

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

УДК: 616-001.4-002.3-089:615.281.9/.37:612.08

ХІМІЧ ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ
**МОРФОЛОГІЧНЕ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА З
АНТИСЕПТИКОМ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФІКОВАНИХ ТА ГНІЙНИХ РАН
В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

222 Медицина

22 охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підписано ЕП) О. С. Хіміч

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Володимир Ізяславович ПІВТОРАК

Вінниця – 2024

АНОТАЦІЯ

Хімич О. С. Морфологічне та мікробіологічне обґрунтування ефективності застосування імуномодулятора з антисептиком при лікуванні інфікованих та гнійних ран в експерименті.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2024.

У дисертаційній роботі представлено результати експериментального дослідження, що полягає в обґрунтуванні ефективності застосування імуномодулятора «Бластомуніл» з антисептиком «Декаметоксин», яке по суті присвячене вирішенню актуального науково-практичного завдання – покращенню лікування інфікованих та гнійних ран в експерименті.

Метою дослідження – є покращення результатів лікування інфікованих та гнійних ран шляхом застосування комбінованого 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом в експерименті. Для цього були розроблені основні завдання дослідження, які полягали в обґрунтуванні вироблення доцільної концентрації розчину декаметоксину з бластомунілом, мікробіологічній оцінці протимікробної дії комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом при інфікованих та гнійних ранах в умовах експерименту на щурах, оцінці клінічної ефективності застосування такого препарату, морфологічній оцінці особливостей перебігу ранового процесу та проведені аналізу отриманих результатів і розробці показів до використання комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом при комплексному лікуванні пацієнтів з контамінованими та гнійними ранами. Дослідження були погоджено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова (витяг з протоколу № 3 засідання Комітету з біоетики від 3.04.2023р. та № 7 від 27.05.2024р).

Робота базується на огляді літературних джерел, мікробіологічних дослідженнях та результатах експериментального дослідження на 60 білих щурах. Тварин було розподілено на 6 груп, по 10 щурів у кожній. І групу тварин

(контроль) не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у рану 0,12 мг бластомунілу з накладанням стерильної марлевої пов'язки; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% Декаметоксину (ДКМ) з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ в комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з послідуєчим щоденним місцевим лікуванням комбінації 0,02% ДКМ та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки.

Проведені нами мікробіологічні дослідження засвідчують високі протимікробні властивості антимікробної лікувальної композиції на основі антисептика декаметоксину та імуномодулюючого препарату бластомунілу, при його кількісному вмісті у композиційному складі 0,3 мг/мл, що характеризується синергічним антимікробним ефектом щодо референтних та клінічних штамів *E.coli*. Ефективні бактерицидні властивості щодо *K.pneumonie* забезпечує антимікробна композиція декаметоксину з імуномодулятором бластомунілом в кількості не більше 0,075 мг у 1 мл антисептика. Неферментуючі грам негативні бактерії *A.baumannii* володіють високою чутливістю до декаметоксину в складі антимікробної композиції з бластомунілом (менше 0,15 мг/мл). Для забезпечення ефективних «антисиньогнійних» властивостей декаметоксину доцільним є застосування його композиційного складу з бластомунілом в кількості менше 0,075 мг у 1 мл антисептика, що володіє достатніми бактериостатичними та бактерицидними властивостями щодо *P.aeruginosa* подібно до контрольного розчину даного антисептичного препарату.

Аналізуючи показники контамінації ран золотистим стафілококом на третю добу, слід відзначити логарифмічне її зниження у групах з 3-ї по 6-у у 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26. та 1.29 рази відповідно з найсуттєвішими показниками у 5 (3.74 ± 0.14 ІгКУО/мл) та 6 (2.48 ± 0.45 ІгКУО/мл) групах, які достовірно

відрізнялись від контролю ($p < 0.05$). Щодо *P.aeruginosa*, суттєве логарифмічне зниження мікробної контамінації спостерігали у групах 3 (3.78 ± 0.26 lg КУО/мл), 5 (3.12 ± 0.17 lg КУО/мл), 6 (2.48 ± 0.45 lg КУО/мл), а кратність зниження становила відповідно 1.37, 1.66 та 2.09 рази, і для 6-ї групи була достовірно найсуттєвішою ($p < 0.05$).

На 7 добу у всіх групах спостерігали зниження числа КУО *S.aureus* та *P.aeruginosa* у порівнянні з контролем. Найбільш вагоме зниження рівня мікробної колонізації ран *S.aureus* виявили у групі 5 (2.96 ± 0.08 lg КУО/мл), а кратність її становила у 1.99 рази відповідно в порівнянні з контролем ($p < 0.05$). Суттєве зниження колонізації ран умовно-патогенною грамнегативною паличкою *P.aeruginosa*, встановлено на 7 добу у групах 5 (2.32 ± 0.36 lg КУО/мл) та 6 (1.43 ± 0.65 lg КУО/мл), кратність логарифмічного зниження контамінації була істотною та достовірною ($p < 0.05$) та становила відповідно 2.0 та 3.26.

На 10 добу достовірно знизилось навантаження *S.aureus* в ранах у 3-6 групах. Кратність у порівнянні з контролем визначили у 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 рази відповідно з найкращим результатом у 5 (2.06 ± 0.04 lg КУО/мл) та 6 (1.9 ± 0.52 lg КУО/мл) групах. Для *P.aeruginosa* достовірне логарифмічне зниження мікробної колонізації визначили для груп 2-6, а кратність у порівнянні з контролем – у 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 рази з найкращими показниками у групах 5 (1.85 ± 0.66 lg КУО/мл) та 6 (1.9 ± 0.52 lg КУО/мл) ($p < 0.05$).

На 14 добу встановлено повну ерадикацію *S.aureus* та *P.aeruginosa* у ранах 3-6 груп. У другій групі рівень контамінації все ще зберігався на незначному рівні і становив 1.55 ± 0.49 lg КУО/мл *S.aureus* та 1.04 ± 0.2 lg КУО/мл *P.aeruginosa*, що у 4.2 та 5 рази менше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, за результатами мікробіологічного дослідження, можемо зробити висновок, про те що бластомуніл опосередковано, очевидно через імуномодулюючу дію, проявляє суттєві протимікробні властивості, як при внутрішньо м'язовому уведенні, так і при локальному застосуванні у вигляді монотерапії чи у комбінації із декаметоксином.

Бластомуніл має позитивний вплив на рановий процес, що проявляється

більш швидшим очищенням рани, протизапальним ефектом та скороченням тривалості репаративного процесу. Причому кращі результати виявляються при одночасному використанні Бластомуніла з декаметоксином. Причому математично підрахувавши, отримали результат, який є достовірним, адже лікування ран з місцевим застосуванням бластомунілу у 2,75 раз пришвидшує загоєння рани у порівнянні з контрольною групою.

Використання комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з бластомунілом дозволило використати позитивний імуномодулюючий ефект бластомунілу та протимікробні властивості декаметоксину, що в цілому дало найкращий результат завдяки швидкому очищенню рани, яка почала очищатись вже з 3-го дня і повністю була очищена на 7-й день. Під час лікування спостерігалось «лімфоцитарне та макрофагальне насичення» регенеративних тканин. Лікування комбінованою сумішшю 0,02% декаметоксину з бластомунілом на тлі додаткового внутрішньо м'язового уведення бластомунілу у тварин 6-ї групи не покращило (і навіть дещо погіршило) результати лікування в цілому.

На основі аналізу отриманих результатів та відомих літературних джерел нами зроблено висновок про те, що Бластомуніл має імуностимулюючий та протимікробний ефект. Комбінація бластомунілу з 0,02% декаметоксином у вигляді лікувальної комбінації під назвою «Бластодек» проявляють виражений протимікробний, імуностимулюючий та регенеративний ефект при лікуванні інфікованих та гнійних ран в експерименті. Отримані дані дають можливість рекомендувати на використання Бластомунілу та «Бластодеку» в клінічних умовах.

Матеріали дисертації впроваджено у науковий та навчальний процес на кафедрі клінічної анатомії та оперативної хірургії, кафедри мікробіології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету; кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського

національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Ключові слова: інфіковані та гнійні рани, хронічна рана, інфекційно-запальний та гнійно-запальний процес, запалення, щури, антисептики, декаметоксин, бластомуніл, мікроорганізми, експеримент, морфологічні зміни, мікросудини, морфологія, морфометрія, місцевий імунітет.

ANNOTATION

Khimich O. S. Morphological and microbiological substantiation of the effectiveness of the use of an immunomodulator with an antiseptic in the treatment of infected and purulent wounds in an experiment.

Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine". National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2024.

The dissertation presents the results of an experimental study, which consists in substantiating the effectiveness of the use of the immunomodulator "Blastomunil" with the antiseptic "Decamethoxine", which is essentially devoted to the solution of an actual scientific and practical task - improving the treatment of infected and purulent wounds in the experiment.

The purpose of the study is to improve the results of treatment of infected and purulent wounds by using a combined 0.02% solution of Decamethoxine with Blastomunil in the experiment. For this, the main tasks of the research were developed, which consisted in substantiating the development of an appropriate concentration of a solution of Decamethoxine with Blastomunil, a microbiological evaluation of the antimicrobial effect of a combined solution of 0.02% solution of Decamethoxine with Blastomunil in infected and purulent wounds in experimental conditions on rats, an evaluation of the clinical effectiveness of the use of such drug, morphological assessment of features of the course of the wound process, and analysis of the obtained results and development of indications for the use of the combined drug 0.02% solution of Decamethoxine with Blastomunil in the complex treatment of patients with

contaminated and purulent wounds. The research was approved by the Bioethics Committee of the VNMU. M.I. Pirogov (protocol No. 3 of the meeting of the Bioethics Committee dated April 3, 2023 and No. 7 dated May 27, 2024).

The work is based on a review of literary sources, microbiological studies and the results of an experimental study on 60 white rats. The animals were divided into 6 groups, each with 10 rats. The first group of animals (control) was not treated; The II group of animals was treated from the 2nd day by a single intramuscular injection of 0.12 mg Blastomunil; The III group of animals was treated by local application of 0.12 mg of Blastomunil to the wound with application of a sterile gauze bandage; The IV group of animals was treated by local application of 0.02% Decamethoxine (DCM) with application of a sterile gauze bandage; The fifth group of animals was treated by local application of 0.02% DCM in combination with Blastomunil and also by applying a sterile gauze bandage; The VI group of animals was treated by a single intramuscular injection of 0.12 mg of Blastomunil at the beginning of the experiment, followed by daily local treatment of a combination of 0.02% DCM and Blastomunil and application of a sterile gauze bandage.

The microbiological studies conducted by us testify to the high antimicrobial properties of the antimicrobial medicinal composition based on the antiseptic Decamethoxine and the immunomodulatory drug Blastomunil, with its quantitative content in the composition of 0.3 mg/ml, which is characterized by a synergistic antimicrobial effect against reference and clinical strains of *E. coli*. Effective bactericidal properties against *K. pneumonie* are provided by the antimicrobial composition of Decamethoxine with the immunomodulator Blastomunil in an amount of no more than 0.075 mg in 1 ml of antiseptic. Non-fermenting gram-negative bacteria *A. baumannii* are highly sensitive to Decamethoxine as part of an antimicrobial composition with Blastomunil (less than 0.15 mg/ml). In order to ensure the effective "anti-cyanotic" properties of Decamethoxine, it is advisable to use its composite composition with Blastomunil in an amount of less than 0.075 mg in 1 ml of antiseptic, which has sufficient bacteriostatic and bactericidal properties against *P. aeruginosa*, similar to the control solution of this antiseptic preparation.

Analyzing the indicators of contamination of wounds with staphylococcus aureus on the third day, it should be noted its logarithmic decrease in groups from 3 to 6 in 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26. and 1.29 times, respectively, with the most significant indicators in 5 (3.74 ± 0.14 lgCFU/ml) and 6 (2.48 ± 0.45 lgCFU/ml) groups, which were significantly different from the control ($p < 0.05$). Regarding *P. aeruginosa*, a significant logarithmic decrease in microbial contamination was observed in groups 3 (3.78 ± 0.26 lgCFU/ml), 5 (3.12 ± 0.17 lgCFU/ml), 6 (2.48 ± 0.45 lgCFU/ml), and the reduction factor was 1.37, respectively. 1.66 and 2.09 times, and for the 6th group it was reliably the most significant ($p < 0.05$).

On the 7th day, a decrease in the number of *S. aureus* and *P. aeruginosa* CFU was observed in all groups compared to the control. The most significant decrease in the level of microbial colonization of *S. aureus* wounds was found in group 5 (2.96 ± 0.08 lgCFU/ml), and its multiplicity was 1.99 times, respectively, compared to the control ($p < 0.05$). A significant decrease in the colonization of wounds by the opportunistic gram-negative bacillus *P. aeruginosa* was established on the 7th day in groups 5 (2.32 ± 0.36 lgCFU/ml) and 6 (1.43 ± 0.65 lgCFU/ml), the multiplicity of logarithmic reduction of contamination was significant and reliable ($p < 0.05$) and was 2.0 and 3.26, respectively.

On the 10th day, the load of *S. aureus* in wounds in groups 3-6 significantly decreased. Multiplicity compared to the control was determined in 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 times, respectively, with the best result in 5 (2.06 ± 0.04 lgCFU/ml) and 6 (1.9 ± 0.52 lgCFU/ml) groups. For *P. aeruginosa*, a reliable logarithmic decrease in microbial colonization was determined for groups 2-6, and the multiplicity compared to the control was 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 times with the best indicators in groups 5 (1.85 ± 0.66 lg CFU/ml) and 6 (1.9 ± 0.52 lg CFU/ml) ($p < 0.05$).

On the 14th day, complete eradication of *S. aureus* and *P. aeruginosa* was established in wounds of groups 3-6. In the second group, the level of contamination still remained at an insignificant level and was 1.55 ± 0.49 lg CFU/ml *S. aureus* and 1.04 ± 0.2 lg CFU/ml *P. aeruginosa*, which is 4.2 and 5 times less than in the control group.

Thus, based on the results of a microbiological study, we can conclude that Blastomunil indirectly, apparently due to its immunomodulatory effect, exhibits significant antimicrobial properties, both when administered intramuscularly and when used locally as monotherapy or in combination with Decamethoxine.

Blastomunil has a positive effect on the wound process, which is manifested by faster wound cleaning, anti-inflammatory effect and reduction of the duration of the reparative process. Moreover, the best results are obtained with the simultaneous use of Blastomunil with Decamethoxine. Moreover, after calculating mathematically, we obtained a result that is reliable, because the treatment of wounds with the local application of Blastomunil speeds up wound healing by 2.75 times compared to the control group.

The use of a combined mixture of 0.02% Decamethoxine with Blastomunil made it possible to use the positive immunomodulatory effect of Blastomunil and the antimicrobial properties of Decamethoxine, which generally gave the best result due to the rapid cleansing of the wound, which began to cleanse already on the 3rd day and was completely cleansed on the 7th day. During treatment, "lymphocyte and macrophage saturation" of regenerative tissues was observed. Treatment with a combined mixture of 0.02% Decamethoxine and Blastomunil against the background of additional intramuscular injection of Blastomunil in animals of the 6th group did not improve (and even slightly worsened) the results of treatment in general.

The materials of the dissertation were incorporated into the scientific and educational process at the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, the Department of Microbiology and Virology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; departments of anatomy, clinical anatomy and operative surgery of the Bukovyna State Medical University; Department of Anatomy with Clinical Anatomy and Operative Surgery of Poltava State Medical University; Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi.

Key words: infected and purulent wounds, chronic wound, infectious-inflammatory and purulent-inflammatory process, inflammation, rats, antiseptics,

Decamethoxine, Blastomunil, microorganisms, experiment, morphological changes, micro vessels, morphology, morphometry, local immunity.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Хіміч О.С. (2024) Мікробіологічне дослідження впливу імуномодулятора на антимікробну активність антисептика декаметоксину при їх сумісному застосуванні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024, Т. 28, № 1, С. 12-17. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-02 16 **(Фахове видання України)**.

2. Хіміч О.С. (2024) Мікробіологічна характеристика ефективності лікування щурів з експериментальною інфікованою ранною з використанням антисептика та імуномодулятора. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 101-105. DOI: 10.24061/2413- 0737.28.1.109.2024.16 **(Фахове видання України)**.

3. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Хіміч С.Д., Півторак В.І., Кривонос М.І. (2024) Експериментальне обґрунтування ефективності застосування імуномодулятора «бластомуніл» при лікуванні інфікованих ран. *Харківська хірургічна школа*. 2024, № 2-3 (125-126) С.192-199. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.38> **(Фахове видання України)** *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, фотографування ранового процесу, обробку фотографічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку, написання статті)*.

4. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Хіміч С.Д., Півторак В.І., Кривонос М.І. (2024). Макроскопічна оцінка динаміки ранового процесу при лікуванні інфікованих ран у щурів із застосуванням імуномодулятора «Бластомуніл». *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 70-77. DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.11 **(Фахове видання України)** *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, фотографування ранового процесу, обробку фотографічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку, написання статті)*.

5. Хіміч О. С., Король А. П., Хіміч С. Д., Півторак В. І. (2024) Морфологічна оцінка динаміки змін ранового процесу при використанні бластомунілу та декаметоксину в експерименті. (2024) *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. Т.28., №2. С.196-203. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(2)-03 **(Фахове видання України)** (Здобувач проводив експериментальні дослідження, проводив забір матеріалу та підготовку до опису, приймав участь в описі усіх скелець, провів аналіз та статистичну обробку, написання статті).

6. Хіміч О.С., Король А.П. (2024). Морфологічна оцінка ефективності застосування імуномодулятора мурамілпептидного рівня при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23 № 2. С. 6-18. DOI: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.23 **(Фахове видання України)** (Здобувач проводив експериментальні дослідження, проводив забір матеріалу та підготовку до опису, приймав участь в описі усіх скелець, провів аналіз та статистичну обробку, написання статті).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І. (2023) Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах. *Public Health Journal*. №4. С.77-84 DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11> **(Фахове видання України)**. (Здобувач розпрацював алгоритм санітарно-гігієнічних, деонтологічних та медико-правових дій, проводив експериментальні дослідження, аналіз літературних джерел, написання та підготовку статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Ковальчук А. П., Хурані Іяд Фахід, Півторак В.П., Монастирський В.М., Хіміч О. С. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, патентовласник. Хірургічний пінцет для співставлення та зшивання

тканин. Патент України № 51046. 2010, Чер 25. (Здобувач провів інформаційно-патентний пошук та розробив креслення зразка, приймав участь у експериментальних дослідженнях, оформленні та відправленні заявки та матеріалів).

9. Хіміч С.Д., Рауцкіс В.П., Хіміч О.С., Кривонос М.І., (2023) Проблеми лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах. *Матеріали XIX з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства науково-практичної конференції «Нове в медицині» 16-17 листопада 2023р. м. Острог. Українські медичні вісті.- Т.14, №1 (додаток).- С.76. (Тези).* (Здобувач проводив експериментальні дослідження, написання тез).

10. Рауцкіс В. П., Хіміч О. С., Кривонос М. І., Хіміч С. Д. (2023) Роль адекватного знеболення в об'єктивному вивченні ранового процесу в експерименті. *Матеріали VII Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково – практичної конференції з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році».* Вінниця, 2023, С. 56-67. **(Тези).** (Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

11. Хіміч С.Д., Превар А.П., Фуніков А.В., Ольхом'як О.О., Хіміч О.С., Муравйов Ф.Т. (2023) Теоретичні, клінічні, соціально-етичні та деонтологічні проблеми організації передопераційного періоду. *Збірник матеріалів IV міжнародної науково-практичної конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» 23-24 лютого 2023 року м. Запоріжжя.* Запоріжжя, 2023, С.53-54. **(Тези).** (Здобувач проводив обробку матеріалу, написання тез).

12. Хіміч О. С., Дениско Т. В. (2024) Дослідження чутливості представників родини enterobacteriaceae та неферментуючих грамнегативних бактерій до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічно активного препарату бластомуніл. *Proceedings of the 1st International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”.* Lviv, Ukraine. 2024, С. 178-183. **(Тези).**
URL: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2024/03/PERSPECTIVES-OF->

[CONTEMPORARY-SCIENCE-THEORY-AND-PRACTICE-4-6.03.24.pdf](#)

(Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

13. Хіміч С.Д., Дениско Т.В., Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І. (2024). Немедичні проблеми в організації проведення експериментальних досліджень на тваринах в умовах сьогодення. *Збірник матеріалів V міжнародної науково-практичної конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» 28-29 лютого 2024 року м. Запоріжжя. Запоріжжя, 2024, С.81-82. (Тези).* *(Здобувач проводив обробку матеріалу, написання тез).*

14.Півторак В.І., Хіміч О.С., Король А.П. (2024). Морфологічна оцінка ефективності застосування бластомунілу при лікуванні інфікованих ран. *Морфогенез і регенерація (IV Жутаєвські читання): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Полтава, 18–19 квітня 2024 р. Полтава, 2024. - С. 59—61. (Тези).* *(Здобувач проводив експериментальну частину роботи, приймав участь у обробці матеріалу).*

15. Хіміч О.С. (2024). Аналіз ранового процесу при використанні бластомунілу та декаметоксину при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» Вінниця, 17.05.2024. Вінниця, 2024.- С. 18-19. (Тези).*

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ІНФІКОВАНІ ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНІ ПРОЦЕСИ М'ЯКИХ ТКАНИН – СТАН ПРОБЛЕМИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
1.1. Історичні аспекти розвитку етичності експериментальних досліджень на тваринах.....	23
1.2. Поширеність ушкоджень та сучасні дані про рановий процес.....	26
1.3. Стандарти, принципи та місце імуномодуляторів в лікувальному процесі гнійно-деструктивних процесів м'яких тканин.....	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	33
2.1. Дизайн та етичність дослідження.....	33
2.2. Мікробіологічні методи дослідження.....	35
2.3. Характеристика експериментального матеріалу та загально клінічні методи дослідження.....	38
2.4. Лабораторні методи дослідження.....	52
2.5. Морфологічні методи дослідження.....	53
2.6. Статистичні методи дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ З БЛАСТОМУНІЛОМ	55
3.1 Мікробіологічне обґрунтування доцільної концентрації декаметоксину з бластомунілом для використання його при лікуванні ран.....	55
3.1.1 Дослідження чутливості <i>Staphylococcus aureus</i> до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічно активного препарату	

бластомуніл.....	56
3.1.2 Дослідження чутливості представників родини Enterobacteriaceae до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічноактивного препарату бластомуніл.....	61
3.1.3 Дослідження чутливості неферментуючих грамнегативних бактерій до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічноактивного препарату бластомуніл.....	69
3.2 Мікробіологічна оцінка ефективності використання бластомунілу під час ранового процесу.....	80
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА БЛАСТОМУНІЛУ ПРИ ЛІКУВАННІ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	85
4.1. Макроскопічні дані лікування інфікованих та гнійних ран та поведінкові реакції тварин.....	85
4.2. Динаміка змін площі ран як один з критеріїв клінічної оцінки перебігу ранового процесу.....	93
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА БЛАСТОМУНІЛУ.....	106
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	136
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТОК А.....	168
ДОДАТОК Б.....	174

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ДКМ – декаметоксин

ІЗ – індекс зсуву

КУО – колонієутворююча одиниця

ЛІІ - лейкоцитарний індекс інтоксикації

НДР – науково-дослідна робота

ПАМП - патогенно-асоційовані молекулярні паттерни

CFU is a colony-forming unit - КУО є колонієутворюючою одиницею

VBH (value-based healthcare) - охорона здоров'я на основі цінностей

ВСТУП

Актуальність теми. Відомо, що рани заживають різними процесами, такими як коагуляція, запалення, синтез і відкладення матриксу, ангиогенез, фіброплазія, епітелізація, скорочення та ремоделювання. До того ж повторна травма, ішемія та інфекція є основними причинами патобіології, що призводить до хронізації рани (1). І хоча рановий процес та лікування ран начебто вивчений, хронічні рани все ж таки впливають на якість життя майже 2,5% загального населення Сполучених Штатів, а лікування ран має значний економічний вплив на охорону здоров'я (2). Крім того, гостра та й хронічна ранова інфекція стала серйозним тягарем для охорони здоров'я в усьому світі, що призводить до високої захворюваності та смертності. І хоча основний механізм інфекцій був широко досліджений вченими і більш менш стандартне лікування ран регулярно використовується в загальній практиці, стратегії діагностики та лікування ранових інфекцій залишаються великою проблемою через появу колонізації біоплівки, сповільненого загоєння ран та розвитку резистентності мікроорганізмів до ліків (3). Привертає увагу й те, що на рівень інфікованості ран та їх лікування широкий вплив має імунна система або застосування імуномодуляторів. Однак одностайної думки щодо впливу імуномодуляторів на рановий процес на даний час не спостерігається. Наприклад Greenhalgh D.; Gamelli R. (4) вважають, що синтетичні модулятори мало впливають на загоєння ран. Разом з тим, було лабораторно встановлено ефективність системного використання вітчизняного імуномодельючого препарату Ліастен® в комплексній програмі надання допомоги хворим із опіками шляхом збалансованої корекції порушень імунітету (5). Інші дані свідчать про те, що одноразове місцеве лікування імуномодуляторами (fMLP (форміл-метіонін-лізин-пролін), CCL3 (MIP-1 α) і LPS (ліпополісахарид)) в низьких дозах значно посилювало прозапальні реакції в інфікованих і неінфікованих хірургічних ранах

і було таким же ефективним (або навіть кращим), ніж потужний профілактичний антибіотик (тобраміцин) у зниженні інфекції *P. aeruginosa* в ранах, до того ж імуномодулятори не мали негативного впливу на відновлення тканин і процеси загоєння ран. Навпаки, вони покращували загоєння як інфікованих, так і неінфікованих ран (6).

