

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ**

На правах рукопису

УДК : 616-089.168-089.44:54-414(043.3)

РИБАЛКО ЄЛІЗАВЕТА АНАТОЛІВНА

**АПЛІКАЦІЙНА СОРБЦІЯ
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ
(експериментальне дослідження)**

14.01.03 – хірургія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник: к. мед. н., доцент
кафедри хірургії з дитячою хірургією та
курсом урології

Бугайов В.І.

СУМИ – 2014

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3	
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		
1.1.Сучасні проблеми ранової інфекції	6	
1.2.Патогенетичні аспекти ранового процесу.....	7	
1.3.Особливості лікування гнійних ран.....	11	
1.4. Властивості йодиду хітозану... ..	14	
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ		
2.1.Матеріали дослідження.....	15	
2.2.Методи дослідження		
2.2.1.Клінічне дослідження.....	16	
2.2.2.Бактеріологічне дослідження.....	17	
2.2.3. Цитологічне дослідження.....	17	
2.2.4. Гістологічне дослідження.....	19	
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ		
3.1.Клінічне дослідження.....	21	
3.2.Бактеріологічне дослідження.....	25	
3.3. Цитологічне дослідження.....	26	
3.4. Гістологічне дослідження.....	30	
ВИСНОВКИ.....	39	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41	

ВСТУП

Актуальність теми

Хірургічна інфекція є досить актуальною проблемою сучасної хірургії. Актуальність цієї проблеми визначається широким розповсюдженням хірургічної інфекції, значними соціальними та економічними збитками [5,6,22]. У теперішній час гнійно-запальні захворювання зустрічаються у 35-40% хворих хірургічного профілю: посттравматичні та післяопераційні рани, госпітальна інфекція шкіри та м'яких тканин. Післяопераційні гнійні ускладнення розвиваються в середньому у 30% хворих. Нагноєння післяопераційних ран складає 76,6 – 81,1% від загальної кількості ускладнень. Кількість смертельних випадків у загальній структурі летальності у хірургічних стаціонарах у зв'язку з інфекційними ускладненнями сягає 42-60% [25,33].

Серед збудників хірургічної інфекції домінує грампозитивна флора (58,9%) у рановому відділяемому над грамнегативними паличками (38,3%). Серед грампозитивних коків переважають бактерії роду *Staphylococcus* (31,7%), серед них *S.aureus* сягає 61,2%, коагулазонегативні стафілококи – 38,3% [42,43,62]. Ентерококи зустрічались у рановому відділяемому у 22,3% випадків. Серед грамнегативних неферментуючі бактерії висівались у 19,7% випадків, а ентеробактерії у 18,5% [71,76,91,103]. Серед представників родини *Enterobacteriaceae* найбільш поширені наступні: *Klebsiella pneumonia* (37,4%), *Escherichia coli* (36.2%), *Enterobacter spp.* (13.1%), *Proteus spp* (7,4%). Бактерії у вигляді монокультур зустрічаються у 46,1%, 2-х компонентних асоціацій – 50% [9,60,76,106].

Активна хірургічна тактика з радикальним висіченням некротичних тканин, адекватне дренивання та місцеве лікування флегмон та абсцесів забезпечує створення оптимальних умов для швидкого загоєння гнійних ран [2,5,13,33,40,].

Проблема лікування гнійних ран у сучасній хірургічній практиці не втратила свого значення : за останні роки збільшилась резистентність збудників до антибіотиків, знизилась захисні реакції хворих [1,7,10,47,80]. Найпоширенішими засобами для лікування хірургічної інфекції є антибіотики. Серед них велику зацікавленість складають засоби для місцевого застосування, особливо аплікаційні сорбенти нового покоління, які характеризуються високою ефективністю, легкістю застосування, відсутністю системного впливу [4,7,10,20,32,70,83]. Місцеве застосування різних лікарських засобів є важливим засобом лікуванням ран і має проводитись відповідно фазам ранового процесу, тому що завдання, поставлені у I, II і III-ій фазі загоєння суттєво відрізняються [40,44,46,56].

Метою даного дослідження є покращення результатів лікування хворих з гнійними ускладненнями м'яких тканин за рахунок застосування нового аплікаційного сорбційного препарату місцевої дії « Йодиду хітозану».

Завдання дослідження:

1. Вивчити сучасний стан проблеми.
2. Вивчити особливості лікування гнійних захворювань м'яких тканин в залежності від фази ранового процесу.
3. Оцінити результати лікування у досліджуваної та контрольної групи.
4. Вивчити вплив аплікаційного сорбційного препарату « Йодид хітозану» на перебіг процесу загоєння ран в експерименті.
5. Дослідити динаміку цитологічних, гістологічних та мікробіологічних змін у процесі загоєння ран при використанні аплікаційних сорбентів в експерименті.

Об'єкт дослідження: Білі лабораторні безпородні 6-місячні щури самки та самці з гнійно-запальними процесами м'яких тканин.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні дослідження.
2. Планиметричне дослідження.

3.Мікробіологічне дослідження.

4.Цитологічне дослідження.

5.Гістологічне дослідження.

Особистий внесок здобувача: Отримані дані є результатом самостійної роботи магістра. Автором самостійно виконано досліди на тваринах, проведено аналіз результатів дослідження, визначено мету та завдання дослідження.

РОЗДІЛ І

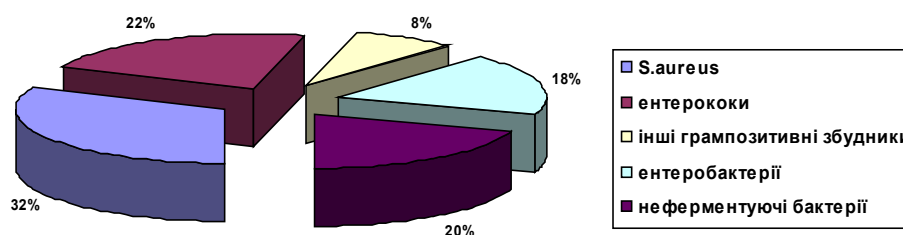
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Висловлювання В.І.Стручкова (1972р.), що хірургічна інфекція знову стала однією з самих тяжких, складних і актуальних проблем хірургії і зараз, через 60 років, не втратило своєї гостроти [69]. На сьогоднішній день близько 35-45% хворих хірургічних стаціонарів складають пацієнти з гнійно-запальними захворюваннями, післяопераційні інфекційні ускладнення розвиваються в середньому у 30% хворих. Нагноєння післяопераційних ран складає 76,6-81,1% від загальної кількості ускладнень [25,33]. Гнійні ускладнення після апендектомії складають 13,9–58,7%, після холецистектомії – 7,8–32%, після килорозтину – 7,8–8,3% [78,79,105,108]. В хірургії післяопераційна ранова інфекція є причиною приблизно 75% летальних наслідків, обумовлює збільшення витрат на лікування на 10-20% і тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі – на 8-16 днів. Ці вражаючі цифри переконливо свідчать про актуальність і невирішеність проблеми гнійної інфекції в хірургії, яка має ще й велике соціальне значення [8,14,52,106].

Дослідження, проведені різними авторами, свідчать, що основними збудниками гнійних захворювань м'яких тканин є грампозитивні мікроорганізми, а саме *S.aureus* у 83,7% випадках та різні види стрептококів (коагулазонегативні стафілококи – 16,2%) [54]. В процесі лікування цілком природно знижується частота виділення з гнійних ран даних представників, але значно збільшується частота грамнегативної мікрофлори, що є результатом внутрішньолікарняного інфікування ран. Серед грамнегативних: неферментуючі бактерії висівались у 19,7% випадків, ентеробактерії - у 18,5% [59,64,82,91]. Серед представників родини *Enterobacteriaceae* найбільш поширені наступні: *Klebsiella pneumonia* (37,4%), *Escherichia coli* (36.2%),

Enterobacter spp. (13.1%), *Proteus* spp. (7,4%). Бактерії у вигляді монокультур зустрічаються у 46,1%, 2-х компонентних асоціаціях – 50% [23,82,91] .



Малюнок 1. Структура етіологічних факторів у хірургічній інфекції.

Основними труднощами у лікуванні гнійної хірургічної інфекції є зростання числа антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів; поширене та безконтрольне використання антибіотиків для лікування гнійно-запальних захворювань; періодична зміна провідних збудників хірургічної інфекції; зміна імунологічних та неспецифічних факторів захисту макроорганізму за рахунок урбанізації життя, збільшення алергізації та сенсibiliзації населення [19,21,53,62] .

1.2. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Перебіг запалення в гнійному вогнищі будь-якої локалізації проходить у декілька фаз: фаза запалення, фаза грануляцій та фаза епітелізації [21,40,57,85,90,95].

Фаза запалення складається з судинної та клітинної реакції. Гостре запалення починається з фази судинних змін і залежно від пошкодження виникає послідовна судинна реакція різної інтенсивності : короткострокова вазоконстрикція, яка змінюється вазодилатацією, пошкодженням судинної стінки, підвищеною її проникливістю спочатку для води і електролітів, а потім і для білків [33,39,98,115] . Спостерігаються внутрішньосудинні зміни у вигляді уповільнення кровотоку, можливого стазу, порушення реологічних властивостей крові і факторів її згортання, агрегації формених елементів

крові. Далі розвиваються позасудинні зміни у вигляді периваскулярного набряку та інфільтрації, реакції паравазальних клітин і зміни в міжклітинному просторі, що супроводжується дегрануляцією тучних клітин і зміною проміжної речовини [10,15]. Вазоконстрикція починається через декілька секунд після пошкодження, триває 5-10 хв. й швидко змінюється вазодилатацією [10,30].

Розлади мікроциркуляції і підвищення судинної проникності обумовлюють не тільки вихід в тканини рідкої частини крові, що клінічно спостерігається у вигляді набряку м'яких тканин, але і її формених елементів, що є основою лейкоцитарної інфільтрації вогнища запалення, та часом сягає до 50% добової продукції фагоцитів [37,65,88].

Клітинна реакція у фазі запалення проявляється переважно через 4-6 годин після пошкодження, що полягає в інфільтрації травмованих тканин лейкоцитами. Раніше за інших у великій кількості мігрують поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити [107].

Нейтрофіли здатні знешкоджувати патогенні мікроорганізми, а також перетравлювати фагоцитовані змертвілі тканини. Окрім цього вони мають здатність синтезувати фактори, які посилюють синтез речовин, що впливають на міграцію фібробластів. Таким чином, нейтрофіли не тільки фагоцитують змертвілі тканини та мікроорганізми, але також підтримують каскад запально – репаративного процесу [20,40].

На 2-3 добу збільшується кількість лімфоцитів, які вступають у контакт з малодиференційованими молодими фібробластами. Лімфоцити переносять інформацію, яка підтримує або підсилює ріст інших клітин, в тому числі й фібробластів. Зміна нейтрофільної фази запалення на лімфоцитарно - макрофагальну свідчить про початок очищення рани [55,72,101].

Якщо нейтрофіли гинуть при фагоцитозі, то макрофаги зберігаються в процесі фагоцитозу, резорбують продукти розпаду клітин та міжклітинної речовини, розчищаючи поле для регенерації. Цей процес реалізується за

допомогою таких лізосомальних ферментів, як колагеназа та естераза [68,110,112]. Через них встановлюється рівновага між макрофагами і фібробластами – головними продуцентами колагену [58,74,113].

Макрофаги відіграють важливу роль у поєднанні ексудативної і проліферативної фаз запалення, регенерації, фіброзу [10]. Макрофаги стимулюють проліферацію фібробластів секрецією біологічно активних речовин (цитокінінів та росткових факторів). У цей час спостерігається підвищення синтезу РНК, ДНК у клітинах навколо рани, особливо в епідермісі [24,45].

Тривалість запальної реакції залежить від багатьох причин. За умов асептичної рани вона триває з моменту нанесення рани до 4 днів. Будь-яка інфекція, як додатковий подразник, продовжує цей період [3,49,61,86,116].

Після очищення рани від нежиттєздатних тканин настає фаза проліферації, тобто початок регенерації. Клінічно вона характеризується початком розвитку грануляцій, зменшення кількості нейтрофілів, зростанням їхньої фагоцитарної активності, збільшенням кількості клітин молоді сполучної тканини [10,51,87] .

