи на 7 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – некротична зона;
- 2 – велика кількість гігантських клітин сторонніх тіл в запально клітинному інфільтраті, утворення рубцевої тканини;
- 3 – ділянка гіподерми з ознаками запалення.

На 10 добу спостереження у кролів основної групи мають місце ознаки майже повного загоєння ран у всіх тварин. Рановий дефект заповнений тонким «молодим» сполучнотканинним рубцем, епітелізований. Під «молодою» рубцевою тканиною розташована щільна волокниста сполучна тканина, яка за структурою не відрізнялась від сполучної волокнистої щільної тканини інтактних кролів. Під нею визначається прошарок жирової тканини гіподерми. У трьох тварин рубцева тканина частково заміщує додатки шкіри, у п'яти тварин додатки шкіри оточені рубцевою тканиною. Відсутні термальні сосочки. Рубцева тканина складається з тонких колагенових волокон і фіброцитів, що лежать паралельно поверхні рани. В зоні рубця й оточуючих тканинах відсутні ознаки запалення та розлади гемомікроциркуляції. В фіброзній тканині самого рубця кількість кровоносних судин дуже мала, серед них визначаються судини з непрохідним зарослим просвітом (так звана редукція судин), в судинах, що функціонують, стінки потовщені (рис. 5.30).

Таким чином, в основній групі кролів в результаті загоєння ран утворюється повноцінний регенерат шкіри.

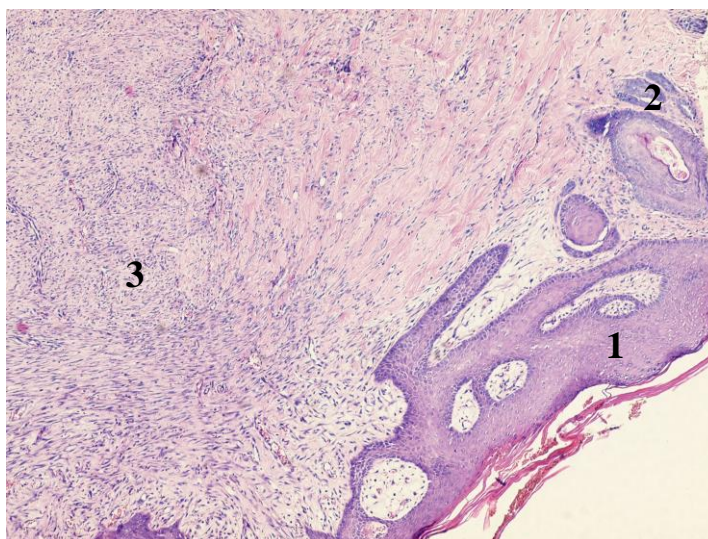


Рис. 5.30 Гістоструктура інфікованої рани у тварини основної групи на 10 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – епідерміс;
- 2 – додатки шкіри;
- 3 – сполучнотканинний рубець.

На 10-ту добу спостереження у тварин першої контрольної групи майже у всіх тварин відзначався рановий дефект тканин, дно якого було утворене грануляційною тканиною з достатньо вираженою некротично-лейкоцитарною зоною. Процес загоєння ускладнився нагноєнням рани, що сприяло збільшенню термінів утворення грануляційної тканини. Рановий дефект був частково затягнутий епідермісом. Жирова тканина гіподерми була інфільтрована лімфогістіоцитарними елементами з домішкою сегментоядерних лейкоцитів. Ознаки запалення та дисциркуляторні розлади відзначились і в периферійних ділянках. Рубцева тканина складалась із різноспрямованих різної товщини колагенових волокон і фіброцитів. Кількість судин, в тому числі з непрохідним просвітом і потовщеними стінками, була незначною. В рубцевій тканині визначалась незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація (рис. 5.31).

Таким чином, у цій групі тварин зберігалися ознаки запального процесу, а відновлюваний процес в завершувався початком формування епітелізованого рубця, однак без повного відновлення структури та функції шкіри.

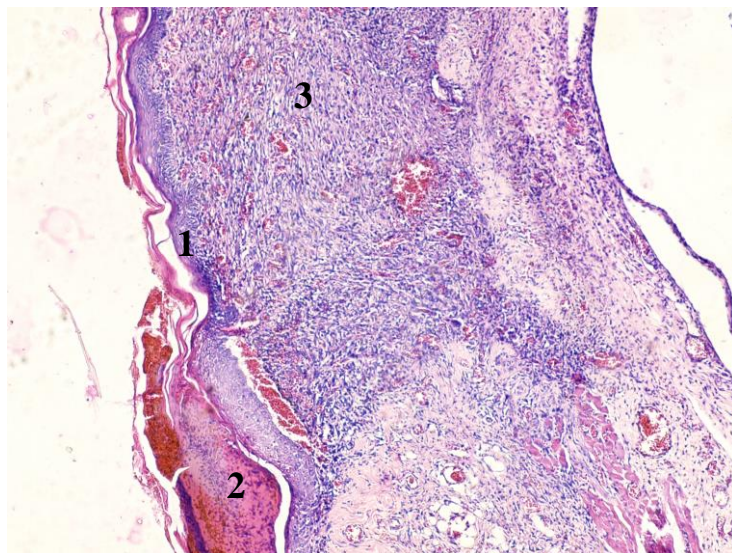


Рис. 5.31 Гістоструктура інфікованої рани у тварини першої контрольної групи на 10 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – епідерміс;

2 – струп;

3 – «молодий» сполучнотканинний рубець з значною інфільтрацією лімфогістіоцитарними елементами, сегментоядерними лейкоцитами, повнокрів'ям судин.

На 10-ту добу спостереження в другій контрольній групі тварин відмічене майже повне загоєння ран практично у всіх кролів. Раневий дефект був повністю закритий «молодим» тонким сполучнотканинним рубцем, який був повністю епітелізований. У частини кролів рубцева тканина вогнищево заміщує елементи шкіри, які притаманні їй у нормі. Відсутні дермальні сосочки, фолікули волосся та сальні залози, однак у багатьох тварин, як і в інтактних, розрізнялись сосочки з відповідним рельєфом епідермісу, з наявністю волосся та сальних залоз у зоні рубця. Рубцева тканина складалась з колагенових волокон і фібробластів, кількість фібробластів зменшена по відношенню до колагенового матриксу. У фіброзній тканині рубця відмічалась невелика кількість судин та незначна розсіяна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Такі зміни свідчать про позитивну динаміку у процесах загоєння та відновленні нормальної структури тканин (рис. 5.32).

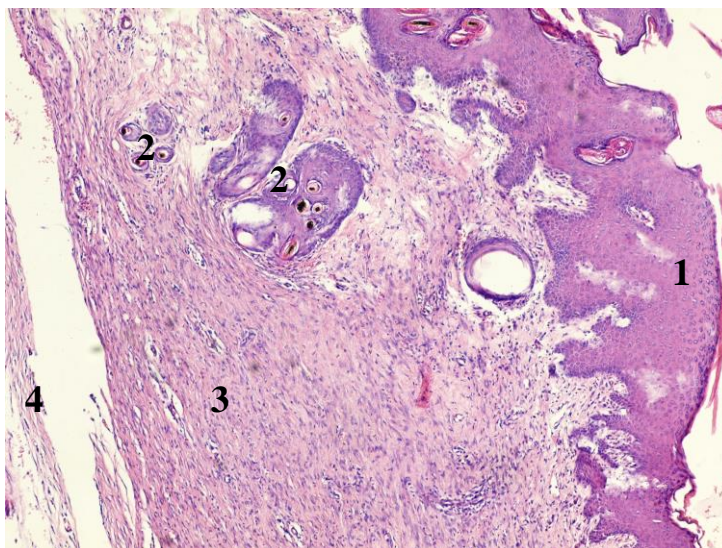


Рис. 5.32 Гістоструктура інфікованої рани у тварини другої контрольної групи на 10 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – епідерміс;

2 – додатки шкіри (волосяні фолікули);

3 – сполучнотканинний рубець з незначною лімфоцитарною інфільтрацією;

4 – ділянка гіподерми.

На 10-ту добу спостереження в третій контрольній групі тварин відмічене не повне загоєння ран. У всіх тварин мав місце дефект тканин, дно якого було утворене грануляційною тканиною, яка ще мала лейкоцитарно-некротичну зону різного ступеня вираження, шар дозріваючої грануляційної тканини з великою кількістю повнокровних з еритростазами судин і фіброзний шар, тобто прогрес загоєння ускладнився нагноєнням рани і збільшенням термінів дозрівання грануляційної тканини з утворенням сполучнотканинного рубця. Зона рубця з наявністю сегментоядерних лейкоцитів і лімфогістіоцитарних елементів, в ній не визначається структура нормальної дерми, відсутні додатки шкіри. Жирова тканина гіподерми представлена дисоційованими дрібними групами адипоцитів різної величини. По краях рубця його межа з прилеглими ділянками дерми досить чітка. В оточуючих тканинах незначні або відсутні ознаки запалення та дисциркуляторних розладів. Визначається незначна кількість лімфогістіоцитарних елементів в гіподермі.

Рубцева тканина складається із різноспрямованих колагенових волокон і невеликої кількості фібробластів. Кількість прохідних кровоносних судин з потовщеними стінками дуже мала, відбувається перебудова рубця (рис. 5.31).

Таким чином, відновні процеси у цій групі тварин були остаточно незавершеними, без повного відновлення структури та функцій шкіри, із ознаками запалення.

За результатами проведеного морфологічного дослідження, найбільш активно репаративні процеси мали місце в основній та другій контрольній групах з об'єктивними ознаками домінування в першій, що проявлялось швидшим згасанням запального процесу, очищенням рани та відновленням нормальної структури та функції тканин, яка у більшості тварин цієї групи супроводжувалась утворенням повного регенерату шкіри.

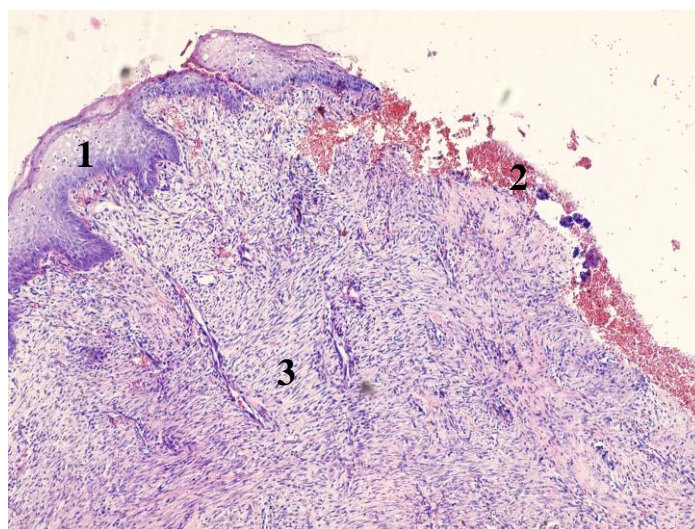


Рис. 5.31 Гістоструктура інфікованої рани у тварини третьої контрольної групи на 10 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – епідерміс;

2 – дефект тканин, непокритий епідермісом;

3 – «молодий» сполучнотканинний рубець з вираженою поліморфноклітинною запальною інфільтрацією.

Найменш сприятливим перебігом загоєння характеризувались експериментальні рани у тварин першої та третьої контрольних груп. У цих тварин процес загоєння ускладнювався значним нагноєнням ран, що збільшувало терміни

утворення грануляційної тканини та подальшого утворення сполучнотканинного рубця без повного відновлення структури та функцій шкіри.

Таким чином загоєння ран у експериментальних тварин з використанням різних способів лікування та без лікування, відбувається шляхом закономірного перебігу ранового процесу з наявністю обов'язкових етапів: пошкодження, запалення та регенерації. Можливість фармакологічної корекції цих ланок патогенезу дозволила вплинути на характер та тривалість його перебігу.

Основні наукові результати розділу, опубліковані в працях:

1. Желіба М. Д. Клініко-імунологічні критерії ефективності місцевого застосування комбінації препаратів ліастен та левомеколь при експериментальній гнійній рані / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014.– Т. 18, № 1, Ч. 1. – С. 168–172.

2. Антимікробна активність ліастену в комбінації з мазями на гідрофільній основі / М. Д. Желіба, Р. М. Чернопищук, М. І. Бурковський, Т. П. Осолодченко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2015. – № 24. – С. 58 – 60.

3. Чернопищук Р. М. Дослідження антимікробної активності композиції препаратів левомеколь та ліастен в дослідах «in vitro» / Р. М. Чернопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015.– Т. 19, № 1. – С. 11–14.

4. Экспериментальное обоснование местного применения комбинации иммуномодулятора и антимикробной мази при лечении гнойных ран в опытах «in vivo» / Чернопищук Р. Н., Бурковский Н. И., Думанецкий В. А., Горобец В. С. // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Гомель, 2015. – С. 1047-1050.

5. Chornopyshchuk R. Antimicrobial activity of the combination of the bacterial immunomodulator and hydrophilic ointment / R. Chornopyshchuk, S. Sidorenko, L. Sidorenko // International Congress of Medical Sciences for students and young doctors: conference proceedings. – Sofia, Bulgaria, 2015. – P. 163.

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ІНФІКОВАНИМИ РАНАМИ

6.1 Результати клінічного обстеження хворих

Клінічне обстеження ділянки рани у хворих, комплексна програма лікування інфікованих ран яких включала місцеве використання запропонованої композиції з імуномодулюючими властивостями, дозволило встановити статистично-достовірно швидше зникненням гіперемії ($5,26 \pm 0,18$ доба на противагу $6,82 \pm 0,24$ доби у групі порівняння ($p \leq 0,05$)), прискорення процесів появи грануляційної тканини ($5,10 \pm 0,18$ доба проти $7,66 \pm 0,20$ доби ($p \leq 0,05$)) та епітелізації ($6,98 \pm 0,17$ доба і $8,85 \pm 0,20$ доби відповідно ($p \leq 0,05$)). Інші відповідні критерії клінічного аналізу загоєння ран хоча й статистично не відрізнялися, однак в основній групі носили більш позитивний характер у порівнянні з групою порівняння: в основній групі зникнення болю наступало на $5,42 \pm 0,19$ добу, нормалізація температури – на $4,81 \pm 0,21$ добу, зникнення інфільтрації та набряку – на $6,82 \pm 0,19$ добу, тоді як в групі порівняння подібні зміни відбувались на $6,29 \pm 0,18$ добу, $5,40 \pm 0,26$ добу та $7,56 \pm 0,24$ добу відповідно (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика змін клінічних показників перебігу ранового процесу у хворих з інфікованими ранами

Група спостереж	Показники (доба)					
	Зникнення болю	Нормалізація температури	Зникнення гіперемії	Зникнення інфільтрації та набряку	Поява грануляційної тканин	Епітелізація
Основна група	$5,42 \pm 0,19^*$	$4,81 \pm 0,21$	$5,26 \pm 0,18^*$	$6,82 \pm 0,19$	$5,10 \pm 0,18^*$	$6,98 \pm 0,17^*$
Група порівняння	$6,29 \pm 0,18$	$5,40 \pm 0,26$	$6,82 \pm 0,24^*$	$7,56 \pm 0,24$	$7,66 \pm 0,20$	$8,85 \pm 0,20$

* - достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольної груп ($p \leq 0,05$)

6.2 Результати загальнолабораторних досліджень крові у хворих з інфікованими ранами

Результати визначення кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та ЛШ наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка змін кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та ЛШ крові у хворих з інфікованими ранами

Показники	Група спостереж.	Терміни спостереження					
		До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Гемоглобін, г/л	Основна група	133,21 ±1,91	133,09±2,15	132,46 ±2,17	131,98±2,14	131,48±2,22	126,94±2,75
	Група порівняння	134,37±1,94	132,89±1,54	133,34±1,94	133,61±1,89	132,13±1,95	129,88±2,33
Лейкоцити, Г/л	Основна група	10,56±0,32	8,63±0,25	7,58±0,18	7,42±0,16	6,94±0,14	6,64±0,26
	Група порівняння	9,93±0,32	8,71±0,24	7,58±0,23	7,45±0,15	7,05±0,17	6,62±0,19
Базофіли, %	Основна група	0	0,02±0,02	0,07±0,04	0,02±0,05	0,04±0,02	0
	Група порівняння	0	0,11±0,05	0,06±0,03	0,05±0,03	0,06±0,03	0,05±0,03
Еозинофіли, %	Основна група	0,67±0,10	1,28±0,10	1,40±0,12	1,65±0,15	1,43±0,15	1,33±0,18
	Група порівняння	0,90±0,16	1,37±0,18	1,55±0,18	1,61±0,19	1,38±0,18	1,56±0,22
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Основна група	8,61±0,29	6,37±0,22	5,16±0,23*	4,95±0,21*	4,86±0,19	4,18±0,27
	Група порівняння	8,45±0,51	6,44±0,36	6,08±0,34	5,74±0,27	5,48±0,23	4,63±0,23
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Основна група	66,89±0,67	65,65±0,54	63,81±0,76	63,24±0,57	64,27±0,53	64,48±0,68
	Група порівняння	65,79±0,69	65,02±0,77	61,94±0,93	62,95±0,79	63,05±0,82	64,28±1,02
Лімфоцити, %	Основна група	19,98±0,56	20,68±0,39	22,75±0,54	23,54±0,48	23,14±0,46	23,64±0,62
	Група порівняння	20,40±0,76	20,95±0,70	23,90±0,86	23,00±0,79	23,47±0,75	23,57±0,67
Моноцити, %	Основна група	4,70±0,26	6,65±0,27	6,50±0,32	6,63±0,26	6,29±0,24	6,67±0,38
	Група порівняння	4,39±0,33	6,61±0,34	6,77±0,29	7,00±0,39	6,39±0,32	5,91±0,36
ШОЕ, мм/год	Основна група	34,87±1,46	29,72±1,84	28,39±1,79	26,23±2,16	23,90±1,56	23,78±2,03
	Група порівняння	34,80±1,72	30,27±2,53	30,80±1,97	27,75±2,94	25,28±2,25	22,31±2,71
ЛШ	Основна група	2,84±0,12	1,54±0,07*	1,41±0,06	1,35±0,07*	1,36±0,06	1,28±0,09
	Група порівняння	2,53±0,16	1,66±0,13	1,44±0,11	1,57±0,15*	1,47±0,12	1,33±0,11

* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Як видно з таблиці, загальна тенденція динаміки змін гематологічних показників подібна до такої у експериментальних тварин. Так, при поступленні у хворих основної групи та групи порівняння визначались: підвищення кількості лейкоцитів ($10,56 \pm 0,32$ Г/л та $9,93 \pm 0,32$ Г/л відповідно) і рівня відсоткового співвідношення паличкоядерних нейтрофілів ($8,61 \pm 0,29$ % та $8,45 \pm 0,51$ % відповідно) з подальшою тенденцією до нормалізації у більш пізні терміни. Патологічних змін з боку інших формених елементів крові виявлено не було (еозинофіли – $0,67 \pm 0,10$ % в основній та $0,90 \pm 0,16$ % в контрольній групах відповідно, сегментоядерні нейтрофіли – $66,89 \pm 0,67$ та $65,79 \pm 0,69$ відповідно, моноцити – $4,70 \pm 0,26$ % та $4,39 \pm 0,33$ % відповідно), проте у порівнянні з результатами, отриманими у більш пізні терміни, встановлено зменшення кількості лімфоцитів ($19,98 \pm 0,56$ % та $20,40 \pm 0,76$ % відповідно), рівень яких відновлюється лише на 3 добу, досягаючи показників $22,75 \pm 0,54$ % та $23,90 \pm 0,86$ % і зберігаючи подібний межі протягом усього наступного періоду спостереження.

Показник ШОЕ при поступленні був підвищеним і в основній групі складав $34,87 \pm 1,46$ мм/год, в групі порівняння – $34,80 \pm 1,72$ мм/год. В подальшому визначалась тенденція до зниження рівня цих показників, які, однак, навіть на 10 добу спостереження залишались вищими від норми і становили $23,78 \pm 2,03$ % і $22,31 \pm 2,71$ % відповідно.

ЛШ при поступленні був підвищеним і в основній групі становив $2,84 \pm 0,12$, а в групі порівняння – $2,53 \pm 0,16$. В подальшому визначалася тенденція до зниження цього показника, рівень якого наближався до норми на 3 добу: $1,41 \pm 0,06$ та $1,44 \pm 0,11$ відповідно із зменшенням у більш пізні терміни.

Статистичне порівняння результатів, отриманих в групі порівняння та основній групах дозволило встановити достовірну різницю у кількості паличкоядерних нейтрофілів на 3 та 5 доби, рівень яких в останній був нижчим і становив $5,16 \pm 0,23$ % та $4,95 \pm 0,21$ % на противагу $6,08 \pm 0,34$ % та $5,74 \pm 0,27$ % у контрольній групі, а також рівні ЛШ на 2 та 5 доби, які також були нижчими і становили $1,54 \pm 0,07$ та $1,35 \pm 0,07$ проти $1,66 \pm 0,13$ та $1,57 \pm 0,15$, що були визначені у пацієнтів, комплексне лікування яких передбачало використання традиційних лікувальних засобів.

6.3 Результати бактеріологічного дослідження ранового вмісту у хворих з інфікованими ранами

У рановому вмісті досліджуваних хворих обох груп визначалися грам-позитивні мікроорганізми роду *Staphylococcus*, які в переважній більшості виявлялись в якості монокультури. Результати кількісного дослідження мікроорганізмів в рані зображені на рисунку 6.2.

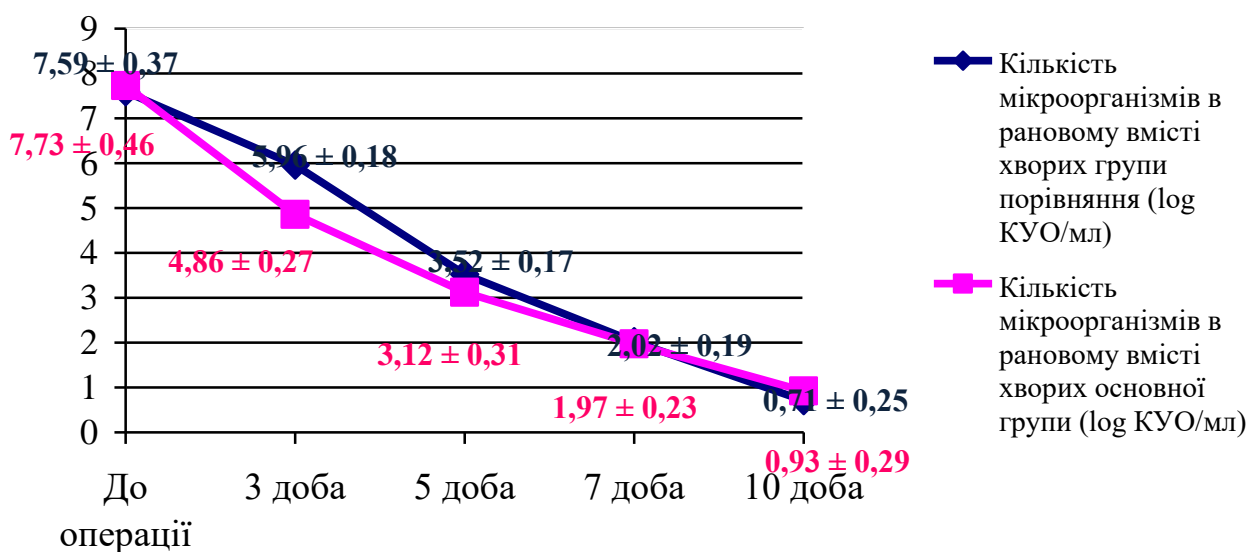


Рис. 6.1 Результати кількісного визначення мікроорганізмів в рановому вмісті хворих з інфікованими ранами.