Враховуючи вище наведене, нами була сформульована гіпотеза щодо доцільності місцевого застосування імуномодулятора «Бластомуніл» для лікування інфікованих ран. Невизначеність більшості з перерахованих позицій щодо проблеми покращення лікування інфікованих та гнійних ран визначило мету та завдання нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії «Особливості компенсаторно-приспосувальних процесів при різноманітних захворюваннях і пошкодженнях організму людини та тварин і клініко-експериментальне обґрунтування нових способів хірургічного лікування». № державної реєстрації: 0118U007342.

Мета дослідження - покращити результати лікування інфікованих та гнійних ран шляхом застосування комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом в експерименті.

Основні завдання дослідження:

1. Мікробіологічно обґрунтувати доцільну концентрацію та оцінити протимікробну дію комбінованого розчину декаметоксину з бластомунілом.
2. Мікробіологічно оцінити протимікробну дію комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом при інфікованих та гнійних ранах в експерименті.
3. Оцінити клінічну ефективність застосування комбінованого препарату на основі декаметоксину та бластомунілу на щурах.
4. Морфологічно оцінити особливості перебігу ранового процесу при застосуванні 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом.
5. Провести аналіз отриманих результатів та розробити покази до

використання комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом при комплексному лікуванні пацієнтів з контамінованими, гнійними ранами та гнійно-некротичними процесами м'яких тканин.

Об'єкт дослідження – інфікована та гнійна рана.

Предмет дослідження – вплив комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом на перебіг ранового процесу в осередку гнійного запалення.

Методи дослідження - експериментальні (для симуляції контамінованої та гнійної рани на піддослідних тваринах з порівнянням різних методів лікування), клінічні (для оцінки поведінкових реакцій тварин, температури тіла, клінічної оцінки ранового процесу, зміни площі рани), лабораторні (для оцінки лабораторних показників крові), мікробіологічні (для оцінки рівня мікробної контамінації ран, реакції мікрофлори на застосування антисептичних засобів та впливу імуномодулятора), морфологічні (для дослідження патоморфологічних змін у вогнищі запалення та впливу комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом на перебіг ранового процесу), статистичні методи (для аналізу і опрацювання цифрового матеріалу отриманих результатів).

Наукова новизна:

- вперше було розроблено новий, комплексний метод лікування контамінованих, гнійно-некротичних ран з використанням комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом в залежності від фази ранового процесу. (Свідоцтво на авторський твір № № 124910 від 19 березня 2024 р, ідентифікатор Національного органу інтелектуальної власності «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» CR2819190324)

- розроблено комбінований препарат «Бластодек» (Свідоцтво на авторський твір № 124974 від 21 березня 2024 р, ідентифікатор Національного органу інтелектуальної власності «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» CR0904210324) на основі 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом;

- вперше встановлено динаміку морфологічних змін ранового процесу та

мікробіологічно доказано ефективність застосування комбінованого препарату «Бластодек» для лікування інфікованих ран та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин.

- на основі проведених досліджень отримано нові наукові дані щодо обґрунтування подальшого клінічного застосування комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом для лікування інфікованих ран та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин.

Практичне значення отриманих результатів. Розробка та впровадження диференційного підходу в лікуванні гнійно-некротичних ускладнень м'яких тканин, а також контамінованих ран з використанням комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом дозволяє оптимізувати схему лікування та покращити результати загоєння контамінованих та гнійних ран.

Отримані дані обґрунтовано дають можливість до застосування комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом («Бластодек»), в клінічних умовах.

Також отримані дані доцільно використовувати для викладання на практичних і лекційних заняттях на кафедрах морфологічного, мікробіологічного та хірургічного напрямку ВМНЗ України.

Матеріали дисертації впроваджено у науковий та навчальний процес на кафедрі клінічної анатомії та оперативної хірургії, кафедри мікробіології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету; кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно опрацьовано наукову літературу та проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертації. У дисертаційній роботі проведено аналіз та обговорення огляду літературних джерел, сформульовано мету та завдання дослідження. Розроблено

дизайн наукової роботи, виконано мікробіологічне дослідження з обґрунтуванням доцільної концентрації антисептика декаметоксин та імуномодуючого препарату бластомуніл. Виконано експериментальне дослідження на щурах з комплексною клініко-лабораторною оцінкою та динамічним періопераційним спостереженням за тваринами. Самостійно проводився забір матеріалу для мікробіологічних та морфологічних досліджень, статистичний аналіз отриманих результатів, написання всіх розділів дисертації, аналіз та узагальнення отриманих результатів, після чого сформулював основні підсумки та висновки. У наукових працях, що опубліковані в співавторстві, участь дисертанта є визначальною та полягає у виконанні клінічно-лабораторних, мікробіологічних та морфологічних досліджень, обробці та аналізі отриманих результатів.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на спільному засіданні кафедр клінічної анатомії та оперативної хірургії; анатомії людини; мікробіології, імунології та вірусології; гістології та ембріології; загальної хірургії; біохімії ім. професора О.О.Пентюка Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (2023, 2024), а також на: XIX Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, 2022), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (Не медичні проблеми в медицині)» (Запоріжжя, 2023); науково-практичній конференції «Нове в медицині» та XIX з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства (Острог, 2023); VII Подільській Всеукраїнській міждисциплінарній науково – практичній конференції з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології у 2023 році» (Вінниця, 2023); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарний союз: хірургія, травматологія, офтальмологія в мирний та воєнний час», присвячена 100-річчю з дня народження професора О.Я. Фіщенка (Вінниця, 2024); V-й міжнародній науково-практичній конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (Не медичні проблеми в медицині)» 28-29 лютого 2024 р., (Запоріжжя, 2024); I International Scientific and Practical Conference “Perspectives of

Contemporary Science: Theory and Practice”, L’viv, 4-6 March 2024 (Львів, 2024); науково-практичній конференції «Актуальні питання невідкладної хірургії», присвяченої 100-річчю з дня народження проф. В.П. Трубнікова, 4–5 квітня 2024 р., (Харків, 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез і регенерація (IV Жутаєвські читання)», 18–19 квітня 2024 р. (Полтава, 2024) Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю", «Актуальні питання хірургії в умовах військового стану" 10-11 травня 2024р., (Львів, 2024).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 15 наукових праць з них 6 статей у фахових виданнях України, 8 – у інших друкованих джерелах та матеріалах конгресів і конференцій, отримано 1 Патент на корисну модель. Також отримано 2 Свідоцтва на авторський твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація (повний обсяг – 178 с.) складається з анотації українською та англійською мовою, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, а також - списку використаних джерел (118 позицій: 15 – кирилицею, 103 – латиницею) та додатків.

РОЗДІЛ 1

ІНФІКОВАНІ, ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ТА ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНІ ПРОЦЕСИ М'ЯКИХ ТКАНИН – СТАН ПРОБЛЕМИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Історичні аспекти розвитку етичності експериментальних досліджень на тваринах

Відомо, що експериментальні роботи на тваринах, які проводились з давніх давен і проводяться до сьогоднішнього дня, мали різноманітні підгрунтя та мету. Разом з тим, на сьогоднішній день питання щодо етичності проведення експериментальних досліджень повністю не вирішено, адже на тваринах тестують найрізноманітніші товари — від прального порошку до губної помади. Лікарські засоби, і харчові добавки, і пестициди, і пакувальні матеріали, і освіжувачі повітря, і туш для вій, і сигарети, і дитячі іграшки — все це було протестовано найімовірніше, на тваринах. До того ж щороку в лабораторіях помирає понад 150 мільйонів тварин. Ця цифра значно недооцінена у зв'язку з відсутністю офіційних даних з багатьох країн [7]. Бурхливий розвиток біології та медицини спонукав в останній час до великої кількості експериментів на тваринах. Однак в історії людства шлях від першого експерименту до сьогоднішнього дня був непростим. Але навіть у сьогоднішній час питання етичності проведення експериментальних досліджень є надзвичайно актуальним. Перше відоме використання тварин у наукових експериментах датується 500 роком до нашої ери в стародавній Греції. У той період вівісекції тварин були звичайною практикою для отримання знань про механізми та функції живих організмів [8,9]. Вже пізніше Ібн Зухр та Аль-Андалус. арабські лікарі XII століття, які також практикували розтин тварин, впровадили випробування на тваринах як експериментальний метод тестування хірургічних процедур перед їхнім застосуванням у хворих людей [10,11]. Протягом століть експерименти на тваринах були стандартною

практикою для вивчення медицини та біології, і вони дають видатні результати в дослідженнях, як-от відкриття системи кровообігу Вільямом Гарвеєм (1578-1657) або розробка протоколів тестування на токсичність, заснованих в дослідах на тваринах, розпочатих Йоханом Вепфером (1620 – 1695). [12]. До XVIII століття у філософії та моралі того часу не існувало поняття жорстокого поводження з тваринами. Відомі філософи, такі як Рене Декарт (1596 – 1650), висували думку, що, незважаючи на те, що тварини здатні страждати, вони не можуть експериментувати з емоціями в раціональний спосіб, тому їхні страждання не мають значення, якщо вони служать розвитку людства. У той час найвідоміші прихильники експериментів на тваринах Жан Ріолан-молодший (1580 – 1657) та Едмунд О'Міра (1614 – 1681) вважали, що тортури, яких тварини зазнають під час вівісекції та інших експериментальних практик, змінюють результати тестів та висували думку про визнання таких результатів не дійсними. Протягом XVIII століття такі філософи, як Кант (1724 – 1804), почали вказувати на те, що жорстоке поводження з тваринами може призвести до жорстокості по відношенню до людей. Інші філософи, такі як Вольтер (1694-1778), Руссо (1712-1778) або Шопенгауер (1788-1860), критикували використання тварин як засобів досягнення мети. Пізніше по всьому світу було створено кілька груп проти вівісекції, як-от Американське товариство запобігання жорстокому поводженню з тваринами (ASPCA) у Сполучених Штатах або Національне товариство проти вівісекції у Великобританії [12]. Разом з тим медичні та біологічні дослідження набирали обертів, особливо у 19-20 сторіччях. У 1880-х роках відомий науковець Луї Пастер переконливо довів «Теорію мікробної медицини» («Патогенна теорія медицини», яка передбачає мікробну причину багатьох захворювань), штучно визвавши сибірку у вівці [13], Роберт Кох заражав мишей і морських свинок сибіркою і туберкульозом, а у 1890-х роках, Іван Павлов використовував собак для опису умовного рефлексу [14]. Умовно кажучи, під кінець XIX століття суспільство розділилось на 2 частини стосовно експериментів на тваринах: одні «За» - інші «Проти». Незважаючи на те, що ці групи організовували багато протестів протягом XIX, а потім і XX століть, їх повідомлення не набули

достатнього імпульсу до публікації двох книг: «Звільнення тварин» у 1975 році австралійського філософа Пітера Сінгера та «Справа про права тварин» від Тома Регана у 1983 році. Вирішальний крок до початку глобального законодавства щодо випробувань на тваринах нарешті відбувся у 1992 році після публікації спеціального видання «Принципів гуманних експериментальних методів». У цьому тексті детально описано так званий принцип трьох R (Replacement, Reduction, Refinement, тобто заміна, зменшення, вдосконалення) для експериментів на тваринах. Ця книга стала основою, на якій побудовано сучасну регуляторну політику щодо використання тварин в експериментах [12]. Слід зазначити, що впродовж усієї радянської історії, долі лабораторних тварин в СРСР не регламентувалися ніяким спеціальним законодавством. Однак існувало Всеросійське товариство охорони природи, в рамках його Московського відділення вперше з'явилася спеціальна секція з охорони тварин, головним завданням якої було поліпшення умов утримання піддослідних тварин при науково-дослідних інститутах. Зауважимо, враховуючи історичне минуле України у складі СРСР, що до початку 1990-х років у СРСР не було не тільки офіційно сформульованих кодексів етичного ставлення до тварин, а й етичних кодексів, що визначали б проведення медичних досліджень за участю людини [15]. Разом з тим, за останні десятиліття різноманітними міжнародними організаціями було прийнято велику кількість документів щодо гуманного ставлення до тварин та етичності проведення експериментів. Зокрема, велику увагу питанням правового регулювання поводження з тваринами під час експериментів приділяє Європейський Союз. Так, в ЄС 22 вересня 2010 р. була прийнята Директива «Про захист тварин, що використовуються для наукових цілей». Також важливим кроком у дотриманні етичних норм щодо експериментальних тварин стало прийняття Вищою атестаційною комісією України положення про обов'язкову біоетичну експертизу дисертаційних робіт, які виконуються в галузях медицини, біології та ветеринарної медицини. Для реалізації цих положень повинні були створюватися комітети (або комісії) з питань біоетики на національному, відомчому та локальному рівні, які є

незалежними, компетентними, різноплановими за складом для контролю та аналізу роботи з лабораторними тваринами щодо гуманного поводження з ними та їх раціонального використання в експериментах, метою яких є проведення експертизи запланованих до клінічних або інших наукових досліджень [15]. Відповідно до частин третьої і четвертої статті 26, статті 31 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», розпорядження Кабінету Міністрів України від 28 липня 2010 року № 1585 «Про затвердження переліку нормативно-правових актів з питань захисту тварин від жорстокого поводження» Мінмолодьспорт України видав наказ № 249 від 01.03.2012 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», де і визначено саме ПОРЯДОК проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах, який є чинним і в даний час [16].

Таким чином, на сьогоднішній день експериментальні дослідження на тваринах є не тільки необхідними, а й упорядковані та етично захищені.

1.2 Поширеність ушкоджень та сучасні дані про рановий процес

Відомо, що рана — це будь-яке ушкодження, яке порушує структуру здорової тканини шкіри внаслідок хімічної, механічної, біологічної або термічної травми. Залежно від терміну загоєння рани вони бувають як гострі так і хронічні [17,18]. Гострі рани зазвичай заживають без ускладнень протягом десяти днів; однак хронічні рани не проходять нормальний процес загоєння, зазвичай мають надмірне запалення, стійкі інфекції або утворення мікробної біоплівки та зберігаються довше шести тижнів [19–21].

Рани є значним тягарем для систем охорони здоров'я в усьому світі, на лікування яких припадає значна частина бюджетів охорони здоров'я [22]. Причому глобальна поширеність хронічних ран доходить до 2,21 випадків на 1000 населення [23].

Якою б не була причина, рани мають значний, але часто невизнаний вплив

на тих, хто від них страждає, на тих, хто за ними доглядає, і на систему охорони здоров'я. При цьому феномен ран навіть був названий «тихою епідемією» [24]. Складні рани є значимим джерелом захворюваності пацієнтів і спричиняють високі витрати для лікарень та громадських організацій охорони здоров'я [25]. За оцінками деяких вчених, 2–4% загальних витрат на охорону здоров'я в Європі припадає на лікування ран [26] при цьому витрати на рани випереджають збільшення бюджетів охорони здоров'я [27, 28]. В Іспанії, наприклад, за деякими оцінками, на лікування ран припадає приблизно 5,2% загальних витрат на охорону здоров'я [29].

Рана – це не просте ушкодження, а представляє собою цілий «рановий процес» – сукупність молекулярних та клітинних процесів, які послідовно відбуваються в рані і спрямовані на репарацію пошкодженої тканини з відновленням її цілісності [30].

В наукових джерелах представлено чимало клініко морфологічних класифікацій для оцінки стадій ранового процесу. Разом з тим слід сказати, що розроблена та запроваджена Б. Даценко та співавторами ще у 1995 році [31] клінічна класифікація ранового процесу має широке використання як в Україні та і за її межами. Класифікація основана на клінічних критеріях і висвітлює сутність кожної фази ранового процесу, виділяючи три стадії: гнійно-некротичну, що характеризується наявністю некротичних тканин і гнійного вмісту в рані; стадію грануляцій, яка проявляється одночасним очищенням рани від гнійно некротичного вмісту і утворенням в ній грануляційної тканини, поступово виповнюючи порожнину рани та стадію епітелізації, в якій проходить епітелізація ранової поверхні та формування рубця.

Однак привертає увагу й те, що є й інші думки щодо нормального процесу загоєння ран, який включає три фази: запалення, формування і ремоделювання тканин, разом з тим рана може набути хронічного характеру, що призводить до зупинки фази хронічного запалення [32]. Звісно, що однією з причин порушення нормального процесу загоєння ран – ранова інфекція.

Як би там не було загоєння ран – це складний динамічний процес, що

підтримується безліччю клітинних подій, які необхідно чітко координувати для ефективного відновлення пошкодженої тканини [33], причому імунна система відіграє вирішальну роль у загоєнні ран [34]. Але відомо, що існує дві основні категорії — первинне і вторинне загоєння ран. Для первинного загоєння рани потрібні прямі асептичні межі рани, які щільно прилягають одна до одної. Навпаки, під час вторинного загоєння рани межі рани віддалені один від одного, тому рану потрібно закрити грануляційною тканиною [35]. Крім того, класично загоєння рани поділяється на чотири основні фази: гемостаз, запалення, проліферація та ремоделювання шкіри [36], що призводить до архітектурного та фізіологічного відновлення після пошкодження.

Відразу після травми пошкоджені кровоносні судини швидко скорочуються і утворюється тромб, що запобігає знекровленню внаслідок пошкодження судин [37]. Втрата крові та ризик інфікування зменшуються завдяки механізму згортання, при якому фібриноген, що утворюється в ексудаті, стимулює утворення фібринового згустку та ущільнює місце рани. Таким чином, гемостаз забезпечує захисний бар'єр і сприяє успішному загоєнню ран [38]. Хемокіни, що утворюються під час гемостазу, приваблюють запальні клітини та стимулюють резидентні імунні клітини. Усі ці клітини разом починають запальну фазу загоєння рани протягом кількох хвилин після травми [39, 40]. По-перше, розширюються судини і підвищується проникність капілярів. Потім виникає локальний набряк і лейкоцити, такі як макрофаги та нейтрофільні гранулоцити, мігрують у рану. Залишки клітин видаляються шляхом фагоцитозу для очищення рани шкіри [41].

Запальна реакція є складною, модулюється безліччю внутрішніх і зовнішніх факторів. Неконтрольоване та надмірне запалення сприяє травмуванню тканин і затримує загоєння (як у діабетичних мишей) [42]. Однак недостатнє залучення імунних клітин, наприклад, у мишей з нокаутом TLR3, також перешкоджає репарації [43]. Таким чином, відповіді імунних клітин повинні бути ситуативними, посилюватися, щоб відповідним чином реагувати на інфекцію, але водночас ефективно очищатися, щоб дозволити загоєнню рани. За відсутності

інфекції кількість нейтрофілів у рані знижується протягом кількох днів після початку травми [44]. Більшість нейтрофілів екстрадується з місця рани, оскільки вони прилипають до фібринового струпа, тоді як інші видаляються вродженими механізмами очищення, такими як ефероцитоз макрофагів [45].

Коли запалення припиняється, рана прогресує до ангиогенезу, утворення матриці та ремоделювання. Активовані резидентні фібробласти, ендотеліальні клітини та кератиноцити є вирішальними клітинними гравцями, що сприяють повторній епітелізації та утворенню грануляційної тканини. Це два основних процеси, що відбуваються одночасно під час фази проліферації [46].

Грануляційна тканина та кровоносні судини утворюються шляхом вrostання кровоносних капілярів і лімфатичних судин у місце рани, життєздатні ендотеліальні клітини на кордонах рани починають проліферацію, а кровоносні судини починають рости в рану, утворюючи організовану мікросудинну мережу. Ці процеси мають важливе значення, оскільки рана має бути забезпечена киснем і поживними речовинами [47, 48], а також щоб задовольнити метаболічні потреби високопроліферативної загоювальної тканини [49].

Макрофаги відіграють значну роль як у ангиогенезі, так і відіграють вирішальну роль на всіх етапах загоєння ран, включаючи запалення, проліферацію та ремоделювання, забезпечують вроджені імунні процеси [50], виділяючи в тому числі ключові прозапальні та протизапальні цитокіни та відіграючи вирішальну роль у фазах регенерації та загоєння ран [51].

Звісно, що однією з причин порушення нормального процесу загоєння ран – ранова інфекція. Грампозитивні бактерії, такі як *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus* spp, грамнегативні мікроорганізми, такі як *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter* spp, і грибки, такі як *Candida* spp і *Aspergillus* spp, є одними з переліку поширених патогенів, які можуть викликати гострі ранові інфекції [52, 53]. Для лікування ж ранової інфекції широко використовують різноманітні антисептики та антибіотики. Однак поряд з позитивним явищем їх використання очевидним є і наростання резистентності різноманітних мікроорганізмів до антисептиків та антибіотиків [52,54].

В таких умовах актуально постає питання щодо розробки та пошуку нових лікарських засобів, нових лікарських протимікробних композицій, які б дали можливість покращити лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах.

1.3 Стандарти, принципи та місце імуномодуляторів в лікувальному процесі гнійно-деструктивних процесів м'яких тканин

Швидке загоєння ран є ознакою ефективного лікування, особливо коли пришвидшується час загоєння ран та зменшення їх розмірів із використанням більш новіших, економічно ефективніших технологій, наприклад при перев'язуванні ран [55,56,57].