Грануляційна тканина формується на дні рани у вигляді окремих вогнищ в ділянках інтенсивного новоутворення капілярів. Навколо них з'являються тканинні базофільні гранулоцити [11,27,48,63]. Найважливішим моментом цієї стадії є відновлення мікроциркуляторного русла, оскільки утворена капілярна сітка виконує функцію доставки до клітин поживних речовин та кисню, на основі яких розвивається грануляційна тканина [40]. Утворюються капіляри шляхом «брунькування» від ендотелію з утворенням спочатку тяжів клітин, а потім з формуванням просвіту в середині. Капіляри спочатку розташовані хаотично, але поступово набувають прямовисної відносно рани орієнтації, а в поверхневих шарах утворюють петлі. В кінці другої фази загоєння більшість судин грануляційної тканини зазнають зворотного розвитку [67,75,94].

Отже в рані формується грануляційна тканина, яка містить капіляри, дрібні кровоносні судини і різноманітні клітинні елементи. В поверхневих її шарах знаходяться нейтрофіли, макрофаги, а в глибині тканини переважають фібробласти, зустрічаються також гістиоцити і тучні клітини [10,77,96].

Розвиток ранової інфекції у другій фазі посилюється дією бактеріальної колагенази, яка прискорює колагенолізис, порушуючи тим самим дуже важливу ланку регенерації - баланс між синтезом розпадом колагену [47,61]. Це перешкоджає дозріванню та організації грануляцій і призводить до затяжного перебігу загоювання. Розвиток гнійного процесу в товщі грануляційної тканини порушує її бар'єрну функцію, викликаю утворення вогнищ некрозу і поширення гнійного процесу. Розвиток ранової інфекції в будь-якій фазі загоєння створює так би мовити, «порочне коло», при якому збудники викликають ушкодження, некроз тканин і поширення гнійного процесу [31,38].

Утворення сполучної тканини є подальшим перетворенням клітинних елементів грануляційної тканини. Створення волокнистої субстанції в цій сполучній тканині відбувається поступово з глибоких шарів рани до поверхні. Фібробласти мають високу метаболічну активність, про що свідчить активність багатьох ферментів, виявлених в їх цитоплазмі [26,36,61]. Синтез глікозаміногліканів та колагену є важливою функцією фібробластів. Утворення в ділянці ранового дефекту молоді сполучної тканини починається з продукції клітинами проміжної субстанції, а формування ранового регенерату – накопичення в рані нессульфатованих форм глікозаміногліканів типу гіалуронової кислоти та хондроїтину, що створює умови для проліферації фібробластів і утворення колагену [17,28].

Одночасно відмічається запусніня і дегенерація кровоносних судин. Клітини юної сполучної тканини продовжують сплющуватися, втягуватися. Мігруючі клітини (вільні макрофаги) втрачають свою рухливість, волокнисті субстанції починають домінувати над клітинними скупченнями. Так утворюється рубцева тканина [40] .

Вирішальний фактор загоєння ран – перекриття поверхні ранового дефекту епітелієм. При цьому висока швидкість епітелізації ран забезпечується трьома процесами : міграцією, поділом та диференціюванням. Процес епітелізації розпочинається в перші години після пошкодження. Він тісно пов'язаний з гранулюванням і зумовлений станом трофіки, ступенем та характером бактеріального забруднення. Базальна мембрана відновлюється лише під мігруючим епітелієм [10,12].

На певній стадії ранового процесу включається механізм інгібіції надмірного розростання сполучної тканини, що працює за принципом саморегуляції. Настає фаза реорганізації рубця, що характеризується в основному зменшенням кількості фібробластів, зниженням активності ферментів, упорядкуванням колагенових волокон під впливом епідермісу, який наростає [8,63,104].

Таким чином, загоєння ран являє собою єдність процесів запалення, регенерації та фіброзу, які є нерозривними компонентами цілісної тканинної реакції на пошкодження. Весь процес визначається як динамічна саморегулююча система. Кожна з фаз причино - наслідкового ланцюга готує і запускає наступну, визначає її інтенсивність та поширеність [10,40,61].

1.3. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН

За останні три десятиріччя основні принципи та традиційні методи лікування гнійних ран постійно переглядались. Необхідність цього кроку в першу чергу обумовлена збільшенням кількості гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень, а також погіршенням загальних результатів лікування при гнійній хірургічній інфекції [29,35,114]. Хірургічне лікування та медикаментозна терапія не є конкуруючими або замісними заходами. Їх необхідно розглядати як доповнення один одного [31].

Однак, необхідно підкреслити, що лікування гнійних ран необхідно проводити згідно з фазами ранового процесу, бо кожна фаза ранового процесу має свої окремі завдання [2,40,45,102].

У комплексному лікуванні на теперішній час застосовують великий арсенал засобів, одним із поширених у практичній хірургії є методика лікування гнійних ран під пов'язкою, яка на сьогодні залишається основною у клінічній практиці, бо вона зручна при застосуванні та економічно вигідна. [27,28,33] Засоби, які наносяться на пов'язку у вигляді розчинів (гіпертонічний розчин хлориду натрію, фурациліну, діоксидину) через 2-3 години висушуються, інактивуються рановим ексудатом. Саме тому місцеве застосування розчинів малоефективне [14,15,28,109,]. Для попередження висихання пов'язки широко застосовуються мазі, які містять антибіотики, зазвичай на жировій ланолін-вазеліновій основі. Але дифузія препаратів на жировій основі низька, тому концентрація антимікробного компонента у тканинах рани замала, не досягає рівня мінімальної діючої концентрації, необхідної для знищення патогенної флори [13,17,99].

Другим недоліком лікування під пов'язкою з використанням традиційних препаратів є однонаправленість дії: лише осмотична, лише антибактеріальна або некролітична. Складний патогенез ранового процесу зумовлює необхідність багатонаправленої дії [15].

Застосування мазей у першу фазу ранового процесу найбільш поширене, але існуючі мазі довели недостатню ефективність, бо мають жирову основу, яка високогідрофобна та не дозволяє змішуватись з рановим ексудатом, а тим паче його поглинати. Вони затримують відторгнення некрозу, перешкоджають відтоку гнійного відділяемого і тим самим погіршують умови перебігу ранового процесу [15,22,51]. Окрім цього, ліпофільна основа не забезпечує звільнення антибактеріальних засобів із композиції та не сприяє їх проведенню у глибину тканин до мікробного вогнища. Низька дегідратуюча здатність та слабка некролітична дія загальноприйнятих засобів для лікування ран не забезпечує їхнього

достатнього очищення. Таким чином, засоби, які застосовуються у першу фазу ранового процесу, повинні забезпечити інтенсивний відтік ексудату з глибини рани у пов'язку, антибактеріальну дію, розплавляти некротичні тканини та евакуювати ранове відділяєме [40,59].

Тому в останні роки в клінічну практику для лікування гнійних ран у 1 фазу ранового процесу застосовують мазі на поліетіленоксидній основі. Частіше за все використовують поліетіленоксид з молекулярною масою 400 (ПЕО-400) та 1 500 (ПЕО-1 500). У гнійній рані ПЕО-1500 активно зв'язує запальний ексудат, віддаючи його у пов'язку, з якої він випарюється, а звільнені молекули ПЕО-1 500 знову приєднують до себе ексудат, накопичений на дні рани. Більш менші молекули ПЕО-400 проникають у глибину тканин. Утворюючи з антибіотиком комплекс, ПЕО-400 проводить його у тканини рани, де локалізовані мікроби – це принципова різниця від дії мазей на ланолін-вазеліновій основі, які чинять антимікробну дію тільки короткочасно і лише на поверхні рани. Окрім антибіотика у склад мазі входять анестетики та метілурацил з метою стимуляції процесів клітинної регенерації [10,40].

Таким чином, усі мазі на ПЕО-основі відрізняються від традиційних препаратів багатонаправленою дією: осмотичний ефект, який триває до 18 годин, що дає змогу робити перев'язки лише 1 раз на добу, а не кожні 3-4 годі, як при традиційних пов'язках; широкий спектр антимікробної дії, що дозволяє купіювати впродовж 4-5 діб гострий гнійний процес, замість 2-3 тижнів [20,57].

У другу фазу ранового процесу, після очищення рани від гнійно-некротичного вмісту, поруч з пригніченням залишкової кількості мікробів або шпитальних штамів, що знову з'явилися внаслідок порушення асептики та антисептики під час перев'язок, препарат також має забезпечувати оптимальні умови для росту грануляцій, захищати їх від механічних пошкоджень, а також надавати помірну вологопоглинаючу дію та стимулювати ріст грануляцій. Здорові грануляційна тканина завжди яскрава,

соковита, легко кровить при дотику. При найменшому погіршені процесів біосинтезу в рані змінюється зовнішній вигляд грануляцій: вони блякнуть, покриваються слизовим нашаруванням [20,35,47].

Таким чином, місцеве лікування гнійних ран необхідно проводити з урахуванням фази ранового процесу. Своєчасне призначення необхідного препарату, який повністю відповідає фазі ранового процесу, його здатність пригнічувати та попереджати реінфікування ранової поверхні, дозволяє швидко зупини гострий гнійний процес, скоротити строки до завершального етапу хірургічного лікування ран та значно зменшити терміни перебування хворого в стаціонарі [10,40,46,61,83,101].

1.4.ВЛАСТИВОСТІ ЙОДИДУ ХІТОЗАНУ

Основним джерелом хітозану є хітин. У природному стані він знаходиться в панцирах крабів, креветок, лангустів, а також у зовнішньому скелеті зоопланктона, включаючи корали та медузи. У таких комах, як метелики та божої корівки, хітин міститься у крильцях [16,34,89,99].

Гель йодиду хітозану застосовується в хірургії для місцевого лікування ран у першій та другій фазах ранового процесу з метою профілактики і лікування гнійних ускладнень; для лікування трофічних виразок; в комбустіології – для лікування опіків II-IIIА ступеню та відморожувань; для лікування інфекційних захворювань шкіри [16,50,100,102].

Йодиду хітозану має антимікробні властивості, його молекули проникають у глибину рану до мікробного вогнища, де чинить широкий спектр бактерицидної дії [109]. Гелева основа препарату має сорбційні властивості, поглинаючи рановий ексудат, адсорбує змертвілі останки клітин та токсини, активує фагоцитарні клітини, очищує рану. Йодиду хітозану також має анальгезуючу дію за рахунок нейтралізації кислих іонів та нормалізації рН рани [111].

Гідрофільна основа йодиду хітозану створює оптимальний мікроклімат в рані, захищає грануляції від висушування та стимулює їх ріст; а також захищає рану від механічних пошкоджень [18,41,73,92,97]. Окрім цього, йодиду хітозану стимулює ріст та дозрівання фібробластів на стадії утворення рубця, попереджує його скорочування та стягування, гальмує фібробласти келоїдних рубців [16,66,81].

Таким чином, застосування йодиду хітозану прискорює загоєння рани, формує ніжний рубець [81,84,93] .

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження виконано на 60 білих лабораторних щурах, самцях 6-ти місячного віку, що знаходились в стаціонарних умовах віварію. Перед початком експерименту тварин оглядали, враховуючи їх локомоторну активність та стан шкіряного покриву. Під час дослідів у віварії підтримувалась постійна температура, тварини знаходились в умовах належного догляду, режим харчування був однаковим у всіх групах. Модель гнійної рани виконувалась в умовах загального медикаментозного наркозу (Sol. Ketamini hydrochloridi 0,05% - 0,4 ml.). Шкірно-м'язову рану отримували за методикою Ніколаєва А.В. (1979) в модифікації М.П. Толстих (1999). Суть методу полягає у наступному: в асептичних умовах тварин фіксували на спеціальний стіл, попередньо голили у міжлопатковій ділянці шерсть, обробили шкіру спиртовим розчином йоду, а потім висікали шкірно-фасціальний лоскут діаметром 2 см ($S=314\text{мм}^2$), дно рани роздавлювали затискачем Кохера. Потім рану інфікували 1мл добової суспензії культури *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* яка містить 10^9 мікробних клітин, отриманих за стандартом каламутності, культуру вносили на марлеву кульку, яку ушивали разом з рановим дефектом двома зустрічними швами атравматичною голкою. Через 48 годин розвивалась розгорнута картина гнійного запалення. З цього періоду починали місцеве лікування ран у тварин.