Протягом усього періоду спостереження достовірної різниці між відповідними показниками основної групи та групи порівняння не виявлено. Так, при поступленні в рановому ексудаті було виявлено $\log 7,73 \pm 0,46$ КУО/мл у хворих основної групи та $\log 7,59 \pm 0,37$ КУО/мл у хворих групи порівняння. В подальшому визначалась тенденція до зменшення цього показника, який на 10 добу становив $\log 0,93 \pm 0,29$ КУО/мл та $\log 0,71 \pm 0,25$ КУО/мл у відповідних групах. Виняток становили лише результати, отримані на 3 та 5 доби, відповідно яким рівень мікробної контамінації рани хворих основної групи ($\log 4,86 \pm 0,27$ КУО/мл і $\log 3,12 \pm 0,31$ КУО/мл відповідно) був нижчим у порівнянні з результатами, отриманими у хворих групи порівняння ($\log 5,96 \pm 0,18$ КУО/мл і $\log 3,52 \pm 0,17$ відповідно).

6.4 Результати цитологічного дослідження ранового вмісту у хворих з інфікованими ранами

При аналізі результатів цитологічного дослідження ранового вмісту хворих з інфікованими ранами були отримані показники, представлені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Результати цитологічного дослідження ранового вмісту пацієнтів з інфікованою раною

Показники	Група спостереж	Терміни спостереження			
		1 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити, %	Основна група	94,25±0,30	78,61±0,37*	70,78±0,59*	54,38±0,51*
	Група порівняння	94,25±0,25	86,27±0,45	78,98±0,51	61,50±0,88
З низ дегенеруючі форми, %	Основна група	75,29±0,49	46,37±0,59*	25,88±0,46*	8,59±0,45*
	Група порівняння	74,48±0,47	54,91±0,69	34,07±0,37	13,45±0,39
Лімфоцити, %	Основна група	1,74±0,07	6,75±0,18	7,24±0,20*	8,85±0,24
	Група порівняння	1,99±0,12	4,69±0,24	7,27±0,19	9,40±0,20
Моноцити, %	Основна група	1,98±0,19	2,39±0,19	1,78±0,17	1,92±0,16
	Група порівняння	1,74±0,08	1,91±0,08*	1,99±0,09	1,88±0,09
Макрофаги, %	Основна група	2,03±0,08	6,99±0,10*	9,51±0,26*	12,28±0,33*
	Група порівняння	2,21±0,06	5,22±0,15	6,64±0,09	10,19±0,19
Фібробласти, %	Основна група	0	5,30±0,19*	10,69±0,39*	22,71±0,43*
	Група порівняння	0	2,48±0,14	6,53±0,32	16,48±0,53
Активність фагоцитозу, %	Основна група	20,18±0,58	31,98±0,68	52,01±0,77*	35,56±0,70*
	Група порівняння	20,70±0,41	30,53±0,30	46,57±0,32	39,91±0,74

* - достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Як видно з таблиці, загальна тенденція змін досліджуваних показників була подібної до результатів, отриманих при цитологічному дослідженні ранового вмісту тварин з експериментальними інфікованими ранами з різницею лише у часових характеристиках.

Статистичне порівняння результатів, отриманих при мікроскопічному дослідженні ранового ексудату, дозволило встановити наступні закономірності: на першу добу після розкриття гнійного вогнища у цитограмах хворих обох

груп достовірної різниці між показниками визначено не було: у хворих основної групи кількість НГ становила $93,25 \pm 0,30$ %, у групі порівняння – $94,75 \pm 0,30$ %, з ознаками дегенеративних змін відповідно $75,29 \pm 0,49$ % та $74,48 \pm 0,47$ %, подекуди з утворенням детриту, лімфоцитів – $1,74 \pm 0,07$ % та $1,99 \pm 0,12$ %, моноцитів – $1,98 \pm 0,19$ % та $1,74 \pm 0,08$ %, макрофагів – $2,03 \pm 0,08$ та $2,21 \pm 0,06$ %.

Фібробласти не визначались. Статистично-достовірної різниці між показника активності фагоцитозу в основній групі ($20,18 \pm 0,58$ %) та групі порівняння ($20,70 \pm 0,41$ %) також не визначено ($p > 0,05$). Визначалась значна кількість мікроорганізмів із внутрішньо- та позаклітинним розташуванням. Тип цитограм: некротичний і дегенеративно-запальний із домінуванням частки останнього (рис. 6.2, 6.3).

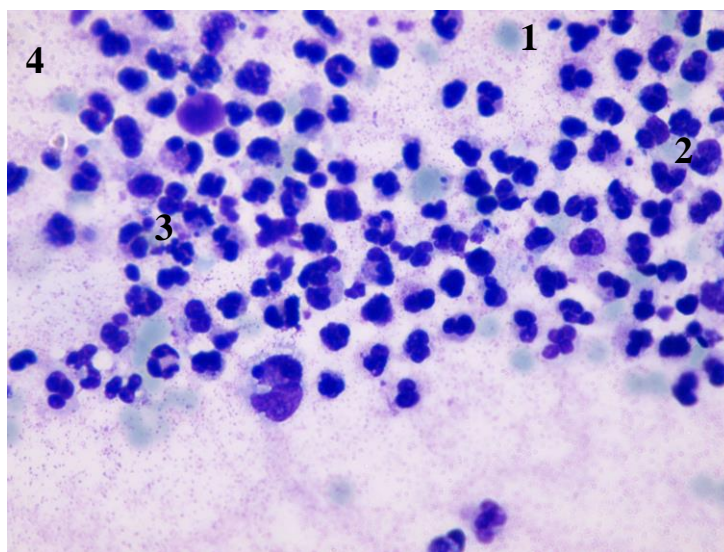


Рис. 6.2. Дегенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани хворого К. (карта стаціонарного хворого № 10063) основної групи на 1 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – еритроцит;
- 2 – деструктивно-змінені нейтрофільні лейкоцити;
- 3 – клітинний детрит;
- 4 – позаклітинні мікроорганізми.

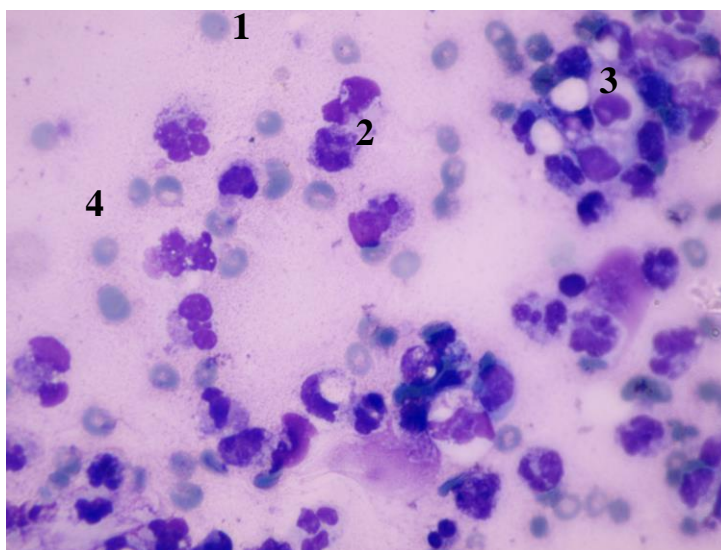


Рис. 6.3 Некротичний тип цитограми інфікованої рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого № 1494) групи порівняння на 1 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – еритроцит;

2 – деструктивно-змінені нейтрофільні лейкоцити;

3 – клітинний детрит;

4 – позаклітинні мікроорганізми.

На п'яту добу спостереження в мазках відбитках основної групи в порівнянні з показниками, отриманими у хворих групи порівняння, визначались достовірно зменшення кількості НГ та їх дегенеративних форм до $78,61 \pm 0,37$ % і $46,37 \pm 0,59$ % відповідно, збільшення кількості макрофагів до $6,99 \pm 0,10$ %, фібробластів – до $5,30 \pm 0,19$ % ($p \leq 0,05$).

Активність фагоцитозу достовірно не відрізнялась і становила $30,53 \pm 0,30$ % в групі порівняння та $31,98 \pm 0,68$ % в основній групі. Цитологічна картина, визначена в основній групі, відповідала запальному типу цитограми, тоді як в групі порівняння ще зберігався дегенеративно-запальний тип (рис. 6.4, 6.5).

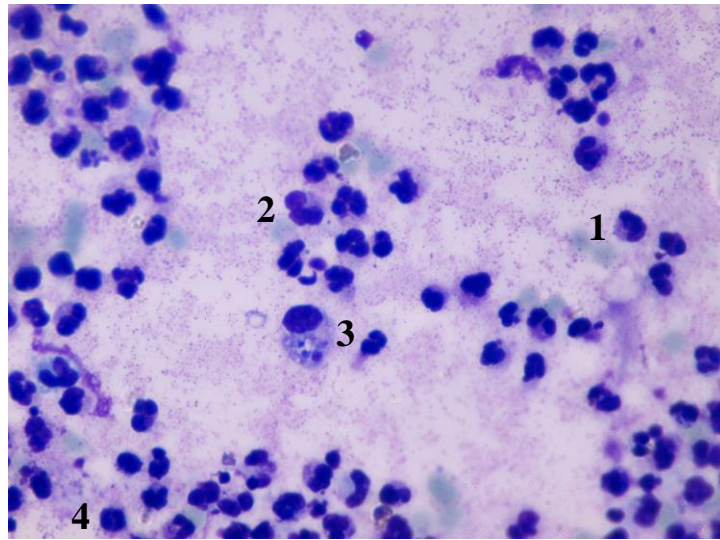


Рис. 6.4 Запальний тип цитограми інфікованої рани хворого К. (карта стаціонарного хворого № 10063) основної групи на 5 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – еритроцит;
- 2 – нейтрофільний лейкоцит;
- 3 – макрофаг;
- 4 – лімфоцит.

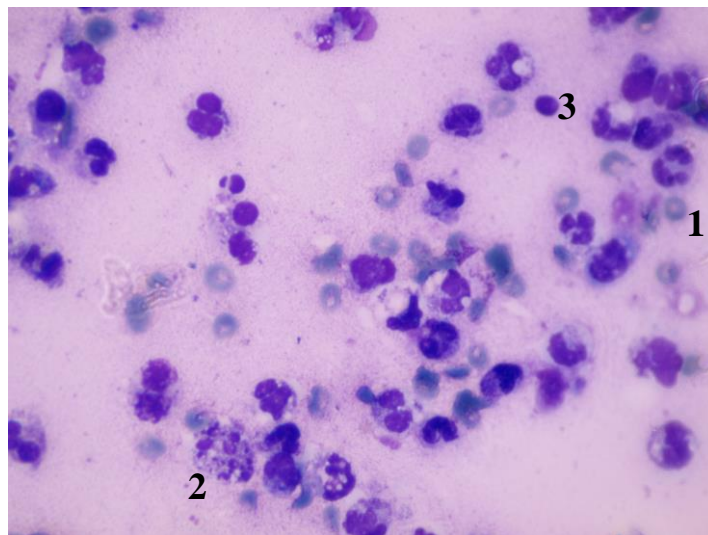


Рис. 6.5 Дегенеративний тип цитограми інфікованої рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого № 1494) групи порівняння на 5 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – еритроцит;
- 2 – фагоцитуючий нейтрофільний лейкоцит;
- 3 – лімфоцит.

На сьому добу в основній групі спостерігалась подальша тенденція до зменшення кількості НГ до $70,78 \pm 0,59$ %, їх дегенеративних форм до $25,88 \pm 0,46$ %, збільшення відсоткової частки макрофагів до $9,51 \pm 0,26$ %, фібробластів – до $10,69 \pm 0,39$ %, активності фагоцитозу до $52,01 \pm 0,77$ %, що мало статистичну достовірну різницю з відповідними показниками в групі порівняння ($p \leq 0,05$).

Тип цитограми в основній групі визначений як запально-регенеративний та регенеративно-запальний, тоді як в групі порівняння він залишався переважно запального типу (рис 6.6, 6.7).

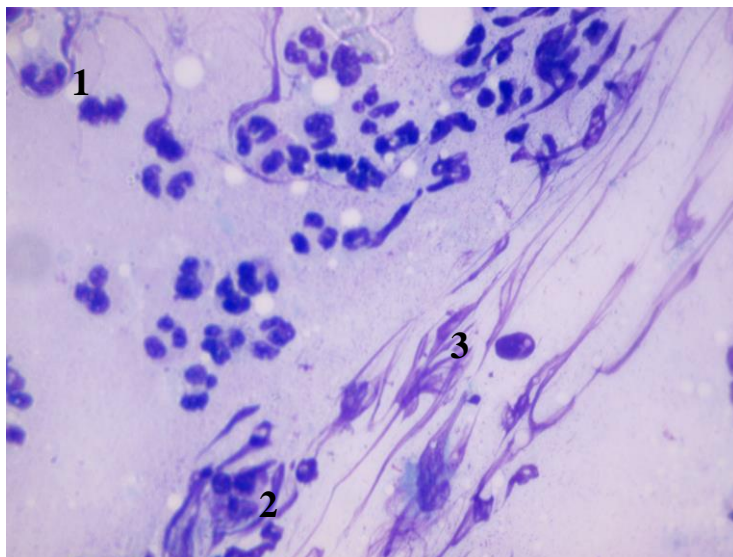


Рис. 6.6 Регенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани хворого К. (карта стаціонарного хворого № 10063) основної групи на 7 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – нейтрофільний лейкоцит;

2 – макрофаг;

3 – фібробласт.

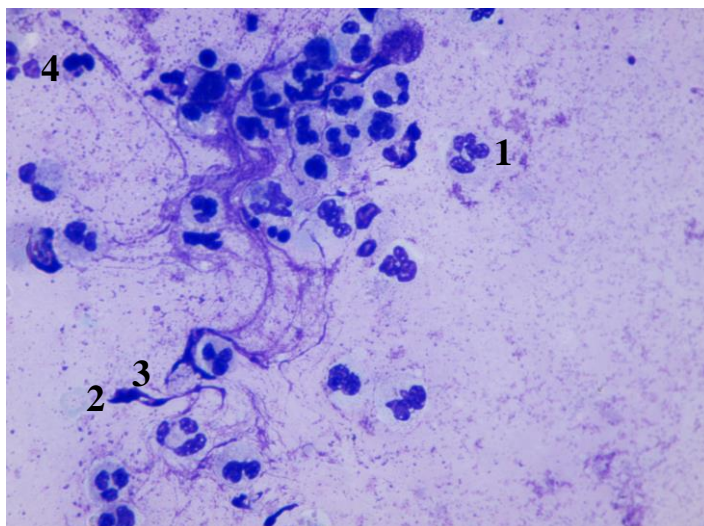


Рис. 6.7 Запально-регенеративний тип цитограми інфікованої рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого № 1494) групи порівняння на 7 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

1 – нейтрофільний лейкоцит;

2 – еритроцит;

3 – фібробласт;

4 – лімфоцит;

На десяту добу спостереження подібна залежність в динаміці змін клітинного складу ранового вмісту зберігалась: в основній групі кількість НГ становила $54,38 \pm 0,51$ %, тоді як в групі порівняння вона становила $61,50 \pm 0,88$ % ($p \leq 0,05$), кількість дегенеративних форм НГ становила $8,59 \pm 0,45$ % і $13,45 \pm 0,39$ % відповідно ($p \leq 0,05$), відсоткове число макрофагів – $12,28 \pm 0,33$ % і $10,19 \pm 0,19$ % ($p \leq 0,05$), фібробластів – $22,71 \pm 0,43$ % і $16,48 \pm 0,53$ % ($p \leq 0,05$).

Активність фагоцитозу в основній групі достовірно зменшувалась і становила $35,56 \pm 0,70$ %, тоді як в групі порівняння цей показник залишався на рівні $39,91 \pm 0,74$ % ($p \leq 0,05$). В мазках відбитках основної групи визначався регенеративний та регенеративно-запальний тип цитограми, тоді як цитологічна картина ранового вмісту хворих групи порівняння відповідала регенеративно-запальному чи запально-регенеративному типу (рис 6.8, 6.9).

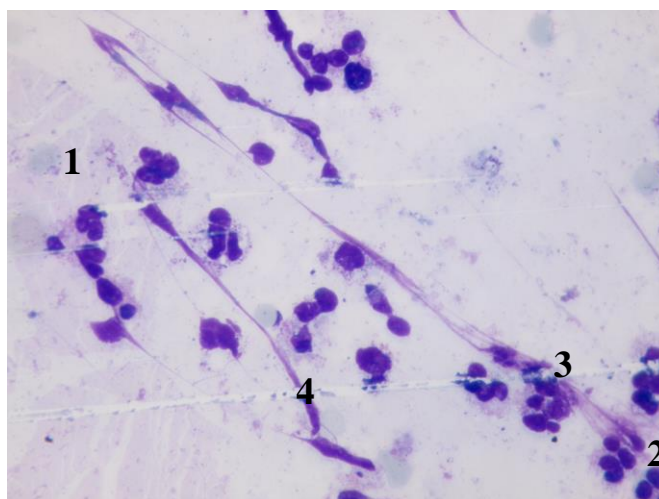


Рис. 6.8 Регенеративний тип цитограми інфікованої рани хворого К. (карта стаціонарного хворого № 10063) основної групи на 10 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – еритроцит;
- 2 – макрофаг;
- 3 – фібробласт;
- 4 – колагенові волокна.

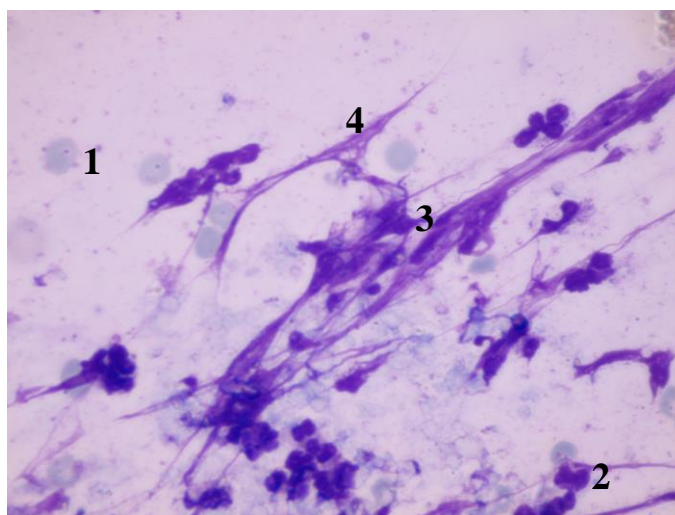


Рис. 6.9 Регенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани хворого Б. (карта стаціонарного хворого № 1494) групи порівняння на 10 добу спостереження. Забарвлення за Романовським-Гімзою, збільшення $\times 1000$.

- 1 – еритроцит;
- 2 – нейтрофільний лейкоцит;
- 3 – фібробласт;
- 4 – колагенові волокна.

Отже, отримані результати цитологічного дослідження ранового вмісту хворих, комплексне лікування яких передбачало місцеве використання композиції імуномодулятора мурамілпептидного ряду з антимікробною маззю, в динаміці відрізнялись активнішим зменшенням кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, більш ранньою появою макрофагів та молодих клітин грануляційної тканини, швидшим зміщенням цитограми в бік регенеративно-запального типу у порівнянні з результатами, отриманими у пацієнтів групи порівняння. Описана цитологічна картина вказує на позитивний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на процеси очищення та загоєння рани.

6.5 Результати дослідження неспецифічного клітинного імунітету в крові у хворих з інфікованою раною

Динаміка змін показників неспецифічної клітинної ланки імунітету в крові хворих з інфікованими ранами представлені в таблиці 6.4

Таблиця 6.4

Результати визначення природної неспецифічної клітинної резистентності організму хворих з інфікованою раною

Показники	Група спостереж	Норма	Терміни спостереження			
			До операції	3 доба	7 доба	10 доба
Фагоцитарний показник, %	Основна група	50 – 80	37,50±0,74	46,25±0,46*	50,50±0,63*	53,58±0,57
	Група порівняння		38,50±0,86	44,83±0,57	44,58±1,12	54,67±0,48
Фагоцитарний індекс, од	Основна група	5 – 9	3,83±0,24	6,17±0,34	7,75±0,33	7,67±0,36
	Група порівняння		4,08±0,19	5,58±0,29	8,08±0,36	6,58±0,34
НСТ-спонтанний, %	Основна група	5 – 12	14,08±0,47	11,83±0,38	10,17±0,36	10,58±0,38
	Група порівняння		13,92±0,47	11,50±0,31	9,08±0,48	10,83±0,69
НСТ-стимульований, %	Основна група	20 – 40	30,17±0,60	35,50±0,56	36,42±0,48	40,17±0,50
	Група порівняння		32,58±1,28	37,33±1,16	39,00±1,14	37,42±1,12
Індекс стимуляції	Основна група	3 – 5	2,10±0,06	2,92±0,11*	3,61±0,13*	3,83±0,13
	Група порівняння		2,38±0,13	3,29±0,16	4,86±0,18	3,54±0,19

* - достовірна різниця між відповідними показниками основної групи та групи порівняння ($p \leq 0,05$)

При поступленні у хворих визначалось пригнічення фагоцитарної ланки захисту, а показники у основній та контрольній групах достовірно не відрізнялися: ФП був на рівні $37,50 \pm 0,74$ % і $38,50 \pm 0,86$ % відповідно, а ФІ – $3,83 \pm 0,24$ од. та $4,08 \pm 0,19$ од. відповідно ($p > 0,05$). В подальшому визначалася тенденція до нормалізації цих показників, подібно до результатів, отриманих в експериментальних тварин. Однак в основній групі хворих відновлення нормального рівня ФП визначалось статистично-достовірно швидше вже на 7 добу ($50,50 \pm 0,63$ %), в той час як в групі порівняння подібне спостерігалось лише на 10 добу, коли ФП становив $54,67 \pm 0,48$ %. Рівень НСТ-спонтанного на початку обстеження був помірно підвищений з подальшою тенденцією до нормалізації, досягаючи нормального рівня на 3 добу обстеження. Рівень НСТ-стимульованого хоча й змінювався протягом усього періоду спостереження, підвищуючись з $30,17 \pm 0,60$ % в основній групі та $32,58 \pm 1,28$ % в групі порівняння до показників $40,17 \pm 0,50$ % та $37,42 \pm 1,12$ % у відповідних групах на 10 добу, однак залишався в нормальних межах. Достовірної різниці між відповідними показниками у обстежуваних групах хворих не визначалось ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані результати відображають відсутність вираженого впливу локальної імунокорекції на стан системного імунітету, а інтенсивніше відновлення фагоцитарної ланки захисту підтвердило позитивний вплив локального використання імуномодулятора на перебіг ранового процесу.

6.6 Результати дослідження показника Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів та Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованими ранами

Динаміка змін показників Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів в крові та рановому вмісті хворих з інфікованою раною наведені таблиці 6.5.

Показник фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у хворих із гнійними ранами м'яких тканин в динаміці

Показники	Група спостереж.	Терміни спостереження					
		До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
ФФНГ крові	Основна група	0,8783	0,8826	0,9022	0,9141	0,9224	0,9280
		± 0,0006	± 0,0008	± 0,0008	± 0,0007*	± 0,0006*	± 0,0010
	Група порівняння	0,8814	0,8872	0,8973	0,9087	0,9177	0,9246
		± 0,0008	± 0,0009	± 0,0009	± 0,0008	± 0,0009	± 0,0002
ФФНГ ранового вмісту	Основна група	-	0,8490	0,8434	0,8681	0,8960	0,9074
		-	± 0,0010	± 0,0009*	± 0,0010*	± 0,0007*	± 0,0012*
	Група порівняння	-	0,8534	0,8681	0,8786	0,8886	0,8958
		-	± 0,0007	± 0,0008	± 0,0008	± 0,0007	± 0,0008

* - достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

При поступленні показник ФФНГ крові у хворих основної групи становив $0,8783 \pm 0,0006$, в групі порівняння – $0,8814 \pm 0,008$. В подальшому в обох групах визначалась тенденція до підвищення цього показника, при цьому інтенсивніше цей процес відбувався в основній групі. Про це свідчить вищий рівень отриманих показників і їх статистично-достовірна різниця на 5 та 7 доби ($0,9141 \pm 0,0007$ і $0,9224 \pm 0,0006$ в основній групі проти $0,9087 \pm 0,0008$ і $0,9177 \pm 0,0009$ в контрольній) ($p \leq 0,05$). Подібна закономірність вказує на сприятливіший перебіг ранового процесу у хворих основної групи, що проявлялось зменшенням інтенсивності та активності стимуляції клітинної ланки загального імунітету.