Така стратегія оцінки надання допомоги отримала назву VBN (value-based healthcare). Це підхід, який має на меті зосередити процес прийняття рішень на досягненні найкращих результатів для пацієнтів за допомогою наявних ресурсів, шляхом отримання кращих результатів за тих самих ресурсів або шляхом досягнення тих самих результатів за менших витрат [58].

Однак «негативні поправки» в лікуванні ран безумовно вносить інфекція. В цілому основний механізм ранових інфекцій був широко досліджений вченими і стандартне лікування ран регулярно використовується в загальній практиці. Однак стратегії діагностики та їх лікування залишаються великою проблемою [59, 60].

Лікування ж інфікованих та гнійних ран є комплексним [61], що включає видалення нежиттєздатних тканин [62], застосування антисептиків та ультразвукового дебридменту, використання плазми збагаченої тромбоцитами [63], аплікаційних сорбентів [59], мазей з протимікробною і лізуючою дією [64], тощо. Деякі автори вказують про можливе використання для місцевого лікування деяких імуномодуляторів [65], сприяючи неспецифічній резистентності до експериментальної інфекції та підвищуючи наприклад кількість лейкоцитів в периферичній крові [66].

У пошуках ефективного захисту від інфекцій розробляються нові стратегії

та підходи, одним із яких є імуномодельююча терапія. Імуномодельююча терапія в комплексі з етіотропною хіміотерапією все ширше використовується в лікуванні та профілактиці захворювань різних нозологічних форм [67].

Слід сказати, що в наш час до імуномодуляторів відносять препарати на основі антитіл, рецепторів, цитокінів, нуклеїнових кислот, пептидів, препарати бактеріального та рослинного походження, синтетичні препарати. Імуномодулятори бактеріального походження та їх напівсинтетичні аналоги використовуються значно довше, ніж синтетичні, і в останні роки наукові роботи в цьому напрямку продовжуються, завдяки фундаментальним працям галузі імунології та розумінням принципів вродженого імунітету, заснованого на розпізнаванні патогенно-асоційованих молекулярних паттернів (ПАМП) чужорідних організмів. Мурамільні пептиди є бактеріальними ПАМП, оскільки є фрагментом пептидоглікану (або муреїну) всіх відомих бактерій. Пептидоглікан розташований поза плазматичної мембрани бактерій і утворює стінку бактеріальної клітини. Виконує опорні і захисні функції. У різних видів бактерій у з'єднанні пептидного ланцюга пептидоглікану можна знайти додаткові залишки жирних кислот, пептидів і вуглеводів. Пептидоглікан зазнає структурних перебудов у процесі росту та поділу бактерій. Ці аутолітичні функції виконують внутрішньоклітинні пептидоглікангідролази та амідази, які руйнують пептидоглікан і утворюють мураміль-пептиди [68-70].

У людей і тварин мурамільні пептиди з'являються під дією ферментів господаря, які розщеплюють бактеріальні пептидоглікани [71], а також під дією бактеріальних ферментів, необхідних бактеріям для реконструкції пептидоглікану клітинної стінки під час поділу та росту [72-74] і під час конкуренції бактерій у завоюванні нових ніш [75-77]. Мурамільні пептиди можуть впливати на цикл розвитку бактерій, зокрема ангідро-ГМДП сприяє виходу мікобактерій із сплячої форми [78]. Аналоги МДП, які присутні в організмі тварин і людини, впливають на нервову [79] та імунну системи [80-82], беруть участь у регуляції метаболізму хазяїна [83]. Широкий спектр імунологічної активності дав підставу вважати мурамільні пептиди «вітамінами

імунної системи» [80,84].

Таким чином, мурамілові пептиди беруть участь у стимуляції всіх форм процесів проти інфекційного захисту організму: фагоцитозу, клітинного та гуморального імунітету, а також беруть участь у забезпеченні імунологічної толерантності та кровотворення, регуляції імунного гомеостазу [85].

В літературі публікуються дані стосовно навіть клінічних випробувань препаратів на основі мурамілпептидів, а також про клінічну ефективність препаратів міфамуртиду, лікопиду, ліастену та полімурамілу. Така багатофакторність дії мурамілових пептидів і добре відомий механізм дії роблять їх перспективними препаратами для лікування та профілактики інфекційних, алергічних та онкологічних захворювань, а також у складі вакцин [86]. Зустрічаються також поодинокі публікації відносно застосування імуномодулятора мурамілпептидного рівня в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу [87]. Разом з тим, нами не знайдено інформації стосовно можливого використання імуномодуляторів саме при рановому процесі.

Враховуючи актуальність питання щодо лікування інфікованих ран та різноманітний підхід до використання різноманітних методів і лікарських засобів, нами була сформована гіпотетична наукова думка щодо доцільності та можливого ефективного застосування в експерименті імуномодулятора Бластомуніл в комбінації з антисептиком декаметоксин.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: :
[125, 129]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн та етичність дослідження

Робота виконана на базі кафедр клінічної анатомії та оперативної хірургії; мікробіології, вірусології та імунології; гістології та ембріології; а також віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Перед початком експериментальної частини роботи перед нами була поставлена мета, що полягала у визначенні оптимальних підходів до проведення експериментальних робіт на тваринах на основі аналізу відомих літературних джерел, нормативних актів, положень, відповідних наказів щодо основних санітарно гігієнічних, деонтологічних та медико-правових засад, які б дали можливість отримати адекватний та максимально правильний результат.

Дизайн дослідження розроблено відповідно до поставленої мети і завдань дослідження та передбачав наступні дії:

1. Мікробіологічно обґрунтувати доцільну концентрацію декаметоксину з бластомунілом для використання його при лікуванні ран в експерименті;

2. Проведення експериментальної частини роботи з вивченням ефективності застосування комбінації декаметоксину та бластомунілу для лікування інфікованих та гнійних ран з мікробіологічним моніторингом, клінічною оцінкою ранового процесу та забором матеріалу для морфологічного дослідження;

3. Мікробіологічне та морфологічне опрацювання отриманого матеріалу;

4. Статистичний, математичний, мікробіологічний, морфологічний та клініко-експериментальний аналіз із узагальненням результатів дослідження.

При підготовці експериментальної роботи для вивчення ранового процесу

на тваринах, зокрема на щурах, у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова протягом 2022-2023 років нами було сформульовано основні засади проведення наукової роботи на основі відповідних міжнародних та українських документів, які були погоджені комітетом з біоетики нашого університету (витяг з протоколу № 3 засідання Комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова, від “ 3 “ квітня 2023р. та протокол № 7 від 27.05.2024р).

По суті нами було сформульовано раціональну санітарно-гігієнічну, медико-правову та біоетичну основу нашого дослідження. Така основа має алгоритмічний характер та полягала в наступному:

1. Перед початком експерименту, на етапі планування, було виділено окреме тепле приміщення, в якому постійно проводиться вологе прибирання, є відповідна вентиляція, достатнє освітлення та хороша шумоізоляція;

2. З комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова було погоджено план експериментальної роботи щодо дотримання гуманних, етичних та морально-правових принципів дослідження.

3. Згідно з правилами трьох R (Replacement, Reduction, Refinement, тобто заміна, зменшення, вдосконалення) нами було обґрунтовано вибрані щурі, кількість яких була мінімальною в кожній групі, але достатньою для оцінки ранового процесу, статистичної обробки матеріалу та отримання достовірних результатів;

4. Після поміщення тварин в окреме приміщення, їм надавалось адекватне харчування, вода, відбувався постійний догляд за їх клітками та десятиденний карантин;

5. Перед експериментом усім тваринам проводився адекватний наркоз. Виконання адекватного знеболення дає можливість не тільки провести оперативне втручання, але й правильно технічно виконати усі маніпуляції які покладаються на даний експеримент, виключити страждання тварини внаслідок оперативних дій, а також профілакувати розвиток гормонів стресу. Саме розвиток гормонів стресу в експериментальних дослідженнях часто заважає

отримати достовірний результат;

6. Під загальним знеболенням кожній тварині наносилась на спині в між лопаткой ділянці стандартна рана для усіх тварин;

7. Під час проведення експерименту вивчався рановий процес, робились перев'язки, контроль ступеню інфікованості рани та її заміри, визначалась температура тіла. Усі маніпуляції проводились безболісно. Виведення з експерименту тварин проводити в крайній необхідності та під наркозом;

8. Тим тварини, які не підлягали евтаназії, надавали збалансоване харчування, лікування та догляд. Таких тварин, після повного видужання та реабілітації. можна буде задіяти в інших наукових дослідженнях для не значних втручань;

Дотримання відповідних санітарно-гігієнічних та гуманістичних підходів при роботі у віварії, дали можливість провести повноцінні експериментальні дослідження завдаючи мінімальної шкоди тваринам та отримати адекватний результат.

2.2 Мікробіологічні методи дослідження

Для мікробіологічного обґрунтування доцільної концентрації декаметоксину з бластомунілом та можливого впливу бластомунілу на антимікробну дію декаметоксину нами на кафедрі мікробіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова було проведено дослідження, де використовували готові офіційальні розчини антисептика декаметоксину (декасан) та лікарського препарату бластомуніл, які закупляли з аптечної мережі.

Для дослідження готували дослідні зразки композиційного складу з різним кількісним вмістом бластомунілу в 0,02 % розчині декаметоксину. Для приготування дослідних зразків використовували офіційальну лікарську форму імуномодельючого препарату бластомунілу, що містить 0,6 мг діючої речовини у формі порошку, який розчиняли в лікарському антисептичному препараті декасан (містить 0,2 мг декаметоксину в 1 мл розчину). Досліджуваний зразок 1

містив 0,6 мг бластомунілу та 2,0 мл 0,02 % розчину декаметоксину, що в перерахунку на 1 мл робочого розчину композиції складало: 0,3 мг бластомунілу та 0,2 мг декаметоксину.

Оскільки мікробіологічне дослідження антимікробної активності декаметоксину в присутності різного вмісту бластомунілу проводили макрометодом серійних розведень, готували серію дослідних розчинів.

Для приготування серії дослідних зразків, 0,6 мг бластомунілу розчиняли в різних об'ємах 0,02 % розчину декаметоксину, а саме:

зразок 1 – містив 0,6 мг бластомунілу у 4 мл розчину декаметоксину (0,15 мг бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину),

зразок 2 – містив 0,6 мг бластомунілу у 8 мл розчину декаметоксину (0,075 мг бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину), (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Приклад зразку 2.

зразок 3 – 0,6 мг бластомунілу у 10 мл розчину декаметоксину (0,06 мг бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину).

Антимікробну активність досліджуваних зразків вивчали щодо референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC

25922, *E. coli* ATCC 35213, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853, а також щодо клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, які були виділені від хворих рановими гнійно-запальними захворюваннями.

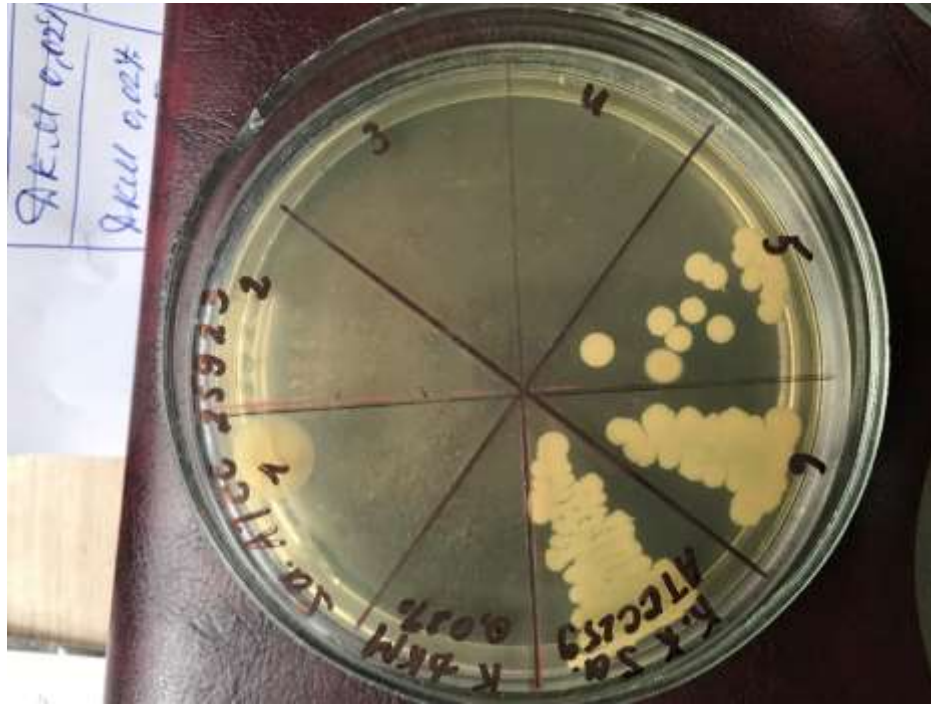


Рис. 2.2. Приклад дослідження антимікробної активності різних розведень до *S. aureus* ATCC 25923.

Видовий спектр досліджуваних культур клінічних штамів мікроорганізмів був представлений *S. aureus* (n=17), *E. coli* (n=17), *P. aureginosa* (n=17), *K. pneumoniae* (n=17), *A. baumannii* (n=17).

Досліджено бактеріостатичну та бактерицидну активність препарату декаметоксину (контроль), а також композиційних розчинів декаметоксину із бластомунілом шляхом визначення мінімальної бактеріостатичної (МБсК) та бактерицидної (МБцК) концентрацій методом двократних серійних розведень [88, 89].

Порівняльну оцінку чутливості мікроорганізмів до досліджуваних зразків препаратів проводили за МБсК та МБцК (в мкг/мл по декаметоксину) у

порівнянні з відповідними показниками чутливості до контрольного розчину 0.02% декаметоксину (декасан).

Друга частина мікробіологічного дослідження полягало у проведенні забору матеріалу з інфікованих та нагноєних ран у тварин (щурів). Для цього вивчали мікробіологічну характеристику, виконували видову та кількісну ідентифікацію умовно-патогенних мікроорганізмів в умовах бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Для стандартизованого підходу вивчення протимікробної дії комбінованого препарату декаметоксину та бластомунілу та для моделювання інфікованої гнійної рани вносили по 0,2 мл завису суміші культур клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (доза 10⁸ КУО/мл), виділених від пацієнтів з гнійно-запальними процесами та ідентифіковані знову ж таки у бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. З метою виключення супутнього інфікування, перед будь-якою процедурою виконували контрольний забір мазків з поверхні рани.

Забір матеріалу з ран для мікробіологічного дослідження проводили на 3, 7, 10 та 14 доби з подальшим мікробіологічним дослідженням кількісного вмісту мікроорганізмів у рані та їх видовою ідентифікацією. Числові значення кількості мікроорганізмів у ранах виражали через десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл).

2.3 Характеристика експериментального матеріалу та загальноклінічні методи дослідження

Експериментальну частину роботи на тваринах, як було вже вказано вище, проводили у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Для роботи були відведені окрема кімната та операційна, куди завчасно були доставлені хірургічні інструменти, ліки, лабораторні пристрої, перев'язочний матеріал, антисептики, шприці з голками, контейнери з середовищем Amies, розчин формаліну тощо. Середня температура у віварії

коливалась у межах 22-24⁰ С.

Перед оперативним втручанням на тваринах була проведена підготовча робота для нанесення ран; для інфікування отриманої ранової поверхні та для послідуєчого лікування тварин.

В якості інфікуючого агента на кафедрі мікробіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова була заготовлена мікробна суміш, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* (доза 10⁸ КУО/мл) (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Мікробна суміш *S. Aureus* та *P. Aureginosa*.

Декаметоксин (ДКМ) використовували як стандартизований 0,02% розчин під назвою «Декасан», виробництва компанії «Юрія Фарм», м.Київ. У якості імуномодулятора використовували сучасний природний імуномодулятор, виділений з клітин молочнокислих бактерій (*Lactobacillus deibrueskii* sp. *Vulgaricus*), з реєстраційним посвідченням № UA/0610/01/01, виробництва ПрАТ «Біофарма», м. Київ. Препарат являє собою аморфний порошок білого кольору і містить у 1 флаконі 0,6 мг бластолену в перерахунку на пептиди. У флакон добавляли 2 мл фізіологічного розчину, який потім використовували для внутрішньо м'язових ін'єкцій. Також готували суміш із 0,6 мг бластомунілу у 8 мл розчину 0,02% декаметоксину (тобто готували концентрацію із 0,075 мг

бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину).

Для зручності користування комбінацію ДКМ та бластомунілу назвали як «Бластодек».

Далі, безпосередньо на початку дослідження, були відібрані білі щурі самці репродуктивного віку у кількості 65 особин, масою тіла 180-200 гр. (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Білі щурі, чоловічої статі, які відібрані для експериментальної роботи.

Усі тварини були здорові, почувались активно як у клітках (рис. 2.5) так і під час проведення експерименту.

Для проведення роботи було сформовано 6 дослідницьких груп, по 10 тварин у кожній та 5 тварин (VII група) – група спостереження. Тваринам групи спостереження не проводилось ніяких оперативних втручань та лікувальних заходів. У цих тварин тільки була взята кров із хвостової вени для лабораторних досліджень (для встановлення норми), а також вони були використані в якості еталону стосовно поведінкових реакцій та вимірювання T^0 тіла.



Рис. 2.5. Здорові експериментальні тварини.

Усім тваринам I-VI груп на початку експерименту готували операційне поле, шляхом вистригання та вибривання шерсті на спині в між лопатковій ділянці розміром близько 2×2 см та виконували їх маркування. Після цього проводили «кетаміновий наркоз», процес якого відбувався наступним чином. Спочатку тваринам проводили премедикацію дімедролом з розрахунку 1,5 мг на кг/маси тіла та аміназину 0,02 мг/кг, які вводили внутрішньом'язово. Наркоз проводили шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла щура. Після введення кетаміну в середньому через 10 хвилин тварини засинали і не реагували на зовнішні подразники. Сон продовжувався протягом 40-60 хв. Аналогічним способом виконувалось знеболювання, що супроводжувало перев'язки післяопераційних ран. Таке знеболення є достатньо адекватним, що забезпечило стандартизацію дослідження, виключило стресовий фактор (який міг впливати на перебіг ранового процесу), зручну хірургічну обробку ран, заміну пов'язок та забору досліджуваного матеріалу. До того ж, адекватне знеболення дало можливість отримати максимально об'єктивні результати під час експериментального дослідження.

Під наркозом тварин фіксували за кінцівки на робочому столі (рис. 2.6) для

підготовки операційного поля та нанесення еталонних ранових поверхонь.



Рис. 2.6. (а) Фіксування щура за кінцівки перед оперативним втручанням та вистригання шерсті.



Рис. 2.6. (б) Фіксування щура за кінцівки перед оперативним втручанням та вибриття шерсті.

Після цього на шкірі робили розмітку майбутньої рани (1,5×1,5 см), фіксували шкіру та вирізали шкіру з підлеглими тканинами до фасції. В якості фіксатора використовували пінцет власної конструкції (Патент України на корисну модель № 51046) (рис. 2.7), або гемороїдальний затискач).

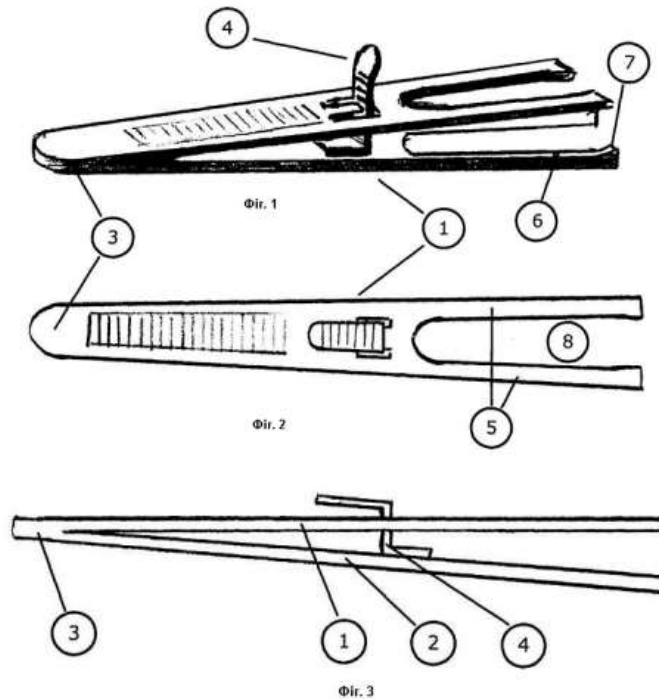


Рис. 2.7. Пінцет власної конструкції для фіксації тканин.

Пінцет виконано з металу та складається з двох еластичних важелів 1, 2, що з'єднані між собою на проксимальному кінці 3. В середній частині важелів розміщена кремальєра 4, кінцеві (працюючі) частини представлені губками 5, на внутрішній площині яких нанесені поперечні насічки 6 та зубчики 7. Між губками виконані прорізи 8. В якості ріжучого інструмента використовували скальпелі та ножиці.

Загальний первинний вигляд рани представлено на рисунку 2.8.

Алгоритм роботи після нанесення рани полягав в наступному. Тваринам усіх груп після оперативного втручання в ділянку рани вводили 0,2 мл мікробної суміші та витримували період очікування 30 с. Даний період очікування був необхідний для запобігання вимивання мікробної суміші із рани її кровотоком та

забезпечення розповсюдження даної суміші по площі рани (рис. 2.9).



Рис. 2.8. Первинний вигляд рани.



Рис. 2.9 Контамінація ран штамами *Staphylococcus aureus* в комбінації із *Pseudomonas aeruginosa*.

I-шу групу тварин (контроль) не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у рану 0,12 мг бластомунілу з накладанням стерильної марлевої пов'язки; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ (декасану) з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ в комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з послідуєчим щоденним місцевим лікуванням комбінації 0,02% ДКМ та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки (рис. 2.10).



Рис. 2.10. Вигляд тварини після проведеної маніпуляції та накладання пов'язки.

На протязі експерименту щоденно проводились відповідні лікувальні перев'язки, фіксувались поведінкові реакції тварин, вимірювалась температура тіла. Результати заносились у відповідні таблиці та протоколи. На протязі 1-14 діб проводилось фотографування стану ранового процесу (рис. 2.11), що давало можливість оцінити клінічний стан рани та розрахунки щодо змін периметру та

площі рани.

У нульовий день (відразу після нанесення рани) проводилось лише внесення дослідних препаратів. Фотографування та вимірювання площі рани одразу після її нанесення не проводилось (день №0) так як відзначалась значна рухливість країв рани навіть при незначних рухах щура або навіть при його утриманні у руках та поворотах тіла щура в руках. Така поведінка рани пояснюється рихлим приляганням шкірних та підшкірних покривів до зовнішньої фасції тіла тварини. Підшкірної жирової клітковини, яка б забезпечувала тургор та малорухливість рани, щурі не мають. Прогнозовано, зняття вимірів у перший день призвело б до значних похибок вимірювання та нерепрезентативних результатів вимірювань. Морфометрія проводилася на перший день після нанесення рани, відтак після 24 годин, тобто день, коли була нанесена рана будемо вважати днем №0, а день №1 будемо вважати днем, після 24 годин після нанесення рани та введення препарату у тих групах де це вимагається.