Відповідно до мети та завдань тварини були поділені на 2 групи:

1 група – 30 тварини - контрольна, в якій вивчалось загоєння ран з використанням класичних лікувальних методів. Використовували мазь Левоміколь, перев'язки робили 1 раз на добу.

2 група – 30 тварини - основна, в якій з метою місцевого лікування використовували аплікації гелю йодиду хітозану, заміна останнього

проводились 1 раз на добу. Для запобігання контракції рани до її країв підшивали пластмасову рамку з кришечкою для утримання лікувальних пов'язок. Гель «Йодиду хітозану» ми отримували в інституті прикладної фізики НАН України.

Тварин виводили з експерименту на 3, 5, 7, 14 та 21 добу після нанесення травми, що відповідає термінам, які характеризують основні етапи регенераційних процесів шкіри.

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.2.1. КЛІНІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом всього терміну проведення експерименту тварин оглядали, відмічали їх загальний стан, активність, характер шерстяного покриву, стан рани та прилеглих тканин.

Ефективність лікування оцінювали за ступеню змін гнійно-запальних явищ в рані (набряк, інфільтрація країв рани та прилеглих тканин, кількість та характер ранового відділяемого, стан ранової поверхні). Критеріями загоєння ран були: терміни очищення ран від гнійно-некротичних тканин, терміни повного виповнення ранової поверхні грануляційною тканиною, терміни епітелізації рани, її площа. Для визначення площі рани контури рани переносили на стерильний поліетилен притиснений до поверхні ран, потім їх переносили на міліметровий папір. Величину зменшення ранової поверхні в основній групі по відношенню до контрольної обчислювали за методикою Л.П. Попової (1942).

$$\frac{S - S_1}{S_1} \times 100\%$$

де S – площа рани у контрольній групі,

S₁ - площа рани в основній групі, лікування якої проводили за допомогою аплікацій гелю йодиду хітозану.

Швидкість загоєння експериментальних гнійних ран розраховували за формулою

$$\frac{t - t_1}{t_1} \times 100\%$$

де t - час повного загоєння ран у контрольній групі,

t_1 - час повного загоєння ран в основній групі.

2.2.2. БАКТЕРІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

У процесі лікування проводили визначення бактеріальної забрудненості ран у перерахунку на 1 грам тканини. Для цього матеріал для дослідження на 3, 7, 14 та 21 добу з часу нанесення травми у тварин забирали з глибини рани після ретельної санації її фізіологічним розчином та 70% етиловим спиртом для видалення поверхневої вегетуючої мікрофлори. Висічена ділянка тканини була матеріалом для подальших досліджень. Біоптати ран зважувались в асептичних умовах, розтиралися у фарфоровій ступці зі стерильним кварцовим піском та стерильним фізіологічним розчином, доданим з розрахунку 1:10 по відношенню до ваги біоптату. З отриманої суспензії готували десятикратне розведення (до 1:10 000), яке в об'ємі 0,1 мл. засівали на поверхню щільного поживного середовища (м'ясо-пептонного агару), що був розлитий в чашки Петрі. Після добової інкубації в термостаті при температурі 37С посіви витримували добу при кімнатній температурі, потім виконували підрахунок колоній, що вирости, з перерахунком на середнє мікробне число в 1 грамі тканини. При виявленні росту проводили ідентифікацію збудника.

2.2.3.ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення динаміки ранового процесу та особливостей загоєння використовувалась методика «ранових відбитків» за методом М.П. Покровської та М.С.Макарова, а також зіскоб за методом поверхневої

біопсії .М.Ф.Комоєва. Метод «ранових відбитків» дає можливість дослідити клітинні реакції поверхневого шару рани, найменш зрілі клітини регенерату, що не пов'язані щільно між собою і за рахунок яких буде відбуватися закриття ранового дефекту, в той час як визначення цитологічної картини за методом «поверхневої біопсії» дозволяє отримати більше даних безпосередньо про регенеративні процеси, адекватно відображаючи динаміку репаративної регенерації. В кожному терміні дослідження робили по 3-5 препаратів з однієї тієї ж самої ділянки ранової поверхні. Отримані препарати висушувались на повітрі, фіксували в метиловому спирті 5-10 хв. або 15-20 хв. в суміші Нікіфорова (суміш рівних частин ефіру та 96% етилового спирту) та фарбували. В роботі використовували основні методи фарбування цитологічних препаратів: за Романовським-Гімзою та гематоксилін еозином. Мікроскопію виконували при збільшенні 900×1200 в імерсійній системі світового мікроскопа «Olympus».

Підрахунку підлягали наступні клітинні елементи :

- незрілі лейкоцити,
- незрілі та зрілі мононуклеарні фагоцити (макрофаги),
- фібробласти різної стадії диференціації (юні, зрілі, фіброцити).

Цифрові показники клітинних елементів сумували, підраховували відсоткове співвідношення у 10 полях зору та піддали статистичній обробці з визначенням критеріїв достовірності за Ст'юдентом.

Цитологічна картина на основі отриманих даних ділиться на 5 типів цитограм по М.І.Кузіну (1990).

I – фаза запалення

1) некротичний тип – препарат складається з детриту та залишків зруйнованих нейтрофілів, мікрофлора знаходиться позаклітинно;

2) дегенеративно-запальний тип - з'являються ознаки фагоцитарної активності більш збережених нейтрофілів, мікроби розташовані внутрішньоклітинно, фагоцитоз незавершений або навіть збочений;

3) запальний тип – нейтрофіли середнього ступеня збереження складають до 85-90%. Мікрофлора виявляється переважно внутрішньоклітинно в стадії завершеного або незавершеного фагоцитозу. Активність клітин оцінювали за типом фагоцитозу: завершений (майже всі мікроорганізми знаходяться внутрішньоклітинно, в різних стадіях переварювання); незавершений (найбільша кількість мікроорганізмів знаходиться внутрішньоклітинно в початковій стадії переварювання та позаклітинно); дегенеративний або збочений (переважають деструктивні форми нейтрофілів, які містять велику кількість мікроорганізмів, але до кінця їх не переварюють, останні звільняються та знаходяться позаклітинно).

II – фаза регенерації

4) запально-регенеративний тип - кількість нейтрофілів зменшуються до 60-70%, збереженість їх збільшується. 20-30% клітин складають недиференційовані полібласти, фібробласти, лімфоцити, а також макрофаги, збільшення кількості яких до 5-10% відповідає очищенню ран, мікрофлора в незначній кількості в стані завершеного фагоцитозу.

5) регенеративний тип – кількість нейтрофілів складає 50%. Переважають молоді клітини грануляційної тканини, про- і фібробласти, макрофаги, ендотелій та полібласти. Відбувається процес крайової епітелізації, епітелій представлений у вигляді характерних пластів світлих клітин з широкою цитоплазмою. Мікрофлора практично відсутня.

2.2.4. ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для гістологічного дослідження у тварин забирали біоптати гнійних ран з ділянками здорової шкіри відразу після виведення щурів з експерименту на 3, 5, 7, 14 та 21 добу від початку лікування. Біопсійний матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Готували гістологічні зрізи товщиною 5-7 мікрон та забарвлювали гематоксилін еозіном, оцінюючи виразність та склад запальної інфільтрації, наявність

ділянок некрозу, глибину і стан грануляційної тканини, формування позаклітинного матріксу та наявність ознак крайової епітелізації.

Бактеріологічні, цитологічні та гістологічні дослідження проводились сумісно з кафедрою анатомії людини та кафедрою гігієни та екології з курсом мікробіології, вірусології та імунології.

РОЗДІЛ III

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. КЛІНІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Через 3 доби від початку експерименту після інфікування ран у всіх тварин ми спостерігали однакову розгорнуту картину гнійного процесу: краї рани з навколишніми тканинами були інфільтровані, шкіра набрякла, гіперемована, порожнина рани виповнена гноем та некротичними масами. Тварини були малорухливі, кволі, погано приймали їжу.

З цього моменту починали лікування.

По закінченню 3 доби у тварин контрольної групи наростали явища некрозу та виділення гною, краї рани були глибоко підриті, гній мав вигляд пластинчатих нашарувань, погано видалявся при перев'язках та мав неприємний запах.

Таблиця 3.1

Результати лікування експериментальних гнійних ран

Групи тварин	Очищення рани (доба)	Поява грануляцій (доба)	Початок епітелізації (доба)	Загоєння рани (доба)
Основна група (n=24)	4,6±0,5	5±0,5	5,8±1,3	16±1,4
Контрольна група (n=24)	14±0,5	7,2±1,2	13±1,2	28±1,1

У щурів, які лікувалися за допомогою аплікацій йодиду хітозану помітно зменшився набряк та інфільтрація країв рани з прилеглими тканинами, зменшилась кількість гною, що відходив. Гній мав більш рідку консистенцію, розташовувався по периферії та не мав запаху, некротичні зміни навколо країв рани були відсутні. Тварини, порівнюючи з контрольною групою, більш рухливі, апетит кращий.



Рис. 2.1 Вигляд рани у тварин основної групи на 3 добу

На 5 добу у щурів контрольної групи зберігався набряк та інфільтрація країв рани з навколишніми тканинами. Виділення гною зменшилось, але гній виповнював всю порожнину рани. Мало місце підритість країв рани та наростання явищ некрозу на дні.

В основній групі у тварин зберігалась помірна інфільтрація країв рани, але навколишні тканини були без видимих запальних змін. Сама рана повністю очистилась від гнійно-некротичного вмісту, місцями з'явилися островці грануляційної тканини. Спостерігається зменшення площі рани порівняно з початком лікування, а також є ознаки крайової епітелізації.

На 7 добу у тварин контрольної групи ще спостерігалися явища запалення в ділянках країв рани та навколишніх тканин, гнійне відділяємо ще заповнювало всю порожнину рани, зберігалися ділянки з некротичними тканинами.

У групі тварин, що лікувалися за допомогою аплікацій гелю йодиду хітозану у переважній більшості випадків рани були виповнені соковитими

рожевими грануляціями, що були дуже ніжними та кровоточили при дотику. Будь - яких запальних змін не спостерігалось. Мало місце подальше зменшення площі рани та активна крайова епітелізація.

На 10 добу у тварин контрольної групи зберігався помірний набряк та інфільтрація в ділянці країв рани, навколишні тканини були вже без ознак запалення. Гнійне відділяємо було рідким, виповнювало всю порожнину рани, краї рани були підриті, місцями відмічались ділянки з некротичними нашаруваннями. Площа ранової поверхні майже не зменшилась.

В основній групі ранова поверхня зберігалася чистою, активно гранулювала та значно зменшилась у розмірах.



Рис. 2.2 Вигляд рани у тварин основної групи на 10 добу

На 12 добу у щурів контрольної групи інфільтрація країв рани зберігається, гнійне відділяємо рідке в помірній кількості, краї рани підриті з гноєм. У більшості тварин основної групи настала повна епітелізація ранової поверхні, сформований рубець був тонкий та еластичний, без деформації навколишніх тканин.

На 20 добу у тварин контрольної групи спостерігалось повне очищення ранової поверхні від гнійного відділяемого, мають місце наявні острівці грануляцій, крайова епітелізація нерівномірна. У середньому на 28 добу у всіх тварин контрольної групи спостерігається повна епітелізація ран.

Всі вище зазначені показники представлені в таблиці 3.1.

Таким чином, терміни очищення ран в контрольній групі склали $14 \pm 0,5$ днів, а в групі тварин, що лікувалися за допомогою аплікацій гелю йодиду хітозану $4,6 \pm 0,5$ днів, що в 3 рази швидше. Грануляції з'явилися в контрольній групі на $7 \pm 1,2$ добу, тоді як в основній групі на $5 \pm 0,5$ день. Епітелізація почалася в основній групі на $5,8 \pm 0,8$ день, тоді як у контрольній тільки на $13 \pm 1,2$ добу.

Повне загоєння ран в основній групі спостерігалось на $16 \pm 1,4$ добу, а в контрольній групі тільки на $28 \pm 1,1$ день, що в 1,75 рази довше.