Більш інформативною виявилася динаміка змін показника ФФНГ, визначеного безпосередньо в рановому вмісті, результати якого в основній групі достовірно відрізнялися від таких у контрольній протягом усього періоду спостереження. При цьому протягом перших 5 діб у хворих основної групи цей показник був достовірно нижчим у порівнянні із результатами, отриманими при

дослідженні ранового матеріалу хворих групи порівняння, що підтверджує здатність імуномодулятора бактеріального походження як елемента запропонованої фармацевтичної композиції локально впливати на активність нейтрофільних гранулоцитів, як одних з основних елементів клітинного захисту організму. Подальше підвищення цього показника та достовірно вище його значення у хворих основної групи вказує на активніше зменшення проявів запального процесу та домінування репаративних процесів.

Динаміка змін показника Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованою раною представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Індекс лейкоцитарної активності у хворих із гнійними ранами м'яких тканин в динаміці

Група спостереження	Індекс лейкоцитарної активності					
	До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Основна група	88,48±0,09	89,71±0,12	91,87 ±0,14	93,38 ±0,09*	94,44 ±0,09*	95,32 ±0,17
Контрольна група	89,39±0,13	90,31±0,13	91,82 ±0,12	92,75 ±0,09	93,90 ±0,13	94,95 ±0,15

* - достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ($p \leq 0,05$)

Подібні позитивні закономірності дії при місцевому використанні запропонованої фармацевтичної композиції на організм в цілому також були підтверджені результатами, отриманими при розрахунку інтегрального гематологічного показника ІЛА, який вже з 5 доби спостереження був достовірно вищим і становив $93,38 \pm 0,09$ в основній групі проти $92,75 \pm 0,09$ в групі порівняння ($p \leq 0,05$), зберігаючи подібну позитивну тенденцію протягом подальшого періоду спостереження.

6.7 Результати гістологічного дослідження у хворих з інфікованими ранами

На першу добу у хворих основної групи краї рани лежали вище ранового дефекту, який мав неправильну чашоподібну форму, дно рани було утворене гіподермою та прилеглою м'язовою тканиною. Визначались дистрофічно змінені епітеліоцити. Дерма під епітелієм складалась із спрямованих у різних напрямках

пучків колагенових та еластичних волокон. У власне дермі розташовувались додатки шкіри: волосяні фолікули, сальні та потові залози. Судини дерми по краях рани були паретично розширені з вираженими дистрофічними змінами ендотелію, повнокровні, з крайовим стоянням лейкоцитів. Навколо додатків шкіри та судин визначались скупчення сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду. У дермі та гіподермі спостерігалось накопичення рідини з розволокненням колагенових і еластичних волокон власне дерми. В набряковій рідині також зустрічались одноядерні клітини типу моноцитів крові, лімфоцитів, поодинокі сегментоядерні лейкоцити (рис. 6.10).

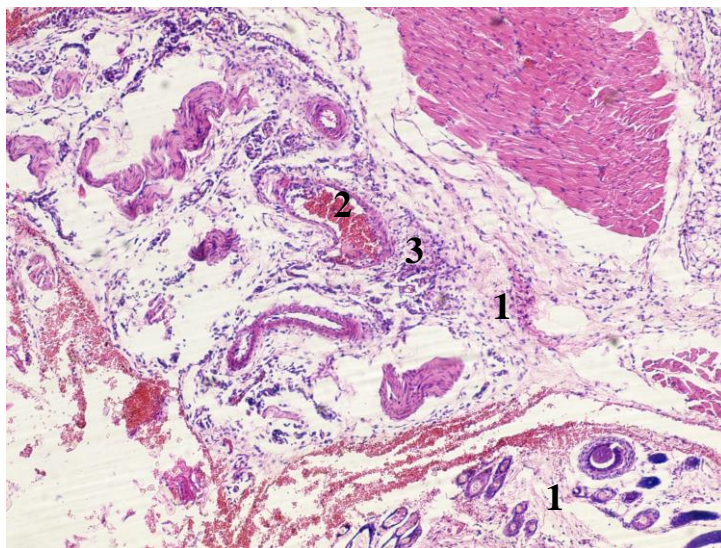


Рис. 6.10 Гістоструктура ранового дефекту хворого К. (карта стаціонарного хворого № 10063) основної групи на 1 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – набрякла дерма та гіподерма з додатками шкіри;
- 2 – еритростази в судинах;
- 3 – периваскулярна поліморфноклітинна запальна інфільтрація.

У хворих групи порівняння в цей термін визначалась подібна морфологічна картина ранової поверхні (рис. 6.11).

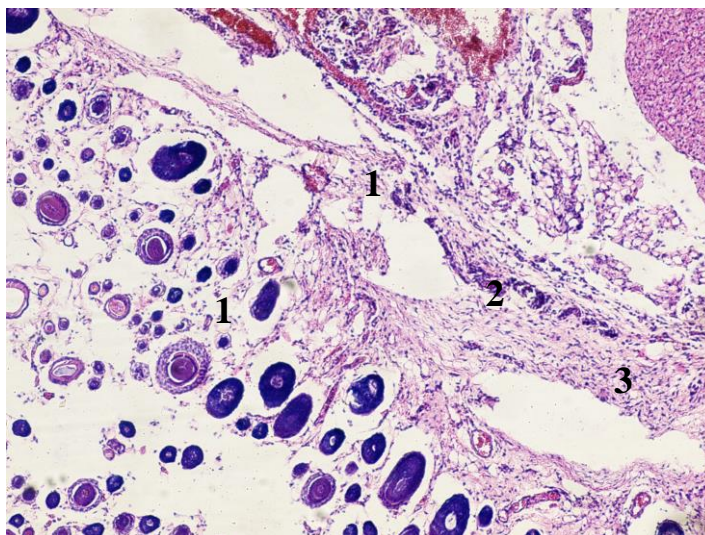


Рис. 6.11 Гістоструктура ранового дефекту хворого Б. (карта стаціонарного хворого № 1494) групи порівняння на 1 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – набрякла дерма та гіподерма з додатками шкіри;
- 2 – еритростази в судинах;
- 3 – периваскулярна поліморфноклітинна запальна інфільтрація.

Таким чином, у хворих обох груп на 1 добу в тканинах післяопераційної рани спостерігалися гістологічні ознаки ранньої стадії запального процесу у вигляді альтерації та ранніх проявів ексудативного процесу.

На 5 добу лікування в основній групі пацієнтів визначались рани з дефектом тканин шкіри глибиною на всю товщу дерми до гіподерми та м'язової тканини. Краї ран були нерівні із-за поширених зон некрозу та навислих кінців пласта епідермісу, що був потовщений за рахунок проліферації клітин базальних відділів, що свідчило про високу мітотичну активність клітин базальних шарів епітелію, прилеглих до країв рани. В проксимальних відділах відбувався процес диференціювання клітин епідермісу. Епітелій поступово нарастив на молоді грануляційну тканину, яка вже утворилась до даного терміну. Вона практично не містила колагенових волокон, була інфільтрована невеликою кількістю сегментоядерних лейкоцитів та помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів, містила значну кількість молодих фібробластів.

Поряд із цим визначався ріст епітелію із волосяних фолікулів. Визначалися явища контракції рани, про що свідчили складчастість збереженої частини дерми й гіподерми під молодую грануляційною тканиною (рис. 6.12).

На 5 добу з початку дослідження у хворих групи порівняння також визначалась рана з дефектом тканин шкіри глибиною на всю товщу дерми до гіподерми та м'язової тканини. Краї рани були нерівні із-за поширених зон некрозу та навислих кінців пласту епідермісу. В іншому ж морфологічна картина відрізнялася від такої, що мала місце у хворих основної групи. Стінки рани практично не визначались, краї безпосередньо переходили у дно. Цьому сприяв набряк дерми та прилеглої гіподерми. Дно рани було нерівним через наявну некротизовану тканину. Додатки шкіри в ділянці дна і країв рани не визначались. На дні рани на межі дерми та гіподерми спостерігалась значна інфільтрація сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами з домішками лімфоцитів і клітин по типу моноцитів крові – так звана зона реакції. Також спостерігалась зона некротизованих тканин, по краях яких визначалась велика кількість сегментоядерних лейкоцитів. Мали місце скупчення значної кількості клітин моноцитарного ряду, серед яких переважали гістіоцити, макрофаги з утворенням значної кількості гігантських багатоядерних клітин по типу клітин «сторонніх тіл». Цитоплазма їх була вакуолізована, містила шматочки тканин, що розпадались, а також загиблі лейкоцити. Макрофаги були неправильної округлої форми, різні за розмірами, з ексцентрично розташованими базофільними ядрами та вакуолізованою цитоплазмою. Вони містили частинки загиблих лейкоцитів та некротизованих тканин. Гістіоцити мали круглу або дещо витягнуту форму, цитоплазма була зернистою, базофільною, ядра невеликими, темними, різної форми (круглої, овальної чи бобоподібної). Судини були повнокровні, відмічалися еритростази. Ендотелій дрібних судин був набряклий з вираженими дистрофічними змінами. По краях рани та дні визначались пучки колагенових волокон щільної волокнистої сполучної тканини дерми (рис 6.13).

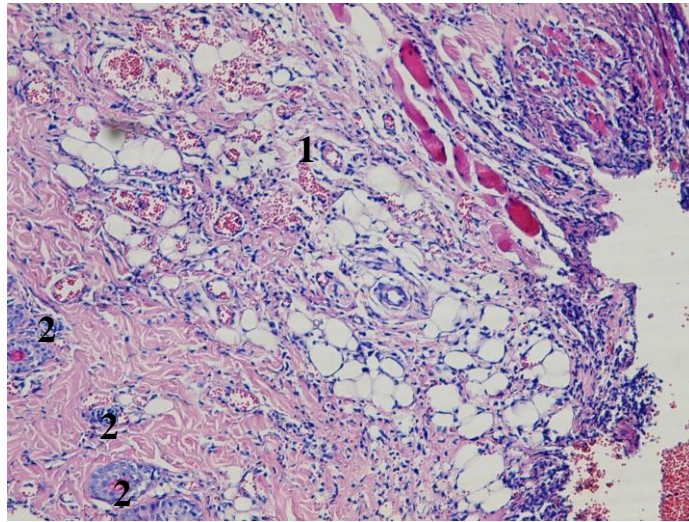


Рис. 6.12 Гістоструктура ранового дефекту хворого С. (карта стаціонарного хворого № 7040) основної групи на 5 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x200.

1 – молода грануляційна тканина з помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів;

2 – дрібні новоутворені повнокровні судини.

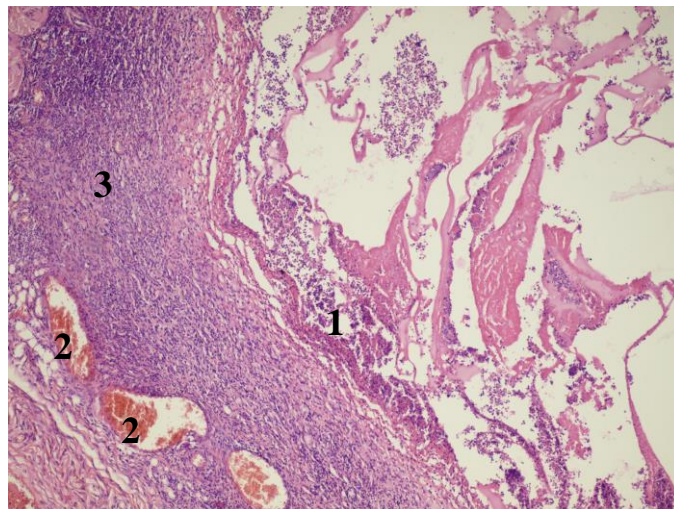


Рис. 6.13. Гістоструктура ранового дефекту хворого Н. (карта стаціонарного хворого № 8938) групи порівняння на 5 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

1 – зона некротизованих тканин;

2 – паретично розширені повнокровні судини з еритростазами;

3 – дифузна рясна поліморфноклітинна запальна інфільтрація (зона реакції).

Таким чином, у хворих основної групи на 5 добу лікування процес загоєння рани мав більш сприятливий перебіг без виражених ознак гнійного запалення і розвитком явищ проліферації.

На 7 добу у пацієнтів основної групи визначалась чітка тенденція до загоєння післяопераційної рани: мали місце ознаки проліферації молодого епітелію, який пластом «наповзав» на ранову поверхню, яка вже майже повністю була виповнена зрілою грануляційною тканиною. Грануляційна тканина була сформованою, окремі її ділянки набували характеру більш зрілої сполучної тканини, збагаченої колагеновими волокнами, в яких частина судин були порожніми з редукованим малопрхідним просвітом. Визначалась незначна кількість лімфогістіоцитарних елементів. Судини мікроциркуляторного русла оточуючих тканин були з ознаками незначного повнокров'я. По краях рани та на її дні визначались в невеликій кількості пучки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини (рис. 6.14).

У пацієнтів групи порівняння в цей період рана була з дефектом тканин шкіри глибиною до підшкірної клітковини. Краї рани були нерівними через нависання країв пласта епідерміса, визначалось їх потовщення із-за проліферації клітин базальних відділів крайових зон епідермісу. Мав місце досить активний розвиток грануляційної тканини на місці загиблих тканин з утворення нових судин шляхом розмноження ангіобластів. Оточуюча тканина містила форменні елементи крові та набрякову рідину, а також молоді форми фібробластів. Дно рани було нерівне за рахунок розростання молоді грануляційної тканини. В гіподермі визначалась реактивна запальна інфільтрація. Клітинний склад інфільтрату був представлений сенментоядерними нейтрофілами, а також невеликою кількістю лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду (макрофагами, гігантськими багатоядерними клітинами). Судинна реакція проявлялась у вигляді помірного повнокров'я, набряку гіподерми та сітчастого шару дерми по краях рани. На дні і краях рани визначались поодинокі пучки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини (рис. 6.15).

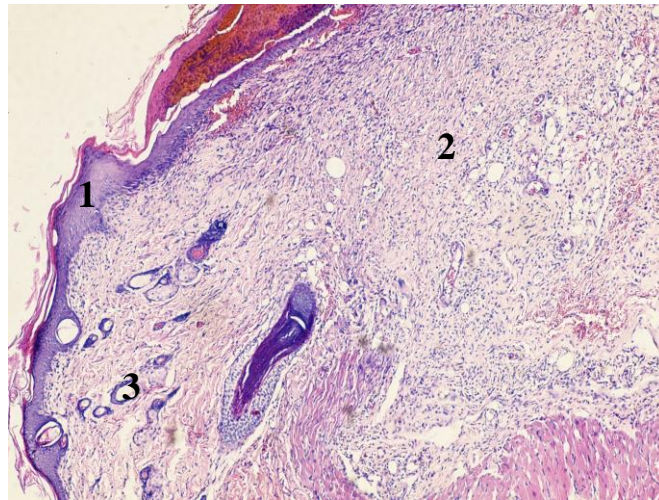


Рис. 6.14 Гістоструктура ранового дефекту хворого С. (карта стаціонарного хворого № 8194) основної групи на 7 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – проліферація молодого епітелію, що «наповзає» на ранову поверхню пластом від країв;
- 2 – зріла грануляційна тканина;
- 3 – додатки шкіри.

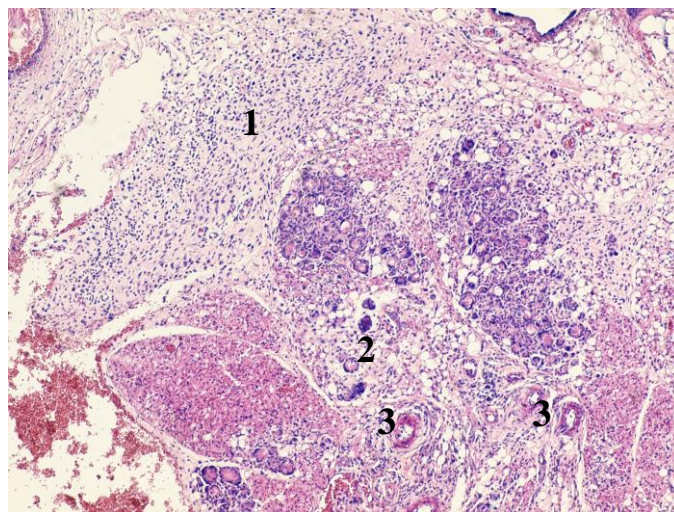


Рис. 6.15 Гістоструктура ранового дефекту хворого С. (карта стаціонарного хворого № 6590) групи порівняння на 7 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

- 1 – молода грануляційна тканина з поліморфноклітинною запальною інфільтрацією, молодими формами фібробластів;
- 2 – гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл;
- 3 – дрібні новоутворені повнокровні судини.

На 10 добу від початку лікування запропонованою комбінацією лікарських засобів у хворих основної групи продовжував визначатись більш сприятливий перебіг ранового процесу: рановий дефект виповнювався сполучнотканинним рубцем, який був повністю епітелізований. Під рубцевою тканиною визначався шар оформленої фіброзної тканини. Рубцева тканина частково заміщувала структурні елементи шкіри, притаманні для нормальної шкіри. Дермальні сосочки, волосяні фолікули, сальні та потові залози не визначались. Рубцева тканина складалась із великої кількості фіброцитів та колагенових волокон, що розташовувались паралельно до ранової поверхні. Спостерігалися редукція кровоносних судин у зоні рубцевої тканини із закриттям їх просвіту та ознаки ремоделювання рубця. Під фіброзною тканиною визначався тонкий прошарок гіподерми. В гіподермі спостерігались ознаки помірного порушення мікрогемодинаміки у вигляді незначного повнокров'я судин (рис. 6.16).

У хворих групи порівняння на 10 добу традиційного лікування епідерміс по краях рани був потовщений за рахунок підвищеної проліферації клітин базальних шарів, грануляційна тканина майже повністю виповнювала рановий дефект, заміщуючи собою навіть гіподерму і зберігаючи лише окремі ліпоцити. Загалом структура грануляційної тканини була сформована, набуваючи в окремих ділянках ознак зрілої сполучної тканини, збагаченої колагеновими волокнами, серед яких деякі судини були порожніми, з редукованим малопрхідним просвітом. До цього терміну ще зберігався запальноклітинний інфільтрат, що був представлений невеликою кількістю сегментоядерних лейкоцитів (окремі з них з ознаками лейкоклазії) з помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів. Судини мікроциркуляторного русла оточуючих тканин були з ознаками нерівномірного повнокров'я. Зберігався незначний набряк гіподерми. По краях рани та дні в невеликій кількості визначались пучки колагенових волокон щільної сполучної тканини дерми (рис. 6.17).

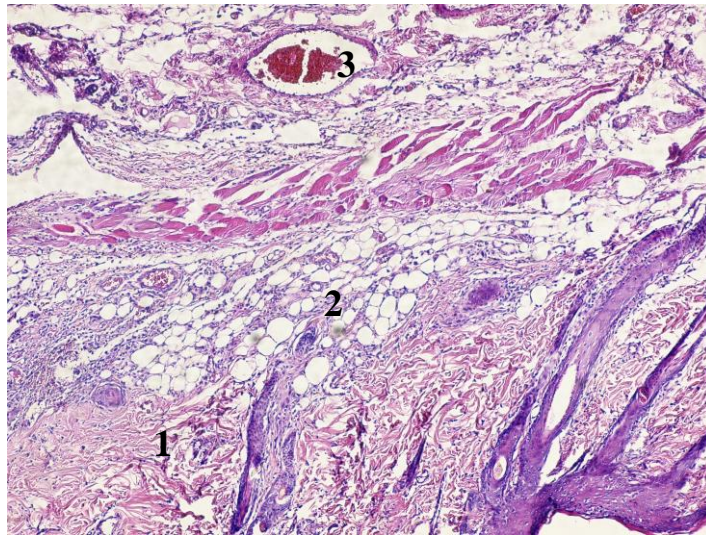


Рис. 6.16 Ділянка ранового дефекту хворого Я. (карта стаціонарного хворого № 1626) основної групи на 10 добу спостереження. Гематоксилін-еозин, х 100.

- 1 – сформований сполучнотканинний рубець, повністю епітелізований;
- 2 – тонкий прошарок гіподерми;
- 3 – повнокров'я судин.

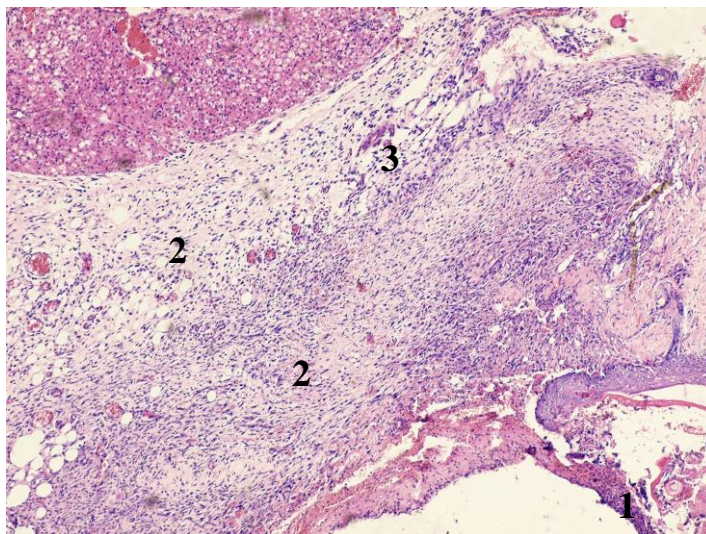


Рис. 6.17 Ділянка ранового дефекту хворого М. (карта стаціонарного хворого № 7093) групи порівняння на 10 добу спостереження. Гематоксилін-еозин, х100.

- 1 – епідерміс, що наповзає на краї рани;
- 2 – молода та більш зріла грануляційна тканина з помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів;
- 3 – повнокровні дрібні судини.

На 14 добу від початку лікування у хворих основної групи визначалось майже повне загоєння рани. Рановий дефект був заповнений сформованим сполучнотканинним рубцем, який був повністю епітелізований. Під рубцевою тканиною визначався шар оформленої фіброзної тканини. Рубцева тканина також частково заміщувала структурні елементи шкіри, які притаманні їй у нормі. Чітко визначались дермальні сосочки, волосяні фолікули, сальні та потові залози. Рубцева тканина складалась із великої кількості фіброцитів та колагенових волокон, що лежали паралельно відносно ранової поверхні. Визначалась редукція кровоносних судин у зоні рубцевої тканини із закриттям їх просвіту. Відбувалось ремоделювання рубця. Під фіброзною тканиною визначався тонкий прошарок гіподерми.

Таким чином, на цьому етапі лікування відзначалось повне загоєння рани з формуванням повноцінного сполучнотканинного рубця (рис. 6.18).

На 14 добу у хворих групи порівняння також визначались ознаки майже повного загоєння рани. Рановий дефект був заповнений сформованим сполучнотканинним рубцем, який був повністю епітелізований. Під рубцевою тканиною визначався шар оформленої фіброзної тканини. Рубцева тканина частково заміщувала структурні елементи шкіри, які притаманні їй у нормі. Дермальні сосочки, волосяні фолікули, сальні та потові залози не визначались. Рубцева тканина складалась із великої кількості фіброцитів та колагенових волокон, що лежали паралельно до ранової поверхні. Мала місце редукція кровоносних судин у зоні рубцевої тканини із закриттям їх просвіту. Відбувається ремоделювання рубця. Під фіброзною тканиною визначався тонкий прошарок гіподерми. При цьому у невеликій кількості зберігались лімфо-гістіоцитарні елементи. В гіподермі визначались ознаки помірного порушення мікрогемодинаміки у вигляді незначного повнокров'я судин (рис. 6.19).