Рис. 2.11. Процес фотографування тварин. Задіяна мірна шкала, з поміткою номера, номера особини та дня спостереження.

Для стандартизації підходу при перев'язках та фотофіксації ран не проводилось насильного відділення ранового струпу чи фібрину із засохлою кров'ю через можливість розширення рани та «втручання» у її терміни загоєння. У інфікованих ранах такий струп зазвичай відділяється самостійно при зміні пов'язки.

Фотографування рани проводилося паралельно із термометрією, внесенням препаратів (при потребі), перев'язкою. Тварина розміщувалася в освітленому місті на столі, вона не потребувала введення наркозу, оскільки процедура була не болючою і забезпечувалася лише утриманням тварини та її ручним знерухомленням для проведення швидкоплинної фотофіксації. Для забезпечення чіткості зображень створювалися 12Мп фотографії при умовах освітленості 140-150 Люкс, відтак рівень автоекспозиції знімків коливався у незначних межах (ISO 32-40) та не потребував нормалізації. Хоч і для зменшення кількості розходжень фокальної відстані зображень та забезпечення ідентичних умов вимірювань використовувався мікро штатив, що забезпечило фокусну відстань та апертуру однаковими і відносно стабільними, у таких вимірюваннях масштаб не брався один для всіх фотографій і тому для кожної фотографії використовувалася лінійка для індивідуального калібрування знімку. Похибку у фотофіксації можуть давати як висота утримання щура, кривизна його спини, зміни у кілька міліметрів відстані рани від фотографії, що могло б суттєво впливати на результати вимірювання площі в глобальних масштабах. У якості фотокамери використовувався зафіксований у мікро штативі телефон iPhone 7plus.

Після фотографування проводилось скрупульозне вичислення площі рани, починаючи з першого дня після нанесення рани. Для забезпечення точності вимірювання було виготовлено лінійку на лазерному принтері із використанням програми Photoshop CS2. У зазначеному графічному редакторі була виставлена щільність друкованого зображення у 300dpi та за допомогою вбудованої точної лінійки у графічному редакторі була виготовлена нестандартна лінійка загальною довжиною 8 см із 12 поділками та ціною поділки 3.333 мм у періоді. Роздрукована

таким чином лінійка складена із двох листів паперу для жорсткості мала досить високу точність та була перевірена за допомогою більш точних лінійок за допомогою калібрування шляхом виміру геометричних фігур які мали відому площу (квадрати у 1см^2 , 2см^2 тощо). Крупна ціна поділки лінійки задумувалась для можливості напівавтоматичної обробки зображень програмними засобами, так як мілкі відстані у 1 мм при автоматичній обробці зображень давали похибку. Додатково на лінійці було передбачено зазначення групи досліджуваних тварин, порядковий номер тварини в групі, та день. Для нанесення на лінійку та зручного їх стирання лінійка була обгорнута у прозору клейку стрічку (скотч) для зручного нанесення та стирання тимчасових даних таких як порядковий номер групи тварини та дня.

Вимірювання даних. Загалом було знято більше 500 знімків по усіх групам тварин. Для вимірювання площі рани передбачалось як ручні так і автоматичні засоби із автоматичним масштабуванням по лінійці.

Автоматичні засоби. Автоматичні засоби вимірювання площі рани, що передбачали попередню обробку, зокрема контрастування зображення та підрахунок контрастованих темних пікселів (для чорно-білих зображень) чи пікселів із червоним чи коричневим відтінком (для кольорових зображень), давали значну похибку у результатах вимірювання хоч і передбачали точність початково). При вимірюванні площі автоматичним програмним продуктом вносились дуже значні похибки до результатів вимірювання: значно збільшувалися або зменшувалися площі рани за рахунок створення додаткових білих або темних пікселів навіть при повністю вибрійтій шерсті тварини.

«Білі пікселі» утворювалися через потрапляння перев'язочного матеріалу в рану, відкладення фібрину в рані, «блікування» рани у світлі коли були наявні водянисті виділення рани. При повній автоматичній обробці ділянки рани такі пікселі не вважаються раною та результат потребував ручної корекції.

«Темні пікселі», які не належали до площі рани теж вносили значні хиби у результати вимірювань — це ділянки сухої крові на шерсті, нерівномірні виходи струпу за контури рани, засохлий гній чи інші виділення біля рани. Фальшивими

ділянками рани також виступали частини які починали заростати ніжною рубцевою тканиною на якій ще не з'являлась шерсть. Ці тонкі шкірні покриви були досить прозорими, але все ж таки темними, які б могли давати автоматичне спрацювання, і тоді площа рани (в деяких випадках) могла б виглядати із великою похибкою результату, доходючи до величин у $\pm 50\%$ (рис .2.12).

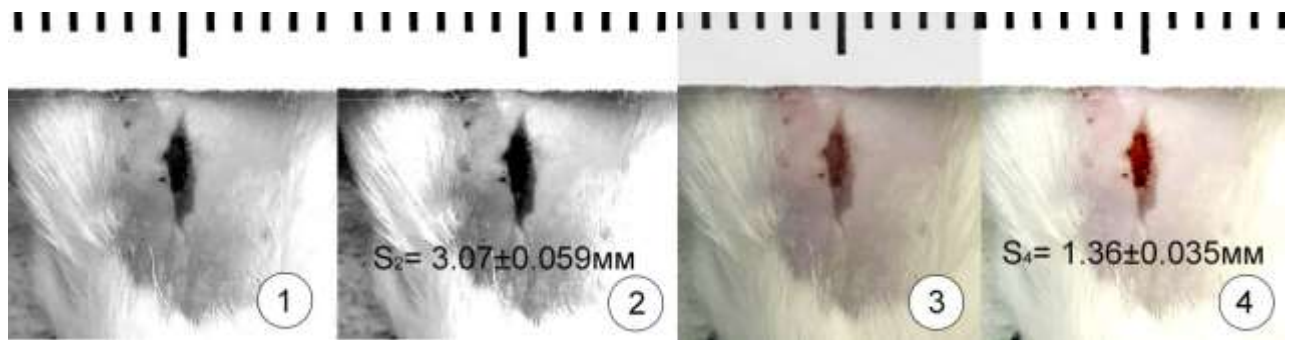


Рис. 2.12. Варіанти достовірності площі рани при різних способах автоматичної обробки зображення, де 1. Чорно-білий фільтр, контраст -60 (GD фільтр у RHP процесорі); 2. те саме зображення при зміні гистограми свічення пікселів на додаткові 5-10% і втрата площі рани; 3. оригінальне необроблене фото; 4. оригінальне фото при зміні гистограми свічення пікселів з 255 на 250 (у редакторі Photoshop) для наочної демонстрації реальної площі рани.

Як видно із рис. 2.12 чітко показано результати порівняння рани виміру площі та невідповідність її оригінальним межам при найменших спробах зміни гистограми розподілу сірих пікселів у чорно-білому сприйнятті при спробах автоматичної обробки зображення (при чорно-білому спектрі $S=3.07\pm 0.059$ mm, а при оригінальному – $S=1.36\pm 0.035$ mm).

На рисунку 2.13 показана попередня рана та результат вимірювання двох плям рани у програмі ImageJ на необробленому зображенні. Обґрунтовано точність ручного вимірювання — показано їх площу у вікні програми у cm^2 , які можливо розрізнити лише при ручному вимірюванні.

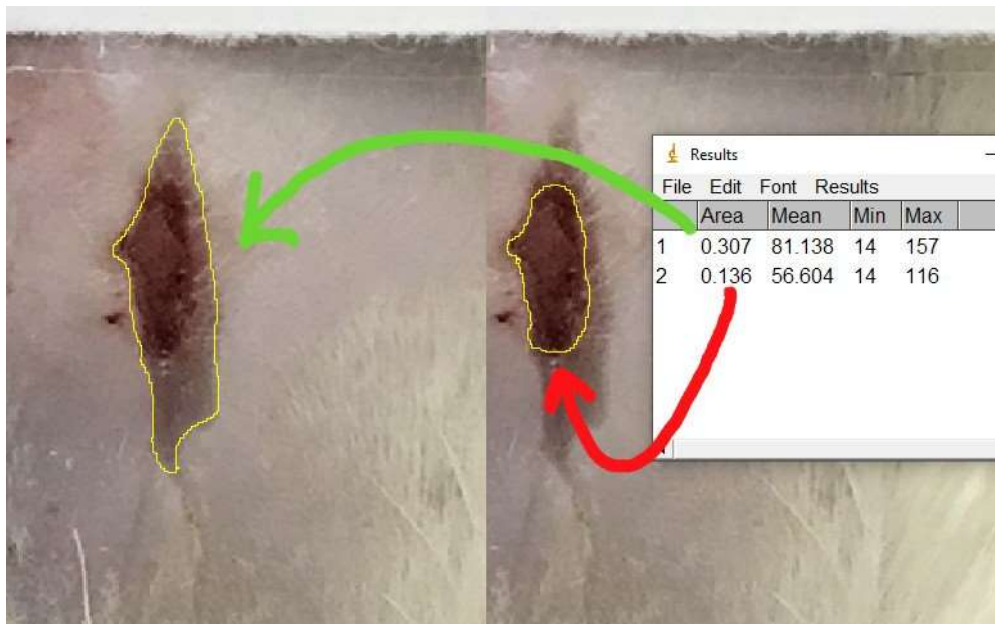


Рис. 2.13. Загальна пляма (зліва) та натуральний дефект тканин, тобто залишки рани (справа)

Напівавтоматичний спосіб. Отже через велику кількість перерахованих похибок, які передбачають автоматичні способи, було вирішено застосувати напівавтоматичний спосіб який передбачав ручне окреслення контурів рани перед тим як отримати площу плями рани. При наявному струпі який виходив за межі рани це дозволило передбачити межі рани та окреслити рану по видимим ділянкам.

ImageJ — програмне забезпечення для обробки зображень, написане на Java, яке розроблялось із 1997 до нині Національним інститутом охорони здоров'я та Лабораторією оптичних і обчислювальних приладів (LOCI, Університет Вісконсіна (<https://imagej.net/software/imagej/>)). ImageJ є універсальним програмним забезпеченням для обробки та аналізу зображень, що зазвичай використовується в наукових дослідженнях і дозволяє виконувати різні типи вимірювань у зображеннях, зокрема вимірювання площі [90][91]. У програмі передбачене використання лінійки, для щоб виміряти довжину еталонного об'єкта, а потім використовувати цю інформацію для калібрування вимірювань інших об'єктів на зображенні (рис. 2.14).

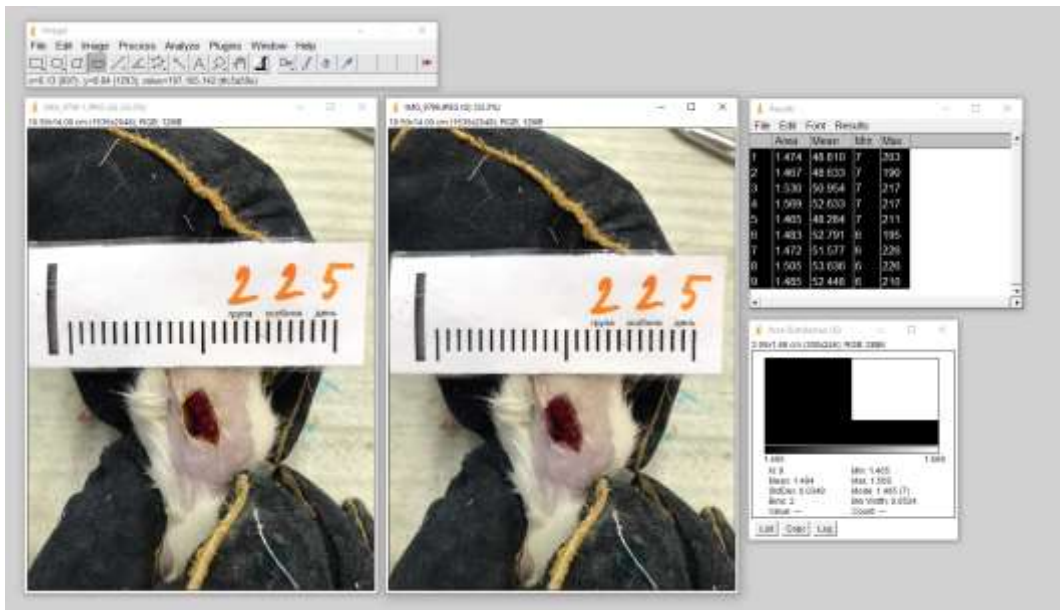


Рис. 2.14. Загальний вид програми ImageJ із відкритими двома фотографіями, з кожної фотографії зроблено вимір як мінімум 3-4 рази, данні внесено в таблицьку «Results», середнє значення виведено у вікно «Area Distribution».

Хід вимірювання передбачав наступні кроки: на кожній тварині було знято 3-4 фотографії. У програмі відкривалася фотографія, по лінійці якої було видно на фотографії відкладай відрізок між крайніми двома зубцями. Величина цього відрізка була завідомо відома і складала рівно 8 см або 80 мм. У 80 мм приблизно входило більше 1000 пікселів. Для простоти вимірювань дані конвертувалися у сантиметри. Після того, коли була виміряна відстань між крайніми точками і заданий масштаб 80 мм, виконувалось обведення плями рани. Для введення плями рани використовувався графічний планшет Huion 610 Pro.V2, який дозволяє обвести пляму рани з великою точністю. На знімку екрану робочого вікна програми показано дев'ять вимірів результатів — із цих дев'яти вимірів результатів за допомогою нескладних маніпуляцій будувалося середнє значення виміряної площі зі значенням стандартного відхилення по кожному індивіду. На 426 знімках даних було проведено більше тисячі вимірів та побудовано зведену таблицю даних.

Отримані результати заносились у таблиці. На 1, 3, 7, 10 та 14 дні, окрім

клінічного вимірювання розміру рани, оцінювали наявність гною, інфільтрату, кірочок тощо, а отримані дані заносили до протоколів та в Excel таблиці для подальшого цифрового опрацювання. У ці ж дні проводили забір матеріалу на середовище Amies з порожнини рани стерильною марлевою кулькою; ставили його в транспортний контейнер та доставляли в бактеріологічну лабораторію кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова, де культивували в термостаті при температурі 37 °С протягом доби з наступним підрахуванням кількості колоніє утворюючих одиниць (КУО) в 1 гр. біоматеріалу. З вени хвоста кожної з тварин I-VI груп у ці дні проводили забір крові для лабораторних досліджень. Також у ці дні, під наркозом з кожної групи виводили по 1-2 особині з метою забору тканин для морфологічного дослідження.

2.4 Лабораторні методи дослідження

Для лабораторних методів дослідження проводили забір крові у щурів з вени хвоста в 1, 3, 7, 10 та 14-й день експерименту. Для цього брали 0,5 мл крові та поміщали її на предметне скельце, розправляючи її по усій поверхні. На одному з кінців скельця наносилась нумерація номера групи, номера особини та номер дня експерименту. Після просушування скельця фарбували за Романовським-Гімзою, а потім проводили мікроскопічне дослідження елементів крові під імерсійним об'єктивом мікроскопа, зі збільшенням у 100 разів. Отримані дані заносились до протоколів та в Excel таблиці для подальшого цифрового опрацювання.

Після ідентифікації та підрахунку формених елементів, нами були проведені обчислення лейкоцитарних індексів інтоксикації та індекси зсуву [92,93,94], які часто використовуються науковцями при різноманітних дослідженнях.

Зокрема, Індекс зсуву (ІЗ), визначали як співвідношення суми всіх лейкоцитарних форм до рівня сегментоядерних нейтрофілів. В нормі ці показники коливаються від $1,53 \pm 0,07$ до $1,99 \pm 0,15$ ум. од.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) визначали за формулою Каль-Каліфа:

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М}+3\text{Ю}+2\text{П}+\text{С}) (\text{Пл.}+1)/(\text{Л}+\text{Мо}) \times (\text{Е}+1),$$

де нормальні величини вважаються в межах 1.0 – 1.6 од., а також за формулою Островського:

$$\text{ЛІІ} = (\text{Пл}+\text{Мі}+\text{Ю}+\text{П}+\text{С})/(\text{Л}+\text{Мо}+\text{Е}+\text{Б}),$$

де літерами скорочено позначено загально відомі форми лейкоцитів.

2.5 Морфологічні методи дослідження

Для оцінювання морфологічних змін ранового процесу, як було вже сказано раніше, тварин на 3, 7, 10 та 14 добу під наркозом виводили з експерименту. Проводили забір тканин, що включав у себе видалення усієї рани та частину здорової стінки та здорової частини дна рани. Отриманий препарат поміщали для фіксації в 10% розчин нейтрального формаліну. Препарати для патогістологічного дослідження готували за стандартною методикою за допомоги лабораторії CSD LAB (03022 м.Київ, вул. Васильківська, 45 www.csdlab.ua), яка є учасником європейської системи контролю якості Nordi QC. Гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Мікроскопію і фотографування проводили у звичайній кімнаті за допомогою світлового мікроскопа EUROMEX microscopes Holland IScope 1153-PLI. Після мікроскопії під збільшенням у 50, 100 та 400 разів проводили фотографування мікропрепарата, після чого знімки обробляли за допомогою програми «Image Focus Alpha», а результати – заносили до протоколів дослідження.

2.6 Статистичні методи дослідження

Статистичні методи дослідження заключались в опрацюванні клінічних та температурних даних, підрахунку лабораторних показників, опрацюванні

мікробіологічних здобутків, що здійснювалось за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм варіаційно-статистичного аналізу для даних медико-біологічних обстежень і проводились табличним процесором “Office Excel 2013” (номер продукту 00216-40000-00000- AA905) та програмним комплексом “Statistica 6”

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: :
[119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 130,131, 132]

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ З БЛАСТОМУНІЛОМ

3.1 Мікробіологічне обґрунтування доцільної концентрації декаметоксину з бластомунілом для використання його при лікуванні ран

Для розуміння цілісного підходу до проведення даної наукової роботи нами було спочатку проведено мікробіологічне дослідження впливу біологічно активного препарату бластомуніл на антимікробну активність антисептичного препарату декаметоксину при їх поєднаному застосуванні.

Розробка та застосування нових антимікробних засобів, а також створення нових комбінацій лікарських засобів з різними лікувальними властивостями, до складу яких входить хоча б одна антимікробна речовина, передбачає проведення мікробіологічного дослідження протимікробних властивостей таких композиційних складів.

З метою вивчення антимікробної ефективності нового комплексного лікарського засобу на основі імуномодулятора бластомунілу та антисептичного лікарського препарату декаметоксину було проведено мікробіологічне дослідження антимікробних властивостей на еталонних музейних штаммах умовно-патогенних мікроорганізмів музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, а також на культурах клінічних штамів відповідних видів бактерій, збудників гнійно-запальних процесів.

Для дослідження використовували готові офіційні розчини антисептика декаметоксину (декасан) та лікарського препарату бластомуніл, які закупаляти з аптечної мережі (див. підрозділ 2.4).

3.1.1 Дослідження чутливості *Staphylococcus aureus* до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічно активного препарату бластомуніл

В результаті дослідження антимікробної активності 0,02 % декаметоксину було встановлено високу чутливість обох референтних штамів золотистого стафілокока про що свідчили відповідні мінімальні бактеріостатичні та бактерицидні концентрації. Варто зазначити, що у референтного штаму з бета-лактамазними властивостями *S. aureus* ATCC 29213 було встановлено дещо вищі показники мінімальних МБсК та МБцК у порівнянні з антибіотикочутливою культурою *S. aureus* ATCC 25923 (рис. 3.1).

В присутності бластомунілу в найвищій концентрації (0,3 мг/мл) спостерігали зниження чутливості референс-штамів золотистих стафілококів, про що свідчило зростання відповідних бактеріостатичних концентрацій (МБсК) в 8 разів щодо *S. aureus* ATCC 25923 та у 4 рази щодо *S. aureus* ATCC 29213. Встановлено більш помітне пригнічення бактерицидної дії декаметоксину щодо даних штамів. Так, МБцК зросли в присутності 0,3 мг/мл бластомунілу в 16 та 8 разів, відповідно. Проте, зменшення концентрації бластомунілу в розчині декаметоксину вдвічі характеризувалось відновленням бактеріостатичної та бактерицидної концентрацій декаметоксину щодо обох референтних штамів *S. aureus*. Встановлено, що подальше розведення бластомунілу не впливало на антимікробну активність 0,02 % декаметоксину, про що свідчили МБсК та МБцК досліджуваних зразків розчинів, які були такі ж як і в контролі (рис. 3.1; 3.2).

Дослідження чутливості клінічних штамів до декаметоксину продемонструвало їх високу чутливість до антисептика. Бактеріостатичні властивості реєстрували в присутності МБсК $9,38 \pm 1,93$ мкг/мл; бактерицидну дію при МБцК $18,75 \pm 3,86$ мкг/мл. В присутності бластомунілу (0,3 мг/мл) визначили аналогічну до референтних штамів тенденцію зниження чутливості культур клінічних штамів бактерій до декаметоксину, що відновлювалась при зменшенні вмісту біологічноактивної речовини в розчині антисептичного засобу (табл. 3.1-3.3).

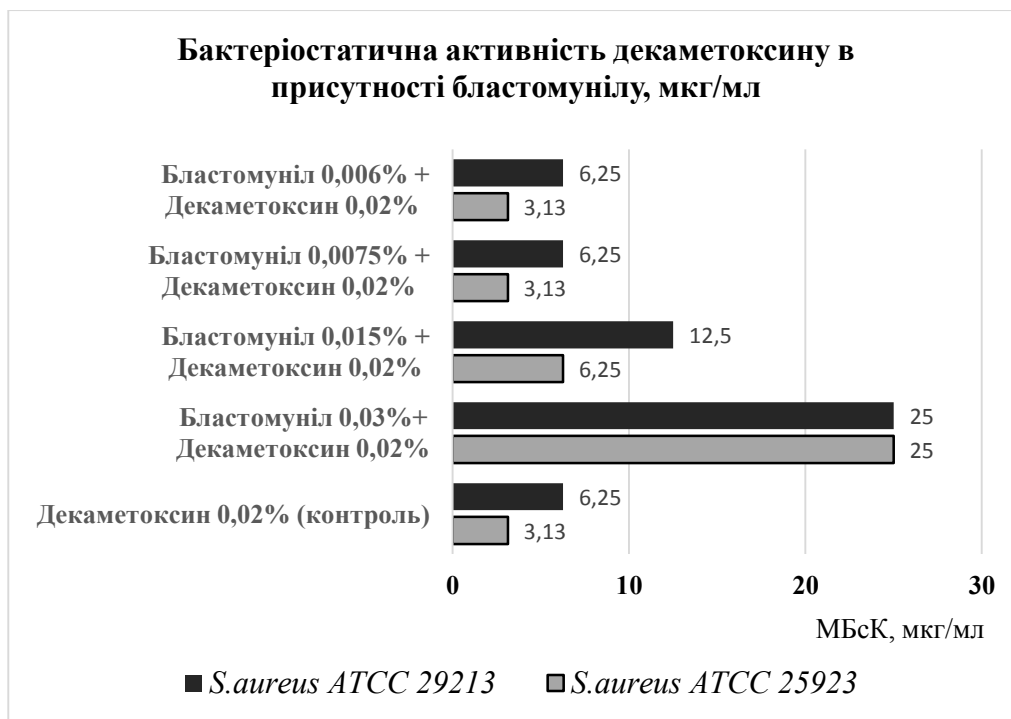


Рис. 3.1. Характеристика бактеріостатичної активності 0,02 % розчину декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо референс-штамів *S. aureus* (МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація, мкг/мл).