При проведенні планіметричного дослідження на 10 та 20 добу лікування (таблиця 3.2) ми отримали наступні дані :

Таблиця 3.2

Динаміка загоєння гнійних ран

Групи тварин	Площа ран, у %		Швидкість загоєння ран за добу, %	
	10 доба	20 доба	10 доба	20 доба
Контрольна група (n=10)	69%	42%	3,1%	3,8%
Основна група (n =10)	16%	-	8,4%	-

Таким чином, при лікуванні гнійної рани йодидом хітозану на 10 добу площа рани зменшилась до 16% порівняно з початковою, а швидкість загоєння за добу склала 8,4 %. Тоді як в контрольній групі рана зменшилась за цей період тільки до 69%, а швидкість загоєння рани була лише 3,1% за добу.

На 20 добу у контрольній групі рана зменшилась до 42%, середня швидкість загоєння 3,8% за добу. У той час як в основній групі усі рани були вже закриті рубцевою тканиною.

Результати клінічного та планіметричного дослідження довели, що загоєння ран при лікуванні за допомогою аплікацій гелю йодиду хітозану відбувається у 1,75 рази швидше, а середня швидкість 2,7 рази більше порівняно з контрольною групою.

Тобто, при лікуванні за допомогою нових адсорбуючих матеріалів терміни очищення ран зменшуються за рахунок бактерицидного впливу та високих сорбційних властивостей йодиду хітозану. При цьому прискорюється перехід першої фази ранового процесу (гідратації) у другу фазу (дегідратації).

3.2. БАКТЕРІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Початкова забрудненість ран у першу добу від початку лікування у перерахунку на 1 грам тканини склала $1,9 \times 10^8 \pm 7,2 \times 10^7$ мікробних клітин.

На 3 добу у контрольній групі відмічалось збільшення бактеріального забруднення до $4,1 \times 10^8 \pm 16,6 \times 10^7$ мікробних клітин. У той час як в основній групі бактеріальне забруднення зменшилось до $6,9 \times 10^6 \pm 16,7 \times 10^5$ мікробних клітин.

На 5 добу лікування у тварин контрольної групи бактеріальне забруднення поверталось приблизно до початкового рівня $1,6 \times 10^8 \pm 6,4 \times 10^7$ мікробних клітин на 1 грам тканин.

В основній групі бактеріальне забруднення зменшилось вже до $6,1 \times 10^6 \pm 10,6 \times 10^5$ мікробних клітин на 1 грам тканини.

На 7 добу спостереження кількість мікроорганізмів у контрольній групі зменшилась до $7,5 \times 10^7 \pm 5,5 \times 10^6$. А в основній групі при бактеріологічному дослідженні мікрофлора не висіювалась.

На 10 добу при бактеріологічному дослідженні рівень мікроорганізмів у контрольній групі був $1,6 \times 10^6 \pm 4,5 \times 10^5$ мікроорганізмів на 1 грам тканини.

В основній групі при контрольному дослідженні мікрофлори не було виявлено.

Таблиця 3.3

Результати бактеріального дослідження (на 1 грам тканини)

Групи тварин	Початкова забрудненість	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Основна група (n=10)	$1,9 \times 10^8 \pm 7,2 \times 10^7$	$6,9 \times 10^6 \pm 16,7 \times 10^5$	$6,1 \times 10^6 \pm 10,6 \times 10^5$	-	-
Контрольна група (n=10)	$1,9 \times 10^8 \pm 7,2 \times 10^7$	$4,1 \times 10^8 \pm 16,6 \times 10^7$	$1,6 \times 10^8 \pm 6,4 \times 10^7$	$7,5 \times 10^7 \pm 5,5 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6 \pm 4,5 \times 10^5$

Таким чином, проведення бактеріологічного дослідження показало, що йодиду хітозану забезпечує вже на 5 добу перебігу експериментального дослідження зниження бактеріального забруднення тканини на 2 порядки нижче від критичного, а на 7 добу практично знезаражує рану.

3.3.ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першу добу від початку лікування гнійної рани цитограми відображали наявність дегенеративно-запальних стадій ранового процесу. Всі поля зору в мазках покриті поліморфноядерними лейкоцитами, багато з яких дегенеративно змінені, контури клітин не чіткі, виражена вакуолізація цитоплазми із зміненою формою ядер, деякі зморщені та зруйновані. В препаратах є велика кількість дендриту клітин, що пронизана мікроорганізмами, місцями неороговіваючим епітелієм, великою кількістю змінених та збережених еритроцитів, поодинокі еозинофіли.

На 3 добу у мазках-відбитках з ран тварин контрольної групи переважають нейтрофільні лейкоцити, як змінені так і з ознаками дистрофічних змін (47%). Дистрофічні зміни клітин характеризуються пікнозом, лізисом, рексесом та поліхромозією ядер, вакуолізацією, фрагментацією та деструкцією цитоплазми. Відмічається незначна кількість

незрілих мононуклеарних елементів (1,9%) та поодиноких макрофагів. Є велика кількість вільно лежачої мікрофлори, ниток фібрину та детриту. Внутрішньоклітинно (переважно незавершений) фагоцитоз бактерій нейтрофілами виражений погано.

В основній групі у мазках-відбитках переважають незмінні нейтрофільні лейкоцити, серед них має місце збільшення кількості мононуклеарних елементів макрофагів, юних та зрілих фібробластів та подекуди фіброцитів. Бактерій стало значно менше ніж в контрольній групі.

Наявність в рановому ексудаті великої кількості незмінних нейтрофілів дозволяє припустити, що метод використання аплікаційних пов'язок з гелем йодиду хітозана обґрунтований, а саме цей гель сприятливо впливає на активацію захисних сил організму.

На 5 добу цитологічна картина у контрольній групі характеризується значною кількістю нейтрофілів, у тому числі дистрофічно змінені лейкоцити - 42%, помірною кількістю незрілих мононуклеарних елементів (8%), макрофагів (1-3%). Зустрічаються малочисельні юні та зрілі фібробласти. Вільно лежача мікрофлора, нитки фібрину, детриту виявляються у всіх препаратах. Фагоцитоз бактерій клітинами виражений слабо, причому переважно має незавершений характер.

В основній групі кількість незрілих мононуклеарних елементів зросла до 18,2%, макрофагів до 10,3%, клітинних елементів фібробластичного ряду до 6,2%. Вільно лежача мікрофлора, нитки фібрину, детрит зустрічається в окремих препаратах, що свідчить про активізацію фагоцитозу.

Незрілі мононуклеарні елементи (полібласти) по сучасному уявленню перебігу ранового процесу прийнято рахувати попередниками макрофагів та фібробластів. Тому їх появлення в ранніх термінах загоєння рани розглядається як добра ознака загоєння та нормалізації Ph. Макрофаги мають регулюючий вплив на контактні зв'язки макрофагів та фібробластів, що дуже важливо в процесах утворення та перебудови сполучної тканини.

Фібробласти беруть участь в процесі формування рубця та закриття рани грануляційною тканиною.

Таблиця 3.3.

Результати цитологічного дослідження мазків – відбитків

Показники	До лікування	Основна група				Контрольна група			
		3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофіли	93,8± 1,2	77,2± 1,7	48,4± 2,1	21,9± 1,8	33,9± 1,5	92,4± 1,5	86,1± 1,8	81,2± 1,8	77,8± 1,8
Мононуклеарні фагоцити	1,4± 0,2	5,2± 0,1	18,2± 0,2	6,3± 0,2	4,2± 0,2	1,9± 0,2	2,6± 0,1	3,1± 0,2	3,9± 0,2
Незрілі макрофаги	1,2± 0,1	5,4± 0,2	17,6± 0,3	5,3± 0,1	3,1± 0,2	1,3± 0,1	3,8± 0,2	5,2± 0,2	6,7± 0,3
Юні фібробласти	1,2± 0,2	4,9± 0,1	5,3± 0,2	27,3± 0,2	21,9± 0,1	0,9± 0,1	2,7± 0,1	3,4± 0,2	4,3± 0,2
Зрілі фібробласти	0,8± 0,1	4,8± 0,2	2,6± 0,1	12,8± 0,2	17,8± 0,1	1,5± 0,2	2,4± 0,2	3,7± 0,1	4,8± 0,2
Фіброцити	-	1,8± 0,1	3,9± 0,1	6,1± 0,1	16,1± 0,1	-	-	-	0,8± 0,1
Кокки	++++	++	-	-	-	++++	+++	+++	++
Палочки	++++	+	-	-	-	++++	+++	+++	++
Детрит	+++	+	-	-	-	+++	++	++	+
Епітелій	-	+	++	++++	++++	-	+	+	++

На 7 добу у мазках - відбитках у контрольній групі поряд з невеликим збільшенням числа незрілих мононуклеарних елементів та макрофагів, порівняно з попереднім терміном, динаміки клітинних змін не виявлено. В окремих препаратах спостерігається невелике скупчення вільно лежачої мікрофлори, фагоцитоз виражен погано. Кількість фібробластів збільшується до 5,6%, з'являється малочисельні клітини плоского епітелію.

В основній групі число незрілих мононуклеарних елементів та макрофагів знизилось майже втричі, порівняно з попереднім терміном.

Збільшилась загальна кількість фібробластів до 35,8%, з них 28,3% - зрілі форми.

Вільно лежача мікрофлора не виявляється. З'являються колагенові фібрили та багаточисельні клітини плоского епітелію.

На 10 добу у контрольній групі спостерігається зниження кількості вільно лежачої мікрофлори та зростання кількості незрілих моонуклеарних елементів. Суттєвої динаміки кількості фібробластів не відмічається (6%), відмічається поява малочисельних волокнистих структур та клітин багаточисельного плоского епітелію.

В основній групі у мазках - відбитках загальна кількість фібробластів збільшилась, особливо за рахунок зрілих фібробластів та фіброцитів (54,5%), з них 40,3% - зрілих форм.

В дослідженні ми проводили аналіз змін типів цитогам в процесі лікування (таблиця 3.4)

Таблиця 3.4.

Динаміка цитогам мазків-відбитків у процесі лікування в основній та контрольній групах.

Типи цитогам	До лікування	Основна група				Контрольна група			
		3 доба	5 доба	10 доба	15 доба	3 доба	5 доба	10 доба	15 доба
Некротичний	100%	-	-	-	-	70,6%	56,5%	20%	-
Дегенеративний	-	23,8%	20,8%	-	-	29,4%	43,5%	70,6%	6,8%
Запальний	-	76,2%	36,6%	8,4%	-	-	-	9,4%	54,4%
Запально-регенеративний	-	-	42,6%	69,5%	-	-	-	-	38,8%
Регенеративний	-	-	-	22,1%	100%	-	-	-	-

На початку лікування в основній та контрольній групі був некротичний тип цитогам.

На 3 добу в основній групі переважно був запальний тип цитограми (76,2%), у той час як у контрольній групі всі цитограми носили некротичний та дегенеративний характер.

На 5 добу в основній групі цитограми ранових відбитків носили запальний (36,6%) та запально-регенеративний та регенеративний тип (42,6%), що відповідали клінічним змінами у рані. В контрольній групі – запальний та регенеративний тип цитогам стали переважати тільки на 15 добу.

3.3. ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

До початку лікування у всіх випадках спостерігалася однотипна картина. Поверхневий лейкоцитарно-некротичний шар був збільшений з некротичними тканинами, інфільтрований великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів, переважна частина з яких знаходиться у стані дегенерації та некробіозу. Дерма навколо була набрякла, судини повнокровні, подекуди з крововиливами. У нижніх шарах, м'язові волокна дистрофічно змінені, дрібно- та крупнозернисті, поперечна смугастість не визначається. Ядра в них погано вирізняються, місцями відсутні. У деяких тварин визначається вогнищевий некроз підшкірної клітковини та частково м'язів.

На 3 добу у контрольній групі рана поверхня представлена фіброзно-лейкоцитарним ексудатом, фрагментами некротичного струпу, колоніями бактерій. Клітковина, що знаходиться нижче, інфільтрована великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів, набрякла, колагенові волокна з явищами вогнищевої пікринофілії. Відмічається розлади гемо- та мікроциркуляції у вигляді артеріальної та венозної гіперемії, стазів, периваскулярних діapedезних та вогнищевих крововиливів. На межі з незмінними тканинами у глибині рани з'являються невеликі вогнища грануляційної тканини, що формується у вигляді новоутворених безладно

розташованих капілярів з малочисельними клітинними елементами макрофагального ряду між ними.