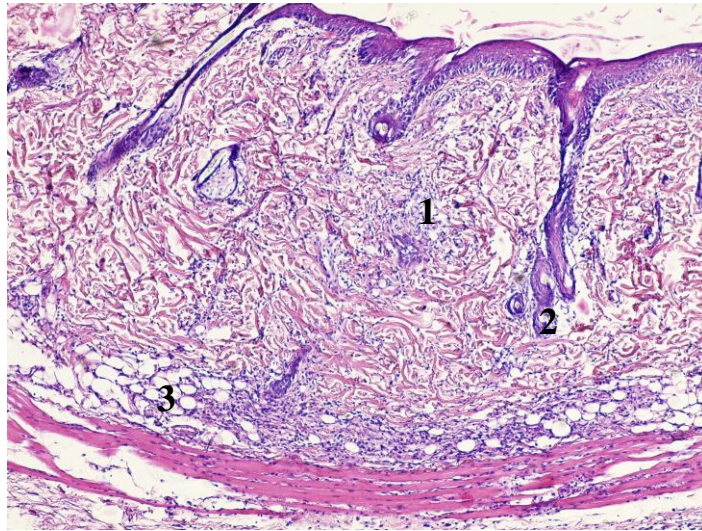


Рис. 6.18 Ділянка ранового дефекту хворого Н. (карта стаціонарного хворого № 8759) основної групи на 14 добу спостереження. Гематоксилін-еозин, x100.

- 1 – сформований сполучнотканинний рубець, повністю епітелізований;
- 2 – волосяні фолікули, сальні залози;
- 3 – тонкий прошарок гіподерми.

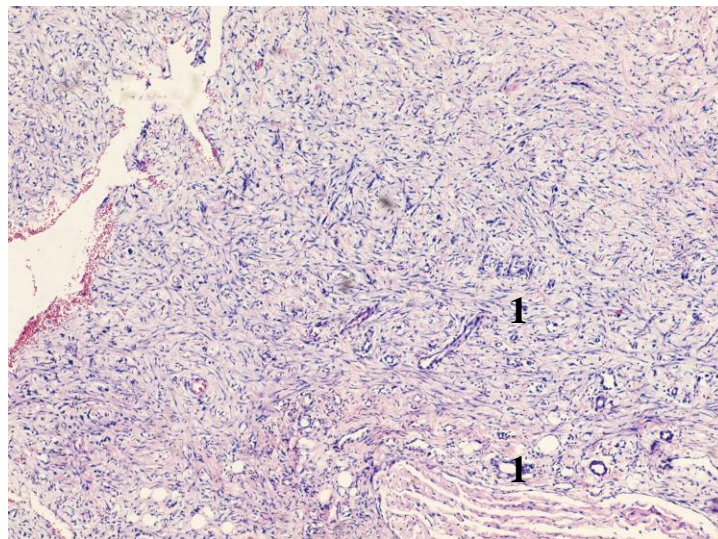


Рис. 6.19 Ділянка ранового дефекту хворого П. (карта стаціонарного хворого № 8631) групи порівняння на 14 добу спостереження. Гематоксилін-еозин, x100.

- 1 – молода клітинна рубцева тканина без додатків шкіри з великою кількістю фібробластів, малопрхідними редукованими судинами.

Хоча в ранах цієї групи хворих також визначались ознаки майже повного загоєння рани з формуванням сполучнотканинного рубця та його ремоделюванням, відмінними рисами були відсутність додатків шкіри і збереження помірної запальноклітинної інфільтрації з незначними розладами мікрогемоциркуляції

Таким чином, порівняльна оцінка результатів гістологічного дослідження свідчить, що рановий процес у хворих основної групи відрізнявся якісно сприятливішим перебігом, що проявлялось: активнішим стиханням запального процесу, відсутністю гнійних ускладнень, прискоренням репаративних процесів з більш ранньою появою грануляційної тканини, формуванням рубцевої тканини, епітелізацією ранового дефекту та подальшим відновленням структурних елементів шкіри, характерних для її нормальної будови.

Результати проведених досліджень підтвердили доцільність та ефективність місцевого використання запропонованої комбінації лікарських засобів у комплексній програмі лікування інфікованих ран, що проявлялось прискореним зменшенням мікробної контамінації рани, проявів ендогенної інтоксикації, швидшим зміщенням цитологічної картини в біг регенеративного типу, стимуляції функціональної активності локальної клітинної ланки імунітету та скороченні термінів загоєння рани.

Для ілюстрації клінічного ефекту місцевого застосування запропонованої композиції наводимо наступні приклади.

Клінічний приклад № 1. Хвора М., 39 роки, медична карта стаціонарного хворого № 8003, поступила у гнійно-септичне відділення МКЛІ ШМД м. Вінниці 16.01.2014 року зі скаргами на інтенсивний біль в ділянці лівої стопи, підвищення температури до 38,0°C, загальну слабкість, ускладнену ходу. Зі слів хворої п'ять днів по тому отримала травму цієї ділянки. За медичною допомогою не зверталась, лікувалась самостійно. Стан прогресивно погіршувався, що змусило звернутись за медичною допомогою.

Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Шкіра чиста. Пульс 84 уд/хв, ритмічний, задовільного наповнення. Артеріальний тиск

130/85 мм. рт. ст. Частота дихання – 21 за хвилину. Температура тіла – 37,7°C.

Місцево: ліва стопа збільшена в об'ємі за рахунок набряку, різко гіперемована. На тильній поверхні визначалися інфільтрат, болючий при пальпації, гіперемія шкіри, рановий дефект, прикритий некротичним струпом 2,0 × 1,5 см. Активні і пасивні рухи цією ділянкою викликали біль. При пальпації в центрі інфільтрату визначався симптом флюктуації.

Результати загального аналізу крові: гемоглобін – 140 г/л, лейкоцити – 14,7 Г/л (е – 1%, п – 12 %, с – 64%, л – 19 %, мон – 4%), ШОЕ – 34 мм/год. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Я. Я. Кальф-Каліфа – 2,5.

Діагноз: Флегмона тильної поверхні лівої стопи.

16.01.2014 року виконано оперативне втручання: Розкриття, санація та дренивання рани (рис. 6.20).



Рис 6.20 Зовнішній вигляд інфікованої рани після проведеного оперативного лікування.

В післяопераційному періоді хворій проводились щоденні перев'язки, що передбачали санацію ранового дефекту, його підсушування стерильною серветкою та внесення лікарської композиції, що складалася з 0,0005 г ліастену та 20,0 г левомеколю, з подальшим накладанням асептичної пов'язки. Кількість мазі визначалась об'ємом ранового дефекту.

Після проведеного комплексного лікування стан хворої покращився: нормалізацію температури тіла відзначено на 4 добу, біль зник на 5 добу, поява грануляцій – на 5 добу, зникнення перифокальної гіперемії – на 5 добу, зникнення інфільтрату та набряку – на 6 добу, поява ознак крайової епітелізації – на 7 добу (рис. 6.21).



Рис 6.21 Зовнішній вигляд інфікованої рани на тлі місцевого використання запропонованої фармацевтичної композиції, 7 доба спостереження

На 8 добу з покращенням хворий був виписаний із стаціонару для подальшого амбулаторного лікування.

Рівень лейкоцитів на першу добу після операції становив 9,3 Г/л, на 3-ю добу – 8,9 Г/л, на 5-ту добу – 6,9 Г/л, на 7-му – 7,5 Г/л.

Рівень ЛШ на другу добу спостереження становив 1,9, на 3-ю добу – 1,3, на 5-у – 0,9, на 7-у – 0,8.

При бактеріологічному дослідженні ранового вмісту визначався *S. aureus*, кількість якого на першу добу становила 7,19 log КУО/мл, на 3-ю добу – 4,94 log КУО/мл, на 5-у добу – 3,19 log КУО/мл; на 7-у добу – 1,95 log КУО/мл.

При цитологічному дослідженні на 2-у добу спостереження визначався дегенеративно-запальний тип цитограми, на 5-у – запально-регенеративний тип, на 7-у – регенеративно-запальний тип.

До проведення лікування: ФП – 37,5 %, ФІ – 4,4 од., НСТ спонтанний – 14,5 %, НСТ стимульований – 30,2 %; на 3-ю добу: ФП – 45,8 %, ФІ – 6,4 од., НСТ спонтанний – 12,4 %, НСТ стимульований – 34,8 %; на 7-у добу – ФП – 51,7 %, ФІ – 7,9 од., НСТ спонтанний – 10,9 %, НСТ стимульований – 36,4 %.

Показник ФФНГ крові при поступленні становив 0,8798, на другу добу – 0,8832, на третю добу – 0,9025, на п'яту добу – 0,9148, на сьому добу – 0,9432.

У рановому вмісті показник ФФНГ на другу добу становив 0,8519, на третю добу – 0,8524, на п'яту добу – 0,8693, на сьому добу – 0,8912.

Клінічний приклад № 2. Хвора Б., 40 років, медична карта стаціонарного хворого № 1253, поступила у гнійно-септичне відділення МКЛ ШМД м. Вінниці 06.02.2014 року зі скаргами на інтенсивний біль в ділянці правої стопи, підвищення температури до 37,8°C, загальну слабкість, ускладнену ходу. Зі слів хворої сім днів по тому отримала травму цієї ділянки. За медичною допомогою не зверталась, лікувалась самостійно. Стан прогресивно погіршувався, що змусило звернутись за медичною допомогою.

Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Шкіра чиста. Пульс 82 уд/хв, ритмічний, задовільного наповнення. Артеріальний тиск 125/90 мм. рт. ст. Частота дихання – 19 за хвилину. Температура тіла – 37,8°C.

Місцево: права стопа збільшена в об'ємі за рахунок набряку, різко гіперемована. На тильній поверхні визначалися інфільтрат, болючий при пальпації, гіперемія шкіри, рановий дефект, прикритий некротичним струпом 2,0 × 2,5 см. Активні і пасивні рухи цією ділянкою викликали біль. При пальпації в центрі інфільтрату визначався симптом флуктуації (рис 6.22).



Рис 6.22 Флегмона тильної поверхні правої стопи, зовнішній вигляд при поступленні.

Результати загального аналізу крові: гемоглобін – 146 г/л, лейкоцити – 15,2 Г/л (е – 1 %, п – 10 %, с – 62 %, л – 22 %, мон – 5 %), ШОЕ – 32 мм/год. ЛП Я. Я. Кальф-Каліфа – 2,8.

Діагноз: Флегмона тильної поверхні правої стопи.

06.02.2014 року виконано оперативне втручання: Розкриття, санація та дренивання рани (рис. 6.23).



Рис 6.23 Зовнішній вигляд інфікованої рани після проведеного оперативного лікування.

В післяопераційному періоді хворій проводились щоденні перев'язки, що передбачали санацію ранового дефекту, його підсушування стерильною серветкою та внесення антимікробної мазі левомеколь, з подальшим накладанням асептичної пов'язки. Кількість мазі визначалась об'ємом ранового дефекту.

Після проведеного комплексного лікування стан хворої покращився: нормалізацію температури тіла відзначено на 5 добу, біль зник на 6 добу, поява грануляцій – на 7 добу, зникнення перифокальної гіперемії – на 7 добу, зникнення інфільтрату та набряку – на 8 добу, поява ознак крайової епітелізації – на 8 добу (рис. 6.24).



Рис 6.24 Зовнішній вигляд інфікованої рани на тлі місцевого використання традиційних засобів, 7 доба спостереження

На 9 добу з покращенням хворий був виписаний із стаціонару для подальшого амбулаторного лікування.

Рівень лейкоцитів на першу добу після операції становив 8,5 Г/л, на 3-ю добу – 8,1 Г/л, на 5-ту добу – 7,2 Г/л, на 7-му – 6,9 Г/л.

Рівень ЛШ на другу добу спостереження становив 3,4, на 3-ю добу – 1,4, на 5-у – 2,2, на 7-у – 1,7.

При бактеріологічному дослідженні ранового вмісту визначався *S. aureus*, кількість якого на першу добу становила 7,38 log КУО/мл,

на 3-ю добу – 5,42 log КУО/мл, на 5-у добу – 3,65 log КУО/мл; на 7-у добу – 2,17 log КУО/мл.

При цитологічному дослідженні на 2-у добу спостереження визначався дегенеративно-запальний тип цитограми, на 5-у – запальний тип, на 7-у – запально-регенеративний тип.

До проведення лікування: ФП – 38,2 %, ФІ – 4,1 од., НСТ спонтанний – 13,8 %, НСТ стимульований – 32,4 %; на 3-ю добу: ФП – 44,5 %, ФІ – 5,8 од., НСТ спонтанний – 11,8 %, НСТ стимульований – 36,3 %; на 7-у добу – ФП – 47,2 %, ФІ – 7,5 од., НСТ спонтанний – 9,6 %, НСТ стимульований – 37,4 %.

Показник ФФНГ крові при поступленні становив 0,8818, на другу добу – 0,8879, на третю добу – 0,9025, на п'яту добу – 0,9125, на сьому добу – 0,9331.

У рановому вмісті показник ФФНГ на другу добу становив 0,8476, на третю добу – 0,8679, на п'яту добу – 0,8793, на сьому добу – 0,8893.

Основні наукові результати розділу, опубліковані в працях:

5. Морфологічне обґрунтування доцільності місцевого застосування комбінації ліастену з левомеколем у комплексному лікуванні гнійних ран / Р. М. Чернопищук, М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, О. Г. Урван // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 305 – 311.

6. Пат. 109391 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.1), А61К 31/165 (2006.1), А61К 31/385 (2006.1), А61К 35/744 (2015.1), А61Р 17/02 (2006.1). Спосіб місцевого лікування гнійних ран / М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук, М. Д. Желіба, С. В. Зайков – № а 2015 03799; заявл. 22.04.2015; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15. – 4 с.

7. Зміни цитологічної картини ранового вмісту на тлі місцевого застосування комбінації препаратів ліастен та левомеколь у хворих з гнійними ранами / М. І. Бурковський, М. Д. Желіба, Р. М. Чернопищук, О. В. Гончаренко, С. С. Скальський, К. Б. Арженкова // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 13 – 17.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на прогрес у розробці та удосконаленні існуючих методів діагностики та лікування інфікованих ран, яка у структурі хворих загальнохірургічного стаціонару залишається на рівні 30-40 % від загального числа пацієнтів, ця проблема залишається пріоритетною в сучасній хірургії та далекою до остаточного вирішення [42]. Незмінними залишаються і загальні принципи щодо комплексного лікування інфікованих ран, які передбачають комбінацію хірургічних та медикаментозних методів. [46]. При цьому важливе місце в лікуванні інфікованих ран м'яких тканин залишається за багатокомпонентними препаратами для місцевого застосування, які дозволяють забезпечити максимальну концентрацію активних субстанцій у вогнищі запалення, а вибір залежить від стадії перебігу ранового процесу. [208, 175]. Сучасні діагностичні можливості дозволили ширше дослідити особливості перебігу цього процесу та переглянути етіопатогенетичні принципи медикаментозного лікування інфікованих ран [185]. Встановлено, що в патогенезі запалення вагомим місцем належить молекулярним та клітинним механізмам імунної системи, стан яких і визначає ефективність лікування та подальший прогноз захворювання [39, 128, 130, 235]. Тому вивченню ефективності використання імуномодуляторів різної дії, в тому числі у поєднанні з іншими препаратами, вченими усього світу приділяється значна увага [80, 91, 128, 141]. Незважаючи на численні дослідження та публікації в цьому напрямку, проблема локальної імунокорекції залишається далекою від остаточного вирішення.

В останні роки серед імуномодуляторів особливий інтерес викликають препарати мікробного походження останнього покоління – мурамілпептиди, зокрема вітчизняний засіб ліастен, отриманий із клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii*. Здатність препарату стимулювати всі форми протиінфекційного захисту організму: фагоцитоз, лейкоцитоз, клітинну та гуморальну ланки імунітету та відсутність результатів клініко-імунологічної оцінки ефективності місцевого

застосування ліастену у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин стали підґрунтям для проведення нашого дослідження.

Однак для обґрунтування доцільності та ефективності застосування імуномодуляторів при лікуванні хворих з інфікованими ранами необхідною є методика, яка б могла об'єктивно оцінити перебіг ранового процесу, в тому числі з урахуванням особливостей імунологічних змін. Серед діагностично значущих гематологічних показників в останні роки все більшої уваги набуває морфометрична характеристика нейтрофільних гранулоцитів – одних із головних клітин, які утримують першу лінію захисту від інфекції та одночасно приймають участь у виконанні функцій як специфічного імунітету, так і неспецифічного захисту організму [29, 176, 288].

Перехід популяції нейтрофілів в активний стан супроводжується структурними змінами (зміна розмірів клітин, будова мембранного апарату та включення бактерицидних механізмів) [58, 141, 147, 215]. Визначення функціонального стану та активності саме цих клітин має особливе значення для оцінки можливостей неспецифічних захисних механізмів макроорганізму, а отже діагностики та прогнозування перебігу патологічного процесу [21, 54, 112].

Відомі морфометричні критерії для оцінки функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів при рановому процесі є недостатньо інформативними або ж потребують дороговартісного обладнання і спеціальної підготовки фахівців, що унеможлиблює їх широке використання в практичній діяльності.

Підвищити точність кількісної оцінки форми клітин можливо шляхом розрахунку інтегрального показника фактору форми, який окрім площі передбачає визначення периметру нейтрофільних гранулоцитів та їх співвідношення [58]. При цьому встановлено, що при змінах функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів змінюється фактор форми цих клітин [160]. Однак вивчення закономірностей змін цього показника у хворих із рановим процесом досі не проводилось.

Тому першим етапом дослідження стало порівняння діагностичної

ефективності існуючих традиційних методів оцінки перебігу ранового процесу з відповідними результатами морфометричного дослідження нейтрофільних гранулоцитів. Для цього було використано 16 статевозрілих кролів породи Shinshilla. Після відтворення на них розробленої моделі інфікованої рани було проведено клініко-лабораторне, імунологічне досліджень крові, мікробіологічне та цитологічне вивчення ранового ексудату на різних стадіях ранового процесу, що доповнювались морфологічним вивченням тканин в експериментальній рані тварин.

Показник ФФНГ в крові інтактних тварин становив в середньому $0,9573 \pm 0,0024$. Результати гематологічних показників в переважній більшості відповідали даним, описаним в літературі: кількість лейкоцитів – $9,87 \pm 0,48$ Г/л, еозинофілів – $1,10 \pm 0,29$ %, паличкоядерних нейтрофілів – $3,25 \pm 0,28$ %, сегментоядерних нейтрофілів $53,10 \pm 1,14$ %, лімфоцитів $36,81 \pm 0,88$ %, моноцитів $4,80 \pm 0,26$ % [Западнюк, 1983]. Показники неспецифічної клітинної ланки імунітету були наступними: ФП – $52,00 \pm 0,76$ %, ФІ – $4,38 \pm 0,35$ од., НСТ-сп. – $4,12 \pm 0,29$ %, НСТ-ст. – $24,29 \pm 1,53$ %, ІС – $5,61 \pm 0,49$ %.

Дослідження показника ФФНГ у тварин дозволило встановити, що на 1 добу існування інфікованої рани його рівень був зниженим (в системній крові – $0,8947 \pm 0,0010$, в локальній – $0,8818 \pm 0,0005$, в рановому ексудаті – $0,8541 \pm 0,0008$.) і вказувало на активацію клітинного захисту на всіх рівнях. В подальшому у всіх рідинах визначалась тенденція до поступової нормалізації цього показника, який на 10 добу становив $0,9073 \pm 0,0006$, $0,8949 \pm 0,0005$ та $0,8812 \pm 0,0009$ відповідно, що достовірно відрізнялось від відповідних показників 1 доби ($p \leq 0,05$) і дозволяло вважати про сприятливий перебіг ранового процесу з тенденцією до загоєння. Однак, більш виразними були результати, отримані при дослідженні ранового вмісту та крові, взятої безпосередньо в гнійному вогнищі, що спрощувало їх трактування за рахунок більшої інформативності.

Візуальний аналіз змін у рановому вогнищі тварин та аналіз температурної реакції виявились малоінформативними.

Кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів і моноцитів у

периферичній крові на 1 добу спостереження у тварин з експериментальною гнійною раною був підвищеним і становив $16,35 \pm 0,18$ Г/л, $8,25 \pm 0,28$ % та $6,75 \pm 0,32$ % відповідно, на противагу зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів ($50,00 \pm 0,84$ %) та лімфоцитів ($33,49 \pm 0,91$ %). В подальшому визначалось наближення рівня цих показників до таких інтактних тварин, що вказувало на зменшення активності запального процесу. Статистично встановлений кореляційний зв'язок показника ФФНГ лише з кількістю нейтрофільних лейкоцитів. Так, визначено прямий кореляційний зв'язок між кількістю паличко ядерних нейтрофільних гранулоцитів і показником ФФНГ, визначеним у периферичній крові ($r = 0,68$) та зворотній зв'язок з показниками ФФНГ, визначеними в крові із рани ($r = - 0,76$). Подібна статистична закономірність підтверджує різницю патофізіологічних процесів, які відбуваються загалом в організмі та безпосередньо у вогнищі гнійного запалення і, відповідно, методів дослідження, які використовуються для цього. Отримані закономірності дозволяють припустити, що для об'єктивізації та адекватного прогнозу перебігу ранового процесу доцільним є аналіз саме результатів, отриманих безпосередньо з матеріалу, взятого в рановому вогнищі. Однак для комплексного розуміння змін реактивності організму важливою є і кількісна та якісна оцінка клітинного складу та функціональної активності лейкоцитів периферичної крові, так як саме через кров організм реалізує свої адаптивні та захисні механізми.

Результати біохімічного та мікробіологічного дослідження крові підтвердили ефективність запропонованого морфометричного показника і доцільність його визначення при подібній патології.

Отримані сильні кореляційні закономірності між показниками ФФНГ, визначеними у крові з ранового дефекту та ексудаті, та результатами цитологічного дослідження вказують на достатньо високу інформативну цінність та об'єктивність запропонованого показника. Однак, існуючі в літературі твердження чітко дають зрозуміти, що в сучасних умовах використання класичного цитологічного моніторингу дозволяє дізнатися лише про переважаючі у рановому дефекті тенденції і для підвищення його інформативності необхідними

є цито-імунологічні методи дослідження для визначення активності проліферативних та метаболічних змін клітинних популяцій [201].

Дослідження стану неспецифічної клітинної ланки імунітету проводилось в крові, взятої з краєвої вушної вени та безпосередньо із ранового дефекту. Отримані результати дозволили встановити пригнічення фагоцитарної активності клітинної ланки у системному кровообізі (ФП – $42,79 \pm 0,36$ %, ФІ – $3,15 \pm 0,27$ од.), зниження метаболічного потенціалу фагоцитуючих клітин (НСТ-ст. – $22,76 \pm 1,68$ %), незначне ослаблення резервних можливостей імунітету (ІС – $4,78 \pm 0,53$) на 1 добу експерименту, які в подальшому відновлювали свій вихідний рівень (за винятком ІС, низький рівень якого зберігався протягом усього періоду спостереження, який на тлі існування гнійного вогнища вказував на збереження зниженого неспецифічного імунного потенціалу). Зазначені результати відповідають існуючим літературним твердженням [25, 34, 48, 50, 69, 102]. Встановлена також різниця цих показників, визначених у системному та регіонарному кровотоках. Так, в останньому визначались статистично вищий рівень ФП протягом усього періоду спостереження ($62,74 \pm 0,61$ % проти $42,79 \pm 0,36$ % на 1 добу, $61,35 \pm 0,86$ % проти $46,83 \pm 0,58$ на 3 добу, $62,55 \pm 0,48$ % проти $50,17 \pm 0,52$ на 7 добу та $59,06 \pm 0,73$ проти $51,73 \pm 0,67$ на 10 добу), ФІ на 1 та 10 доби ($4,28 \pm 0,39$ од. проти $3,15 \pm 0,27$ од. та $5,98 \pm 0,29$ од. проти $4,28 \pm 0,24$ од. відповідно), що вказувало на вищу фагоцитарну активність нейтрофілів крові та їх поглинальну здатність у безпосередній близькості з гнійною раною. Значне зростання показника, який характеризують окисно-відновні потенціали нейтрофілів в цій же крові в динаміці (так показник НСТ-сп. у крові із ранового дефекту на 1 добу становив $1,72 \pm 0,15$ %, тоді як уже на 3 добу від досягав $3,18 \pm 0,29$ % і в подальшому залишався на такому ж рівні) вказувало на активацію нейтрофілів у вогнищі запалення і вказувало на сприятливий прогноз подальшого перебігу ранового процесу, що цілком відповідає даним, описаним в літературі [63].