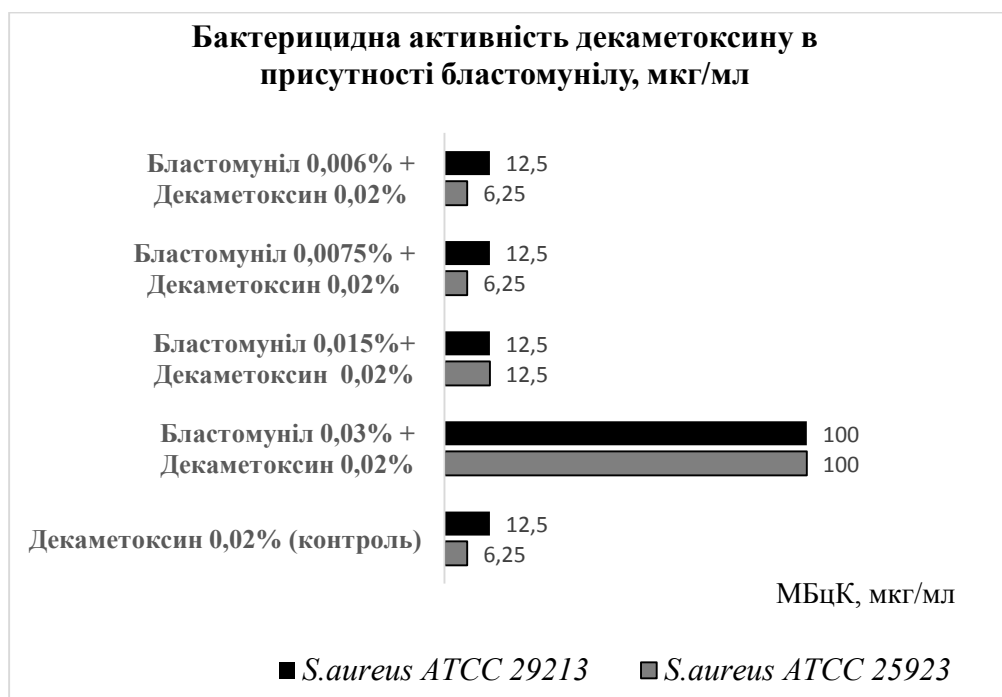


Рис. 3.2. Характеристика бактерицидної активності 0,02 % розчину декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо референс-штамів *S. aureus* (МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл).

**Характеристика бактеріостатичних, бактерицидних властивостей
декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо
клінічних штамів *S. aureus* (n=17)**

Досліджувані розчини антисептика та бластомунілу	Мінімальна бактеріостатична концентрація		Мінімальна бактерицидна концентрація,	
	мкг/мл	Кратність зміни до контролю	мкг/мл	Кратність зміни до контролю
Декаметоксин 0,02% (контроль)	9,38±1,93	-	18,75±3,86	-
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	32,72±7,02 [†]	3,64±0,35	72,79±7,60 ^{††}	5,41±0,87
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	11,40±1,78*	1,29±0,11	20,59±3,66*	1,18±0,10
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	9,93±1,90*	1,12±0,08	19,85±3,80*	1,12±0,08
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	9,93±1,90*	1,12±0,08	18,75±3,86*	1,0±0

Примітка. p – в порівнянні з контролем; *- p> 0,05; **- p<0,05; †- p< 0,01; ††- p< 0,001.

Спостерігали зростання у 3,64±0,35 рази МБсК антисептичного композиційного розчину, який містив 0,03 % бластомунілу. Подібне збільшення в 5,41±0,87 рази МБцК знадобилось для забезпечення бактерицидної дії декаметоксину на клінічні штами *S. aureus*. Одержані показники засвідчили достовірне зниження бактеріостатичних властивостей та бактерицидного ефекту декаметоксину на клінічні штами золотистого стафілокока в присутності бластомунілу в порівнянні з контролем (p< 0,01 та p< 0,001 відповідно) (табл. 3.2-3.3).

Таблиця 3.2

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактеріостатичних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *S. aureus* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000000	0,0030438	0,4468583	0,8400659	0,8400659
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0030438	1,0000000	0,0059740	0,0036727	0,0036727
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,4468583	0,0059740	1,0000000	0,5757787	0,5757787
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,8400659	0,0036727	0,5757787	1,0000000	1,0000000
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	0,8400659	0,0036727	0,5757787	1,0000000	1,0000000

Таблиця 3.3

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактерицидних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *S. aureus* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000000	0,0000004	0,7322509	0,8400049	1,0000000
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0000004	1,0000000	0,0000006	0,0000006	0,0000004
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,7322509	0,0000006	1,0000000	0,8900827	0,7322509
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,8400049	0,0000006	0,8900827	1,0000000	0,8400049
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	1,0000000	0,0000004	0,7322509	0,8400049	1,0000000

В результаті розведення композиційного складу зі зменшенням вмісту бластомунілу в антисептичному розчині до 0,0015% було встановлено відсутність достовірних відмінностей як бактеріостатичних так бактерицидних властивостей досліджуваного розчину в порівнянні з контролем ($p > 0,05$). Відповідно це свідчило про відсутність антагоністичного впливу 0,15 мг/мл біологічноактивного препарату бластомунілу на антимікробні властивості декаметоксину. Подальші розведення бластомунілу зі зменшенням його вмісту у складі композиційного розчину з декаметоксином не мали жодного негативного впливу на антимікробні властивості даного антисептичного препарату.

Таким чином, введення бластомунілу в кількості 0,3 мг/мл до 0,02 % розчину декаметоксину має певний антагоністичний вплив, що супроводжується достовірним зниженням бактеріостатичних ($p < 0,01$) та бактерицидних ($p < 0,001$) властивостей декаметоксину щодо золотистого стафілокока. При створенні композиційного засобу з комплексними лікувальними властивостями оптимальним є використання 0,15 мг/мл бластомунілу та 0,02 % розчину декаметоксину, що забезпечує ефективну протистафілококову антимікробну дію та додаткові біологічноактивні лікувальні властивості.

3.1.2 Дослідження чутливості представників родини Enterobacteriaceae до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічноактивного препарату бластомуніл

Відомо, що представники родини *Enterobacteriaceae* посідають чільне місце серед провідних збудників інфекційно-запальних ранових процесів. Так, типовим представником даної родини умовно-патогенних збудників ранових інфекцій вважають *E. coli*. З урахуванням етіологічної значущості даного грамнегативного мікроорганізму було проведено дослідження антимікробної активності 0,02 % декаметоксину та розробленого на його основі композиційного складу з імунотропним препаратом бластомуніл щодо музейних штамів *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35213 та ряду клінічних ізолятів, одержаних від пацієнтів з нагноєними ранами різної локалізації.

В результаті проведених мікробіологічних досліджень було встановлено високу чутливість до декаметоксину обох референтних штамів *E. coli* ATCC 25922 та *E. coli* ATCC 35213, з помітно вищою чутливістю першого. Так, встановлено мінімальні бактеріостатичні концентрації антисептика, що відповідно становили 12,5 та 25 мкг/мл. Декаметоксин забезпечував достатню бактерицидну дію на референс-штами кишкових паличок (рис. 3.3-3.4).

З урахуванням високого ризику інфікування хірургічних ран іншими етеробактеріями. Додатково було проведено дослідження за участю штамів *K. pneumoniae*. В експерименті музейний штам *K. pneumoniae* ATCC 700603 проявляв подібну до кишкових паличок чутливість до декаметоксину (рис. 3.3-3.4).

Встановлено цікаву закономірність характеру чутливості ешерихій до композиційних складів декаметоксину з бластомунілом, що проявлялось у відсутності змін мінімальних бактеріостатичних концентрацій декаметоксину, не залежно від різної кількісного вмісту у його розчині імунотропного препарату бластомунілу. Так, декаметоксин забезпечував подібну до контролю ефективну бактеріостатичну дію на *E. coli* ATCC 25922 та *E. coli* ATCC 35213 присутності бластомунілу в найвищій концентрації (0,3 мг/мл), а також при його подальших розведеннях. Що свідчило про відсутність антагоністичного впливу бластомунілу на антимікробні властивості декаметоксину щодо референтних штамів *E. coli*. При додаванні бластомунілу (0,3-0,15-0,075 мг/мл) відмічали зростання МБсК декаметоксину щодо *K. pneumoniae* ATCC 700603 вдвічі з подальшим поверненням до вихідних значень (25 мкг/мл) при зменшенні вмісту імуномодулятора до 0,06 мг/мл в композиції з декаметоксином (рис. 3.3).

Дослідження бактерицидних властивостей композиційних складів декаметоксину з бластомунілом засвідчили відсутність негативного впливу останнього на активність антисептичного засобу. Так, МБсК декаметоксину щодо *E. coli* ATCC 35213 не перевищувала 50 мкг/мл у всіх дослідних зразків, які містили різну кількість бластомунілу. У випадку музейного штаму *E. coli* ATCC 25922 спостерігали зниження значень МБсК (за декаметоксином) в присутності

0,3 і 0,15 мг/мл, що свідчило про підвищення чутливості даної культури бактерій до антисептика. Визначили, що в присутності 0,3 мг/мл бластомунілу концентрації декаметоксину, необхідні для знищення *K. pneumoniae* ATCC 700603, зростали вдвічі. Встановлено відновлення чутливості тест-штаму клебсієл до декаметоксину при зменшенні вмісту бастомунілу в розчині декаметоксину до 0,15 мг/мл і менше.

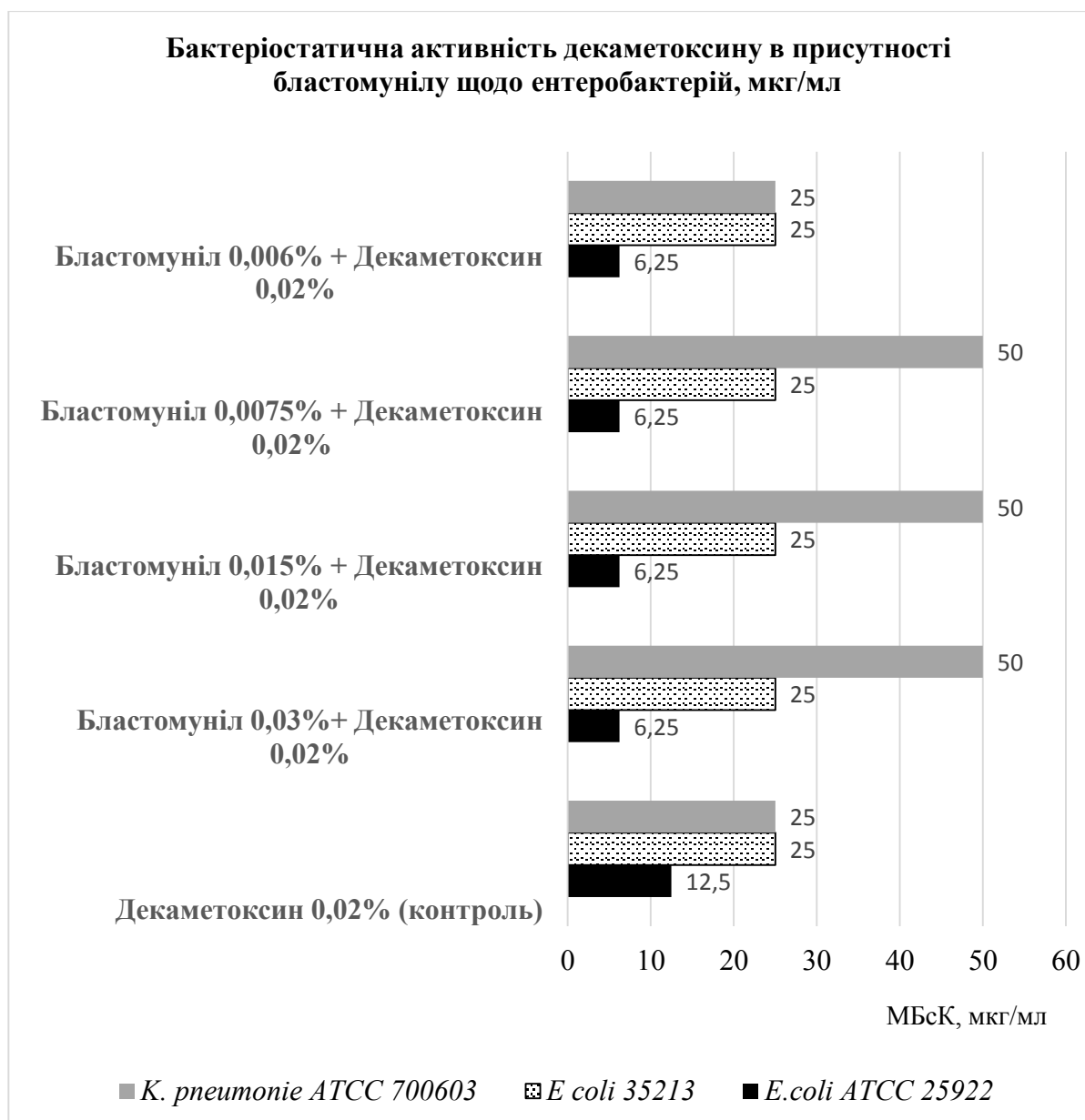


Рис. 3.3. Бактеріостатична активність 0,02 % розчину декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо референс-штамів ентеробактерій (МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація, мкг/мл).

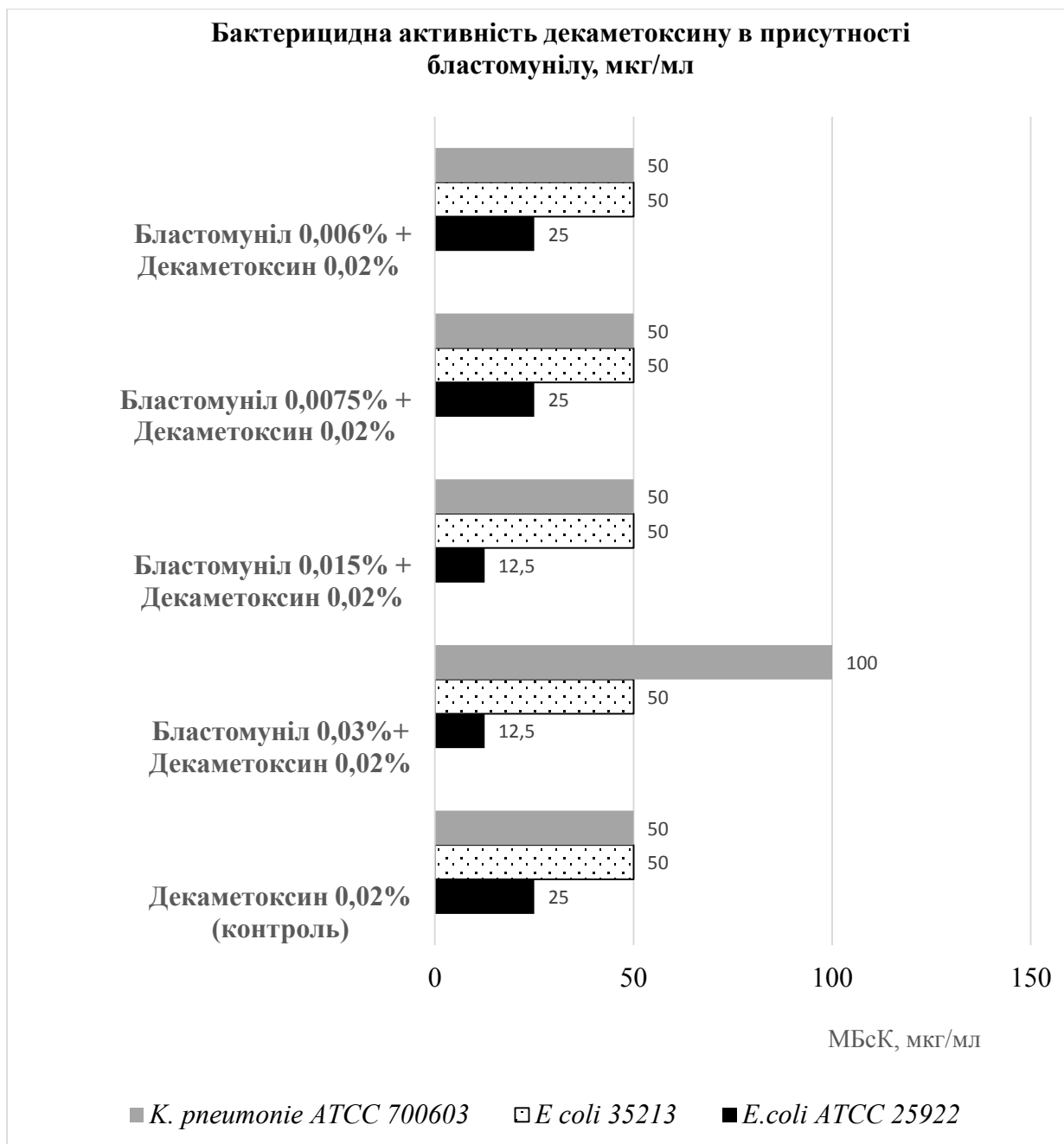


Рис. 3.4. Бактерицидна активність 0,02 % розчину декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо референс-штамів ентеробактерій (МБсК – мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл).

Вивчення протимікробних властивостей декаметоксину та його композиційних складів з бластомунілом щодо клінічних штамів ешерихій та клебсієл, продемонстрували подібну закономірність як і щодо референтних штамів цих мікроорганізмів (табл. 3.4).

**Характеристика бактеріостатичних, бактерицидних властивостей
декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо
клінічних штамів *E. coli* (n=17)**

Досліджувані розчини антисептика та бластомунілу	Мінімальна бактеріостатична концентрація		Мінімальна бактерицидна концентрація,	
	мкг/мл	Кратність зміни до контролю	мкг/мл	Кратність зміни до контролю
Декаметоксин 0,02% (контроль)	25,0±2,63	-	47,06±5,62	-
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	26,10±2,53*	1,66±0,12*	48,27±5,51*	1,66±0,12*
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	23,89±2,85*	0,96±0,03*	46,32±5,85*	1,0±0*
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	23,89±2,85*	0,96±0,03*	47,06±5,62*	1,0±0*
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	23,89±2,85*	0,96±0,03*	48,53±5,45*	1,0±0*

Примітка. p – в порівнянні з контролем; *- $p > 0,05$.

Встановлено, відсутність достовірної різниці чутливості клінічних штамів *E. coli* до досліджуваних зразків композиції декаметоксину із різним вмістом бластомунілу. Мінімальні бактеріостатичні та бактерицидні концентрації розчину декаметоксину з найвищою концентрацією в ньому бластомунілу (0,3 мг) були 1,66±0,12 раза меншими від контрольного розчину антисептика, що свідчило про відсутність достовірної відмінності антимікробної активності щодо ешерихій розчину антисептика та його композиції з бластомунілом ($p > 0,05$) (табл. 3.5-3.6).

Таблиця 3.5

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактеріостатичних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *E. coli* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,7641	0,7777	0,7777	0,7777
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,7641	1,0000	0,5664	0,5664	0,5664
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,7777	0,5664	1,0000	1,0000	1,0000
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,7777	0,5664	1,0000	1,0000	1,0000
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	0,7777	0,5664	1,0000	1,0000	1,0000

Таблиця 3.6

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактерицидних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *E. coli* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,7812	0,9284	1,0000	0,8523
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,7812	1,0000	0,7168	0,7812	0,9251
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,9284	0,7168	1,0000	0,9284	0,7844
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	1,0000	0,7812	0,9284	1,0000	0,8523
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	0,8523	0,9251	0,7844	0,8523	1,0000

З огляду на одержані результати вивчення чутливості референтних та клінічних штамів *E. coli*, доцільно стверджувати, що антисептичний лікарський препарат на основі декаметоксину, який забезпечує виражені бактеріостатичні та бактерицидні властивості щодо кишкових паличок, зберігає високі протимікробні властивості щодо даного виду збудника в присутності імунодулюючого препарату бластомунілу.

Клінічні штами клебсієл, які володіли подібною до ешерихій чутливістю до декаметоксину, продемонстрували достовірне зниження чутливості до даного препарату при додаванні 0,15-0,3 мг бластомунілу до 1 мл антисептика (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Характеристика бактеріостатичних, бактерицидних властивостей
декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо
клінічних штамів *K. pneumoniae* (n=17)**

Досліджувані розчини антисептика та бластомунілу	Мінімальна бактеріостатична концентрація		Мінімальна бактерицидна концентрація,	
	мкг/мл	Кратність зміни до контролю	мкг/мл	Кратність зміни до контролю
Декаметоксин 0,02% (контроль)	27,21±2,88	-	54,41±5,77	-
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	50,0±5, 25 ^{††}	2,0±0,22 ^{††}	70,59±6,15 [*]	1,44±0,13 [*]
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	42,65±5,97 ^{**}	1,63±0,20 ^{**}	66,18±6,41 [*]	1,25±0,11 [*]
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	31,62±3,05 [*]	1,19±0,10 [*]	58,82±6,04 [*]	1,06±0,06 [*]
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	28,68±3,17 [*]	1,06±0,06 [*]	55,88±5,48 [*]	1,06±0,06 [*]

Примітка. p – в порівнянні з контролем; * - p > 0,05; ** - p < 0,05; † - p < 0,01; †† - p < 0,001.

Так, встановлено зниження бактеріостатичних властивостей щодо *K. pneumoniae* декаметоксину вдвічі в дослідному зразку антимікробної композиції, що містила 0,3 мг/мл бластомунілу ($p < 0,001$). При зменшенні кількісного вмісту бластомунілу до 0,15 мг в 1 мл антисептика, відмічали достовірне зменшення його бактеріостатичної дії на клебсієли в $1,63 \pm 0,20$ рази в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) (табл. 3.8).

Реєстрували незначне зниження бактерицидних властивостей декаметоксину щодо клінічних штамів *K. pneumoniae* майже в 1,5 рази при додаванні бластомунілу в кількості 0,3 мг/мл. Проте, таке послаблення бактерицидної активності не мало достовірної різниці у порівнянні з контрольним розчином декаметоксину (табл. 3.9).

3.1.3 Дослідження чутливості неферментуючих грамнегативних бактерій до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічно активного препарату бластомуніл

Проведені експериментальні дослідження антимікробних властивостей декаметоксину і його композиційних складів з різним вмістом бластомунілу щодо провідних збудників ранових інфекцій, які належать до неферментуючих грамнегативних бактерій, дозволили встановити певні особливості в залежності від виду збудника.

Так, в результаті дослідження антимікробних властивостей декаметоксину було встановлено високі бактерицидні властивості щодо умовно-патогенних мікроорганізмів рофу *Acinetobacter*, які в наш час все частіше виділять серед провідних збудників ранової хірургічної інфекції. За даними експериментального дослідження встановили, що МБсК та МБцК контрольного розчину декаметоксину щодо ацинетобактерій були подібними як у випадку ентеробактерій (табл. 3.10).