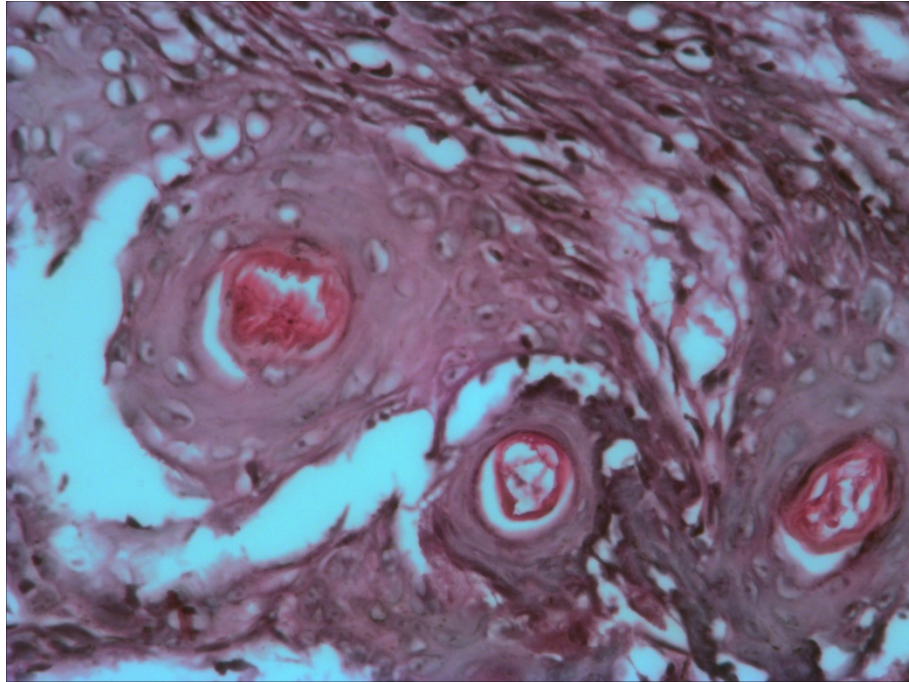


Рис. 3.1. Ушкоджена ділянка шкіри щура контрольної групи через 3 днів. Зabarвлення гематоксиліном-еозином. x 100.

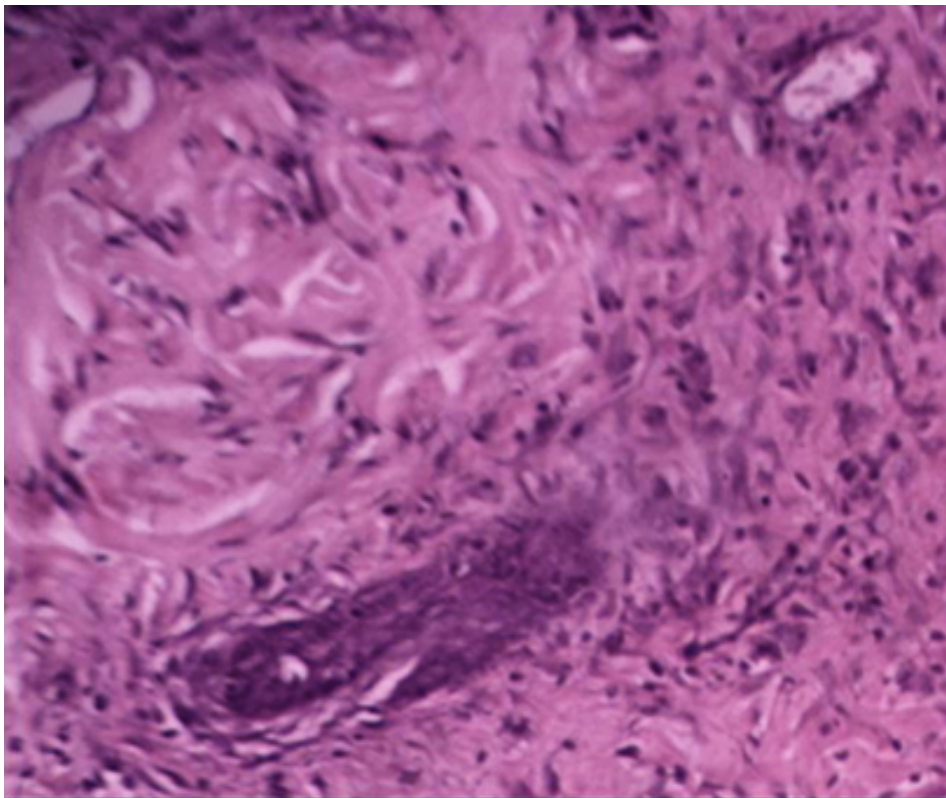


Рис. 3.2. Ушкоджена ділянка шкіри щура основної групи через 3 днів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 100.

В основній групі на 3 добу гістологічна картина характеризується різким зменшенням тканевого детриту та бактеріального забруднення, порівняно з контрольною групою. Відмічається зтончення та фрагментація. Зменшення фібринозно – лейкоцитарного ексудату на поверхні рани. Нейтрофільні лейкоцити мають виражену фагоцитарну активність, цитоплазма їх дуже багата глікогеном. Також з'являються ділянки грануляційної тканини та формується поверхневий шар судинних аркад. Між капілярами виявляються активні макрофаги, що мігрують у фіброзно-лейкоцитарний шар та визначають резорбцію тканевого детриту, зруйнованих лейкоцитів та мікроорганізмів. У цей період на межі з прилеглими тканинами та підшкірною клітковиною зберігається набряк, мікроциркуляторні розлади у вигляді гіперемії, лейкостазів, периваскулярних, діapedезних та вогнищевих крововиливів.

На 5 добу поверхня ран у контрольній групі представлена фіброзно-лейкоцитарним шаром, під яким з'являються невеликі ділянки грануляційної тканини, що формуються. Остання представлена великою кількістю поверхневих хаотично розташованих капілярів, між якими виявлені багаточисельні нейтрофіли. В глибині рани та жирової клітковини між капілярами виявляються макрофаги та фібробласти. Також має місце метахромазія проміжної речовини, що свідчить про синтез фібробластами кислих глікозаміногліканів. В навколишніх тканинах виявляються виражені розлади гемо - та мікроциркуляції, що проявляється гіперемією, стазом, у просвіті формуються мікротромби та периваскулярні діapedезні та вогнищеві крововиливи.

На 5 добу в основній групі грануляційна тканина приймає більш зрілий характер, повністю замінює рановий дефект. Судини приймають вертикальний характер, між ними виявляються багаточисельні макрофаги та

багаті РНК, фібробласти, а також нейтрофільні лейкоцити, лімфоїдні та плазматичні клітини. У глибоких відділах фібробласти формують

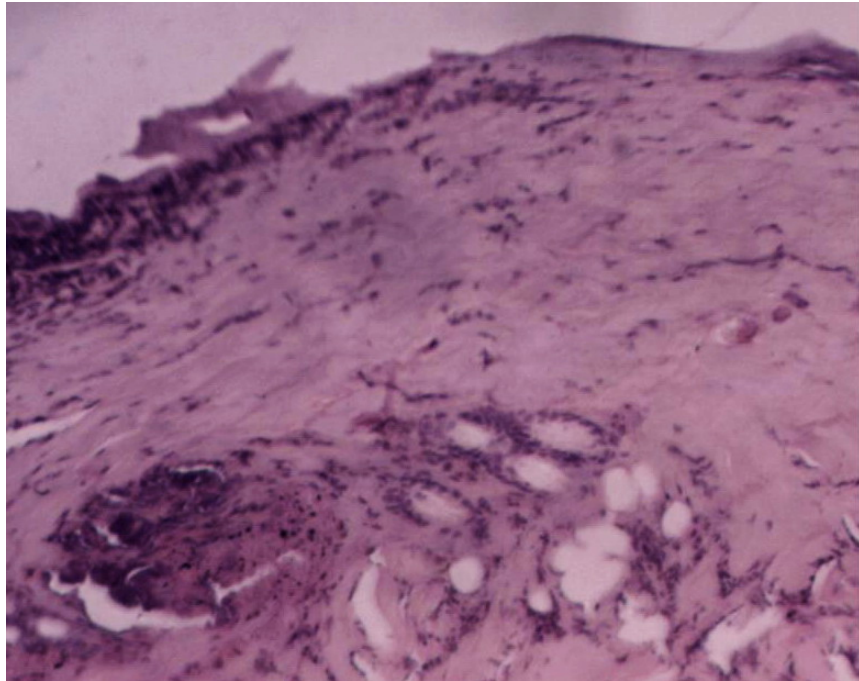


Рис. 3.3. Ушкоджена ділянка шкіри щура контрольної групи через 5 днів. Зabarвлення гематоксиліном-еозином. x 100

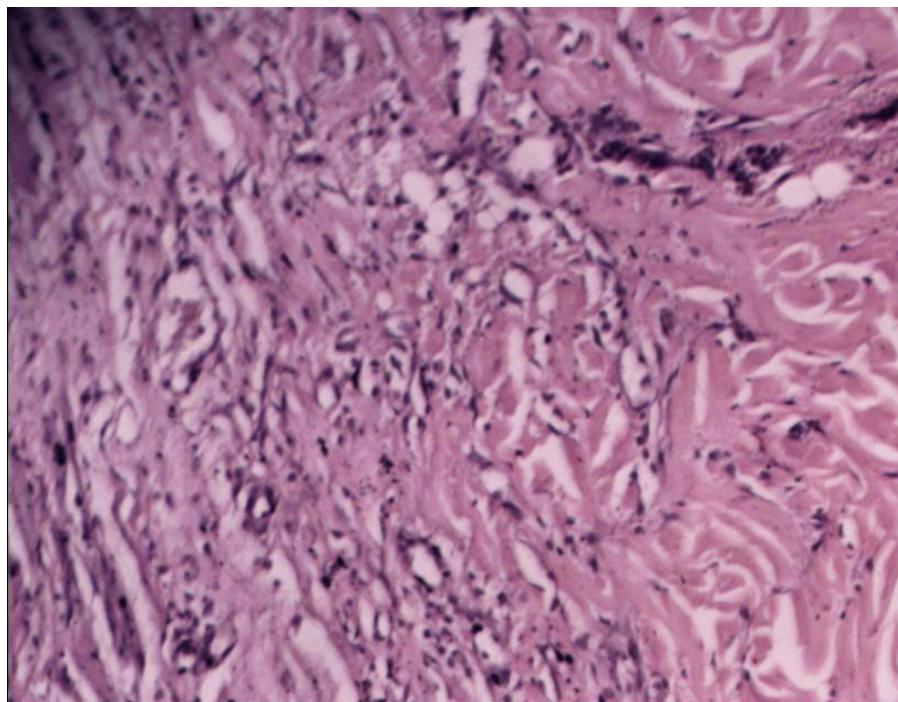


Рис. 3.4. Ушкоджена ділянка шкіри щура через 5 днів після початку лікування гелем йодиду хітозану. Забарвлення гематоксилін-еозин. x 100

горизонтальні пучки, зустрічаються багаточисельні зрілі фуксинофільні колагенові волокна, що також мають горизонтальну орієнтацію. У міжклітинному матриксі зберігається велика кількість кислих глікозаміногліканів. У грануляційній тканині виявляється дуже багато лімфоїдних та плазматичних клітин, переважно васкулярно, що свідчить про ранню стимуляцію імунних процесів. Ознаки порушення мікроциркуляції виражені слабо. Відмічається крайова епітелізація у вигляді формування регенераційної ділянки та міграції тонкого епітеліального шару на грануляційну ранову поверхню.

На 7 добу у тварин контрольної групи рановий дефект представлений фіброзно-лейкоцитарним шаром, що фрагментується, та багаточисельними поверхневими судинними петлями, між якими з'являються нейтрофіли та макрофаги. Під цим шаром судинних аркад формується шар вертикальних судин, що перпендикулярно орієнтовані до поверхні ранового дефекту. Між судинами виявляються багаточисельні клітинні елементи макрофагального та фібробластичного ряду та нейтрофільні лейкоцити. На межі з клітковиною, що прилягає, з'являються ділянки з багаточисельними горизонтально орієнтованими фібробластиками (паралельно поверхні рани). Виявляється незначна кількість фуксинофільних колагенових волокон. Зберігаються мікроциркуляторні розлади у вигляді гіперемії, явищ гемо- та лімфостазу, складжа еритроцитів, периваскулярних діapedезних крововиливів. У різних ділянках рани зустрічаються мікроабсцеси та вторинні некрози.