Встановлені кореляційні зв'язки між показниками неспецифічного клітинного імунітету та показниками ФФНГ, прояви якого залежали від

досліджуваної рідини були цілком закономірними: так в крові, взятій з красвої вушної вени, зворотній зв'язок між показниками ФФНГ і ФІ С. ($r = - 0,67$), НСТ-ст. С. ($r = - 0,68$) підтвердив здатність першого відображати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, а прямий кореляційний зв'язок з показниками ІС С. ($r = 0,80$) дозволив припустити здатність запропонованого показника відображати потенційні резерви фагоцитуючих клітин. Більш сильний статистичний зв'язок був встановлений на локальному рівні, особливо з показником ФФНГ, визначеним у рановому ексудаті, результати якого корелювали зі всіма досліджуваними показниками неспецифічної ланки імунітету, а з деякими навіть виявляючи функціональний зв'язок (кореляційний зв'язок між показником ФФНГ ранового вмісту та ФП Л. ($r = - 1,00$ ($p \leq 0,05$))). Отримані статистичні закономірності підтверджують існуючу в літературі теорію про те, що функціональна активність лейкоцитів адекватно відображає рівень імунореактивності організму, так як вона детермінована генетично і надзвичайно жорстко підтримується механізмами гомеостатичної регуляції [192]. Морфологічний аналіз тканин в ділянці рани дозволив додатково підтвердити загальну тенденцію змін і їх об'єктивно візуалізувати. Отже проведені експериментальні дослідження об'єктивно підтвердили ефективність та високий діагностичний потенціал показника ФФНГ, у порівнянні з існуючими діагностичними методами, особливо на локальному рівні, і доцільність проведення подальших досліджень в умовах клініки.

В клінічних умовах було обстежено 62 хірургічних хворих на гнійно-некротичні процеси м'яких тканин в фазі ексудації. Об'єм надання допомоги цим хворим передбачав оперативне та комплексне медикаментозне лікування у відповідності з існуючими канонами лікування подібної патології. Отримані результати рутинних гематологічних, імунологічних показників клітинного імунітету периферичної крові, що доповнювалось розрахунком ЛШ за Кальф-Каліфом, мікробіологічних та цитологічних досліджень були статистично порівняні з показниками ФФНГ, визначеними у крові та рановому вмісті, та запропонованим інтегральним гематологічним показником ІЛА.

До виконання оперативного втручання показник ФФНГ був на рівні $0,8809 \pm 0,0008$ (нормальний рівень показника ФФНГ, визначений у периферичній крові добровольців, становив $0,96 \pm 0,01$). На 1 добу після операції досліджуваний показник залишався низьким і становив $0,8872 \pm 0,0009$ у крові та $0,8534 \pm 0,0007$ у рановому ексудаті. В подальшому визначалася тенденція до підвищення цього показника в обох рідинах з сильними кореляційними зв'язками між ними ($r = 0,82$; ($p \leq 0,05$)). При цьому рівень запропонованого показника в матеріалі з рани був нижчим, що вказувало на очевидно вищу активність фагоцитуючих клітин в ділянці рани, а характер його зміни в динаміці дозволив чіткіше визначати закономірності перебігу процесів в рані. Вивчення лейкоцитів, як одного з провідних критеріїв в оцінці ступеня важкості патологічного процесу при гнійно-запальних захворюваннях уже було неодноразово описано в літературі [88].

Зміни гематологічних показників були передбачуваними та малоінформативними: Тому для підвищення їх діагностичної цінності нами було запропоновано поєднання найбільш інформативного з них з результатами морфометричного дослідження функціонального стану нейтрофільних гранулоцитів, а показник отримав назву індекс лейкоцитарної активності. Нормальний рівень цього показника, визначений у крові здорових добровольців складає $96,6 - 103,3$.

При поступленні показник ІЛА був на рівні $89,09 \pm 0,10$ і, подібно показникам ФФНГ, мав чітку тенденцію до нормалізації. Проте, характер отриманих результатів був нагляднішим і простішим для інтерпретації, достовірно відрізнявся у кожен із періодів спостереження і, поєднуючи у собі результати обстеження різного рівня, дозволяв ширше оцінити зміни в організмі на тлі перебігу патологічного процесу. А можливість використання збірної таблиці значно полегшувало процес його обрахунку.

Як статистичне підтвердження ефективності застосування запропонованих показників встановлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у крові і показником ФФНГ, визначеним у крові ($r = - 0,58$; ($p \leq 0,05$)), рановому вмісті ($r = - 0,52$; ($p \leq 0,05$)) та показником ІЛА ($r = - 0,51$; (p

$\leq 0,05$)). Непрямий кореляційний зв'язок останнього ще й з кількістю паличкоядерних нетрофілів ($r = -0,38$; ($p \leq 0,05$)) додатково підтвердив його інформаційну цінність у визначенні ступеня інтоксикації організму.

Результати цитологічного дозволили встановити, що на 1 добу після операції переважала дегенеративно-запальний тип цитограми з високим вмістом у рановому вмісті нейтрофільних лейкоцитів ($94,37 \pm 0,25$ %) та їх дегенеративних форм ($74,06 \pm 0,33$ %), великою кількістю мікроорганізмів із позаклітинним розташуванням та незавершеним типом фагоцитозу. В подальшому визначалось зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, збільшення кількості фібробластів та макрофагів, зменшення кількості мікроорганізмів, частоти виявлення незавершеного та збільшення завершеного фагоцитозу, підвищення фагоцитарної активності. Зсув цитограми до запального типу вказував на сприятливий перебіг гнійної рани в бік загоєння. Загалом отримані нами результати цитологічного дослідження мають багато спільного з результатами, описаними в існуючій літературі [55, 123, 139, 201, 229].

Статистичні закономірності встановлені з показником ФФНГ, визначеним безпосередньо у рановому вмісті (сильний кореляційний зв'язок з кількістю нейтрофільних гранулоцитів ($r = -0,87$; ($p \leq 0,05$)), їх дегенеруючих форм ($r = -0,86$; ($p \leq 0,05$)); прямий сильний кореляційний зв'язок із кількістю макрофагів ($r = 0,86$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластів ($r = 0,83$; ($p \leq 0,05$))) та з показником ІЛА (сильний непрямої кореляційний зв'язок між з кількістю нейтрофільних лейкоцитів ($r = -0,93$; ($p \leq 0,05$)) ,їх дегенеруючими формами ($r = -0,96$; ($p \leq 0,05$)); прямий кореляційний зв'язок з лімфоцитами ($r = 0,89$; ($p \leq 0,05$)), макрофагами ($r = 0,88$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластами ($r = 0,91$; ($p \leq 0,05$))), що підтверджує ефективність застосування запропонованих критеріїв у визначенні активності та прогнозі перебігу ранового процесу.

Закономірності змін показників неспецифічного клітинного імунітету у хворих з інфікованими ранами також були подібними результатам, описаними іншими дослідниками [106]. Так, в післяопераційному періоді, у досліджуваних хворих визначалось зниження фагоцитарної активності лейкоцитів (ФП – $38,33 \pm$

1,07 %, ФІ – $4,17 \pm 0,21$ од.) із збереженням метаболічного потенціалу цих клітин (НСТ-сп. – $14,17 \pm 0,59$ %, НСТ-ст. – $31,83 \pm 1,38$ %). В подальшому поглинальна здатність фагоцитуючих клітин відновлювалась і зберігалась такою протягом усього періоду спостереження. Інші дослідники також вказують, що гострі гнійні захворювання часто перебігають на тлі зниженої імунологічної реактивності, показники якого в процесі комплексного лікування нормалізуються ще в період перебування пацієнтів в умовах стаціонару [69]. Таким чином, хоча визначені показники функціонування неспецифічної клітинної ланки імунітету у периферичній крові і володіють неабиякою діагностичною цінністю, однак не дозволяють в повній мірі оцінити характер процесів, що відбуваються безпосередньо в рані, а визначення цих показників у вогнищі ураження є досить складним і трудоемким процесом.

Проведені дослідження підтвердили діагностичну доцільність використання показника ФФНГ, особливо визначеного у рановому вмісті, розрахунку індексу лейкоцитарної активності та їх ефективність як об'єктивних критеріїв оцінки перебігу ранового процесу. Окрім цього, вони в повній мірі відповідають основним вимогам, що висуваються до подібних показників: простота виконання, висока інформативність та доцільність [114].

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення можливості використання локальної імунокорекції як елементу комплексного етіопатогенетичнообґрунтованого лікування інфікованих ран [222]. Для цього був застосований імуномодулятор мурамілпептидного ліастен і його комбінація з антимікробною маззю на гідрофільною основою левомеколь.

Спочатку було проведено вивчення антимікробних властивостей цього імуномодулятора та визначення його оптимально-ефективної концентрації при поєднанні з антимікробною маззю в умовах «in vitro». Для цього було проведено серію експериментів із використанням методів послідовних серійних розведень та дифузії в агар «колодязями». В результаті цих досліджень встановлено, що сам ліастен володіє низькою антимікробною активністю, що цілком закономірно, враховуючи характер дії препаратів цієї групи. Визначення дозозалежного впливу

імуномодельатора мурамілпептидного ряду на антимікробні властивості мазі дозволило встановити, що оптимальним співвідношенням є 0,0005 г цього імуномодулятора на 20,0 г мазі. Зміна пропорційного співвідношення препаратів у запропонованій фармацевтичній композиції супроводжувалось відсутністю будь-яких об'єктивних змін у антимікробних властивостях мазі або ж супроводжувалося їх пригніченням, що цілком закономірно, враховуючи дозозалежні властивості ліпополісахаридів у поєднанні їх з іншими лікарськими засобами [79]. Отримані результати відповідають припущенню про потенційні можливості полісахаридів, отриманих з мікроорганізмів, впливати на антимікробні властивості препаратів за умови їхнього поєданого використання [78].

Встановлено також зниження показника здатності досліджуваних мікроорганізмів формувати біоплівку на тлі використання запропонованої фармацевтичної композиції у порівнянні з контрольним зразком, що в теперішній час є дуже важливим [300, 317]. Загалом отримані результати підтверджують існуючі в літературі припущення про антимікробні властивості різноманітних імуномодуляторів [202].

Вплив досліджуваних зразків на перебіг ранового процесу в умовах «in vivo» був експериментально вивчений на 32 статевозрілих кролях породи Shinshilla. Тварини після моделювання гнійної рани були поділені на 4 групи: до першої контрольної групи (КГ-1) увійшли тварини, які не отримували лікування; тваринам другої контрольної групи (КГ-2) місцево застосовували мазь левомеколь, тваринам третьої контрольної групи (КГ-3) – розчин ліастену 0,000025 г/мл. Основна група (ОГ) включала тварин, лікування яких проводилось із застосуванням комбінації ліастену з левомеколем. В якості критеріїв були використані методи контролю за перебігом ранового процесу, подібно до попередніх досліджень.

Динамічне спостереження дозволило встановити, що візуально перебіг ранового процесу у тварин ОГ носив сприятливіший характер, репаративні процеси відбувалися активніше, поява грануляційної тканини та епітелізації в

розпочиналися раніше (на $4,25 \pm 0,41$ добу та $6,13 \pm 0,30$ добу відповідно) ніж у тварин контрольних груп ($8,30 \pm 0,19$ добу та $9,13 \pm 0,30$ добу у тварин КГ-1, $5,37 \pm 0,26$ добу та $7,00 \pm 0,27$ добу у тварин КГ-2, $5,00 \pm 0,46$ добу та $8,88 \pm 0,23$ добу у тварин КГ-3). Результати планіметричного дослідження показали, що уже з 3 доби спостереження визначалася достовірна різниця між площею інфікованої рани у тварин основної та контрольних груп ($1,56 \pm 0,01$ см² в ОГ проти $2,22 \pm 0,02$ см² в КГ-1, $1,89 \pm 0,02$ см² в КГ-2 та $1,73 \pm 0,05$ см² в КГ-3), зберігаючи подібну закономірність протягом усього періоду спостереження. Подібні результати дозволили об'єктивно підтвердити вплив імуномодулятора у складі запропонованої фармацевтичної композиції на прискорення процесів епітелізації рани, зміни фази ранового процесу та загоєння рани загалом в експерименті.

Зміни гематологічних (підвищення кількості лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів) та біохімічних (позитивна реакція на СРБ та зростання рівня серомукоїдів) показників за період спостереження у всіх групах мала тенденція до стихання, при чому у КГ-1 та КГ-3 ці процеси перебігали достовірно повільніше, аніж у тварин КГ-2 та ОГ. Отримані результати дозволяють припустити позитивну дію запропонованої композиції на ступінь ендогенної інтоксикації та вираженість запального процесу в організмі досліджуваних тварин.

Аналіз результатів цитологічного дослідження ранового вмісту досліджуваних тварин дозволив встановити не лише позитивний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на перебіг ранового процесу у порівнянні з іншими контрольними групами, а й об'єктивно підтвердити здатність запропонованого імуномодулятора бактеріального походження стимулювати активність клітинних елементів в рані. Проте, аплікації лише розчину ліастену виявилися короткочасними на початку лікування. Вирішенням цієї проблеми стало поєднання його з антимікробним компонентом. Отримані результати дозволили встановити, що подібне комбінування препаратів різних груп не впливає на їх функціонування, забезпечуючи їх ефективну різновекторну дію протягом усього періоду спостереження.

Результати визначення стану неспецифічного клітинної ланки імунітету, разом із морфометричним аналізом нейтрофільних гранулоцитів, дозволив достовірно підтвердити здатність імуномодулятора мурамілпептидного ряду, в тому числі у поєднанні з антимікробною маззю, посилювати фагоцитарну дію клітин у вогнищі ураження, що проявлялось вищим рівнем відповідних показників, особливо у регіонарному кровотоці, та підвищувати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів у порівнянні з результатами, отриманими у інших досліджуваних групах. Подібні закономірності відповідають існуючим твердженням про здатність бактеріальних полісахаридних комплексів посилювати фагоцитарну активність клітин, що уже давно було доведено рядом авторів в експерименті [63, 79]. Короткочасність ефективно дії імуномодулятора без додавання до нього антимікробної мазі, що проявлялось швидким виснаженням показників на локальному рівні та ознаки прогресування процесу підтверджують недостатню ефективність його використання у лікуванні інфікованих ран і доцільність комбінування з препаратами, здатні впливати на інші патогенетичні ланки ранового процесу. Дійсно, численні спостереження науковців вказують, що сам по собі місцевий неспецифічний імунітет не здатен тривалий час контролювати перебіг інфекційного процесу та протистояти його прогресуванню [231]. Загалом, здатність бактеріальних полісахаридів у поєднанні з антимікробним компонентом не лише потенціювати властивості останнього, а й позитивно впливати на перебіг ранового процесу уже було доведено в експерименті колективом радянських науковців на прикладі препаратів ацетоксану і продігіозану [78].

Остаточним підтвердженням ефективності поєднання імуномодулятора мурамілпептидного ряду з антимікробною маззю стало гістологічне вивчення тканин, яке підтвердило його переваги у порівнянні з традиційними засобами лікування, що проявлялось активнішим перебігом репаративних процесів з формуванням повного регенерату шкіри та відновленням нормальної структури і функції тканин. Хоча питання теоретичного та практичного обґрунтування впливу бактеріальних полісахаридів на відновні процеси в тканинах залишаються

остаточно нез'ясованими, однак існують об'єктивні дані, що підтверджують їх здатність прискорювати процеси загоєння інфікованих ран, що було доведено в експерименті на приклад застосування ліполісахариду ацетоксану [79]. Можна лише припустити, що здатність імуномодулятора стимулювати відновлення нормальної структури тканин в умовах ранового процесу реалізується не через безпосередню дію на елементи, що забезпечують їх проліферацію, а опосередковано, сприяючи інтенсивнішій елімінації патогенних мікроорганізмів, прискорюючи лізис некротизованих тканин, активізуючи діяльність фагоцитуючих елементів, покращуючи кровотік в ділянці рани шляхом зменшення набряку оточуючих тканин.

Подальше вивчення ефективності місцевого застосування фармацевтичної композиції імуномодулятора мурамілпептидного ряду з антимікробною маззю було проведено в умовах клініки на тлі комплексного лікування пацієнтів з інфікованими ранами. Для цього було відібрано 119 хірургічних хворих на гнійно-некротичні процеси м'яких тканин в фазі ексудації. В залежності від тактики місцевого післяопераційного лікування, хворі були поділені на дві групи. Основну групу склали 57 пацієнтів, яким в післяопераційному періоді, окрім традиційного комплексного лікування, у гнійно-некротичну фазу ранового процесу місцево застосовували фармацевтичну композицію, до складу якої входили антимікробної мазь та імуномодулятор. Програма післяопераційного місцевого лікування 62 хворих контрольної групи передбачала використання антимікробної мазі. Об'єм дослідження передбачав клінічне спостереження за раною, визначення загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули і розрахунку гематологічного показника Лейкоцитарного індексу інтоксикації Я. Я. Кальф-Каліфа [Я. Я. Кальф-Каліфа, 1950], оцінки функціональної активності клітинної ланки імунітету (визначення фагоцитарного показника, фагоцитарного індексу, НСТ-тести (НСТ-спонтанний і НСТ-стимульований), показника ФФНГ, розрахунку показника індексу лейкоцитарної активності) [168]. Окрім цього проводились цитологічне і мікробіологічне дослідження ранового вмісту з визначенням типу цитограми, якісного та кількісного аналізу мікрофлори в рані, що доповнювались

визначенням показника ФФНГ та гістологічним вивченням тканин у рані з додатковим забором матеріалу.

Результати клінічного спостереження за інфікованою раною в динаміці дозволили встановити сприятливіший перебіг ранового процесу у пацієнтів основної групи, комплексне лікування яких передбачало використання запропонованої фармацевтичної композиції, що проявлялось більш ранньою нормалізацією температури ($4,81 \pm 0,21$ доба в основній групі проти $5,40 \pm 0,26$ доби в контрольній), зникненням інфільтрату та набряку ($6,82 \pm 0,19$ доба і $7,56 \pm 0,24$ доба відповідно), зникненням болі ($5,42 \pm 0,19$ доба і $6,29 \pm 0,18$ доба відповідно), зникненням гіперемії ($6,82 \pm 0,24$ доба і $5,26 \pm 0,18$ доба відповідно), появою грануляційної тканин ($5,10 \pm 0,18$ доба і $7,66 \pm 0,20$ доба відповідно) та ознак епітелізації ($6,98 \pm 0,17$ доба і $8,85 \pm 0,20$ доба відповідно), при чому між останніми чотирма відповідними показниками ця різниця була статистично-достовірною ($p \leq 0,05$).

Результати проведеного цитологічного дослідження також підтвердили закономірності, попередньо встановлені на прикладі експериментальної гнійної рани. Позитивніші зміни у клітинному складі ранового вмісту хворих на тлі використання фармацевтичної композиції із імуномодулятором в її складію

Показники природного неспецифічного клітинного імунітету у хворих з інфікованими ранами, визначені у периферичній крові, дозволили встановити лише достовірну різницю ФП та ІС у пацієнтів досліджуваних груп на 7 і 10 доби спостереження, що, зважаючи на умовно локальний характер процесу без виражених порушень на системному рівні, є цілком закономірним. Окрім цього, подібні результати підтверджують відсутність системного впливу запропонованої фармацевтичної композиції.

Більш інформативними виявилися показники ФФНГ, особливо визначені у рановому вогнищі, та ІЛА. Достовірна нижчий рівень показника ФФНГ ранового вмісту у хворих з інфікованими ранами на тлі використання фармацевтичної композиції з імуномодулятора мурамілпептидного ряду та антимікробної мазі на гідрофільній основі у порівнянні з пацієнтами контрольної групи підтверджує її

здатність стимулювати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів у рані протягом усього періоду її використання. Подальше збільшення цього показника у досліджуваних рідинах хворих основної групи, разом із позитивними результатами інших досліджень, об'єктивно вказує на сприятливіший перебіг ранового процесу у цих хворих

Вищий рівень ІЛА у хворих основної групи також дозволили підтвердити позитивний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на перебіг ранового процесу у порівнянні з традиційним лікуванням.

Остаточним підтвердженням ефективності та доцільності додавання імуномодулятора до антимікробної мазі стали результати гістологічного дослідження, які підтвердили інтенсивніший перебіг репаративних процесів у тканинах хворих основної групи, яке завершувалось повним загоєнням рани з формуванням повноцінного сполучнотканинного рубця.

Таким чином отримані результати дозволили об'єктивно підтвердити ефективність запропонованого нами способу лікування інфікованих ран, який передбачає введення у комплексну програму лікування місцеве застосування фармацевтичної композиції з імуномодельюючим компонентом у її складі.

Місцеве використання поєднання імуномодулятора мурамілпептидного ряду та антимікробної мазі дозволяє розширити можливості останньої, потенціюючи її дію і дозволяє впливати не лише на мікробний компонент, але й функціональну активність клітин безпосередньо у рановому вогнищі.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі теоретично і практично обґрунтовано та вирішено наукове завдання, яке полягає у покращенні результатів комплексного лікування хворих з інфікованими ранами шляхом місцевого використання композиції імуномодулятора мурамілпептидного ряду та антимікробної мазі на гідрофільній основі.

1. При експериментальних інфікованих ранах найбільш інформативною є динаміка змін Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів, визначеного в рановому вмісті, показники якого змінюються залежно від фази ранового процесу і корелюють з відповідними результатами, отриманими при бактеріологічному, цитологічному, лабораторному та імунологічному дослідженнях. Зокрема встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками ФФНГ, визначеними в рановому вмісті, і фагоцитарним індексом ($r = 0,83$ ($p \leq 0,05$)), НСТ стимульованим ($r = 0,81$ ($p \leq 0,05$)), з фагоцитарним показником, визначеними в крові із рани ($r = -1,00$ ($p \leq 0,05$)), непрямий кореляційний зв'язок з кількістю мікроорганізмів в рановому вмісті ($r = -0,70$ ($p \leq 0,05$)), з рівнем показника рівня серомукоїду ($r = -0,78$ ($p \leq 0,05$)), з кількістю нейтрофільних лейкоцитів в рановому вмісті ($r = -0,78$ ($p \leq 0,05$)).

2. Показники Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів ранового вмісту та Індекс лейкоцитарної активності крові є діагностичними критеріями перебігу ранового процесу у хворих з інфікованими ранами і корелюють з відповідними показниками, визначеними традиційними способами: встановлено непрямий кореляційний зв'язок показників ФФНГ ранового вмісту та ІЛА з динамікою ступеня контамінації мікроорганізмами ранової поверхні ($r = -0,91$ ($p \leq 0,05$)); з показниками рівня лейкоцитів в крові ($r = -0,52$ ($p \leq 0,05$)) і $r = -0,51$ ($p \leq 0,05$) відповідно); з кількістю нейтрофільних гранулоцитів в рановому вмісті ($r = -0,87$ ($p \leq 0,05$)) і $r = -0,93$ ($p \leq 0,05$) відповідно).

3. Оптимально ефективним співвідношенням імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастен та антимікробної мазі левомеколь в композиції

для місцевого лікування інфікованих ран з імуномодулюючим ефектом є 0,000025:1. При такому співвідношенні компонентів не зменшуються антимікробні властивості мазі, в тому числі її здатність впливати на біоплівкоутворюючу функцію мікроорганізмів: рівень біоплівкоутворення клінічного штаму *Staphylococcus aureus* 8 в умовах дії лише мазі левомеколь на 24 год був 0,085–0,098, на 48 год – 0,065–0,078; за умов додавання імуномодулятора у вказаному співвідношенні він становив 0,074–0,086 і 0,049–0,068 у відповідні терміни.