Таблиця 3.8

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактеріостатичних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *K. pneumoniae* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,0006	0,0264	0,3014	0,7338
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0006	1,0000	0,3621	0,0049	0,0015
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,0264	0,3621	1,0000	0,1100	0,0471
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,3014	0,0049	0,1100	1,0000	0,5090
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	0,7777	0,5664	1,0000	1,0000	1,0000

Таблиця 3.9

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактерицидних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *K. pneumoniae* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,0640	0,1819	0,6010	0,8545
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0640	1,0000	0,6229	0,1819	0,0837
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,1819	0,6229	1,0000	0,4100	0,2311
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,6010	0,1819	0,4100	1,0000	0,7207
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	0,8545	0,0837	0,2311	0,7207	1,0000

**Характеристика бактеріостатичних, бактерицидних властивостей
декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо
клінічних штамів *A. baumannii* (n=17)**

Досліджувані розчини антисептика та бластомунілу	Мінімальна бактеріостатична концентрація		Мінімальна бактерицидна концентрація,	
	мкг/мл	Кратність зміни до контролю	мкг/мл	Кратність зміни до контролю
Декаметоксин 0,02% (контроль)	28,68±3,68	-	47,06±4,22	-
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	55,88±6,62 [†]	2,26±0,26 ^{††}	82,35±5,97 ^{††}	1,82±0,10 ^{††}
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	38,97±5,01 [*]	1,47±0,12 [*]	48,53±3,99 [*]	1,06±0,06 [*]
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	29,41±3,55 [*]	1,06±0,06 [*]	47,06±4,22 [*]	1,0±0 [*]
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	21,91±2,32 [*]	0,86±0,06 [*]	47,06±4,22 [*]	1,0±0 [*]

Примітка. p – в порівнянні з контролем; * - p> 0,05; ** - p<0,05; † - p< 0,01; †† - p< 0,001.

Проте, досліджувані зразки композиційного складу декаметоксину продемонстрували вдвічі нижчу його мікробостатичну та мікробоцидну дію на клінічні штами *A. baumannii* в присутності 0,3 мг/мл бластомунілу (p< 0,001). Тест-зразки, які містили 0,15 мг/мл і менше бластомунілу володіли вираженими бактеріостатичними і бактерицидними властивостями щодо ацінетобактерій, що згідно показників МБСК, МБЦК не мали достовірних відмінностей від контролю (табл. 3.11, 3.12).

Таблиця 3.11

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактеріостатичних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *A.baumannii* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,0011	0,1076	0,8864	0,1297
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0011	1,0000	0,0500	0,0013	0,000031
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,1076	0,0500	1,0000	0,1294	0,0042
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,8864	0,0013	0,1294	1,0000	0,0864
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	0,1297	0,000031	0,0042	0,0864	1,0000

Таблиця 3.12

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактерицидних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *A.baumannii* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,000033	0,8019	1,0000	1,0000
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,000033	1,0000	0,000046	0,000033	0,000033
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,8019	0,0000	1,0000	0,8019	0,8019
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	1,0000	0,000033	0,8019	1,0000	1,0000
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	1,0000	0,000033	0,8019	1,0000	1,0000

На протипагу ацінетобактеріям, було встановлено значно вищу стійкість псевдомонад до декаметоксину та його композиції з бластомунілом. Рефернс штам *P.aeruginosa* ATCC 27853 виявляв чутливість до 50 мкг/мл декаметоксину. В присутності бластомунілу встановлено зниження активності декаметоксину вдвічі при додаванні 0,15-0,3 мг/мл імуномодулятора. Визначили зниження бактеріостатичної та бактерицидної активності декаметоксину щодо *P.aeruginosa* ATCC 27853. При зменшенні вмісту бластомунілу до 0,075 і менше в розчині декаметоксину було встановлено відновлення бактеріостатичних та бактерицидних властивостей антисептика подібно до контролю (рис. 3.5).

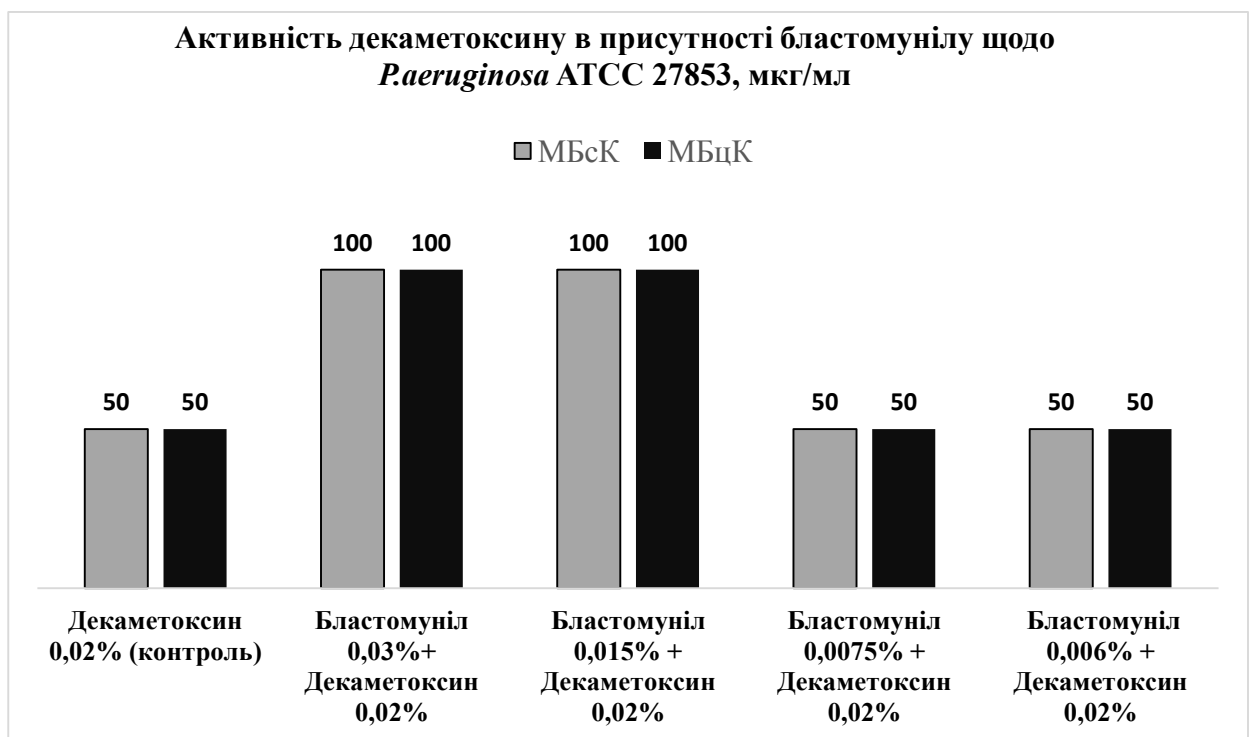


Рис. 3.5. Антимікробна активність 0,02 % розчину декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо референс-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 (МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація, МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл).

При дослідженні антимікробних властивостей розробленої композиції антисептика декаметоксину щодо клінічних штамів було встановлено вищі ефективні концентрації тест зразків (за декаметоксином), які забезпечували антипсевдомонадну дію. Так, в присутності 0,3 та 0,15 мг/мл відмічали достовірне

зниження бактеріостатичної дії антисептика в $1,88 \pm 0,33$ раза, про що свідчило зростання МБсК ($p < 0,01$). В обох досліджуваних тест-зразків з високим вмістом бластомунілу спостерігали аналогічне зниження бактерицидної активності декаметоксину в $1,38 \pm 0,13$ раза, про що свідчило достовірне зростання показників МБцК антисептика ($p < 0,01$). Зменшення вмісту бластомунілу до $0,075$ мг/мл розчину антисептика, реєстрували відновлення антимікробної активності декаметоксину щодо клінічних штамів, про що свідчили показники МБсК, МБцК, які достовірно не відрізнялись від значень контрольного розчину ($p > 0,05$) (рис. 3.6; табл. 3.13-3.15).

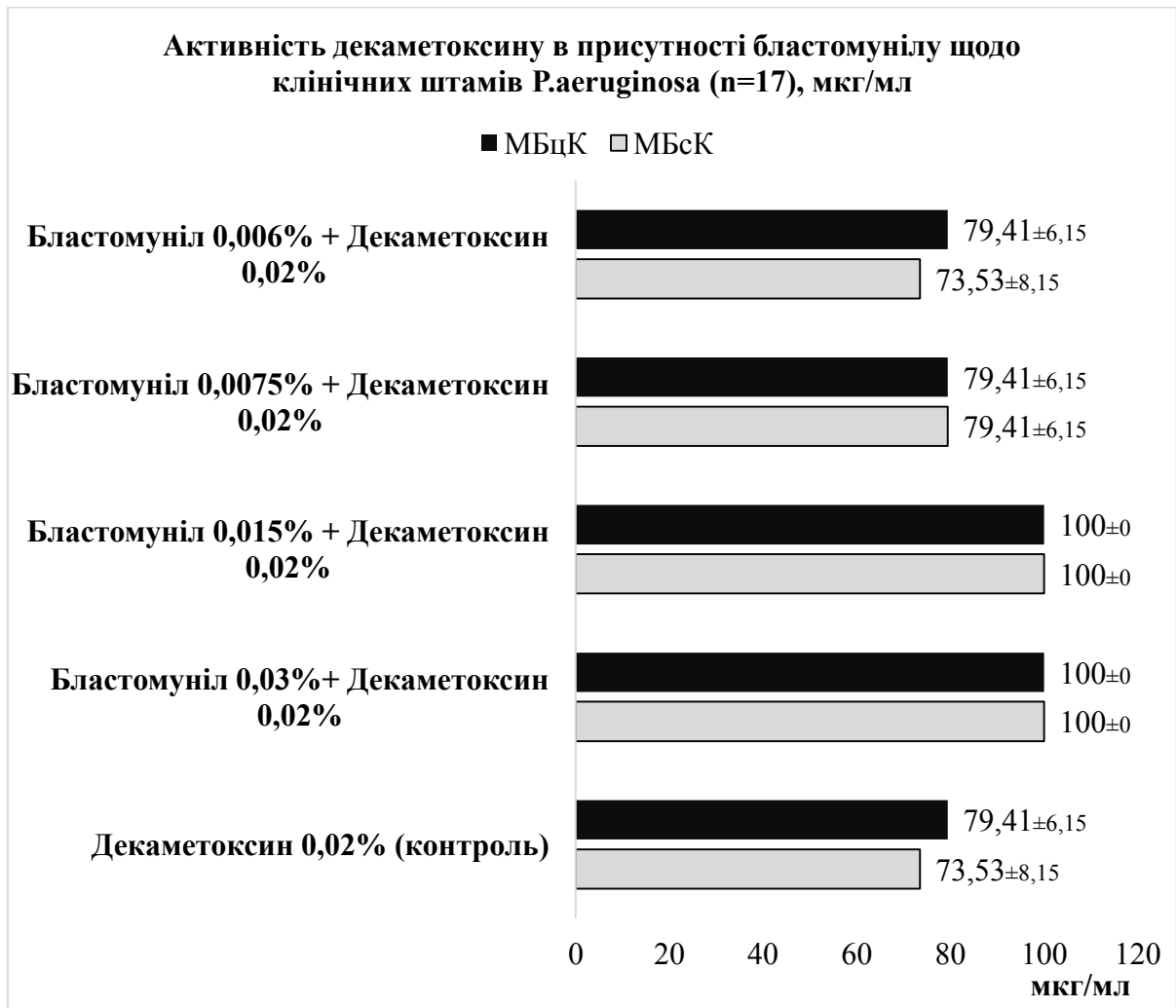


Рис. 3.6. Характеристика антимікробної активності 0,02 % розчину декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо клінічних штамів *P.aeruginosa* (МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація, МБцК – мінімальна бактеріостатична концентрація, мкг/мл).

**Характеристика бактеріостатичних, бактерицидних властивостей
декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу щодо
клінічних штамів *P.aeruginosa* (n=17)**

Досліджувані розчини антисептика та бластомунілу	Мінімальна бактеріостатична концентрація		Мінімальна бактерицидна концентрація,	
	мкг/мл	Кратність зміни до контролю	мкг/мл	Кратність зміни до контролю
Декаметоксин 0,02% (контроль)	73,53±8,15	-	79,41±6,15	-
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	100,0±0 [†]	1,88±0,33 [†]	100,0±0 [†]	1,38±0,13 [†]
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	100, 0±0 [†]	1,88±0,32 [†]	100,0±0 [†]	1,38±0,13 [†]
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	79,41±6,15*	1,12±0,08*	79,41±6,15*	1,12±0,08*
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	73,53±8,15*	1,25±0,11*	79,41±6,15*	1,0±0*

Примітка. p – в порівнянні з контролем; *- p> 0,05; **- p<0,05; †- p< 0,01; ††- p< 0,001.

Таким чином, мікробіологічні дослідження засвідчують високі протимікробні властивості антимікробної лікувальної композиції на основі антисептика декаметоксину та імуномодулюючого препарату бластомунілу, при його кількісному вмісті у композиційному складі 0,3 мг/мл, що характеризується синергічним антимікробним ефектом щодо референтних та клінічних штамів ешерихій. Ефективні бактерицидні властивості щодо *K. pneumoniae* забезпечує антимікробна композиція декаметоксину з імуномодулятором бластомунілом в кількості не більше 0,075 мг у 1 мл антисептика.

Таблиця 3.14

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактеріостатичних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *P.aeruginosa* (p)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,0027	0,0027	0,5687	1,0000
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0027	1,0000	1,0000	0,0021	0,0027
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,0027	1,0000	1,0000	0,0021	0,0027
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	0,5687	0,0021	0,0021	1,0000	0,5687
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	1,0000	0,0027	0,0027	0,5687	1,0000

Таблиця 3.15

Значення коефіцієнта достовірності різниці мінімальних бактерицидних концентрацій декаметоксину в присутності різних концентрацій бластомунілу проти клінічних штамів *P.aeruginosa* (р)

	Декаметоксин 0,02% (контроль)	Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%
Декаметоксин 0,02% (контроль)	1,0000	0,0021	0,0021	1,0000	1,0000
Бластомуніл 0,03% + Декаметоксин 0,02%	0,0021	1,0000	1,0000	0,0021	0,0021
Бластомуніл 0,015%+ Декаметоксин 0,02%	0,0021	1,0000	1,0000	0,0021	0,0021
Бластомуніл 0,0075% + Декаметоксин 0,02%	1,0000	0,0021	0,0021	1,0000	1,0000
Бластомуніл 0,006% + Декаметоксин 0,02%	1,0000	0,0021	0,0021	1,0000	1,0000

Неферментуючі грам негативні бактерії *A. baumannii* володіють високою чутливістю до декаметоксину в складі антимікробної композиції з бластомунілом (менше 0,15 мг/мл). Для забезпечення ефективних «антисиньогнійних» властивостей декаметоксину доцільним є застосування його композиційного складу з бластомунілом в кількості менше 0,075 мг у 1 мл антисептика, що володіє достатніми бактеріостатичними та бактерицидними властивостями щодо *P.aeruginosa* подібно до контрольного розчину даного антисептичного препарату.

3.2 Мікробіологічна оцінка ефективності використання бластомунілу під час ранового процесу

Наступна частина роботи полягала у мікробіологічній оцінці ефективності застосування окремо бластомунілу (внутрішньо м'язово чи місцево), 0,02% декаметоксину (Декасану) та комбінованої суміші Бластомунілу з декасаном, а саме - полягала у проведенні забору матеріалу з інфікованих та нагноєних ран у тварин (щурів), а далі – у вивченні мікробіологічних характеристик, виконанні видової та кількісної ідентифікації умовно-патогенних мікроорганізмів в умовах бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Як вже було сказано у розділі 2, для експерименту було залучено 6 груп тварин (білі щурі, масою 180-200 гр), яким під наркозом робили в між лопатковій ділянці робили рану та інфікували її, вносячи по 1 мл завису суміші культур клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (доза 10⁸ КУО/мл), виділених від пацієнтів з гнійно-запальними процесами та ідентифіковані у бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова). З метою виключення супутнього інфікування, перед будь-якою процедурою виконували контрольний забір мазків з поверхні рани. Забір матеріалу з ран для мікробіологічного дослідження проводили на 3, 7, 10 та 14 доби лікування з подальшим мікробіологічним дослідженням кількісного вмісту мікроорганізмів у рані та їх видовою ідентифікацією. Числові значення кількості мікроорганізмів у ранах виражали через десятковий логарифм колоніє

утворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл).

Нагадаємо, що в результаті попереднього дослідження було встановлено, що введення бластомунілу в кількості 0,3 мг/мл до 0,02 % розчину декаметоксину має певний антагоністичний вплив, що супроводжується достовірним зниженням бактеріостатичних ($p < 0,01$) та бактерицидних ($p < 0,001$) властивостей декаметоксину щодо золотистого стафілокока. Разом з тим, при створенні композиційного засобу з комплексними лікувальними властивостями оптимальним є використання 0,15 мг/мл бластомунілу та 0,02% розчину декаметоксину, що забезпечує ефективну протистафілококову антимікробну дію та додаткові біологічно активні лікувальні властивості.

Цікаві дані також отримали щодо встановлення вищих ефективних концентрацій тест зразків (за декаметоксином), які забезпечували дію проти *Pseudomonas aeruginosa*. Зокрема то отримали наступні дані. Так, в присутності 0,3 та 0,15 мг/мл відмічали достовірне зниження бактеріостатичної дії антисептика в $1,88 \pm 0,33$ раз, що свідчило про зростання МБсК ($p < 0,01$). В обох досліджуваних тест-зразків з високим вмістом бластомунілу спостерігали аналогічне зниження бактерицидної активності декаметоксину в $1,38 \pm 0,13$ раз, про що свідчило достовірне зростання показників МБцК антисептика ($p < 0,01$). Зменшення вмісту бластомунілу до 0,075 мг/мл розчину антисептика, реєстрували відновлення антимікробної активності декаметоксину щодо клінічних штамів, про що свідчили показники МБсК, МБцК, які достовірно не відрізнялись від значень контрольного розчину ($p > 0,05$).

Виявивши такі закономірності для стандартизованого підходу вивчення протимікробної дії комбінованого препарату декаметоксину та бластомунілу та для моделювання інфікованої гнійної рани вносили по 1 мл завису суміші культур клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (доза 108 КУО/мл), виділених від пацієнтів з гнійно-запальними процесами та ідентифіковані знову ж таки у бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. З метою виключення супутнього інфікування, перед будь-якою процедурою виконували контрольний забір мазків з поверхні рани.

В результаті вивчення мікробного обсіменіння ран дослідних тварин на першу добу після інфікування (до початку лікування) у кожній експериментальній групі не було виявлено суттєвих відмінностей в колонізації *S.aureus* та *P. aeruginosa*. Рівень колонізації становив до 10^6 КУО/мл.

Кількісні показники мікробної заселення ран *S.aureus* та *P.aeruginosa* представлено в таблиці 3.16 та 3.17. Дані було інтерпретовано через десятковий логарифм числа КУО (lg КУО/мл). Порівняння проводили з контрольною групою №1.

Таблиця 3.16

Характеристика мікробної колонізації *S.aureus* експериментальних ран в динаміці

Групи тварин	Мікробна колонізація <i>S.aureus</i> в рані, lg КУО/мл				
	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба	14 доба
Контроль	6,85±0,06	5,45±0,2	5,7±0,17	4,62±0,12	6,51±0,21
2 група	6,85±0,01	5,15±0,26	4,37±0,29	4,37±0,17	1,55±0,49
3 група	6,7±0,07	4,05±0,21	4,43±0,03	3,31±0,04	0
4 група	6,88±0,03	4,13±0,14	4,0±0,37	3,0±0,37	0
5 група	6,76±0,05	3,74±0,14	2,96±0,08	2,06±0,04	0
6 група	6,76±0,05	3,67±0,1	4,29±0,1	2,1±0,07	0

Отже, аналізуючи показники контамінації ран золотистим стафілококом на третю добу, слід відзначити логарифмічне її зниження у групах з 3-ї по 6-у у 1,35, 1,32, 1,46, 1,49, 1,26, та 1,29 рази відповідно з найсуттєвішими показниками у 5 (3,74±0,14 lgКУО/мл) та 6 (2,48±0,45 lgКУО/мл) групах, які достовірно відрізнялись від контролю ($p<0,05$). Щодо *P.aeruginosa*, суттєве логарифмічне зниження мікробної контамінації спостерігали у групах 3 (3,78±0,26 lgКУО/мл), 5 (3,12±0,17 lgКУО/мл), 6 (2,48±0,45 lgКУО/мл), а кратність зниження становила відповідно 1,37, 1,66 та 2,09 рази, і для 6-ї групи була достовірно найсуттєвішою ($p<0,05$).

**Характеристика мікробної колонізації *P. aeruginosa* експериментальних ран
в динаміці**

Групи тварин	Мікробна колонізація <i>P. aeruginosa</i> в рані, lg КУО/мл				
	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба	14 доба
Контроль	6,59±0,05	5,18±0,28	4,66±0,56	3,54±0,49	5,2±0,29
2 група	6,43±0,16	5,44±0,11	3,39±0,4	3,5±0,46	1,04±0,2
3 група	6,52±0,06	3,78±0,26	3,03±0,19	2,42±0,42	0
4 група	6,59±0,13	4,42±0,16	3,01±0,18	2,57±0,5	0
5 група	6,65±0,07	3,12±0,17	2,32±0,36	1,85±0,66	0
6 група	6,67±0,11	2,48±0,45	1,43±0,65	1,9±0,52	0

На 7 добу у всіх групах спостерігали зниження числа КУО *S.aureus* та *P.aeruginosa* у порівнянні з контролем. Найбільш вагоме зниження рівня мікробної колонізації ран *S.aureus* виявили у групі 5 (2,96±0,08 lgКУО/мл), а кратність її становила у 1,99 рази відповідно в порівнянні з контролем (p<0,05). Суттєве зниження колонізації ран умовно-патогенною грамнегативною паличкою *P.aeruginosa*, встановлено на 7 добу у групах 5 (2,32±0,36 lgКУО/мл) та 6 (1,43±0,65 lgКУО/мл), кратність логарифмічного зниження контамінації була істотною та достовірною (p<0,05) та становила відповідно 2,0 та 3,26.

На 10 добу достовірно знизилось навантаження *S.aureus* в ранах у 3-6 групах. Кратність у порівнянні з контролем визначили у 1,4, 1,54, 2,24, 2,2 рази відповідно з найкращим результатом у 5 (2,06±0,04 lgКУО/мл) та 6 (1,9±0,52 lgКУО/мл) групах. Для *P.aeruginosa* достовірне логарифмічне зниження мікробної колонізації визначили для груп 2-6, а кратність у порівнянні з контролем – у 1,46, 1,38, 1,91, 1,86, 1,38 рази з найкращими показниками у групах 5 (1,85±0,66 lg КУО/мл) та 6 (1,9±0,52 lg КУО/мл) (p<0.05).

На 14 добу встановлено повну ерадикацію *S.aureus* та *P.aeruginosa* у ранах 3-6 груп. У другій групі рівень контамінації все ще зберігався на незначному рівні і становив 1,55±0,49 lg КУО/мл *S.aureus* та 1,04±0,2 lg КУО/мл *P.aeruginosa*, що у

4,2 та 5 рази менше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, за результатами мікробіологічного дослідження, можемо зробити висновок, про те що бластомуніл опосередковано, очевидно через імуномодулюючу дію, проявляє суттєві протимікробні властивості, як при внутрішньо м'язовому уведенні, так і при локальному застосуванні у вигляді монотерапії чи у комбінації із декасаном.