В основній групі на 7 добу відбувається майже повне очищення рани від некротичних мас та фіброзно-лейкоцитарного ексудату, а бактеріальні колонії не виявляються. набряку, запальної інфільтрації та порушення мікроциркуляції майже немає.

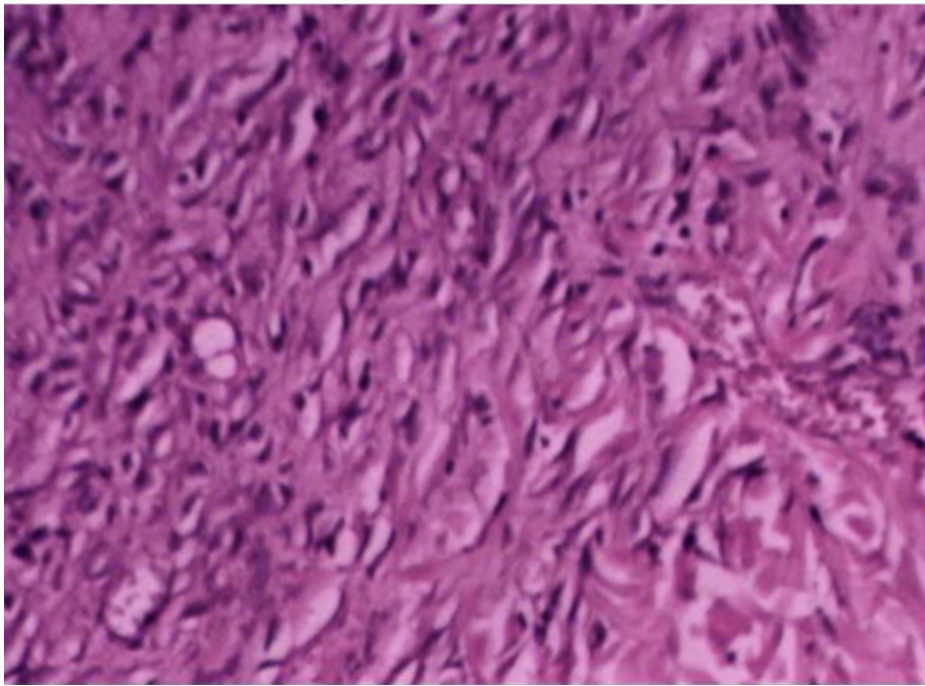


Рис. 3.5. Ушкоджена ділянка шкіри щура контрольної групи через 7 днів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 100

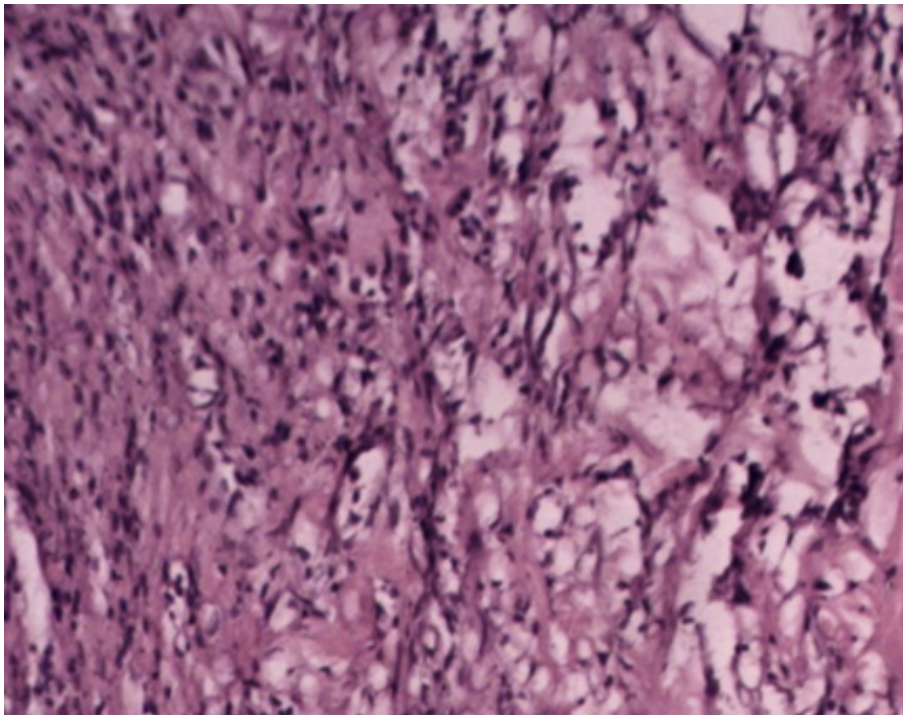


Рис. 3.6. Ушкоджена ділянка шкіри щура через 7 днів після початку лікування гелем йодиду хітозану. Забарвлення гематоксилін-еозин. x 100

Таким чином, вже в цей період ознаки інфікування рани повністю зникли. Грануляційна тканина має більш зрілий характер: у всіх шарах

зменшується кількість судин та клітинних елементів, серед яких переважають зрілі фібробласти, зростає вміст зрілих фуксинофільних колагенових волокон, в нижніх відділах з'являється фіброзна трансформація. Відбувається більш активна епітелізація з наповненням регенеруючого епітеліального шару на грануляційну тканину, що дозріває.

На 14 добу у біопсійному матеріалі з ран тварин контрольної групи відбувається подальше дозрівання грануляційної тканини та її фіброзна трансформація переважно у глибоких шарах рани. Відбувається зменшення інтенсивності нейтрофільної інфільтрації, яка зберігається у поверхневих шарах рани. В шарі вертикальних судин між петлями капілярів виявляються клітинні елементи макрофагального та фібробластичного ряду. Збільшується площа шару горизонтальних фібробластів за рахунок скорочення шару вертикальних судин із зменшенням в них кількості судин та збільшенням кількості фуксинофільних колагенових волокон, що формуються у пучки. В грануляційній тканині ще зберігаються ознаки запальної реакції. У фіброзуючому шарі горизонтальних фібробластів зустрічаються вогнищеві

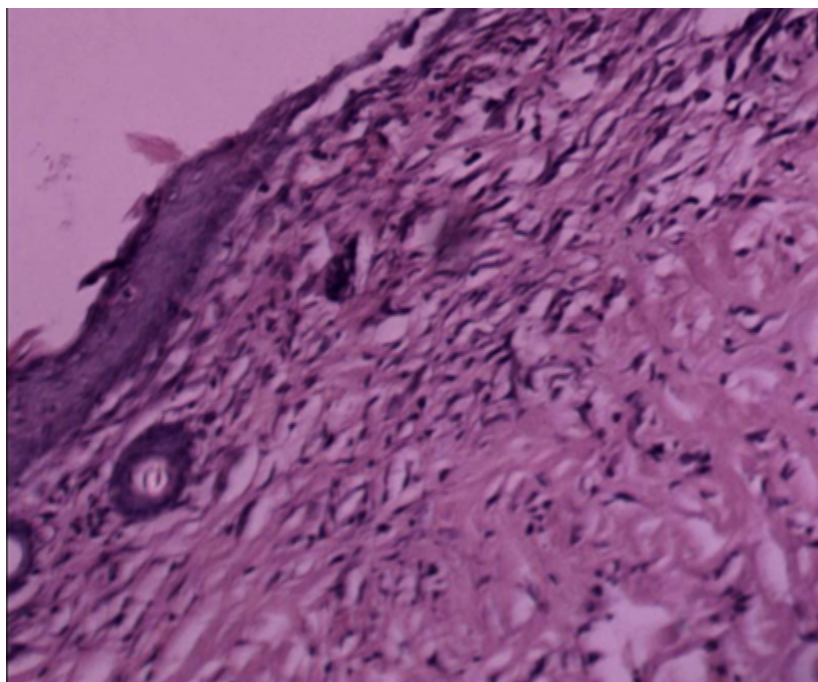


Рис. 3.7. Ушкоджена ділянка шкіри щура контрольної групи через 14 днів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 100

нейтрофільні інфільтрати, мікроабсцеси та вогнища вторинного некрозу грануляційної тканини. Ознаки мікроциркуляторних розладів у вигляді сладж феномена мікротормбозу зустрічаються значно рідше. У поверхневих ділянках та в шарі вертикальних судин зберігається набряк тканин та периваскулярні крововиливи, що пов'язано з більшою проникливістю стінок судин.

У ділянці країв ранового дефекту збільшується регенерація епідермісу, що наповзає на грануляційну тканину та фрагментований фіброзно-лейкоцитарний ексудат. В лейкоцитарному шарі відновлюється вертикальна онізоморфність. Відбувається скорочення об'єму рани за рахунок контракції грануляційної тканини, що дозріває та епітелізації.

На 14 добу в основній групі відбувається практично повна епітелізація рани. Під епідермісом виявляється фіброзна тканина. Вона дуже рихла, містить малочисельні судини у поверхневих шарах та більш щільна в глибині рани. З'являються периваскулярні лімфоїдно гістоцитарні інфільтрати в дермі, що прилягає до дефекту шкіри, який рубцюється.

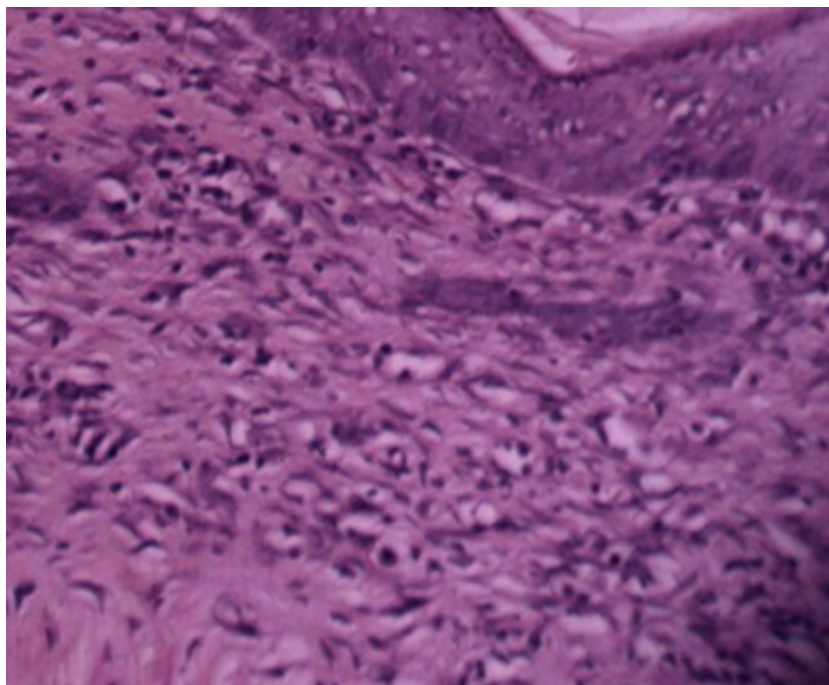


Рис. 3.8. Ушкоджена ділянка шкіри щура через 7 днів після початку лікування гелем йодиду хітозану. Забарвлення гематоксилін-еозин. x 100

На 21 добу у контрольній групі відбувається подальша диференціація грануляційної тканини у фіброзну, але процес протікає мляво, що проявляється збереженням шару вертикальних судин з лейкоцитарною інфільтрацією між капілярних проміжків, недостатньо активним фібриногенезом у шарі горизонтальних фібробластів. Хоча в останньому збільшується кількість фуксинофільних пучків колагенових волокон та з'являються малочисельні малоактивні фіброцити, зберігаються мікроабсцеси та вторинні некрози. З країв рани продовжується наповнення регенеруючого епідермісу на поверхню грануляційної тканини, але значна частина рани не епітелізована.

В основній групі на 21 добу відбувається повна епітелізація рубцевої тканини.