4. Застосування запропонованої композиції при лікуванні експериментальних інфікованих ран є ефективнішим ніж використання окремих її компонентів. Так, порівняння результатів перебігу ранового процесу у тварин, місцевого лікування яких проводилось із застосуванням запропонованої фармацевтичної композиції (основна група) та мазі левомеколь (контрольна група), встановило достовірно вищу ефективність першої ($p \leq 0,05$): терміни початку розвитку грануляційної тканини та процесів епітелізації були на 2-3 доби коротшими, інтенсивніше відбувалась нормалізація цитологічних (на 7 добу кількість непрофільних гранулоцитів у рановому вмісті тварин основної групи становила $70,90 \pm 0,39$ %, а їх дегенеративних форм $37,42 \pm 0,17$ % проти $73,40 \pm 0,25$ % та $41,25 \pm 0,28$ % у контрольній групі), морфометричних показників (на 5 добу показник Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів крові тварин основної групи був вищим і становив $0,9407 \pm 0,0007$ проти $0,9261 \pm 0,0005$, зберігаючи подібну залежність і в подальшому), результатів визначення стану вродженого неспецифічного клітинного імунітету (у тварин основної групи на 3 добу рівень фагоцитарного показника становив $64,00 \pm 0,65$ %, НСТ-спонтанний – $6,00 \pm 0,27$ %, НСТ-стимульований – $26,00 \pm 0,53$ % проти $58,25 \pm 0,58$ %, $2,25 \pm 0,16$ % та $25,13 \pm 0,79$ % відповідно, визначених у крові тварин контрольної групи).

5. Місцеве використання фармацевтичної композиції з антимікробною та імуномодулюючою дією при комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами (основна група) є більш ефективним у порівнянні з використанням

традиційних засобів (група порівняння). Так грануляційна тканина у хворих основної групи формувалася на $5,1 \pm 0,2$ добу проти $7,7 \pm 0,2$ доби у хворих групи порівняння, епітелізація розпочиналась з $6,1 \pm 0,2$ доби проти $8,9 \pm 0,2$ доби відповідно; кількість нейтрофільних лейкоцитів у рановому вмісті хворих основної групи становила $78,61 \pm 0,37$ %, а їх дегенеративних форм $46,37 \pm 0,59$ % на противагу $86,27 \pm 0,45$ % та $54,91 \pm 0,69$ % відповідно у хворих групи порівняння; ФФНГ у рановому вмісті хворих основної групи вже на 7 добу після оперативного втручання становив $0,8960 \pm 0,0007$ на противагу $0,8886 \pm 0,0007$ у хворих групи порівняння ($p \leq 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При інфікованих ранах для діагностики і контролю за перебігом ранового процесу доцільним є визначення у рановому вмісті показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів та розрахунок Індексу лейкоцитарної активності. Розрахунок цих показників в динаміці дозволяє об'єктивно відображати стадійність процесів, що відбуваються в рані, і проводити необхідну корекцію при місцевому її лікуванні.

Також ці показники можуть бути застосовані як критерії при проведенні порівняльного аналізу результатів лікування інфікованих ран, що проводиться різними лікарськими засобами.

Визначення цих показників не вимагає високовартісного обладнання і може проводитись в умовах лікувальних установ різного рівня.

Для покращення результатів комплексного лікування інфікованих ран необхідно місцево застосовувати імуномодулятор мурамілпептидного ряду ліастен. Оптимальним способом застосування є його аплікація у поєднанні з маззю на гідрофільній основі левомеколь. Співвідношення діючих речовин повинно бути 0,000025:1. Дана фармацевтична композиція наноситься на інфіковану рану після проведення її санації. При переході ранового процесу в стадію грануляції рекомендується проводити корекцію медикаментозного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аничков Н. Н. Морфология заживления ран / Н. Н. Аничков, К. Г. Волкова, В. Г. Гаршин – Москва : Издательство Академии медицинских наук СССР, 1951. – 125 с.
2. Антибиотики, бактериальные полисахариды, интерферон / [под ред. З. В. Ермольевой]. – [2-е изд]. – М. : Медицина, 1968. – 384 с.
3. А. с № 1507326 СССР МКИ А 61 В 5/103. Устройство для определения площади раневой поверхности / Е. П. Кривошеков, А. М. Савин, С. Г. Григорьев [и др.] (СССР). – № 4266168/2814; заявлено 22.06.87; опубл. 15.06.89. – Бюл. № 19.
4. А. с. № 17733 Україна. Спосіб профілактики та лікування післяопераційних гнійно-запальовальних ускладнень / Т. П. Шамшоноква, І. М. Бондаренко, Н. М. Вчорашня [та ін.] (Україна). – Опубл. 31.10.97. – Бюл. № 5.
5. Андропова Т. Мурамилдипептиды – иммуностропные лекарственные средства нового поколения / Т. Андропова, Б. Пинегин // Медицинская картотека. – 1999. – № 3. – С. 9-13.
6. Абушкин И. А. Напряжение кислорода в тканях раны в процессе ее заживления / И. А. Абушкин, В. Г. Абушкина, В. А. Привалов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 1. – С. 51-54.
7. Абаев Ю. К. Раневая инфекция в хирургии : учебное пособие / Ю. К. Абаев – Мн. : Беларусь, 2003. – 293 с.
8. Абаев Ю. К. Расстройства заживления ран и методы их коррекции / Ю. К. Абаев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – № 2. – С.111-113.
9. Антимикробная активность препарата миелопид и его эффективность при гнойно-воспалительных заболеваниях / И. А. Сниймщикова, В. С. Анцупова, И. А. Ререкин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 322-323.

10. Антонишкис Ю. А. Сегментация ядер нейтрофилов: новый взгляд на природу явления / Ю. А. Антонишкис // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 8. – С. 22-25.
11. Абрафимова Л. Г. Морфологическая оценка процесса заживления экспериментальных кожных язв после внесения криоконсервированных фибробластов / Л. Г. Абрафимова // Патологія. – 2010. – № 3 (7). – С. 114 – 115.
12. Алиев М. А. Оценка динамики заживления гнойных ран при местной ксеноспленотерапии / М. А. Алиев, С. Ю. Сафаров // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Том 92, № 4. – С. 486 – 489.
13. Белоцкий С. М. Иммунология хирургической инфекции: научный обзор / С. М. Белоцкий / [под ред. Б. М. Костюченка]. – М. :1980. – 105 с.
14. Бажанов Н. Н. Динамика биохимических показателей крови у больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей лица и шеи / Н. Н. Бажанов, З. Юнусхуджаев, Г. А. Смирнова // Стоматология. – 1990. – № 4. – С. 26-29.
15. Балтайтис Ю. В. Звіт про клінічне випробування лікарського засобу імуномодулятора «Бластен» / Ю. В. Балтайтис, А. О. Войтенко. – К. : Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 1996. – 32 с.
16. Бластен – новий вітчизняний імуномодулятор біологічного походження / В. С. Мосієнко, М. Д. Мосієнко, З. Д. Савцов [та ін.] // Журнал АМН України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 79–86.
17. Бондарев Р. В. Морфогенез репарации гнойно-инфицированной раны мягких тканей под влиянием электрохимически активированного раствора / Р. В. Бондарев, В. Е. Трофимов // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11-12. – С. 12 – 13.
18. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере : Для профессионалов / В. Боровиков. – 2-е изд. – СПб, 2003. – 688с.
19. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н. М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18-23.

20. Бродяк І. Морфофункціональні дослідження лейкоцитів периферійної крові за умов експериментального цукрового діабету у щурів / І. Бродяк, Н. Сибірна // Вісник Львівського університету. – 2006. – Т. 42. – С. 117-127.
21. Барінова М. Е. Цитохімія нейтрофілів у прогнозуванні перебігу ранового процесу / М. Е. Барінова, М. В. Свиридова, О. М. Сулаєва // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 3. – С. 20-22.
22. Білковий спектр крові як показник інтенсивності запального процесу у ранах м'яких тканин / І. М. Готь, Р. З. Огоновський, Ю. О. Медвідь [та ін.] // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – № 8. – С. 20-21.
23. Богданец Л. И. Концепция влажного заживления венозных язв / Л. И. Богданец, С. С. Березина, А. И. Кириенко // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60 – 63.
24. Безруков С. Г. Клинико-цитологическая оценка эффективности лечения послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области с применением активного дренирования и клеевой повязки / С. Г. Безруков, Р. Ю. Зайтова // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 53-57.
25. Боярська Г. М. Особливості змін фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів периферійної та капілярної крові зони термічного ураження у потерпілих за тяжких опіків / Г. М. Боярська // Клінічна хірургія. – 2009. – № 11-12. – С. 18.
26. Биомаркеры системного воспаления и уровень микроэлементов Zn^{++} и Cu^{++} при оценке тяжести состояния хирургических больных с гнойными ранами мягких тканей / С. В. Свиридов, С. В. Федоров, Т. У. Алиева, В. П. Разумейко // Российский медицинский журнал, - 2010. – № 5. – С. 19-21.
27. Блатун А. А. Местное медикаментозное лечение ран / А. А. Блатун // Хирургия. – 2011. – № 4. – С. 51 – 59.
28. Богіцой В. М. Мікробіологічний моніторинг гнійних ран м'яких тканин в умовах загальнохірургічного стаціонару залежно від способу ведення ран /

- В. М. Богіцой // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». – 2011. – № 13. – С. 30-31.
29. Білецька Л. П. Вплив солей кадмію та свинцю на показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів білих щурів / Л. П. Білецька, Г. Л. Антоняк // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 3. – С. 13-16.
30. Бактеріофаги, як альтернатива антибіотикам у комплексному лікуванні хронічних ран / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр, І. О. Чорна [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2012. – № 3 (19). – С. 79 – 80.
31. Вайсберг Г. Е. Влияние ацетоксана на течение экспериментальной острой местной инфекции / Г. Е. Вайсберг, Л. А. Тараненко // Научные труды Центрального Ордена Ленина института усовершенствования врачей. – 1965. – Т. 111. – С. 212-221.
32. Влияние мази «Нитацид» на некоторые показатели иммунитета у экспериментальных животных / В. В. Минухин, Н. А. Ляпунов, А. Я. Цыганенко [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1993. – Т. 2., № 2. – С. 162-164.
33. Варюшина Е. А. Анализ иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 бета при местном применении : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е. А. Варюшина. – СПб., 1998. – 20 с.
34. Винницкий Л. И. Проблемы клинического применения иммунокорректоров в хирургической клинике / Л. И. Винницкий // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 12. – С. 12-16.
35. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рекомендації : [наук. ред Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широкобоков та ін.]. – Київ, 2004. – 38 с.
36. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Широкобоков В.П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. – Київ, 2004. – 38 с.

37. Возможности УЗИ с применением энергетического доплеровского сканирования в изучении динамики воспалительного процесса в гнойных ранах при проведении магнитотерапии / П. Г. Кондратенко, В. В. Соболев, М. В. Конькова [и др.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 6, № 1-2. – С. 170-172.
38. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів / Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. – Київ, 2007. – 57 с.
39. Варюшина Е. А. Влияние местного применения интерлейкина-1β на местные факторы защиты при воспалении / Е. А. Варюшина, А. Ю. Котов, В. Г. Конусова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11). – № 2 – 3. – С. 130 – 131.
40. Варюшина Е.А. Использование интерлейкина-1β для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей / Е. А. Варюшина, В. В. Москаленко, А. С. Симбирцев // Медицинская Иммунология. - 2008. — Т. 10, № 4-5. - С. 439-448.
41. Вільцанюк О. А. Обґрунтування ефективності нового способу місцевого лікування гнійно-запальних процесів / О. А. Вільцанюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12 (2). – С. 517 – 521.
42. Велігоцький М. М. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами / М. М. Велігоцький, І. Є. Бугаков // Український журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 22 – 23.
43. Влияние липополисахаридов и пептидогликанов на секреторную активность нейтрофилов и моноцитов *in vitro* / И. В. Стериони, В. Л. Русалов, Е. А. Дычко [и др.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 116-120.
44. Вільцанюк О. А. Клінічна оцінка ефективності застосування сучасних препаратів для місцевого медикаментозного лікування гнійних ран / О. А. Вільцанюк, М. О. Хуторянський // Галицький лікарський вісник. – 2012. – № 3 (19). – С. 21 – 22.

45. Вивчення спектру фармакологічної активності нової мазі з антисептиком для лікування ран в першій фазі ранового процесу / Іванчик Л. Б., Бутко Я. О., Гербіна Н. А. [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 3 (20). – С. 10 – 13.
46. Винник Ю. С. Современные методы лечения гнойных ран / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, В. С. Тюрюмин // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 18-24.
47. Вивчення антимікробної активності мазей, які містять офлоксацин та левофлоксацин, щодо основних збудників ранової інфекції / Є. А. Штанюк, В. В. Мінухін, М. О. Ляпунов [та ін.] // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 64 – 67.
48. Галанкин В. Н. О структурных основах снижения неспецифической антибактериальной резистентности организма, связанной с функционированием системы нейтрофильных лейкоцитов / В. Н. Галанкин, А. М. Токмаков, К. В. Боцманов // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, № 3.-С.49-54.
49. Гомоляко І. В. Ультроструктурна та морфометрична характеристика нейтрофільних гранулоцитів / І. В. Гомоляко, К.П. Тумасова // Цитология и генетика. – 2001. – № 5. – С. 44-48
50. Ганчо О. В. Влияние комплекса пептидов «Вермилат» на иммунитет крыс с экспериментальной гнойной раневой инфекцией / О. В. Ганчо, С. В. Коломиец // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 4. – С. 8-11.
51. Герич І. Д. Вульнерометрична оцінка швидкості загоєння ран різної локалізації / І. Д. Герич, О. М. Дворчин, Н. О. Дворчин // Клінічна хірургія. – 2004. – № 11-12. – С. 21.
52. Горюнов С.В. Гнойная хирургия : Атлас / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщенко . – М : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 558 с.
53. Герасимов И. Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов / И. Г. Герасимов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 34-36.

54. Гомоляко І. В. Нейтрофільні гранулоцити крові в нормі та при патології (цитологічне дослідження) / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова, Н. Є. Ключкова // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 4. – С. 50-55.
55. Грушко В. И. Цитологическая картина мазков-отпечатков гнойных ран под воздействием плазменного потока / В. И. Грушко // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 8. – С. 18-29.
56. Григорьян А. С. Экспериментально-морфологическое исследование противовоспалительного действия аппликаций комплекса озон-перфторан / А. С. Григорьян, Л. А. Григорьянц, М. Н. Гучетль // Стоматология. – 2008. – № 2. – 4-9.
57. Гудивок Я. С. Місцеве застосування фітопрепаратів при травматичних ураження / Я. С. Гудивок, М. Г. Голубєв // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 8. – С. 11-16.
58. Герасимов И. Г. Морфология нейтрофилов крови человека в процессе их фагоцитоза in vitro / И. Г. Герасимов, Т. М. Гальбурт // Вісник Донецького національного університету. – 2009. – Вип.1. – С.377-382.
59. Глухов А. А. Применение программной гидропрессивно-аспирационной санации в комплексном лечении больных с гнойными очагами мягких тканей / А. А. Глухов, В. А. Сергеев, В. М. Иванов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 14–18.
60. Дуглас С. Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике / С. Д. Дуглас, П. Г. Куи. – М. : Медицина, 1983. – 110 с.
61. Диагностика и лечение ранений / [Шапошников Ю .Г., Решетников Е. А., Рудаков Б. Я. И др.]; под ред. Ю. Г. Шапошникова. – М. : Медицина, 1984. – 344 с.
62. Даценко Б. М. Гнойная рана / Б. М. Даценко, С. Г.Белов, Т. И.Тамм. -Киев: Здоров я. 1995. - 136 с.
63. Динамика системных и регионарных показателей функциональной активности нейтрофилов и липопероксидации при лечении гнойных

- заболеваний конечностей с использованием внутриартериальной инфузионной терапии / В. Ю. Заблоцкий, В. И. Ашкинази, Т. И. Соловьева [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 21-25.
64. Даценко Б. М. Клинико-морфологические аспекты патогенеза гнойной раны / Б. М. Даценко // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11. – С. 19.
65. Дренирование в хирургии / [Ю.С. Винник, С.В. Миллер, Г.Э. Карапетян и др.]. – Красноярск, 2007. – 184 с.
66. Дворчин Н. О. Комп'ютерний моніторинг ранового процесу / Н. О. Дворчин, Т. Д. Герич, О. М. Дворчин // Клінічна хірургія – 2008. – № 11-12. – С.11-12.
67. Долгушин И. И. Взаимодействие нейтрофилов с различными бактериальными агентами / И. И. Долгушин, Ю. С. Андреева, Е. В. Плеханова // Журнал микробиологии. – 2008. – № 5. – С. 103-105.
68. Долгушин И. И. Влияние иммунокоррекции на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность нейтрофилов у больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи в процессе комплексного лечения / И. И. Долгушин, Л. С. Латышина, Ю. В. Павлиенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 198-200.
69. Долгушин И. И. Иммунологические показатели периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами / И. И. Долгушин, Л. С. Латышина, Ю. В. Павлиенко // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 1. – С. 57-59.
70. Доровський В. О. Розробка складу та технології комбінованої мазі для лікування ранового процесу / В. О. Доровський, О. І. Тихонов // Вісник фармації. – 2008. – № 2 (54). – С. 12 – 16.
71. Дослідження антимікробної активності препарату для місцевого лікування гнійних ран асоційованих з анаеробною інфекцією метроксан в дослідах «in vitro» / М. Д. Желіба, О. М. Чепляка, І. І. Геращенко [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 113 – 116.

72. Долгушин И. И. Влияние местного лечения ронколейкином на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность раневых фагоцитов у пациентов с одонтогенными флегмонами / И. И. Долгушин, Л. С. Латюшина // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 95–100.
73. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечеб. профиля всех специальностей / Георгий Николаевич Дранник. – К. : ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.
74. Давидчук Г. Н. Влияние липополисахаридов и пептидогликанов на секреторную активность нейтрофилов и моноцитов здоровых детей 5-15 лет *in vitro* / Г. Н. Давидчук // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 43-47.
75. Даценко Б. М. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии / Б. М. Даценко // Клінічна хірургія. – Київ. – 2012. – № 11. – С.14.
76. Дифференцированное применение мазей при лечении инфицированных ран / В. К. Логачов, Ю. И. Исаев, О. А. Головина [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 3 (54). – С. 95 – 98.
77. Дісковський І. С. Репаративні процеси за умов фізіологічної норми, патології та корекції / І. С. Дісковський // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2013. – № 3. – С. 221-227.
78. Ермольева З. В. Эффективность комбинации антибиотиков и других биологически активных веществ в эксперименте и клинике / З. В. Ермольева // Научные труды Центрального Ордена Ленина института усовершенствования врачей. – 1965. – Т. 111. – С. 5-8.
79. Ермольева З. В. Биологически активные вещества / З. В. Ермольева. – М. : Знание, 1966. – 32 с.
80. Експериментальне обґрунтування комплексного застосування антибіотика та імуномодулятора при лікуванні хворих на гнійно-запальні

процеси щелепно-лицевої ділянки / С. М. Шувалов, С. Л. Рибалко, В. П. Даниленко // Вісник стоматології. – 2003. – № 4. – С. 45-47.

81. Електронно-мікроскопічне дослідження нейтрофілів за умов довготривалого антигенного навантаження на тлі введення кверцетину / Г. П. Никитюк, І. М. Лукович, Б. М. Вєрвега [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2009. – Том XV. – № 2. – С. 76-78.
82. Желіба М. Д. Профілактика та лікування післяопераційної ранової інфекції та гнійно-запальних захворювань м'яких тканин: дис. ... доктора медичних наук : 14.01.03 / Желіба Микола Дмитрович. – К., 2001. – 331 с.
83. Жадинський А. М. Експериментальне обґрунтування підходів до місцевої антибіотикотерапії інфікованих ран / А. М. Жадинський, Ф. І. Гюльмамєдов, М. В. Жадинський // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 138-139.
84. Жадинський А. М. Розробка способу корекції ранового процесу, що прискорює загоєння гнійних ран: автореф. дис. на здобуття вченого звання канд. Мед. наук: спец. 14.01.03 // А. М. Жадинський. – Донецьк, 2010. – 19 с.
85. Жадинский А. Н. Лечение гнойных ран в первой фазе раневого процесса / А. Н. Жадинский, Н. В. Жадинский // Український журнал хірургії. – 2012. – № 2 (17). – с. 109 – 114.
86. Жадинский Н. В. Пато- и саногенетические аспекты раневого процесса (обзор литературы) / Н. В. Жадинский, А. Н. Жадинский // Український журнал хірургії. – 2013. – № 2. – С. 158-162.
87. Жадинский Н. В. Роль микроорганизмов в заживлении ран / Н. В. Жадинский, А. В. Борота, А. Н. Жадинский // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 210-212.
88. Звягин А. А. Оценка тяжести состояния больных с хирургической инфекцией / А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев, А. И. Курочкина // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3. – С. 64-67.

89. Зайков С. В. Лиастен: новый оригинальный иммуномодулятор / С. В. Зайков // Еженедельник Аптека. – 2006. – Т. 562, № 41. – С. 2.
90. Зайков С. В. Перспективы применения иммуномодуляторов мурамилпептидного ряда в онкологии / С. В. Зайков, С. И. Шпилева // Рациональная Фармакотерапия. – 2007. – № 3. – С. 56-59.
91. Земсков А. М. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. И. Токмаков // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 4–10.
92. Застосування вакуумних методів санації в лікуванні гнійних захворювань м'яких тканин / І. В. Шкварковський, Т. В. Антонюк, О. П. Москалюк [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 4 (64). – С. 184 – 186.
93. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей / К. А. Бунятян, Е. В. Ивиева, В. В. Никода [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 5. – С. 79-83.
94. Изменение функциональной активности макрофагов под влиянием бактериальных мурамилпептидов / М. И. Карсонова, А. Н. Ильинская, В. Л. Львов [и др.] // Журнал микробиологии. – 2007. – № 3. – С. 34-37.
95. Иммунологические нарушения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и способы их коррекции: учебное пособие / [Долгушин И. И., Латышина Л. С., Павлиенко Ю. В. И др.]. – Челябинск : 2007. – 51 с.
96. Иммунологический статус и ультразвуковой мониторинг течения раневого процесса в гнойной ране под влиянием переменного электромагнитного поля с ферропластами / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, Е. А. Ракша-Слюсарева [и др.] // Український Журнал Хірургії. – 2008. – № 1. – С. 59-63.
97. Использование интерлейкина-1β для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей / Е. А. Варюшина, В. В.

- Москаленко, Т. П. Лебедева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 439–448.
98. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран / Винник Ю. С., Г. Э. Карапетян, С. В. Якимов [и др.] // Вестник хирургии. – 2008. – Т. 167, № 1. – С. 27 – 28.
99. Использование биологических свойств Перфторана при местном лечении гнойных ран / Е. М. Мохов, А. Р. Армасов, Г. А. Армулаева // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 11-13.
100. Иммунологическое прогнозирование развития воспалительных инфильтратов и абсцессов после оперативных вмешательств на органах брюшной полости / В. В. Бойко, А. Н. Шевченко, А. А. Меркулов [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 6. – С. 35-37.
101. Изучение ферментативной активности гранулоцитарных нейтрофилов у животных с экспериментальной инфекцией разного возраста / Т. И. Коваленко, В. В. Минухин, Е. М. Климова [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины : сборник научных трудов по итогам межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием, Екатеринбург, март 2014 г. – Екатеринбург : УГМУ, 2014. – С. 86–89.
102. Імунокорегуюча терапія у лікуванні гнійно-септичної патології в хірургії / Шідловський В. О., Дейкало І. М., Лучанко І. П. [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 294.
103. Іванцик Л. Б Порівняння протизапальної активності комбінованих мазей вітчизняного виробництва для лікування гнійних рана на різних моделях гострого запалення / Л. Б. Іванцик, Я. О. Бутко, Л. О. Булига // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 48 – 52.
104. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – №1. – С. 31-33.