Результати, що викладені в розділі, були представлені в наступних публікаціях: [119, 120, 130, 133].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА БЛАСТОМУНІЛУ ПРИ ЛІКУВАННІ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

4.1 Макроскопічні дані лікування інфікованих та гнійних ран та поведінкові реакції тварин

На протязі усього експерименту за тваринами здійснювалось належне спостереження, завдяки розробленому нами алгоритму дослідження (див. розділ 2), що ґрунтується на раціональних санітарно-гігієнічних, медико-правових та біоетичних принципах. Адже достовірні результати проведення експериментальної роботи могли бути отримані тільки завдяки гідним умовам утримання тварин з відповідним харчуванням та проведенню безболісних лікувальних заходів, а усіх хірургічних втручань – під знеболенням. Не зважаючи на те, що утримання та харчування тварин в усіх групах було однакове, нами було відмічено те, що у тварин I групи на протязі перших 3-7 днів був погіршений апетит. Тварини цієї групи в цей час не з'їдали весь корм, зменшувалось вживання ними води, а пересування по кліткам були одиничними. Реагування на світло було частковим. Слід відзначити, що щурі в усіх інших групах були досить активними, з'їдали увесь харчовий раціон, активно реагували на світло та постійно пересувались в межах клітки. Така ситуація свідчить про те, що у не лікованих тварин, скоріш за все, виникала інтоксикація, яка і призводила до вище вказаних поведінкових реакцій. Поведінкові реакції тварин в II-VI групах практично були однаковими. Це, в свою чергу, свідчить про те, що різні способи лікування не створювали не зручностей для тварин, та не проявлялись больовими відчуттями і не пригнічували їх психомоторні реакції. Скоріш за все можна відзначити позитивність лікувальних заходів (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Макроскопічна оцінка поведінки щура.

Як уже було вказано в розділі 2, після нанесення рани та її інфікування з наступного дня (1-й день спостереження провели макроскопічну оцінку ранового процесу. На рис. 4.2 представлено по одному знімку з кожної групи тварин, на яких видно, що стан рани у всіх групах практично однаковий: тканини розовато-червоного кольору, з набряком та гнійним запаленням. Після макроскопії почались лікувальні заходи (крім I-ї групи тварин) та динамічне спостереження на протязі наступних 14 днів.

На 3-й день спостереження отримали наступну макроскопічну картину (рис. 4.3).

Як видно із фото на рис. 4.3 рана у тварин I-ї групи прийняла гнійний характер, з великою кількістю гнійного вмісту. В 2-й групі гнійне запалення теж спостерігається, хоча менш виражене ніж в I-й групі. В 3-й групі також спостерігається аналогічна картина з попередньою групою, хоча гнійного вмісту в рані значно менше ніж у попередніх двох групах. В 4-й групі рана все-таки з гнійним вмістом, хоча починає очищатись та частково покриватись струпом. У тварин 5 та 6 груп рани дещо зменшились в розмірі активно почали очищатись та покриватись струпом.

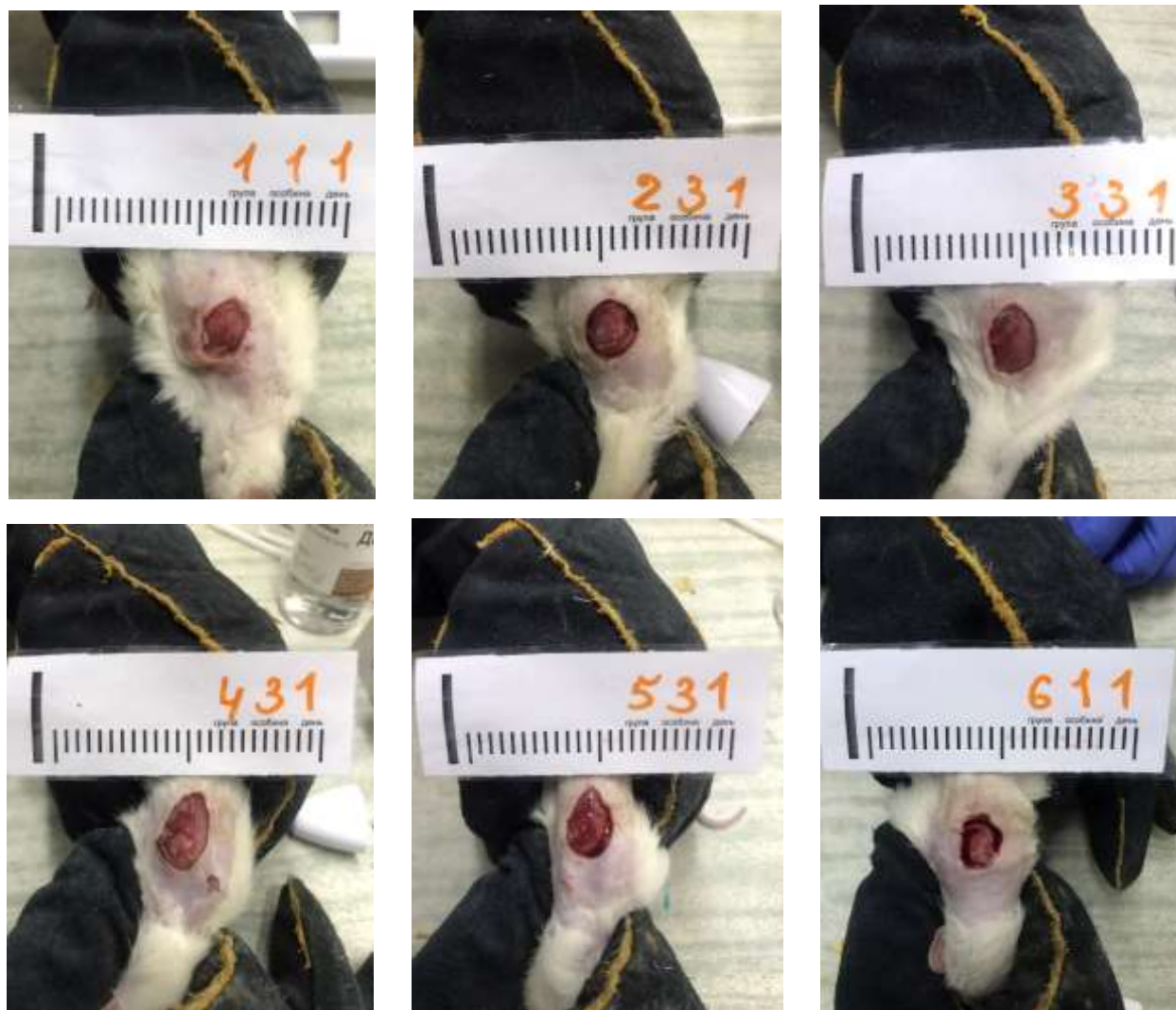


Рис. 4.2. Вигляд ран на першу добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження.

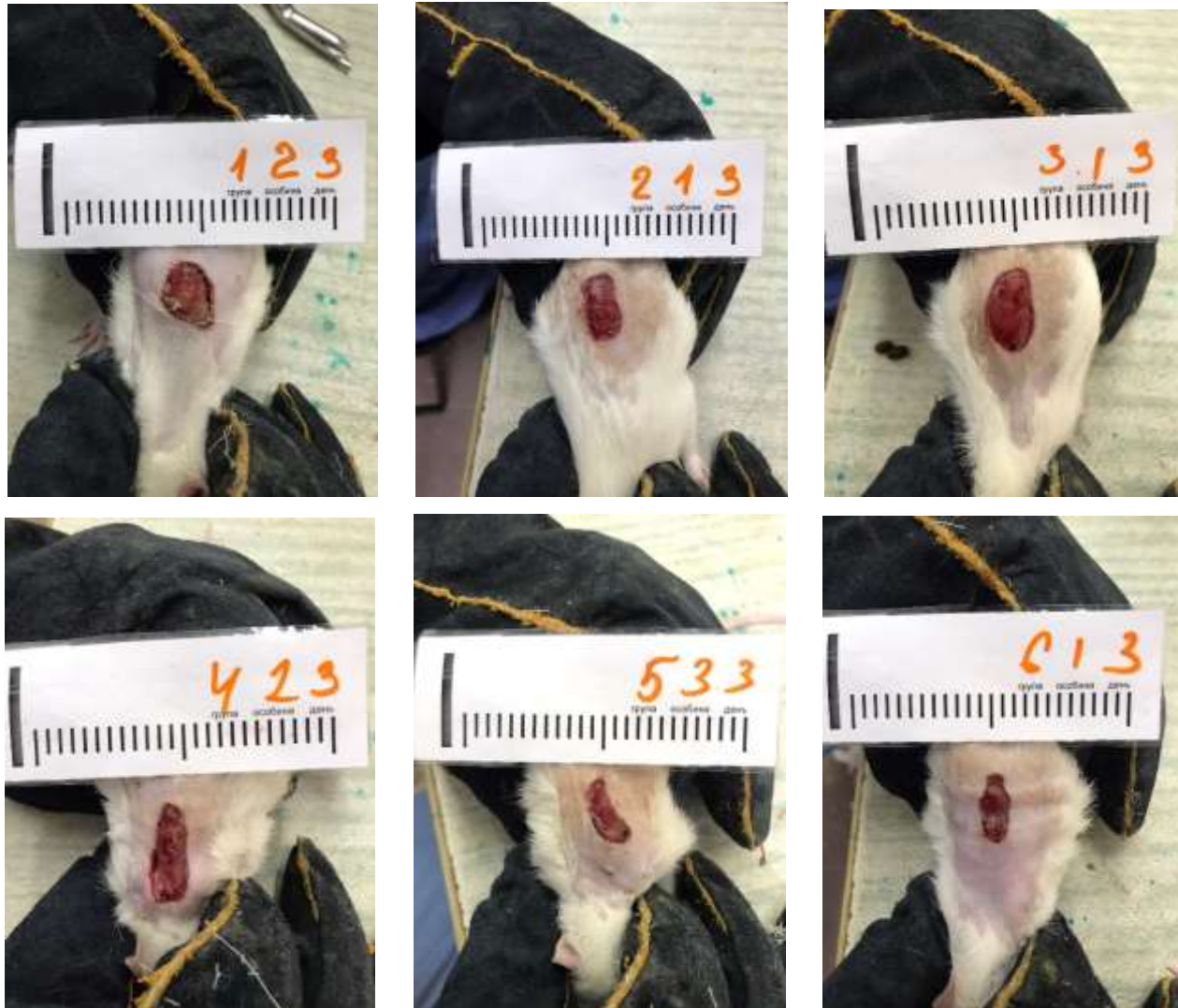


Рис. 4.3. Вигляд ран на третю добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження.

На 7-й день спостереження отримали наступну макроскопічну картину (рис. 4.4).

Як видно з рисунка 4.4 рана у тварини і-ї групи практично не зменшилась в розмірі, носить гнійно-некротичний характер. У тварин 2-3 групи рана зменшилась в розмірі, очистилась, запалення зменшилось. В 4 групі рана ще більше зменшилась в розмірі, очистилась та покрилась струпом. В 5-6 групах результат найкращий (особливо в 5 групі), де рана повністю очищена, має невеликі площі, покрита струпом та активно епітелізує.

На 10-й день спостереження отримали наступну макроскопічну картину (рис. 4.5).

Як видно з рисунка 4.5 у 1 групі рана тільки на 10-й день очистилась, зменшилась в розмірі та покрилась струпом. В 2-й групі – рана чиста. Значно зменшилась в розмірі, без запалення, активно епітелізує. Цікаво, що рани на 10-й день в 3 і 4 групах практично однаково мають вигляд. Вони чисті, без запалення. Така ситуація може свідчити про те, що місцеве застосування бластомунілу має не тільки протимікробну дію як у ДКМ, а також активну репаративну. Ще кращий результат спостерігаємо в 5 та 6 групах, де рани практично зажили.

На 14-й день спостереження отримали наступну макроскопічну картину (рис. 4.6).

Як видно з рисунка 4.6 рана у тварини 1 групи повністю не зажила. Залишився дефект, що покритий струпом. В 2 групі рана менша ніж в 1-й групі, без перифокального запалення. В 4 групі рана практично зажила, де залишився незначна її частина, що є в процесі епітелізації. У 3,5 та 6 групах рани повністю зажили та епітелізувались. Цікаво, що у цих же тварин активно почав відновлюватись волосяний покрив.

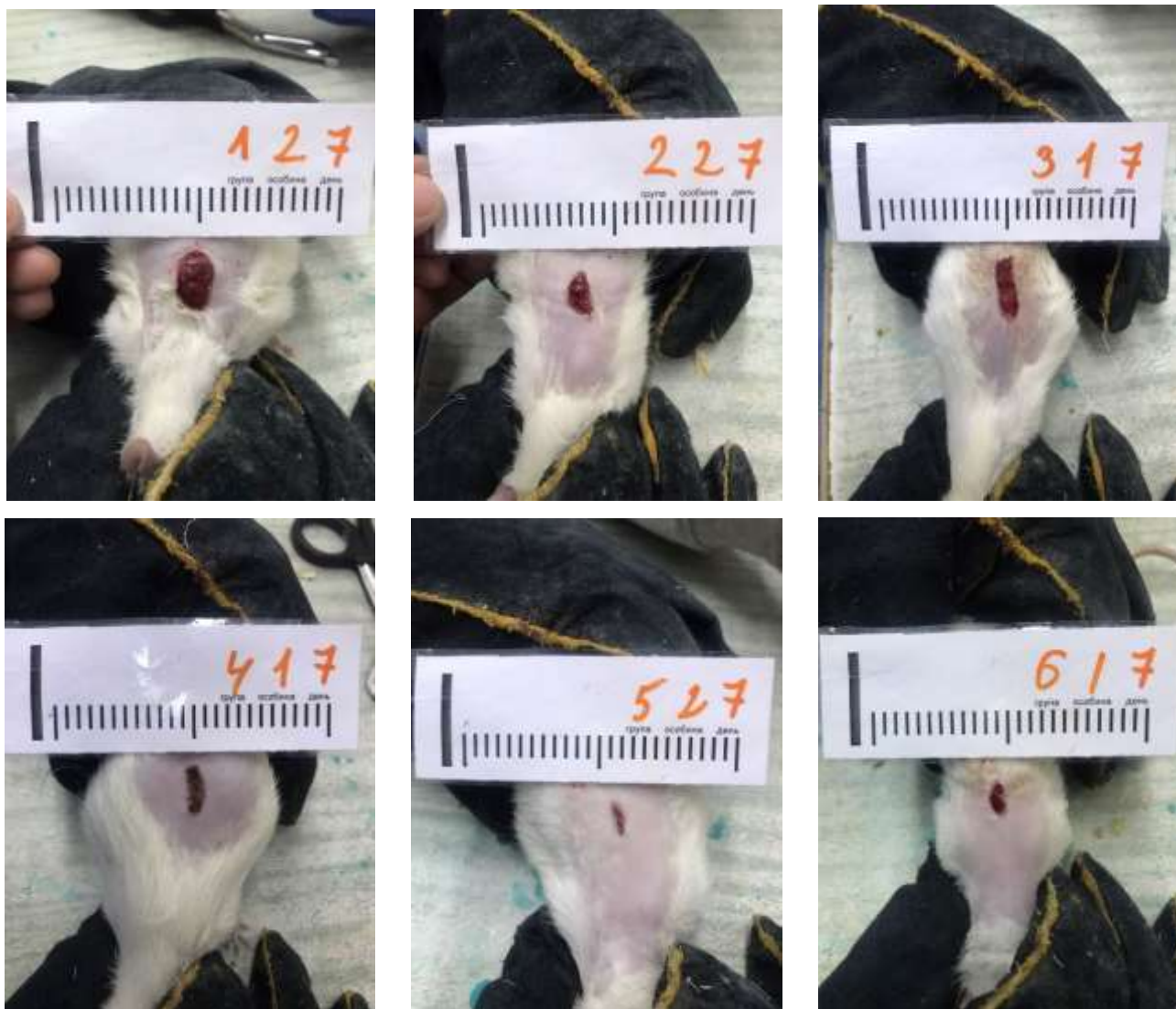


Рис. 4.4. Вигляд ран на сьому добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження.

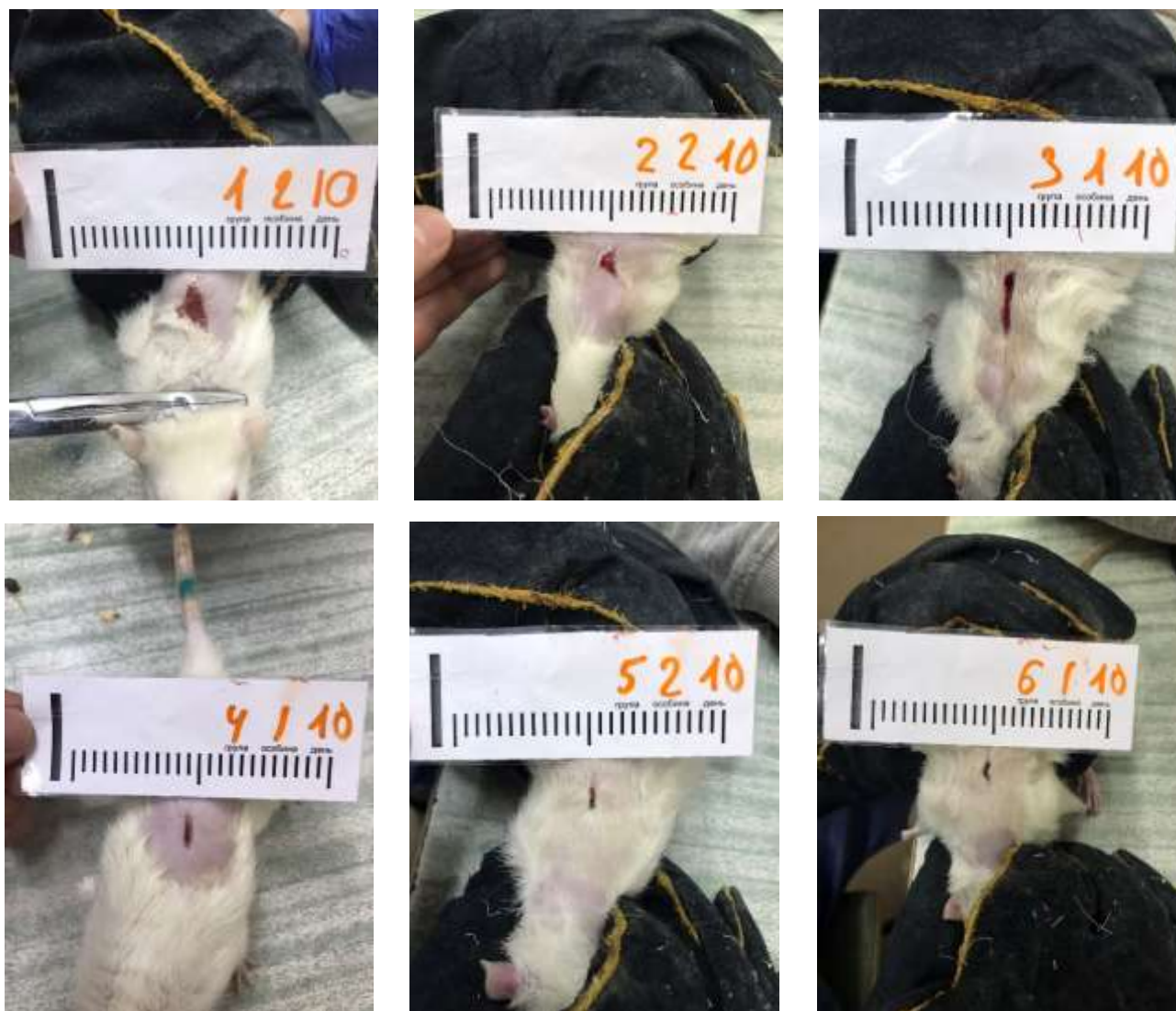


Рис. 4.5. Вигляд ран на десяту добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження.

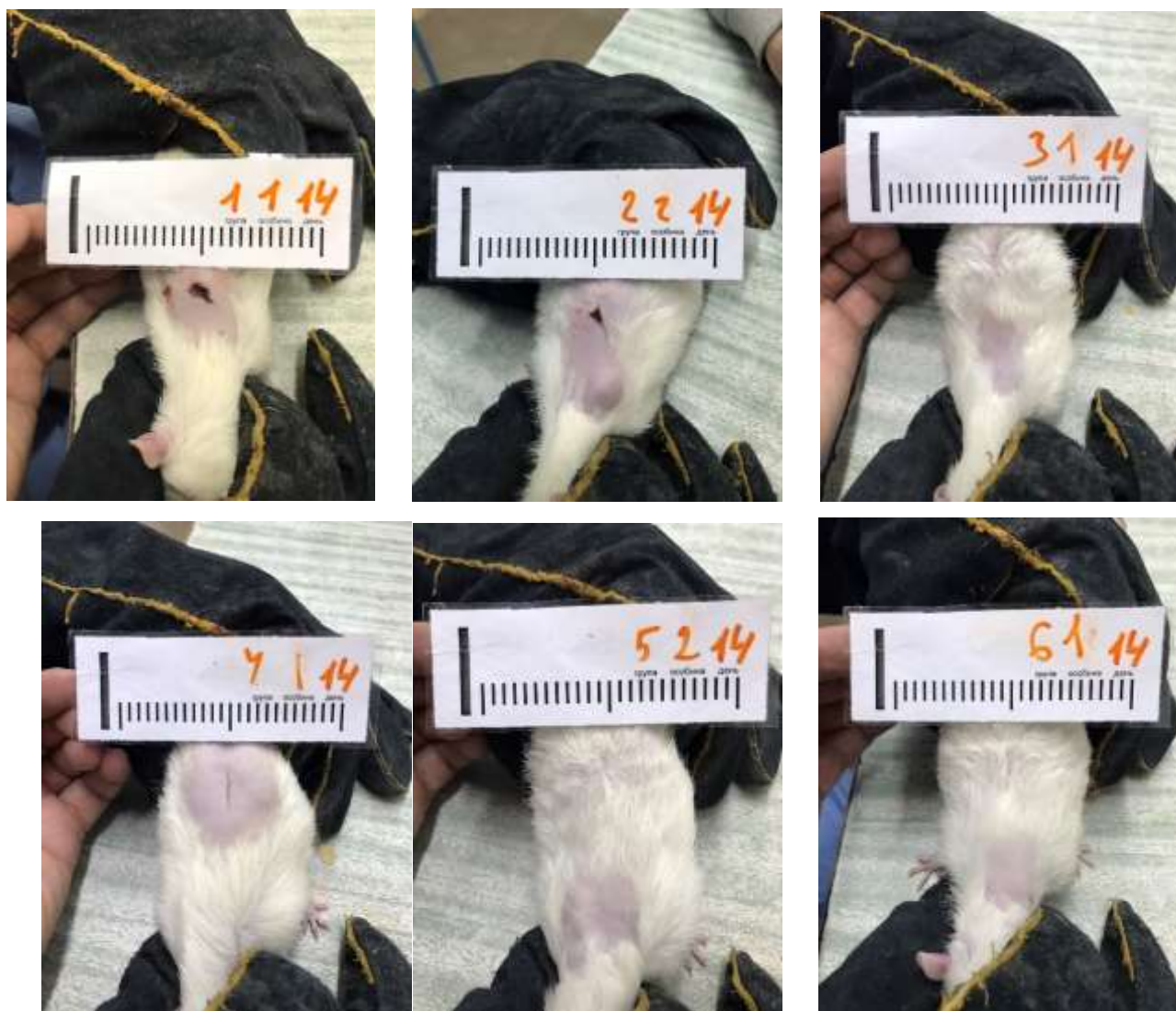


Рис. 4.6. Вигляд ран на чотирнадцяту добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження.