Таким чином, при використанні аплікацій гелю йодиду хітозану відбувається швидке очищення ранової поверхні від мікрофлори та тканового детриту, зменшення мікроциркуляторних розладів та загальної нейтрофільної інфільтрації, активація макрофагів та фагоцитозу, стимулюється проліферативна активність фібробластів та синтез колагену з раннім формуванням, дозріванням фіброзної трансформації грануляційної тканини. Прискорення дозрівання грануляційної тканини стимулює процеси епітелізації, що проявляється швидким загоєнням експериментальних гнійних рани у порівнянні з контрольної групою у середньому на 48%.

ВИСНОВКИ

1. Хірургічна інфекція є дуже актуальною проблемою на сьогоднішній день.
2. Лікування гнійних захворювань м'яких тканин необхідно проводити згідно з фазами ранового процесу, бо у кожній фазі є свої поставленні завдання у лікуванні.
3. У результаті проведеного дослідження доведена висока ефективність аплікаційних сорбентів місцевої дії на прикладі «Йодиду хітозану», що було підтверджено клінічно, бактеріологічно, цитологічно та гістологічно : терміни очищення ран в основній групі у рази 3 швидше, ніж у контрольній; початок епітелізації настав у 2 рази раніше у групі, де використовували гель «Йодиду хітозану», ніж в іншій групі; загоєння рани в основній групі у 1,75 рази швидше, ніж у контрольній; середня швидкість загоєння ран при використанні «Йодиду хітозану» у 2,7 рази більше, ніж при використанні мазі «Левоміколь». Проведення бактеріологічного дослідження показало, що гель «Йодиду хітозану» забезпечує вже на 5 добу перебігу експериментального дослідження зниження бактеріального забруднення тканини на 2 порядки нижче від критичного, а на 7 добу практично знезаражує рану. У цитограмі на 5 добу в основній групі спостерігався запальний (36,6%) та запально-регенеративний та регенеративний тип (42,6%), а в контрольній групі - запальний та регенеративний тип цитограм стали переважати на 15 добу. Гістологічне дослідження підтвердило клінічні, бактеріологічні та цитологічні дослідження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати проведених досліджень дозволяє рекомендувати для широкого використання у комплексному лікуванні хірургічної інфекції аплікаційно-сорбційний гель «Йодиду хітозану».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аніта В.В. Профілактика та комплексне лікування гнійно-запальних ранових ускладнень у невідкладній абдомінальній хірургії із застосуванням аплікаційних сорбентів / автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.03. Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л.Щупіка. – К.,- 2009.- С.19.
2. Ашрапова М.А. Постинъекционные абсцессы / М.А.Ашрапова, Р.Т. Тажимудов // мед. журн. Узбекистана – 1982. - №7. – С.50-52.
3. Бауэр А.М. Регенерация тканей переддверия рта при использовании геля хитозана / А.М. Бауэр // Медицина и образование в Сибири – 2011. - №5.- С.18-20.
4. Байтукалов О.А. Регенерирующая активность и антимикробное действие йодид хитозана / О.А. Байтукалов, И. П. Богословская // Изд. РАН. Сер. Биология. – 2005. – Т.32. – С.659.
5. Безлюда Н.П. Хирургическая инфекция : учебник для слушателей – хирургов Украинской военно- медицинской академии, врачей – интернов, практикующих хирургов / Н.П. Безлюда, А С. Чебурахин, Я. Л. Заруцкий.// Главный военно-медицинский клинический центр “ Главный военно- клинический госпиталь” – К., - 2009. – С.296.
6. Біляєва О.О. Ефективність нового аплікаційного сорбентного препарату «Сертасил» в лікуванні хірургічної інфекції / О.О. Біляєва // Український журнал хірургії – 2009. - №3. – С.7-10.
7. Беляева О.А. Применение аппликационных сорбентов нового поколения в гнойной хирургии / О.А. Беляева // Клінічна хірургія – 2009. - №3. – С.7-10.
8. Блатун Л.А. Современные возможности антимикробной терапии раневых инфекций мягких тканей и остеомиелита / Л.А. Блатун // Антибиотики и химиотерапия – 2002. – Т.47. - №9. – С.31-36.

9. Бубнова Н.А. Инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки. / Н.А. Бубнова// Хирургические инфекции: руководство. Под. ред. И.А.Ерьюхина - СПб. : Питер, - 2003. – С. 864.
10. Бугаев В.И. Модифицированные сорбенты в сочетании с кварцетином в комплексном лечении гнойной хирургической инфекции (экспериментально-клиническое исследование) / автореф. дис. 14.00.27 – хирургия. Киев – 1992.
11. Вафим А.З. Плазменные технологии в лечении гнойных ран / А.З. Вафим // Вестник Хирургия – 2007. - №5. – С.44-47.
12. Відомча інструкція : сучасне медикаментозне лікування ран / Український центр наукової медичної інформації та латентно – ліцензійної роботи АМН України. Шалімов О. – К., - 2002. – С.35.
13. Велигоцький М.М. Новітнє в лікуванні гнійних ранових процесів / М.М. Велигоцький // Харківська хірургічна школа – 2009. - №6. – С.20-21.
14. Велигоцький М.М. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами / М.М. Велигоцький // Укр. журн. хірург. – 2009. - №1. – С. 22-23.
15. Галимов О.В. Применение комбинированных перевязочных материалов с антиоксидантной активностью при лечении гнойных заболеваний мягких тканей / О.В. Галимов // Хирургия – 2010 . - №3. – С.41-44.
16. Гальбрайт Л.С. Хитин и хитозан : строение, свойства, применение / Л.С. Гальбрайт // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №1.- С.37-38
17. Герич І.Д. Антибіотикотерапія в хірургії 2010: довідник / І.Д. Герич, Ю.В. Поляченко; В.В. Ващук. – Л. : Галицька видавнича спілка. – 2010. – С.544.
18. Гладкова Е.В. Влияние растворов хитозана на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* / Е.В. Гладкова, И.В.Бабушкина // Вестник новых медицинских технологий – 2013. - №1. – с.23-25.

19. Григорян С.Х. Сравнительная эффективность и специфика применения сорбентов и биологически активных композиций на их основе в комплексном лечении гнойных ран / клинично-экспериментальное исследование/ Автореф. д-ра мед. наук –М., -1991.-С.21.
20. Даценко Б.М. Патологічне обґрунтування місцевого лікування вогнищ гнійної інфекції / Б.М. Даценко // Клінічна хірургія – 2007. - №11-12. – С 19-20.
21. Даценко Б.М. Гнойная рана : монографія / Б.М.Даценко, С.Г.Белов, Т.И. Тамм. – К.: Здоровье, - 1985. – с.136.
22. Дебринцев В.А. Крайневысокочастотная и лазерная терапия в лечении больных с гнойными ранами мягких тканей / В.А. Дебринцев // Лазерная медицина - 2010. - №3. – С.8-11.
23. Девятков В.А. Мікробне забруднення ран та профілактика гнійних ускладнень / В.А.Девятков // Хірургія – 1992. - №7-8.- с23-26.
24. Дзумедзей Ю.І. Отримання біосумісних полімерних плівок на основі хітозану та дослідження їхніх властивостей / Ю.І.Дзумедзей, Г.А. Побігай // Наукові записки. Том 105. Хімічні науки та технології . – 2009. – С.51-54.
25. Жадинський А.М. Розробка способу корекції ранового процесу, що прискорює загоєння гнійних ран. / експер -клін. дослідження/ автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.03.; ДУ; Ін-т невідклад. і віднов. хірургії ім. В.К.Гусана НАМН України – Донецьк – 2010. – С.19.
26. Желіба М.Д. Оптимізація комплексного лікування гострих гнійно-запальних захворювань м'яких тканин / М.Д. Желіба // Клінічна хірургія – 2005. - №11-12. – С.28.
27. Желіба М.Д. Профілактика та лікування післяопераційної ранової інфекції і гнійно-запальних захворювань м'яких тканин / Автореф. дис. д-ра мед. наук. : 14.01.03. Вінницький державний медичний університет. – К., - 2002. – С.38.

28. Запороженко Б.С. Комплексне лікування хворих з тяжкою рановою інфекцією / Б.С. Запороженко, А.А.Горбунов//Клінічна хірургія – 2005. - №11-12. – С31.
29. Иванова Ю.В. Использование СВЧ-излучения в лечении гнойно-воспалительных процессов / Ю.В. Иванова // Український журнал клініциста лабораторної медицини – 2007. - №3. – С.46-50.
30. Кондратенко П.П. Хирургическая инфекция : практическое руководство / П.П.Кондратенко, В.В. Соколов. – Донецк, - 2007. – С.512.
31. Косинец А.Н. Инфекция в хирургии : руководство / А.Н. Косинец, Ю.В.Стручков // Витебск: ВГМУ – 2004. – С.510.
32. Кравець В.В. Комплексне лікування гострих гнійно-запальних захворювань пальців та кисті / В.В. Кравець // Вісник Сумського університету – 2009. - №1. - С. 99-103.
33. Кравців М.І. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин / експерт. клін. дослідження/: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.03; Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л.Щупика – К., -2010 – С.20.
34. Куликов С.Н. Исследование бактерицидных свойств хитозана / С.Н. Куликов // Рыбпром – 2010. - №2. – С.36-41.
35. Ляпунов Н.А. Теория и практика местного лечения гнойных ран (Проблемы лекарственной терапии) / Н.А. Ляпунов (и др.). – Киев - 1995. – С. 190.
36. Коломієць С.В. Вермілат в комплексному лікуванні гнійних процесів щелепно - лицевої ділянки / Автореф. дис. канд. мед. наук. : 14.01.22 / Укр. мед. стоматолог. акад. Полтава – 2004. – С.19.
37. Колсанов А.В. Методология лечения гнойных ран в зависимости от фазы раневого процесса / А.В. Колсанов // Паллиативная медицина и реабилитация – 2002. - №2-3. – С.113.
38. Коржик Н.П. Розробка комплексного способу лікування гнійних ран місцевими антисептиками в поєднанні ципрофлоксацином /автореферат

дисертація канд. мед. наук : 14.01.03. / нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця – К., - 2000 .– С. 17.

39. Кризин П.С. Морфофункціональна оцінка перебігу ранового процесу при застосуванні ксенопротекторів, антимікробних середовищ та біостимуляторів при місцевому лікуванні інфікованих ран та локальних гнійно - запальних захворювань / експериментально - клінічне дослідження/ : автореф. дис.. д-ра мед. наук: 14.01.03 / нац. мед. ун-т. ім. О.О. Богомольця – К. 2006. – С.28.

40. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей. – М., - 1990. – С 592.

41. Куликов С.Н. Исследование бактерицидных свойств хитозана / С.Н. Куликов // Рыбпром. – 2010. -№2. – С.36-41.

42. Ларичев А.Б. Вакуум - терапия в комплексном лечении гнойных ран / А.Б. Ларичев // Хирургия – 2008. - №6.- С.22-26.

43. Лігоненко О.В. Особливості антибактеріальної терапії хірургічних інфекцій / О.В.Лігоненко, І.І Дігтяр // Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць – 2010. - №1. – С.112-116.

44. Лігоненко О.В. Прогнозування перебігу загоєння гнійних ран / О.В. Лігоненко, І.І. Дігтяр // Вісник Вінницького національного медичного університету – 2010. - №14(2) . – С.50-54.

45. Луканьов С.М. Хірургічна інфекція : методичні рекомендації до практичних занять / Луканьов С.М. / Чернів. нац. ун-т ім. Ю.Федьковича./ - Чернівці: Рута, 2011. – С.47.

46. Лупальцова В.І. Патогенетичне обґрунтування принципів та методів лікування гнійних ран / В.І. Лупальцова // Харківська хірургічна школа – 2009. - №2(1). – С45-47.

47. Любинецкий А.А. Экспериментально-клиническое обоснование использования сорбционных материалов в лечении инфицированных ран / А.А. Любинецкий // Воен.-мед. журн. – 1992. - №8. – С.50-51.