105. Камаев М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М. Ф. Камаев : 2 – е изд. – М. : Медицина, 1970. – 159 с.
106. Клиническая иммунология в хирургии / [Стручков В. И., Недвецкая Л. М., Прозоровская К. Н., Саидханов А. С.]. – Т. : Медицина, 1987. – 270 с.
107. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.
108. Ковальчук Л. В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // Иммунология. – 1995. – № 1. – С. 4–7.
109. Компьютерная морфометрия тромбоцитов / Ф. В. Коробова, Б. З. Соколинский, Г. И. Козинец [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 10. – С. 22-23.
110. Коррекция лейкопении с помощью нового пробиотического иммуномодулятора (продукт *Lactobacillus Delbrueckii*) в комбинированном лечении больных раком молочной железы / С. И. Шпилева, В. И. Тарутинов, В. С. Мосиенко [и др.] // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 83-86.
111. Ковальчук Л.В. Иммунокоррекция цитокинами / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, В.А. Левченко // Вестник РГМУ. - 2002. - №3. - С. 6-12.
112. Компьютерный анализ изображения гранулоцитов крови в клинической лабораторной диагностике / А. А. Славинский, Г. В. Никитина, С. К. Батмен [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 15.
113. Комский М. П. Определение тяжести гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой локализации / М. П. Комский, О. Е. Малевич // Вісник стоматології. – 2005. – № 1. – С. 45-48.
114. Критерії оцінки стану системи нейтрофільних гранулоцитів крові у пацієнтів з рановою інфекцією / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова, Н. Є. Клочкова [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11-12. – С. 54.
115. Крепкогорский, Н.В. Применение цитокиноterapiи рекомбинантным IL2 в хирургическом лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями

синдрома диабетической стопы: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.В. Крепкогорский. - Казань, 2007. - 23 с.

116. Кризина П. С. Нові лікарські засоби широкого спектру дії на основі нанодисперсних феромагнетичних порошоків для місцевого лікування ран / П. С. Кризина // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 3-4. – С. 188 – 189.
117. Кризина П. С. Нанотехнології в місцевому лікуванні інфікованих ран / П. С. Кризина // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008 – Т. 7, № 1. – С. 82 – 84.
118. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпрессинформ., 2009. – 896 с.
119. Козлов И. Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра / И. Г. Козлов, М. А. Тимаков // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 140-149.
120. Комплексное последовательное применение комбинированных мазей на современных полимерных водорастворимых основах / В. В. Потий, В. В. Долгополов, О. О. Чайка [и др.] // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 128.
121. Кризина П. С. Перспектива місцевого лікування ран / П. С. Кризина // Україна. Здоров'я нації. – 2009. – № 1-2 (9-10) – С. 124 – 129.
122. Коноваленко С. Энзим: синергия во имя здоровья / С. Коноваленко // Еженедельник Аптека. – 2010. – Т. 768, № 47. – С. 2.
123. Кравців М. І. Використання комбінованої метаболіотропної терапії в комплексному лікуванні гнійних ран / М. І. Кравців // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2010. – Т. 10, № 2. – С.50-54.
124. Критерії оцінки перебігу ранового процесу в шкірі інтактних щурів: від морфології рани до інтерпретації механізмів загоєння / Е. Ф. Барінов, О. М. Сулаєва, М. Е. Барінова, І. П. Кліщенко // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2010. – Т. 10, Вип. 1. – С. 4-6.

125. Колсанов А. В. Новое в лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей / А. В. Колсанов, А. В. Толстов, А. С. Воронин // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 4 (18). – С. 65 – 66.
126. Комбинированные перевязочные материалы в комплексном лечении длительно незаживающих ран / О. В. Галимов, С. Р. Туйсин, И. В. Богданов, Файзуллин Т. Р., Шкундин А. В., Палтусов А. И., Закиев Т. З, Дмитриева Э. Ю. // Раны и раневая инфекция : I Международный конгресс, посвящен 90-летию проф. Б. М. Костюченко, 11-13 октября 2012 г. : тез. докл. – Москва, 2012. – С. 65.
127. Косинец А. Н. Инфекция в хирургии : учебник / А. Н. Косинец, В. А. Косинец, Ю. В. Стручков. – 2-е изд., перераб. и доп. — Минск : Беларуская Энцыклапедыя імя П. Броўкі, 2012. — 464 с.
128. Кабанова А. А. Гнойно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области и шеи. Современные подходы к диагностике, прогнозированию и лечению. / А. А. Кабанова, И. О. Походенько-Чудакова // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 8–14.
129. Кліщ І. М. Принципи місцевого лікування інфікованих ран у щурів із змодельованим цукровим діабетом / І. М. Кліщ, І. Я. Дзюбановський, М. Ю. Кріцак // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 4. – С. 29-33.
130. Комплексная иммунотерапия – перспективный метод лечения гнойно-воспалительных заболеваний / А. М. Земсков, И. И. Журихина, Г. В. Добросоцких [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 152–154.
131. Ковальчук В. П. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук // Biomedical and Biosocial Antropology. – 2014. – № 22. – С. 92-95.
132. Колсанов А. В. Новое в лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей / А. В. Колсанов, А. В. Толстов, А. С. Воронин // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 65-66.

133. Либерман Л. Н. Морфометрический метод исследования лимфоцитов крови / Л. Н. Либерман, А. Г. Матущенко // Лабораторное дело. – 1989. – № 2 -С. 18-20.
134. Латышина Л.С. Сравнительная клинко-иммунологическая оценка местного применения препаратов глутоксим и беталейкин в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.С. Латышина. - 2003. - 22 с.
135. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 6. – С. 25-29.
136. Латышина Л. С. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции Ронколейкином в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Л. С. Латышина // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Том XV. – № 2. – С. 182–185.
137. Лисюк Ю. С. Стартова антибіотикотерапія в комплексному лікуванні гострих гнійних хірургічних захворювань / Ю. С. Лисюк, Т. С. Федоренко, В. А. Мельников // Клінічна хірургія. – 2008. – № 11-12. – С. 17-18.
138. Лупальцов В. И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе раневого процесса / В. И. Лупальцов, Н. А. Клименко // Клінічна хірургія. – 2008. – № 11 – 12. – С. 17 – 18.
139. Лігоненко О. В. Вплив естрогенів та ліпосом на перебіг загоєння гнійних ран у хворих похилого та старечого віку / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр // Клінічна хірургія. – 2009. – №2. – С. 50 – 55.
140. Лігоненко О. В. Прогнозування перебігу загоєння гнійних ран / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр, М. І. Кравців // Хірургія України. – 2011. – № 2. – С. 60-64.
141. Литвиненко О. М. Дослідження стану системи нейтрофільних гранулоцитів у прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту / О. М.

- Литвиненко, І. В. Гомоляко, А. С. Калюжка // Клінічна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 30.
142. Логачев В. К. Тактика местного лечения инфицированных операционных ран // Клінічна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 30-31.
143. Маянский А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск : Наука, 1983. – 256 с.
144. Маянский Д. Н. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Определение биоцидности лейкоцитов. Метод. рекомендации / Д. Н. Маянский, Д. Д. Цырендоржиев, О. П. Макарова. – Новосибирск, 1996. – 32 с.
145. Мамакеев М. М. Измерение скорости распространения поверхностных акустических волн в прогнозировании и диагностике течения раневого процесса / М. М. Мамакеев, А. А. Сопуев, О. А. Салибаев // Хирургия. – 2000. – № 1. – С. 54-55.
146. Міщенко М. В. Місцеве застосування низькомолекулярних регуляторних пептидів в лікуванні гнійних ран / М. В. Міщенко // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 2. – С. 139-143.
147. Мащенко И. С. Функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных генерализованным пародонтитом с гнойным очагом в пародонте / И. С. Мащенко, Е. В. Сербиненко // Вісник стоматології. – 2003. – № 2. – С. 15-18.
148. Медведев А. И. Применение локальной иммунокоррекции в сочетании с ультразвуковой кавитацией в лечении детей с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей: дис. канд. мед. наук / А.И. Медведев. - Курск, 2003.- 148 с.
149. Медвецкий Е. Б. Маркеры воспаления и их клиническое значение / Е. Б. Медвецкий, В. А. Деев, В. П. Шкарбан // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11-12. – С. 42.
150. Мартемянов В. В. Поліпшення результатів лікування гнійно-запального ураження м'яких тканин шляхом місцевого застосування серветок з

- металокомплексом / В. В. Мартемянов // Клінічна хірургія. – 2006. - № 3. – С. 51 – 54.
151. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения / Ю. С. Винник, О. В. Перьянова, Е. В. Онзуль [и др.] // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 115-125.
152. Миронов В. И. Учение о ранах: история, развитие, перспективы (Часть II) / В. И. Миронов, А. П. Фролов, И. И. Гилева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 134-138.
153. Мікробіологічний моніторинг післяопераційного нагноєння ран / Л. А. Юрченко, В. М. Алтухова, О. О. Батрак [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2010. – № 11-12. – С. 65.
154. Медицинские лабораторные технологии: руководство в 2 томах (Том 2) / [Алексеев В.В. и др]; под ред. А. И. Карпищенко. – [3-е изд.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 790 с.
155. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями / И. А. Чекмарева, Л. А. Блатун, Р. П. Терехова [и др.] // Хирургия. – 2014. – № 1. – С. 54 – 58.
156. Никитина А. В. Роль иммуномодуляции в антибактериальной терапии / А. В. Никитина // Вопросы антибактериальной терапии инфекционных осложнений в неинфекционной клинике : Всесоюзный семинар, 17-18 ноября 1987 г. : тез. докл. – Москва, 1987. – С. 145–146.
157. Неоднозначность действия больших и малых доз аминокислотных препаратов на иммунный ответ и фагоцитоз у мышей / Г. А. Белокрылов, О. Я. Попова, О. Н. Деревнина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – № 5. – С. 500-501.
158. Намаконов Е. В. К вопросам прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в травматологии / Е. В. Намаконова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 245-246.
159. Наказ МОЗ України «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 № 167.

160. Новый комп'ютеризованный способ назначения показаний до адекватного назначения антибиотиков та імуномодуляторів / М. Ю. Ничитайло, Є. Б. Медвецький, А. А. Стасенко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 75–76.
161. Новосельцева Т. Д. Оптимизация лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей за счет дифференцированной иммунокоррекции / Т. Д. Новосельцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 165-168.
162. Нові підходи в техніці мікробіологічних досліджень / В. М. Благодатний, І. І. Касьяненко, М. І. Комасько [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 107–112.
163. Организация массового иммунологического обследования больных в клинико-иммунологических лабораториях многопрофильной больницы: метод. рекомендации / [Лебедев К. А., Понякина И. Д., Розенталь В. М. и др.]. – М. : Минздрав РСФСР, 1988. – 30 с.
164. Об'єктивна оцінка динаміки зміни швидкості загоєння ран різної локалізації / І. Д. Герич, О. М. Дворчин, Н. О. Дворчин [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11-12. – С. 15.
165. Огоновський Р. З. Місцева фармакотерапія у початкових фазах ранового процесу м'яких тканин / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2006. – № 4 (том XII). – С. 123 – 127.
166. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией / Г. В. Булава, М. М. Абакумова, Н. В. Боровкова [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 10-16.
167. Оценка эффективности применения раневых фитопокрытий при лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей в эксперименте / А. В. Колсанов, А. С. Воронин, А. В. Толстов [и др.] // Морфологические ведомости – 2013. – № 3. – С. 57 – 61.

168. Оцінка стадії розвитку гнійно-запального процесу за показником Індексу лейкоцитарної активності / М. І. Бурковський, В. В. Петрушенко, Л. О. Хлоп'юк [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2012. – № 2 (17). – С. 69-73.
169. Покровская М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны / М. П. Покровская, М. С. Макаров– Москва : Медгиз, 1942. – 48 с.
170. Перегудов И. Г. Перспективы использования микробных полисахаридов в профилактике и лечении раневой инфекции / И. Г. Перегудов, Н. П. Елинов, К. К.Зайцева, О. Ф. Сипинская, Л. А. Вольф, И. И. Шамолина, С. В. Горохова, С. А. Лысенко // Раны и раневая инфекция : II всесоюзная конференция, 28-29 октября 1986 г. : тез. докл. – Москва, 1986. – С. 170–171.
171. Петропавловская О.Ю. Применение рекомбинантного интерлейкина 1 бета человека при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации: дис. ... канд. мед. наук / О.Ю.Петропавловская. – СПб., 1999. – 182 с.
172. Потий В. В. Применение иммуномодуляторов в комплексе лечения гнойной раны мягких тканей / В. В. Потий // Клінічна хірургія. – 2000. – № 10. – С. 15-16.
173. Плескова С. Н. Использование метода сканирующей зондовой микроскопии для исследования морфологических параметров нейтрофильных гранулоцитов / С. Н. Плесков, М. Б. Звонкова, Ю. Ю. Гущина // Мофрфология. – 2005. – Т. 127, № 1. – С. 60-62.
174. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 51-53.

175. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм, С. Г. Белов [и др.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 11 – 12. – С. 19 – 20.
176. Пинегин Б. В. Нейтрофилы: структура и функция / Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-383
177. Применение ликопада, активекса и дерината для лечения гнойных заболеваний мягких тканей у работников предприятия нефтехимического комплекса / О. В. Галимов, Т. З. Закиев, С. В. Туйсин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 3. – С. 384–386.
178. Павлович К. В. Використання гентаміцину в місцевому лікуванні гнійно-некроїчних процесів м'яких тканин у пацієнтів старше 50 років / К. В. Павлович // Всеукраїнський журнал молодих вчених «Хист». – 2011. – № 13. – С.72-73.
179. Привольнев В. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В. В. Привольнев, Е. В. Каракулина // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 214-222.
180. Прогнозування гнійно-запальних ускладнень загоєння операційних ран / В. О. Сипливий, В. В. Доценко, О. Г. Петюнін [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 44.
181. Підручна С. Р. Зміни показників ендогенної інтоксикації при тяжкій і комбінованій травмі / С. Р. Підручна // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4. – С. 78-82.
182. Порушення мікроциркуляції в ділянці гнійного вогнища та його корекція / М. Д. Желіба, А. П. Превар, І. Н. Ошовський [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 3 (частина 2). – С. 49-50.
183. Применение левосин-вобензимовой мази в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей / А. В. Востаникян, М. М. Мириджанян, Г. В. Манкян [и др.] // Журнал «Медицина и качество жизни». – 2012. – № 3. – С. 45.

184. Прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений при переломах нижней челюсти / С. Е. Золотухин, Е. Л. Берест, В. П. Коробов [и др.] // Травма. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 128-131.
185. Польовий В. П. Гнійні процеси м'яких тканин: етіологія, патогенез, лікування / В. П. Польовий, Р. І. Сидорчук, В. О. Шапринський– Чернівці : Медуніверситет, 2013. – 220 с.
186. Попадюк О. Я. Патоморфологічні особливості відновлення пошкоджених м'яких тканини із застосуванням біорозчинної полімерної плівки в експерименті / О. Я. Попадюк // Український журнал хірургії. – 2013. – № 4 (23). – С. 67 – 72.
187. Превар А. П. Сучасні аспекти лікування гнійних ран м'яких тканин / А. П. Превар // Вісник морфології. – 2013. – № 1 (19). – С. 118 – 120.
188. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс / В. Н. Сендрякова, И. К. Кокаева, К. А. Трохов [и др.] // Advances in current natural sciences. – 2013. – № 8. – С. 38.
189. Петренко О. М. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров // Хірургія України. – 2014. – № 2. – С. 65-69.
190. Петрова М. Б. Мофологическая оценка течения фазы воспаления при заживлении экспериментальной раны, защитой с помощью нового биологически активного шовного материала / М. Б. Петрова, Е. М. Мохов, А. В. Жеребченко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 353-356.
191. Превар А. П. Аналіз антибіотикочутливості клінічних штамів мікроорганізмів, виділених з осередків гнійно-запальних процесів м'яких тканин / А. П. Превар, А. В. Крижановська, Н. П. Дзись // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 162-185.
192. Раны и раневая инфекция, иммунологические аспекты проблемы: научный обзор / [под ред. Б. М. Костюченко]. – М. : 1976. – 91 с.

193. Разработка системы объективной оценки тяжести состояния больных с хирургической инфекцией / А. А. Звягина, А. М. Светухин, С. Ю. Слепнев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 2. – С. 34-38.
194. Ранозаживляющее и местное иммуностимулирующее действие интерлейкина-1 бета при осложненном раневом процессе / Е. А. Варюшина, А. Ю. Котов, М. А. Анциферова [и др.] // Медицинская Иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 345.
195. Результати імунологічного дослідження ефективності вітчизняного імуномодулятора ліастену в комплексному лікуванні хворих з опіками / В. І. Нагайчук, С. В. Зайков, А. М. Поворозник [и др.] // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 47-51.
196. Разработка способа местного лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса и оценка его эффективности в эксперименте / А. Н. Жадинский, Ф. И. Гюльмамедов, Н. В. Жадинский [и др.] // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2010. – Том 19, № 2. – С. 131 – 133.
197. Рани: загальні поняття, діагностично-лікувальні підходи на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах : навч. Посіб / [І. С. Зозуля, Б. І. Слонецький, М. В. Максименко та ін.]. – Вінниця : ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. – 78 с.
198. Руденко В. В. Розробка технології виготовлення для лікування ран у I фазі раневого процесу / В. В. Руденко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т.8, № 2. – С. 63-65.
199. Руденко В. В. Фармакоеконімічні підходи до аналізу основних моделей місцевого лікування РАН в I фазу раневого процесу / В. В. Руденко, О. П. Шматенко, Р. Л. Притула // Військова медицина України. – 2013. – Т. 13, № 1. – С.55-62.
200. Салиева З. С. Биохимические критерии эффективности лечения больных с острыми гнойными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / З. С. Салиева, С. Г. Безруков, С. Н. Кручинин // Вісник стоматології. – 2001. – № 2. – С. 31-33.

201. Смотрин С. М. Цитологические методы изучения первой фазы раневого процесса / С. М. Смотрин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 3. – С. 6-9.
202. Суперлимф в комплексном лечении осложнённого раневого процесса / под ред. Л.В. Ковальчука. - М., 2004. - 52 с.
203. Способность к формированию биопленок в искусственных системах различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю. М. Романова, Н. В. Алексеева, Т. А. Смирнова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2006. – № 4. – С. 38–42.
204. Савченко Ю. П. Методы определения размеров раневой поверхности / Ю. П. Савченко, С. Р. Федосов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 1. – С. 103-105.
205. Савельев В. С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей, русские национальные рекомендации / В. С. Савельев. – ООО “Компания БОРГЕС” ПК “БЛОК НОУТ”, 2009. – 91 с.
206. Смирнова Л. М. Цитометрия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови как критерий оценки операционного стресса / Л. М. Смирнова, И. В. Гомоляко // Клінічна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 21-25.
207. Система протеина С в оценке тяжести состояния больных при раневом процессе / В. В. Егоров, М. И. Титова, В. С. Демидова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 37.
208. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5 – С. 72 – 77.
209. Салманов А. Інфекції в хірургії: державна статистика й епідеміологічна діагностика / А. Салманов // Медицинский алфавіт. – 2013. – № 2. – С.24-35.
210. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса / А. И. Дронов, А. А. Скомаровский, В. А. Колесник [и др.] // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 68 – 69.

211. Спахи О. В. Особенности динамики микроциркуляции инфицированных и гнойных ран у детей / О. В. Спахи, А. П. Пахольчук // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 173-175.
212. Ступницький М. А. Прогностичне значення молекул середньої маси у пацієнтів з важкою поєднаною торакальною травмою / М. А. Ступницький // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 197-201.
213. Тараненко Л. А. Применение бактериальных полисахаридов для лечения экспериментальной местной острой гнойной инфекции, вызванной микробными ассоциациями / Л. А. Тараненко // Научные труды Центрального Ордена Ленина института усовершенствования врачей. – 1965. – Т. 111. – С. 242-248.
214. Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран / [Безугла О. П., Белов С. Г., Гунько В. Г. та ін.]; за ред. Б. М. Даценка. – К. : Здоров'я, 1995. – 384 с.
215. Тумасова К. П. Моर्फофункціональна характеристика системи нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих при гнійно-септичних станах / К. П. Тумасова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Сепсис: проблеми діагностики, терапії та профілактики»], (Харків, 29-30 березня 2006 р). – Х. : 2006. – 265 с.
216. Фенчин К. М. Заживление ран / К. М. Фенчин. – К. : «Здоров'я», 1979. – 168 с.
217. Фищенко А. Я. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации при холецистите / А. Я. Фищенко, С. Д. Химич // Хирургия. – 1989. – № 9. – С. 68-69.
218. Фоминых С. Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов / С. Г. Фоминых // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2011. – Т. 1. – С. 368-375.

219. Фещенко Ю. И. Особенности современной иммуномодулирующей терапии / Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 6-11.
220. Хавинсон В. Х. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований / Хавинсон В. Х., Немченко Н. С., Морозов В. Г. – Ленинград : БМА, 1980. – 18 с.
221. Хохленкова Н. В. Розробка промислової технології мазі «Пролідоксид» / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, Т. М. Зубченко // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 76 – 81.
222. Халилов М. А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран / М. А. Халилов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 31-37.
223. Халилов М. А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе и диагностике воспалительных заболеваний кожи / М. А. Халилов, И. А. Снимщикова, Е. И. Лялюхина // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 4. – С. 174-176.
224. Халилов М. А. Клинико-иммунологическая эффективность способов локальной иммунокоррекции с использованием мелопида и NO-терапии в комплексном лечении гнойных ран: дис. ... доктора мед. Наук: 14.03.09 \ Халилов Максуд Абдуразакович. – Орел., 2010. – 229 с.
225. Халилов М. А. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран / М. А. Халилов, И. А. Снимщикова // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 227–234.
226. Характеристика нейтрофільних гранулоцитів крові при ускладненнях дентальної імплантації / П. В. Куц, І. В. Гомоляко, В. І. Шматко[та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2011. – № 6. – С. 89-95.
227. Цитологическая оценка влияния лазеротерапии на течение репарации кожи / Н. В. Павлов, М. Б. Петрова, Е. А. Харитоновна [и др.] // Стоматология. – 2010. – № 1. – С. 33-36.

228. Цитометрична характеристика системи нейтрофільних гранулоцитів крові у реципієнтів ниркового трансплантата з наявністю герметичної інфекції / І. В. Гомоляко, Р. О. Зограб'ян, В. М. Торак [та ін.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 1-2. – С. 35-39.
229. Цитометричне дослідження динаміки загоєння гнійних ран при застосуванні нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон дна порожнини рота / Аветіков Д. С., Ву Вет Куонг, В. В. Лепський [и др.] // Українська медична стоматологічна академія. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 14-18.
230. Чадаев А. П. Иммуномодуляторы Иммуномакс и Гепон в комплексном лечении больных с острой гнойной хирургической инфекцией в эксперименте и клинике / А. П. Чадаев, А. М. Нурписов // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 7. – С. 9–16.
231. Шварцман Я. С. Местный иммунитет / Я. С. Шварцман, Л. Б. Хазенсон. – Л. : Медицина, 1978. – 224 с.
232. Шалимов С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / Шалимов С. А., Радзиховский А. П., Кейсевич Л. В. – М. : Медицина, 1989. – 272 с.
233. Шелкова Н. Г. Метод кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічних матеріалах, що відібрані за допомогою ватного тампону / Н. Г. Шелкова, В. П. Прокопець. – Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2008. – № 17 (2). – С. 698-702.
234. Шкільняк Л. І. Гістологічна характеристика результатів лікування гнійних ран шкіри за допомогою ранового діалізу в експерименті / Л. В. Шкільняк, А. П. Король // Вісник морфології. – 2010. – №3 (16). – с. 595 – 600.
235. Шмагель К. В. Местный иммунитет гнойных ран / К. В. Шмагель, Н. В. Зубарева, А. В. Ренжин // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 393-398.
236. Шматенко В. В. Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування ранового процесу / В. В. Шматенко // Вісник фармації. – 2014. – № 2. – С. 20-23.

237. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner & J E.Zimmerman [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 1985. – № 13. – P. 818-829.
238. A comparison of computer-assisted and manual wound size measurement / H. A. Thawer, P. E. Houghton, M. G. Woodbury [and other] // *Ostomy Wound Manage.* – 2002. – V. 48, № 10. – P. 46-53.
239. A study of the efficiency and convenience of an advanced portable Wound Measurement System (VISITRAK) / J. Sugama, Y. Matsui, H. Sanada, C. Konya, M. Okuwa, A. Kitagawa // *Journal of Clinical Nursing*. – 2007. – V. 16, № 7 . – P. 1265-1269.
240. Ahn C. Advances in wound photography and assessment methods / C. Ahn, RS. Salcido // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2008. – V. 21, №2. – P. 85-93.
241. Aleah L Brubaker Neutrophils and natural killer T cells as negative regulators of wound healing / Aleah L Brubaker, David F Schneider, Elizabeth J Kovacs // *Expert Review of Dermatology*. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 5-9.
242. Alor vera for treating acute and chronic wounds: Intervention Review / [Anthony D Dat, Flora Poon, Kim BT Pham, Jenny Doust]. – Cochrane Wounds Group. – John Wiley & Sons, Ltd, 2012. – 32 p.
243. Altura M. Burton HDFx: a novel biologic immunomodulator accelerates wound healing and is suggestive of unique regenerative powers: potential implications for the warfighter and disaster victims / Burton M Altura, Anthony Carella, Asefa Gebrewold // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2012. – Vol. 5. – P. 289-295.
244. Animal models of wound repair: Are they cutting it? / David M. Ansell, Kirsty A. Holden [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2012. – № 21. – P. 581-585.
245. Arm dominance does not affect healing in acute wounds / Andrea D. Maderal, Alejandra C. Vivas, Robert S. Kirsner [et al.] // *International Wound Journal*. – 2013. – Vol. 12. – P. 363.

246. Amanda S. MacLeod The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds / Amanda S. MacLeod, Jonathan N. Mansbridge // *Advances in Wound Care*. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 65-78.
247. Antibacterial, antioxidant and topical anti-inflammatory activities of *Bergia ammannioides*: A wound-healing plant / Shahira M. Ezzat, Mouchira Choucry, Zeinab A Kandil // *Pharmaceutical Biology*. – 2015. – P. 1-10.
248. Antiinflammatory and Wound Healing Effects of *Caesalpinia sappan* L. / Supinya Tewtrakul, Pattrecya Tungcharoen, Teerated Subsai [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2015. – Vol. 29. – P. 850-856.
249. Autophagy in skin wounds: a novel marker for vital reactions / Akihiko Kimura, Yuko Ishida, Mizuho Nosaka [et al.] // *International Journal of Legal Medicine*. – 2015. – Vol. 129. – P. 537-541.
250. Best practice wound care // Melissa L O'Brien, Joanna E Lawton, Chris R Conn [et al.] // *International Wound Journal*. – 2011. – Vol. 8. – P. 145-154.
251. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing / R. Bootun // *International Wound Journal*. – 2013. – Vol. 10. – P. 98-104.
252. Charles H. Wound assessment: measuring the area of a leg ulcer / H. Charles // *Br J Nurs*. – 1998. – № 9. – P. 765-768.
253. Chronic Wound Biofilm Model / Kasturi Ganesh, Mithun Sinha, Shomita S. Mathew-Steiner [et al.] // *Advances in Wound Care*. – 2015. – Vol. 4, № 7. – 382-388.
254. Dovi V. Julia Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury? / Julia V. Dovi, Anna M. Szpaderska, Luisa A. DiPietro // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2004. – Vol. 92. – 275-280.
255. Davis J. Paul The immunology of wound healing: the body as a battlefield / Paul J. Davis // *Wounds UK*. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 54-69.
256. Dynamics of Neutrophil Infiltration during Cutaneous Wound Healing and Infection Using Fluorescence Imaging / M. H. Kim, W. Liu, D. L. Borjesson [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – Vol. 128. – P. 1812-1815.

257. Different Roles of Macrophages in Diverse Phases of Skin Repair / Tina Lucas, Ari Waisman, Rajeev Ranjan [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 184. – P. 3964-3977.
258. Digital Planimetry Results in More Accurate Wound Measurements: A Comparison to Standard Ruler Measurements / Lee C. Rogers, Nicholas J. Bevilacqua, David G. Armstrong [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2010. – Vol. 4. – P. 799-802.
259. Edwards Ruth Bacteria and wound healing / Ruth Edwards, Keith G. Harding // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 17. – P. 91-96.
260. Eming A. Sabine Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms / Sabine A Eming, Thomas Krieg, Jeffrey M. Davidson // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. – Vol. 127. – P. 514–525.
261. Effects of a low level laser on the acceleration of wound healing in rabbits // Adel J. Hussein, Abdalbari A. Alfars, Mohsin A. J. Falih [et al.] // *North American Journal of Medical Sciences*. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 193-197.
262. Electrical stimulation to accelerate wound healing / Gaurav Thakral, Javier LaFontaine, Bijan Najafi [et al.] // *Diabetic Foot & Ankle*. – 2013. – Vol. 4. – P. 110-119.
263. Evidence-Based Care of Acute Wounds: A Perspective / Dirk T. Ubbink, Fleur E. Brölmann, Peter M. N. Y. H. Go [et al.] // *Advances in wound care*. – 2013. – Vol. 4, № 5. – P. 286-294.
264. Evaluation of the Effects of Topical Zinc Gluconate in Wound Healing / Kathryn L. Kaufman, F. A. Mann, Dae Young Kim [et al.] // *Veterinary Surgery*. – 2014. – Vol. 43. – P. 972-982.
265. Effect of platelet-rich plasma on the healing of cutaneous defects exposed to acute to chronic wounds: a clinico-histopathologic study in rabbits / Omid Ostvar, Sahar Shadvar, Emad Yahaghi [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1-6.
266. Effect of topical applications of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: A Clinical And Histomorphometric Study /

- Ronaldo Célio Mariano, Marina Reis Oliveira, Leopoldo Cosme Silva [et al.] // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. – 2015. – Vol. 119. – P. 505-513.
267. Effect of Laser Therapy on Immune Cells Infiltrate After Excisional Wounds in Diabetic Rats / Cristiano de Loura Santana, Daniela de Fatima Teixeira Silva, Amanda Pires de Souza[et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2016. – Vol. 48. – P. 45-51.
268. Ferencík M. Endogenous control and modulation of inflammation / M. Ferencík, V. Stvrtninová // Folia Biologica. – 1996. – Vol. 42, № 1-2. – P. 47-55.
269. Falanga V. Wounding of bioengineered skin: cellular and molecular aspects after injury / V. Falanga, C. Isaacs, D. Paquette // Journal of Investigative Dermatology. – 2002. – Vol. 119, № 3. – P. 653–660.
270. Greenhalgh David Immunomodulators and Wound Healing / David Greenhalgh, Richard L. Gamelli // The Journal of Trauma. – 1987. – Vol. 27, № 5. – P. 510-514.
271. Gubta Subhas Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation / Subhas Gupta, Allen Gabriel, John Lantis [et al.] // International Wound Journal. – 2015. –P. 1-16.
272. Hutchinson J. J. Wound infection under occlusive dressing / J. J. Hutchinson, J. C. Lawrence // Journal of Hospital Infection. – 1991. – Vol. 17. – P. 83-94.
273. Hess Cathy Thomas Checklist for Factors Affecting Wound Healing / Cathy Thomas Hess // Advances in Skin & Wound Care. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 192.
274. Harper Daniel The physiology of wound healing / Daniel Harper, Alistair Young, Clare-Ellen McNaught // Surgery. – 2014. – Vol. 32. – P. 445-450.
275. Hasan N.N. Herbs that Promote Cell Proliferation / N. M. Hasan, M. K. Al Sorkhy. – International Journal of Herbal Medicine. – 2014. – № 1. – P. 18-21.
276. Hughes M. A. Wound infection: a knowledge deficit that needs addressing / Maria A. Hughes // British Journal of Nursing. – 2016. – Vol. 25. – P. 46-51.

277. Immunomodulators in Day to Day Life: A Review / Mahima, A. M. Ingle, A. K. Verma [et al.] // Pakistan Journal of Biological Sciences. – 2013. – Vol. 16. – P. 826-843.
278. Investigation of Nanostructural Changes Following Acute Injury Using Atomic Force Microscopy in Rabbit Vocal Folds / Lee Young Chan, Kim Ho Jung, Kim Kyung Sook [et al.] // Microscopy Research and Techniaue. – 2015. – Vol. 78. – P. 569-576.
279. Jeffrey A. Clinical experience using ultrasonic-assisted wound treatment / A. Jeffrey, M. Kathleen, R. Nelson // Wounds. – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 32–34.
280. Jerry S. Chen Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cutaneous wound healing / Jerry S. Chen, Victor W. Wong, Geoffrey C. Gurtner // Frontiers in Immunology. – 2012. – № 3. – P. 192-196.
281. Jull B Andrew Honey as a topical treatment for wounds / Andrew B Jull, Natalie Walker, Sohan Deshpande.– Cochrane Wounds Group. – John Wiley & Sons, Ltd., 2012. – 68 p.
282. Janis J. Wound Healing: Part II. Clinical Applications / J. Janis, B. Harrison // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2014. – Vol. 133, № 3. – P. 384–392.
283. Kim Chung Sook Cell Patterns in Open Wound Healing / Chung Sook Kim, Jae Duk Lew, Yoo Bock Lee // Yonsei Medical Journal. – 1975. – Vol 16, № 2. – P. 83-88.
284. Kundin J. I. A new way to size up a wound / J. I. Kundin // The American Journal of Nursing. – 1989. – V. 89, № 2. – P. 206-207.
285. Krouskop T. A. A noncontact wound measurement system / T. A. Krouskop, R. Baker, M.S. Wilson // The Journal of Rehabilitation Research and Development. – 2002 V. 39, № 3. – P. 337-345.
286. Khandpur S. Topical immunomodulators in dermatology // S. Khandpur, V. K. Sharma, K. Sumanth // Journal of Postgraduate Medicine. – 2004. – Vol. 50. – P. 131-139.
287. Kloth C. Luther Electrical Stimulation for Wound Healing: A Review of Evidence From In Vitro Studies, Animal Experiments, and Clinical Trials /

- Luther C. Kloth // *International Journal of Lower Extremity Wounds*. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 23-44.
288. Kim Min-Ho Dynamics of neutrophil extravasation and vascular permeability are uncoupled during aseptic cutaneous wounding / Min-Ho Kim, Fitz-Roy E. Curry, and Scott I. Simon // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. – 2009. – Vol. 296. – P. 848-856.
289. Kumar V. Neutrophils: Cinderella of innate immune system / V. Kumar, A. Sharma // *International Immunopharmacology*. – 2010, № 10. – P. 1325-1334.
290. Kolaczowska Elzbieta Neutrophil recruitment and function in health and inflammation // Elzbieta Kolaczowska, Paul Kuberski // *Immunology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 159-164.
291. Le Gall J.R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European (North American multicenter study) / J. R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier // *The Journal of the American Medical Association*. – 1993. – № 22. – P. 2957-2963.
292. Luster D Andrew Immune cell migration inflammation: present and future therapeutic targets / Andrew D Luster, Ronen Alon, Ulrich H von Andrian // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 1182 – 1190.
293. Local Application of Probiotic Bacteria Prophylaxes against Sepsis and Death Resulting from Burn Wound Infection / Anne Argenta, Latha Satish, Phillip Gallo [et al.] // *PLOS One*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 16.
294. Luisa A. DiPietro Angiogenesis and wound repair: when enough is enough / Luisa A. DiPietro // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2016. – Vol. 100, № 5. – P. 979-984.
295. Measuring leg ulcers using a laser displacement sensor / D. A. Ibbett, R. E. Dugdale, G. C. Hart [et al.] // *Physiological Measurement*. – 1994. – Vol. 15, № 3. – P. 325-332.
296. Mayrovitz H. N. Shape and area measurement considerations in the assessment of diabetic plantar ulcers / H. N. Mayrovitz // *Wounds*. – 1997. – № 9. – P. 21-28.

297. Measuring wound length, width, and area: which technique? / D. Langemo, J. Anderson, D. Hanson [et al.] // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 42-45.
298. Modulation of the Local Neutrophil Response by a Novel Hyaluronic Acid-Binding Peptide Reduces Bacterial Burden during Staphylococcal Wound Infection / Jerry C. Lee, Jennifer L. Greenwich, George G. Zhanel // *Infection and immunity*. – 2010. – Vol. 78, № 10. – P. 4176-4186.
299. Management of “Difficult” Wounds / Kathrin Neuhaus, Martin Meuli, Ingo Koenigs [et al.] // *European Journal of Pediatric Surgery*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 365-374.
300. Microenvironment and microbiology of skin wounds: the role of bacterial biofilms and related factors / A. Scalise, A. Bianchia, C. Tartaglione [et al.] // *Seminars in Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 28. – P. 151-159.
301. Juraj Majtan Honey: An immunomodulator in wound healing / Majtan Juraj // *Wound Repair and Regeneration*. – 2014. – Vol. 22. – P. 187-192.
302. Martin P. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing / P. Martin, R. Nunan // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173. – P. 370-378.
303. Naude L. The practice and science of wound healing wound bed preparation utilizing the guidelines / L. Naude // *Professional Nursing Today*. – 2011. – Vol 15. – P. 22-30.
304. Nicholls E. F. Immunomodulatory and wound-healing effects of the host defence peptide LL-37 and related innate defence regulators: diss. ... the degree of master of science / Erin Frances Nicholls. – Vancouver, 2012. – 118 p.
305. Negative-Pressure Wound Therapy Enhances Local Inflammatory Responses in Acute Infected Soft-Tissue Wound / Daohong Liu, Lihai Zhang, Tongtong Li // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – Vol. 70. – P. 539-547.
306. Of Mice and Wounds: Reproducibility and Accuracy of a Novel Planimetry Program for Measuring Wound Area / J.-L. Richard, J.-P. Daures, C. P. Richard [and others] // *Wounds*. – 2000. – Vol. 12, № 6. – P. 18-21.

307. O'Meara Susan Topical and Systemic Antimicrobial Therapy for Venous Leg Ulcers / Susan O'Meara, Rachel Richardson, Benjamin A. Lipsky // JAMA Clinical Evidence Synopsis. – 2014. – Vol. 211, № 24. – P. 2534-2535.
308. Photothermal Image Cytometry of Human Neutrophils / Dmitry Lapotko, Georgy Kuchinsky, Michael Potapnev [et al.] // Cytometry.– 1996. – V. 24. – P. 198-203.
309. Plassmann P. MAVIS: a non-invasive instrument to measure area and volume of wounds. Measurement of Area and Volume Instrument System. / P. Plassmann, T.D. Jones // Medical Engineering & Physics. – 1998. – V. 20, № 5. –P. 332-338.
310. Pressure Ulcer surface area measurement using instant full-scale photography and transparency tracings / L. Cees, C. Jody, H. Deannine [et al.] // Advances in Skin & Wound Care. – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 17-23.
311. Park E. Julie Understanding the role of immune regulation in wound healing / Lulie E. Park, Adrian Barbul // The American Journal of Surgery. – 2004. – Vol. 187. – P. 11-16.
312. Prashant P. Usefulness of SAPS II Scoring System as an Early Predictor of Outcome in ICU Patients / P. Prashant, K. Kavita, B. Deepansh // Journal, Indian Academy of Clinical Medicine. – 2006. – № 7. – P. 78-84.
313. Philippe Desmeuls A rapud cytometry assay for the assessment of calcium mobilization in human neutrophils in a small volume of lysed whole-blood / Philippe Desmeules, Maurice Dufour, Maria Fernandes. – Journal of Immunological Methods. – 2008. – Vol. 340. – P. 154-157.
314. Parnham M. J. Immunomodulatory approaches to the treatment of infections // Michael J. Parnham // Infektološki Glasnik. – 2011. – Vol. 31. – P. 15–27.
315. Patil U. S. Immunomodulators: a pharmacological review / U. S. Patil, A. V. Jaydeokar, D. D. Bandawane // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol 4. – P. 30-36.

316. Pasparakis Manolis Mechanisms reegulating skin immunity and inflammation / Manolis Pasparakis, Ingo Haase, Frank O. Nestle // Nature Reviews. Immunology. – 2014. – Vol. 14. – P. 289-301.
317. Percival L. Steven Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence / Steven L. Percival, Sara M. McCarty, Benjamin Lipsky // Advances in Wound Care. – 2015. – Vol. 4, № 7. – 373-381.
318. Patel S. Biomarkers for wound healing and their evaluation / S. Patel, A. Maheshwari, A. Chandra // Journal of Wound Care. – 2016. – V. 25, № 1. – P. 46-51.
319. Regan C. Mark The Role of the Immune System in the Regulation of Wound Repair / Mark C. Regan, Adrian Barbul // Clinical Materials. – 1991. – Vol. 8. – P. 197-201.
320. Romanelli M. Technological Advances in Wound Bed Measurements / M. Romanelli // Wounds. – 2002. – V. 14, № 2. – P. 36-39.
321. Rajan V. The duplicitous nature of inflammation in wound repair / V. Rajan, RZ. Murray // The duplicitous nature of inflammation in wound repai. – 2008. – Vol. 15. – P. 122-129.
322. Rossikhin V. V. Diagnostic significance of leukocyte index of intoxication in various forms of pyelonephritis / V. V. Rossikhin // Materials of the Conference «Modern directions of theoretical and applied researches». – 2013. – P. 75-77.
323. Rosowski E. Emily Neutrophils, Wounds and Cancer Progression / Emily E. Rosowski, Anna Huttenlocher // Developmental-Cell. – 2015. – Vol. 34. – P. 134-136.
324. Reconsideration of iodine in wound irrigation: the effects on Pseudomonas aeruginosa biofilm formation / E. Kanno, H. Tanno, A. Suzuki [et al.] // Journal of Wound Care. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 335-341.
325. Recommendations for the management of biofilm: a consensus document / T. Bianchi, R. D. Wolcott, A. Peghetti [et al.] // Journal of Wound Care. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 305-318.

326. Simpson M. David The Neutrophilic Leukocyte in Wound Repair / David M. Simpson, Russell Ross // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1972. – Vol. 51. – P. 2009-2023.
327. Stimulation of Wound Healing by the Immunomodulator LS-2616 (Linomide) / Jyri LEPISTO; Matti LAATO, Juha Niinikoski [et al.] // *World journal of surgery*. – 1994. – Vol. 18. – P. 818-821.
328. Schubert V. Measuring the area of chronic ulcers for consistent documentation in clinical practice / V. Schubert // // *Wounds*. – 1997. – № 9.– P. 153-159.
329. Skin Immune Systems and Inflammation: Protector of the Skin or Promoter of Again? / Mary F. Bennett, Michael K. Robinson, Elma D. Baron [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 2008. – Vol. 13. – P. 15-19.
330. Shaw T. J. Wound repair at a glance / Tanya J. Shaw, Paul Martin // *Journal of Cell Science*. – 2009. – Vol. 122. – P. 3209-3213.
331. Škrajnar Špela A Flow Cytometric Method for Determination of the Blood Neutrophil Fraction in Rats / Špela Škrajnar, Marija Anžur Lasnik, Apolonija Bedina Zavec // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. – 2009. – Vol. 48. – P. 152-156.
332. Saransaen L. T. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review / L. T. Saransan // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 255, № 6. – P. 1069-1079.
333. Sensors and imaging for wound healing: A review / Tim R. Dargaville, Brooke L. Farrugia, James A. Broadbent [et al.] // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2013. – Vol. 41. – P. 30-42.
334. Srinivasan Prathiba Chichurakanahalli Neutrophils – the Sentinels of Periodontal Innate Immunity / Prathiba Chichurakanahalli Srinivasan // *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. – 2013. – S13. – P. 462-468.
335. Silver-based dressings for the reduction of surgical site infection: Review of current experience and recommendation for future studies // Elia Charbel

- Abboud, Judson C. Settle, Timothy B. Legare [et al.] // *Burns*. – 2014. – Vol. 40S. – P. 30-39.
336. Silver nanoparticles accelerate skin wound healing in mice (*Mus musculus*) through suppression of innate immune system / Mohammad Saced Heydarnejad, Samira Rahnama, Mohsen Mobini-Dehkordi [et al.] // *Nanomedicine Journal*. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 79-87.
337. Sood Aditya Wound Dressing Comparative Effectiveness Data / Aditya Sood, Mark S. Granick, Nancy L. Tomaselli // *Advances in wound care*. – 2014. – Vol. 3, № 8. – P. 511-529.
338. Taylor R. J. «Mouseeyes» : An aid to wound measurement using a computer // *Journal of Wound Care*. – 1997. – № 6. – P. 123-126.
339. Three-dimensional laser imaging system for measuring wound geometry / R. B. Smith, B. Rogers, G. P. Tolstykh [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1998. – Vol. 23, № 2. – P. 70-80.
340. The relationship between neutrophils and incisional wound healing / N.Z. Cantürk, N. Esen, B. Vural [et al.] // *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*. – 2001 – V. 14. – P. 108-116.
341. Tsirogianni K. Afrodita Wound healing: Immunological aspects / Afrodita K. Tsirogianni, Niki Maria Moutsopoulos, Haralampos M. Moutsopoulos // *Injury. International Journal of the Care of the Injured*. – 2006. – Vol. 37. – P. 5-12.
342. Topical advances in wound care / Alexander Stojadinovic, Jay W. Carlson, Gregory S. Schultz [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2008. – Vol. 111. – P. 87-93.
343. Tseng Jen-Chieh In Vivo Imaging of Inflammatory Phagocytes / Jen-Chieh Tseng, Andrew L. King // *Chemistry & Biology*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1199-1209.
344. Traci A. Wilgus Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions / Traci A. Wilgus, Sashwati Roy, Jodi C. McDaniel // *Advances in Wound Care*. – 2013. – Vol. 2, № 7. – P. 379–387.

345. Tseng Jen-Chieh In Vivo Imaging Method to Distinguish Acute and Chronic Inflammation / Jen-Chieh Tseng, Andrew L. King // *Journal of Visualized Experiments*. – 2013. – Vol. 78. – P. 1-5.
346. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy / Steven L. Percival, Sara McCarty, John A. Hunt [et al.] // *Wound Repair and Regeneration* – 2014 – Vol. 22. – P. 174-186.
347. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review / M. J. Portou, D. Baker, D. Abraham [et al.] // *Vascular Pharmacology* – 2015 – Vol. 71. – P. 31-36.
348. Vileikyte Loretta Stress and wound healing / Loretta Vileikyte // *Clinics in Dermatology*. – 2007. – Vol 25. – P. 49-55.
349. Whitson R. High resolution ultrasound imaging in wound healing / R. Whitson, J. Melhuish, K. Harding // *Wounds*. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 116–121.
350. Wound healing and the immune response in swine treated with a hemostatic bandage composed of salmon thrombin and fibrinogen / Stephen W. Rothwell, Evelyn Sawyer, Jennifer Dorsey [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2009. – Vol. 20. – P. 2155-2166.
351. Wright L. Helen Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases / Helen L. Wright, Robert J. Moots, Roger C. Bucknall [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – V. 49. – P. 1618-1631.
352. Wound repair: role of immune-epithelial interactions / G. Leoni, P. A. Neumann, R. Sumagin [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 959-968.
353. Wound healing treatment by high frequency ultrasound, microcurrent, and combined therapy modifies the immune response in rats / Raciele I. G. Korelo, Marcelo Kryczyk, Carolina Garcia [et al.] // *Brazilian Journal of Physical Therapy*. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 133-141.
354. Xuejuan Gao Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation / Xuejuan Gao, Da Xing // *Journal of Biomedical Science*. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 4-16.

355. *Xenopus*: An in vivo model for imaging the inflammatory response following injury and bacterial infection / Roberto Paredes, Shoko Ishibashi, Roisin Borrill // [et al.] // *Developmental Biology*. – 2015. – Vol. 408. – P. 213-228.
356. Xenogeneic Mesenchymal Stromal Cells Improve Wound Healing and Modulate the Immune Response in an Extensive Burn Model / Carolina Caliari-Oliveira, Juliana Navarro Ueda Yachite, Leandra N6ira Zambelli Ramalho [et al.] // *Cell Transplantation*. – 2016. – Vol. 25. – P. 201-215.
357. Zhai Zili Immunomodulatory, anti-inflammatory and wound healing properties of *Echinacea* species: diss. ... doctor of philosophy / Zili Zhai. – Iowa, 2008. – 172 p.