48. Ляпунов Н.А. Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран / Н.А. Ляпунов – К. -1990. – С.190.
49. Малышев В.В. Биохимические и морфофункциональные изменения структур кожи в патогенезе раневого процесса / В.В. Малышев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2008. - №2. – С.21-23.
50. Марквичева И. Хитин и хитозан : получение, свойства и применение / И. Марквичева - М. : Наука – 2002. – С.315-326.
51. Мартемянов В.В. Застосування серветок з іммобілізованими металокомплексом Cu^{2+} для лікування гнійних ран м'яких тканин / кліні.-експер. дослідження /: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.03 / Дніпр. держ. мед. академія – Д.,- 2009. – С.25.
52. 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.
53. Молчанов Р.М. Профілактика та лікування ранової інфекції / клініко-експериментальне дослідження / автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.27 / Дніпр. оперт. мед. ін-т – Дніпропетровск , - 1993. – С.26.
54. Моркиянин В.И. Разработка и экспериментально-клиническое изучение многокомпонентной мази метроксаин для лечения гнойных ран, инфицированных анаэробно-аэробными ассоциациями / экспер.-клини. исследование / : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.27 / Хар. ин-т усовершенствования врачей. – Х., - 2009. – С.19.
55. Немченко І.І. Комплексне лікування хворих з гнійно - запальним ураженням м'яких тканин / І.І. Немченко // Клінічна хірургія – 2006. - №11-12. – С.66.
56. Огоновський Р.З. Місцева фармакотерапія у початкових фазах ранового процесу м'яких тканин / Р.З. Огоновський // Практична медицина – 2006. - № 4. – С. 123-128.

57. Огоновський Р.З. Патологічні аспекти ранового процесу м'яких тканин / Р.З. Огоновський // Практична медицина – 2007. - №1. – С.128-137.
58. Огоновський Р.З. Форми застосування антисептичних препаратів на ранніх фазах ранового процесу / Р.З. Огоновський // Львівський мед. часопис – 2007. - №3. – С.118-121.
59. Павлова К.В. Мікробіологічне обґрунтування мірамістину та антибіотиків при стафілококовій рановій інфекції / автореф. дис. канд. мед. наук : 03.00.07 / Харківський НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова – Х. 2000.- С.16.
60. Палій В.Г. Сучасна оцінка антисептиків, їх застосування в системі протиепідемічних і лікувальних заходів /В.Г.Палій // Вісник морфології – 2003. - №9(2). – С.322-331.
61. Покровская М.П. Цитология раневого экссудата как показатель заживления ран. / М.П. Покровская / - М. : Медицина, - 1942. – С.42.
62. Польовий В.П. Імунологічні зміни організму хворих з хірургічною інфекцією шкіри та підшкірної жирової клітковини / В.П. Польовий // Український журнал хірургії – 2010. - №2. – С.131-134.
63. Рани та ранова інфекція, з'єднання тканин / Десята щорічна конференція з міжнародною участю. Київ 2010 // Клінічна хірургія – 2010. - №11-12. – С.3-65.
64. Салманов А.Г. Хірургічні інфекції : монографія / А.Г. Салманов – К.: Кондор, - 2011 – С.373.
65. Сандер С.В. Аплікаційне застосування полісоорбенту в комплексному лікуванні гнійних ран / автореф. дис. канд. мед. Наук : 14.00.27. / Київ. Ін-т удосконалення лікарів, - 1993. – С.23.
66. Скрябин К.Г. Хитин и хитозан : получение, свойства и применение / К.Г. Скрябин, Г.А. Вихорева - М.: Наука – 2002. – С.368.
67. Слободнок Г.І. Заповнення рани шкіри при аплікації вуглецевого сорбенту, в тому числі зв'язаного з антиоксидантом / експерт. - морфол.

дослідження / : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.16/ Нац. мед. ін-т ім. О.О.Богомольця. – К., 1996. – С.24.

68. Столяров Е.А. Заживление гнойных ран мягких тканей при местном лечении / Е.А. Столяров // Хирургия – 2003. - №9 – С. 28-32.

69. Стручков В.И. Хирургическая инфекция / В.И. Стручков В.К. Гостищев - М.: Медицина – 1991. – С.560.

70. Хомив Т.М. Обоснование комплексного лечения гнойных послеоперационных раневых осложнений, включая методы аппликационной сорбции и применение натриевой соли мефенамина / экспер. - клин. исслед.: 14.00.27./ Киев. мед. ин-т им. А.А.Богомольця – К., 1987.- С.15.

71. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева – М., - 2009. – С.89.

72. Федорчук Ю.В. Дослідження впливу мазі « Мірамеф-Дарниця» на морфогенез ранового процесу в експерименті / Ю.В. Федорчук, Ю.Б. Лар'яновська // Клін. фармація. – 2006. -№10(1). – С.55-60.

73. Цыган В.Н. Хитозан как парафармацевтик / Цыган В.Н., Жоголев К.Д. // Рынок БАД – 2002. - №2(4). – С.33-35.

74. Чадаев А.П. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран / А.П. Чадаев // Хирургия. – 2003. - №1. – С.54-56.

75. Чорна І.О. Регуляція перебігу ранового процесу за допомогою сучасних гідрофільних мазей / І.О.Чорна, О.В.Лігоненко // Клінічна хірургія – 2006. - №11-12. – С.73-74.

76. Шапкин Ю.Т. Целесообразна ли антибактериальная терапия у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей 1-2 уровня / Ю.Т. Шапкин // Анналы хирургии – 2010. - №2. – С.72-76.

77. Шевченко В.С. Сучасні аспекти комплексного лікування гнійної рани м'яких тканин / В.С. Шевченко // Клінічна хірургія – 2003. - №11. – С.63.

78. Шеремета Л.М. Фармакологічне обґрунтування розробки та вивчення ефективності мазі з протимікробною та антиоксидантною дією при експериментальному рановому процесі / автореф. дис. канд. мед. наук. : 14.03.05. / АМН України, ін-т фармакології та токсикології – К., 1998 –С. 18.
79. Шляпников С.А. Хирургические инфекции мягких тканей – старая проблема в новом свете. / С.А. Шляпников // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т.1№1. – С.14-21.
80. Arina H. Possible enhancing mechanism of the cutaneous permeation of 4-biphenylacetic acid by beta-cyclodextrin derivatives in hydrophilic ointment / H.Arina, T. Miyaji // Chem Pharm Bull – Tokio – 1996.- №44(3). – p. 582 – 586.
81. Bhattarai N. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives / N.Bhattarai / Chem. Rev. – 2004. – V.104. - №12. – p.6017-6084.
82. Bower P.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management / P.G. Bower // Clin microbial rev. – 2001. - №14(2). – p.244-269.
83. Bratskaya S. Poly propylene surface functionalization with chitosan / S. Bratskaya, D. Marinin // J.adhesion sci.technol. – 2004. – Vol.18. №10. – p 1173 – 1186.
84. Brine C.J. An economical technique for producing chitosan. In advances in chitin and chitosan , alimuniar and zainuddin. – UK. – 1992. – p.627.
85. Broun G. I. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor / G. Broun // Engu- mod. – 1989. – p. 76-79.
86. Chlick S. Building sites of cuprum in chitin and chitosan. An electron spine resonance study // Macromoleciles – 1986. – V.19 №1. – p.192-195.
87. Ehrilish M.P. Wound closure : evidence of cooperation between fibroblast and coltagen matrix / M.P. Ehrilish //Eye. - 1988. - №2. – p.149-152.
88. Gladkova E.V. Lowmolecular chitosan effect on the regeneration of full-layer purulent wound in the experiment / E.V. Gladkova // Surgery – 2009.- V.23. – p.47-49.

89. Harish Prashanth K.V. Chitin and chitosan : modifications and their unlimited application potential – an overview / K.V. Harish Prashanth, R.N. Tharanathan // Trends in food science and technology. – 2007. – Vol.18. – p. 117-131.
90. Hunt T.K. Standarts for wound healing research / T.K. Hunt // Surgery – 2008. – V.73. –p.153-154.
91. Kozlov R.S. Etiology of nosocomial bacterial infection in Russia / R.S.Kozlov, O.I. Krechikova // processing of the 48th interscience of conference on antimicrobial agents and chemotherapy. – Washington, USA. – 2008. – p.572.
92. Krajewska B. Application of chitin- and chitosan-based materials for enzyme immobilizations : a review / B. Krajewska // enzyme and Microbial Technology. – 2004 – V.35 – p.126-139.
93. Kubota N. Permeability properties of chitosan-transition metal complex membranes / N. Kubota // J.Appl.Polym. Sei. – 1993. – V. 50. - №9.- p.1665-1670.
94. Launay A. Hydrolysis of induced graft polymerization for modification of polymer track membranes / Launay A. // Beam interaction with materialis and atoms – 1999. – Vol 151, - №2 . – p.416-422.
95. Lulwskikcyk J. Investigations on preparation and properties of modified polyaraylamide hydrogels for application as wound dressing materials / J. Lulwskikcyk // Polim. Med – 2005. - №2. – p.15-23.
96. Malafaya P.B. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications / P.B. Malafaya , G.A. Silva // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2007. – V.59- p.207-233.
97. Man Woo Huh, Inn-Kyu Kang. Characterization and antibacterial activity of Chitosan-Grafted Poly Prepared by plasma glow discharge // Jiurnal of applied polymer science – 2001, Vol.81.-p.2769-2778.
98. Nacsui M. Therapeutic management of problematic superficial wounds : a paliemceiwercd approach / M. Nacsui // J. Wound care. – 2003. – Vol 12. - №2. – p. 23-26.

99. Niekraszewicz A. Chitosan medical dressing / A. Niekraszewicz // *Fibres and textiles in Eastern Europe* – 2005. – Vol. 13№6 (54). - p.16-18.
100. Nikitin V. Immunological activity of chitosan and derivatives / V. Nikitin, J.I. Bulankov // *International journal of immunorehabitation* – 1994. - №1. – p.244-245.
101. Peacock E.J. Biological frontiers in the control of healing / E.J. Peacock // *Amcr. J. Surg.* – 2007. – Vol.126. - №6. – p. 708-713.
102. Pillai C.K.S. Chitin and chitosan polymers : chemistry, solubility and fiber formation / C.K.S. Pallai, W.Paul // *Progress in Polymer Science* – 2009. – V.34. – p.641-678.
103. Pulgar S. The epidemiology of hospitalized of skin and soft tissue infection in Europe // 18th European congress of clinical microbiology and infectious diseases. – Barselona, Spain. – 2008. – p.821.
104. Purdner R. Assesing a patient with a wound / R. Purdner // *J.Communit Nurs* – 1997. - №11(5). – p.28-31.
105. Ravi Kumar M.N. Chitisan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery / Ravi Kumar // *Advanced drug delivery reviews* – 2010. – V.62. – p.83-99.
106. Robson M.C. Wound infection; a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria / M.C. Robson // *Sui.Clin.North.Am.* – 2001. – Vol.121. - №4. –p.637-642.
107. Ross R. The fibroblast and wound repair. *Biol Rev* – 1968. – p 51-95.
108. Sashiwa H. Chemical modification of chitosan. Syntesis of water-soluble chitosan derivatives by simple acetylation / H. Sashiwa, N. Kawasaki. // *Biomacromolecules* – 2002. – V.3. - №5. – p.1126-1128.
109. Se – Kwon K. Enzymatic production and biological activities of chitosan oligosaccharides : A reviews / K. Se- Kwon // *Carbohydrate polymers.* – 2005. – V.62. – p.2069-2106.
110. Shoulders M.D. Collagen structure and stability / M.D.Shoulders, R.T. Raines // *Annual Review of Biochemistry.* – 2009- V.78. –p.929-958.

111. Suh I.K.F. Application of chitosan – based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering : a review / I.K.F Suh, H. Matthew // Biomaterials – 2000/ - Vol.21 – p.2589-2598.
112. Uchida E. Topography of polymer chains grafted on a polymer surface / Uchida E. // Macromolecules – 1997. – Vol30 – p.5464-5469.
113. Torchilin V/ Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers / V. Torchilin // European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2009. – V.71. – p.431- 444.
114. Towner K.J. The problem of resistance. Greenwood D., editor. Antimicrobial chemotherapy. Oxford, New-York, Oxford University Press – 2001. - №4 . – p.137-144.
115. Valentini A. Alternative process for removal of copper and nickel in aqueous solutions, using chitosan // Quim.Nova. – 2000. – Vol.23 №1. – p.12-15.
116. Zhang X. Immobilization of chitisanon nylon 6,6 and PET granules thtough hydrolysis pretreatment / Zhang X., R.Bai // Journal of applied polymer sci- 2003. – Vol.90, - p.3973-3979.