Таким чином, за візуальними оцінками можна заключити наступне. Контамінація рани мікробною сумішшю в об'ємі 0,2 мл, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* (доза 108 КУО/мл) виявилась адекватною, оскільки було досягнуто наявності гнійно-інфекційного процесу, а репаративні процеси у тварин 1 групи були найгірші з усіх інших. Разом з тим, навіть однократне уведення бластомунілу внутрішньо м'язово дало позитивний результат, адже рана швидше очистилась і краще зажила ніж у тварин 1 групи. Місцеве використання бластомунілу пришвидшило очищення ран та репаративні процеси у порівнянні з 1 та 2 групою та не поступаючись за цими показниками у тварин де використовувався тільки ДКМ (4 група). До того ж на 14-й день у тварин 3 групи рана повністю зажила, а у щурів 4-ї – залишились останки не завершеної репарації. Найкращі макроскопічні дані отримали у тварин 5 та 6 груп, де починаючи вже з 10 дня заживлення рани наближалось до кінця. На 14-й день у щурів цих груп рани повністю зажили, епітелізувались та активно почались покриватись волосяним покривом.

Отже, враховуючи вище наведене, очевидно завдяки імуностимулюючому ефекту, можна сказати про те, що бластомуніл має позитивний вплив на рановий процес, що проявляється більш швидшим очищенням рани, протизапальним ефектом та скороченням тривалості репаративного процесу. Причому кращі результати виявляються при одночасному використанні бластомуніла з ДКМ.

4.2 Динаміка змін площі ран як один з критеріїв клінічної оцінки перебігу ранового процесу

Клінічна оцінка перебігу ранового процесу ґрунтується на багатьох факторах, серед яких швидкість заживлення має надзвичайно важливе значення. Одним із показників швидкості заживлення є зміни показників площі рани. В таблиці 4.1 наведено результати обрахунку площі рани, які вчислялись за методикою, що наведена в підрозділі 2.3.

Таблиця 4.1

Зведена таблиця обрахунку площі рани

Групи/ дні	1	3	5	7	9	10	12	14	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	1	1,607± 0,088	1,45± 0,59	1,069± 0,03	0,852± 0,089	Не проводилось	0,487± 0,038	0,129± 0,011	0,267± 0,025
	2	2,291± 0,08	2,285± 0,07	1,881± 0,023	1,377± 0,095	Не проводилось	0,676± 0,0443	# Виведено	
	3	2,752± 0,083	2,491± 0,116	2,297± 0,140	1,164± 0,172	Не проводилось	1,077± 0,054	0,571± 0,129	0,397± 0,263
2	1	2,475± 0,0408	2,058± 0,0443	1,535± 0,0796	# Виведено				
	2	2,272± 0,0355	2,197± 0,0621	1,494± 0,0349	0,641± 0,0180	Не проводилось	0,211± 0,0060	0,0347± 0,009	0,0962± 0,004
	3	1,822± 0,0536	1,789± 0,0672	1,368± 0,0326	0,983± 0,0177	Не проводилось	0,414± 0,0225	# Виведено	
	4	Введено #	2,132± 0,008	1,474± 0,019	1,082± 0,064	Не проводилось	# Виведено		
3	1	2,976± 0,074	2,786± 0,0621	1,986± 0,0644	1,118± 0,042	0,681± 0,0342	0,497± 0,052	0,0489± 0,006	0
	2	3,119± 0,102	2,573± 0,072	1,966± 0,0732	1,087± 0,033	0,466± 0,219	0,392± 0,031	# Виведено	
	3	2,33± 0,369	2,208± 0,069	1,361± 0,0541	0,939± 0,052	0,409± 0,0322	0,173± 0,009	0,0980± 0,006	0

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
4	1	2,729± 0,133	1,576± 0,102	1,251± 0,0203	0,608± 0,018	0,399± 0,0124	0,089± 0,0084	0	
	2	2,797± 0,063	2,489± 0,0451	2,002± 0,0489	0,556± 0,025	0,318± 0,0109	0,178± 0,0111	0	
	3	2,702± 0,129	1,795± 0,0626	1,275± 0,0521	0,745± 0,027	0,515± 0,0358	0,349± 0,0183	# Виведено	
5	1	2,376± 0,058	1,928± 0,0627	1,466± 0,0453	0,867± 0,0145	0,372± 0,237	0,191± 0,006	# Виведено	
	2	0,915± 0,025	0,937± 0,058	0,672± 0,0218	0,136± 0,0123	0,109± 0,0046	0,089± 0,008	0	0
	3	2,308± 0,053	1,313± 0,044	1,155± 0,0346	0,772± 0,0260	0,145± 0,0033	0,102± 0,004	0	0
6	1	1,697± 0,298	1,359± 0,043	1,016± 0,0300	0,300± 0,0167	0,139± 0,0066	0,103± 0,0076	0	0
	2	1,295± 0,082	0,984± 0,057	0,901± 0,0316	0,545± 0,0258	0,387± 0,0190	0,204± 0,0081	0,129± 0,0128	0,0374± 0,003
	3	2,019± 0,085	1,576± 0,024	1,651± 0,0391	0,811± 0,0224	0,414± 0,0179	0,211± 0,0151	# Виведений	

Примітки:

- 1). **Числове значення** 0,06±0,01 — площа рани у см² із похибкою вимірювання.
- 2). **# Виведено** — особина виведена з експерименту у попередній етап вимірювань, у поточному етапі данні про особину відсутні.
- 3). **Введено #** — особину додатково введено в експеримент.
- 4). **0** — відсутня площа рани, рана зажила.

Обробка отриманих даних. Абсолютні дані які були отримані в разі «сирих» вимірів не є репрезентативними у випадку їх відтворення у графіку в початковому вигляді так як початкова площа рани, не дивлячись на стандартизований спосіб нанесення, є варіабельна та в експерименті коливалась від 0,9 до 2,7 см². Ми не можемо також порівняти відносне зменшення площі рани у відсотках, адже такі дані не можна співставити із іншими особинами з однієї групи, так як інші особини матимуть інші криві зменшення площі рани — отримані виміри будуть грубими, хоч і очікувано наближеними до реальної картини при умові ідентичних по площі ран.

Отже задачею правильності підрахунку є оцінка швидкості різниці зміни площі у відносному значенні при врахуванні похибки вимірів та побудова схилу по принципу найменших квадратів.

Для обробки отриманих даних було вирішено застосувати метод лінійної регресії із врахуванням огріхів відхилень вимірів. Такий метод дозволяє побудувати пряму графіка при недостатній кількості даних (не у всі дні проводилась фіксація площ ран) та врахувати похибки при вимірюванні способом найменших квадратів. Оскільки ліній виміру було як мінімум три в кожній групі, початковим етапом обробки буде узагальнення цих кількох вимірів із використанням коефіцієнта ваги при врахуванні відхилення виміру.

Отже, підготуємо табличні дані вимірів. У нас є данні по виміру площ ран трьох лабораторних тварин (інколи 4, інколи 2), у деяких групах лабораторна тварина виводилась із експерименту для взяття гістологічних аналізів.

Обчислення середніх зважених величин, середньої неточності. Для прикладу обчислень візьмемо лише 1 групу, 1 день, три виміри: 1.607±0.088, 2.291±0.08, 2.752±0.083. Для обрахунку використовуємо формулу обрахунку середнього зваженого результату та їх середньої похибки:

$$w_a = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Формула 1. Де w_a (weighted average) = зважене середнє значення вимірів,

$$E = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^n w_i}}$$

Формула 2. E — неточність

Отже, для прикладу проведемо обчислення 1 групи, 1 день, три середні результати вимірів площ ран із похибками вимірів, нехай:

$$x_1 = 1.607, e_1 = 0,088$$

$$x_2 = 2.29, e_2 = 0,080$$

$$x_3 = 2.752, e_3 = 0,083$$

Підраховуємо вагу значень у порівнянні до одиниці:

$$w_1 = \frac{1}{0,088^2} = \frac{1}{0,007744} \approx 129,2$$

$$w_2 = \frac{1}{0,080^2} = \frac{1}{0,0064} \approx 156,25$$

$$w_3 = \frac{1}{0,083^2} = \frac{1}{0,006889} \approx 145,07$$

Знаходимо суму ваг значень:

$$\sum_{i=1}^3 w_i = 129,2 + 156,25 + 143,07 = 430,52$$

Знаходимо суму значень:

$$Sum = 129,2 \times 1,607 + 156,25 \times 2,291 + 145,07 \times 2,752 = 963,18$$

Ділимо суму значень на її середню вагу:

$$w_a = \frac{963,18}{430,52} \approx 2,240$$

Знаходимо неточність виміру, формула 2. Виконавши обчислення, отримуємо площу рани в перший день 2.24 ± 0.048 см², із врахуванням середньої похибки.

$$E = \frac{1}{\sqrt{430,52}} \approx \frac{1}{20,75} \approx 0,48$$

Отже, проведемо всі узагальнюючі обчислення та занесемо дані в узагальнюючу таблицю 4.2.

Результати узагальнюючих обчислень площі ран

Групи	1	2	3	4	5	6
1 день	2,24± 0,0483	2,319± 0,029	2,896± 0,180	2,738± 0,089	1,811± 0,033	1,560± 0,155
3 день	2,19± 0,0700	2,009± 0,012	2,522± 0,041	2,005± 0,054	1,396± 0,045	1,306± 0,03
5 день	1,666± 0,075	1,455± 0,015	1,769± 0,286	1,509± 0,024	1,027± 0,028	1,189± 0,032
7 день	1,086± 0,075	0,916± 0,011	1,048± 0,045	0,629± 0,014	0,604± 0,021	0,579± 0,016
9 день	—	—	0,523± 0,162	0,376± 0,017	0,148± 0,003	0,362± 0,012
10 день	0,740± 0,033	0,300± 0,009	0,361± 0,022	0,196± 0,013	0,115± 0,004	0,178± 0,008
12 день	0,309± 0,086	0,0347± 0,009	0,074± 0,004	0±0	0±0	0,129± 0,0128
14 день	0,316± 0,062	0,0962± 0,004	0±0			0,0374± 0,003

Побудова графіку лінійної регресії, приклад обчислення

Для прикладу використаємо цього разу вибірку даних із 5-ї групи як малочисельну у значеннях, використовуючи метод найменших квадратів.

$$y = mx + c$$

Формула 3. Формула прямої, де m є нахилом (у нашому випадку відображає загоєння), а c є точкою перетину осі y (y -intercept).

У нашому випадку дні будемо використовувати як вісь x , а зазначені площі рани як вісь y із зваженими середніми значеннями.

Для простоти розуміння, зазначимо дні як x значення ($x_1, x_2, x_3 \dots x_n$), значення площ рани як y значення ($y_1, y_2, y_3, \dots y_n$), а неточності виміру як e — ($e_1, e_2, e_3 \dots e_n$).

$$m = \frac{n(\sum xy) - (\sum x) \cdot (\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

Формула 4. Визначення нахилу

$$c = \frac{\sum y - m(\sum x)}{n}$$

Формула 5. Визначення y -перетину, де $\sum x$ та $\sum y$ суми значень по вісях x та y ; $\sum xy$ — сума їх добутків, $\sum x^2$ — сума квадратів.

Підраховуємо суму значень днів:

$$\sum x = 1 + 3 + 5 + 7 + 9 + 10 + 12 = 47$$

Підраховуємо суму середніх значень вимірів:

$$\sum y = 1,811 + 1,396 + 1,027 + 0,604 + 0,148 + 0,115 + 0 = 5,101$$

Підраховуємо суму добутків:

$$\begin{aligned} \sum xy &= (1 \times 1,111) + (3 \times 1,396) + (5 \times 1,027) + (7 \times 0,604) + (9 \times 0,148) \\ &+ (10 \times 0,115) + (12 \times 0) = 17,844 \end{aligned}$$

Сума квадратів точок отримання виміру, днів у нашому випадку:

$$\sum x^2 = 1^2 + 3^2 + 5^2 + 7^2 + 9^2 + 10^2 + 12^2 = 409$$

Використовуючи формулу 4 та 5 проведемо обчислення нахилу m та y перехоплення c

$$\begin{aligned} m &= \frac{(7 \times 17,844) - (47 \times 5,101)}{(7 \times 409) - 47^2} = \\ &= \frac{124,908 - 239,347}{-2863 - 2209} = \\ &= \frac{-114,439}{654} \approx -0,1749 \\ c &= \frac{5,101 - (-0,1749 \times 47)}{7} = \frac{5,101 + 8,216}{7} \approx 1,9027 \end{aligned}$$

Отже, підставляючи у формулу 3 регресії отримані значення, отримуємо формулу регресії для 5-ї групи.

$$y = mx + c$$

$$y = -0,1749x + 1,9024$$

За цим шаблоном обчислимо значення нахилу та y -перехоплення для всіх шести дослідних груп.

1 група, контрольна:

$$y = -0,111x + 2,49$$

2 група, бластомуніл в/м одноразово

$$y = -0,1903x + 2,4323$$

3 група, бластомуніл місцево щоразу

$$y = -0,284x + 3,525$$

4 група, ДКМ місцево щоразу

$$y = -0,256x + 2,787$$

5 група ДКМ + бластомуніл щоразу

$$y = -0,1749x + 1,9024$$

6 група бластомуніл в/м + ДКМ+бл місцево

$$y = -0,1298x + 1,6596$$

Маючи такі залежності, ми можемо як підставляти у них числа та базово моделювати поведінку чи результати, так і можемо їх відобразити графічно для наочності та зручності розуміння міри зменшення площі рани у просторі осей x та y . Для побудови графіку будемо використовувати мову програмування PHP та графічну бібліотеку GD яка може робити примітивні графічні малюнки. Для зручності наведемо лише значимі фрагменти коду які генеруватимуть зображення та упустимо фрагменти коду які розмежовуватимуть підписи чи службові позначення на графіках.

Створюємо полотно зображення:

```
1. // Створюємо полотно зображення
2. $image = imagecreatetruecolor(950, 300);
```

Заповнюємо білим кольором створене полотно

```
1. // Заповнюємо полігон білим кольором
2. imagefilledrectangle($image, 0, 0, 950, 300, 0xffffffff);
```

Для відступів від країв зображення визначаємо область координат меншу за полотно на 50-60 пікселів, та додаємо дві тонкі лінії на полотно чорного

кольору вираженому в hex-форматі (0x000000)

```

1. // Початкові та кінцеві точки для перерахунку побудови графіків на полотні
2. $x_start = 40;
3. $y_start = 40;
4. $x_end = 850;
5. $y_end = 850;
6.
7. // Додаємо вісь x && y на полотно
8. imageline($image, $x_start, $y_start+250, $x_end, $y_start+250, 0x000000);
9. imageline($image, $x_start, $y_start-20, $x_start, $y_end, 0x000000);

```

Додаємо до скрипту отримані функції, оголошуємо їх, називаємо іменами, наприклад, *regression4()* для зручності які співпадають з дослідними кгрупами. Кожна функція повертає обчислене значення y , по принципу $y=f(x)$, начинка кожної функції є обчислені раніше рівняння.

```

1. // 1 Контрольна, без лікування
2. // y=-0.111x+2.49
3. function regression1($x) {
4.     return -0.111 * $x + 2.49;
5. }
6.
7. // 2. Бластомуніл в/м разово
8. // y=-0.1903x+2.4323
9. function regression2($x) {
10.    return -0.1903 * $x + 2.4323;
11. }
12.
13. // 3. Місцево бластомуніл
14. // y=-0.284x+3.525
15. function regression3($x) {
16.    return -0.284 * $x + 3.525;
17. }
18.
19. // 4. Декасан місцево
20. // y=-0.2565x+2.787
21. function regression4($x) {
22.    return -0.256 * $x + 2.787;
23. }
24.
25. // 5. Декасан + бластомуніл місцево
26. // y=-0.2565x+2.787
27. function regression5($x) {
28.    return -0.1749 * $x + 1.9024;
29. }

```

```

30.
31. // 6. Блaстoмуніл в/м + декасан+блaстoмуніл місцевo
32. // y=-0.1298x+1.6596
33. function regression6 ($x) {
34.     return -0.1298 * $x + 1.6596;
35.
36. }

```

Оголошені функції ще нічого не роблять, отже виконуємо кожну з них в циклі від 40 → 850, а за допомогою вбудованої функції *imagesetpixel()* ставимо 810 раз піксель на полотні із координатами які повернула функція

```

1. // Побудова ліній регресії
2. for ($x = $x_start; $x <= $x_end; $x++) {
3.     $y = regression1 ($x);
4.     imagesetpixel ($image, $x, $y_start - $y, 0x000000); // Чорний
5. }
6. for ($x = $x_start; $x <= $x_end; $x++) {
7.     $y = regression2 ($x);
8.     imagesetpixel ($image, $x, $y_start - $y, 0xff0000); // Червоний
9. }
10. for ($x = $x_start; $x <= $x_end; $x++) {
11.     $y = regression3 ($x);
12.     imagesetpixel ($image, $x, $y_start - $y, 0x00ff00); // Зелений
13. }
14. for ($x = $x_start; $x <= $x_end; $x++) {
15.     $y = regression4 ($x);
16.     imagesetpixel ($image, $x, $y_start - $y, 0x00ffff); // Циановий
17. }
18.
19. for ($x = $x_start; $x <= $x_end; $x++) {
20.     $y = regression5 ($x);
21.     imagesetpixel ($image, $x, $y_start - $y, 0xff00ff); // Маджента
22. }
23. for ($x = $x_start; $x <= $x_end; $x++) {
24.     $y = regression6 ($x);
25.     imagesetpixel ($image, $x, $y_start - $y, 0x0000ff); // Темносиній
26. }

```

Готове зображення містить лише графіки залежностей та може бути

використане лише для попередньої наочної демонстрації (рис. 4.7).

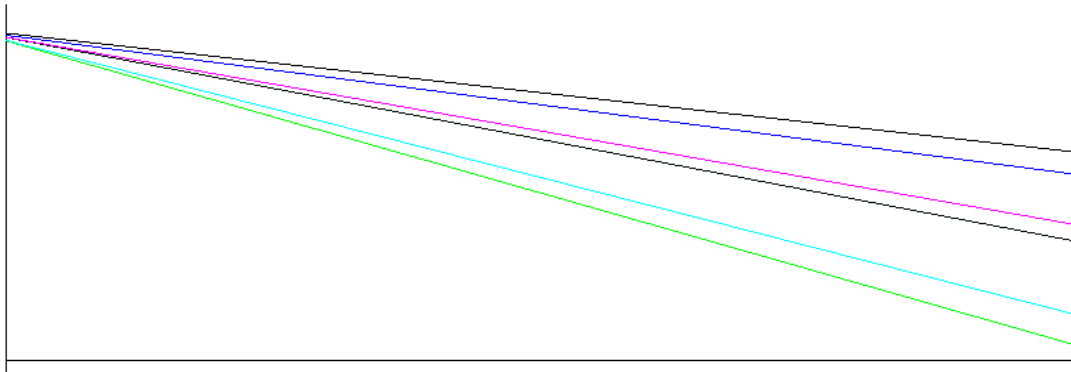


Рис 4.7. Сире зображення яке містить лише добірку променів і показує нахил та його ступінь.

Додатково втопивши вісь у маємо опрацьоване відношення, додаємо підписи та позначки груп для наочної демонстрації.

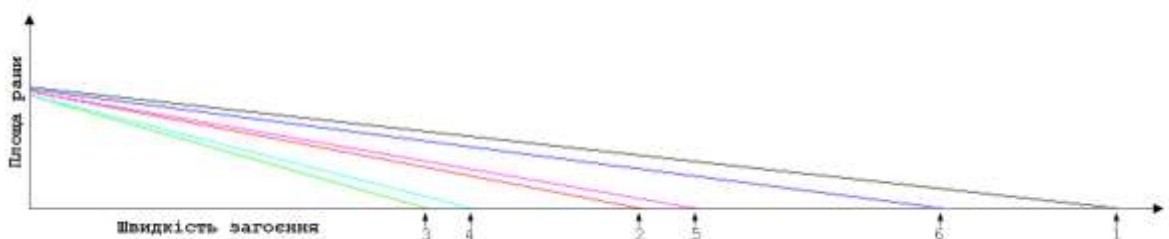


Рис. 4.8. Графічне зображення швидкості зменшення площі ран по групам.

Отже, на діаграмі рис. 4.8, що введена в іншому графічному редакторі, умовна вісь у яка показує перетин із регресіями та відповідає за кількість днів, які проходять для заживлення рани певного розміру. По вісі відкладена міра площі рани яка нанесена. Промені регресій рухаються у коридорах похибок, тому очікувано, що вони не перетнулись точно в одному пікселі на вісі у.

Таким чином, з графіка видно, що контрольна («не лікована») група, яка позначена цифрою «1» має найдовший термін загоєння. Найкоротший виявився у групі «3», де бластомуніл застосовувався лише місцево. Приблизно такий самий результат, а точніше у 1,12 разів показало застосування декасану місцево. Така

груба оцінка ефективності розрахована за емпіричною формулою:

$$E_f = \frac{x_0 x_4}{x_0 x_3} \approx 1,12$$

(Де $x_0 x_3$ кількість часу на заживлення *стандартизованої* рани у 3 групі у відношенні до 4 групи $x_0 x_4$) Тобто, припускаємо, що з певною імовірністю відхилень в межах квадратів похибок бластомуніл у даному експерименті показав на ~10.7% ефективнішу дію ніж декасан. Комбінації декасану та бластомунілу, які показали дещо антагоністичний ефект на загоєння рани, так і ін'єкції бластомунілу в/м показали позитивний ефект, але були менш ефективними за місцеве застосування бластомунілу.

Щодо наявності лікування бластомунілом місцево, використавши згадане вище відношення,

$$E_f = \frac{x_0 x_1}{x_0 x_3} \approx \frac{25}{9,1} \approx 2,75$$

можна побачити, що лікування ран з місцевим застосуванням бластомунілу у 2,75 раз пришвидшує загоєння рани у порівнянні з контрольною групою.

Результати підрахунку кількості формених елементів крові було визначено в усіх групах. Однак, оскільки результати лейкоцитарних індексів інтоксикації практично були в нормі у всіх групах та статистично не відрізнялись – то наводити їх тут не має сенсу. Разом з тим, нами була помічена цікава тенденція відносно індексу зсуву (ІЗ) (тобто співвідношення суми всіх лейкоцитарних форм до суми лімфоцитів та моноцитів, який у нормі становить від $1,53 \pm 0,07$ до $1,99 \pm 0,15$ ум. од.).

Як видно із діаграми на рис. 4.9 показники зсуву лейкоцитів варіювали від 1,12 до 2,3 у.о. Однак явно прослідковується тенденція до збільшення показників ІЗ в усіх групах (у порівнянні з контрольною) починаючи з 3-го дня експерименту. Ці показники збільшуються особливо у 3, 5 та 6-й групах (ряд відповідає номеру групи), тобто у тих групах де використовувався «Бластомуніл» для місцевого лікування ран, що в свою чергу говорить про те, що «Бластомуніл» проявляв імуностимулюючу дію, пришвидшуючи, таким чином, швидкість заживлення

ран.

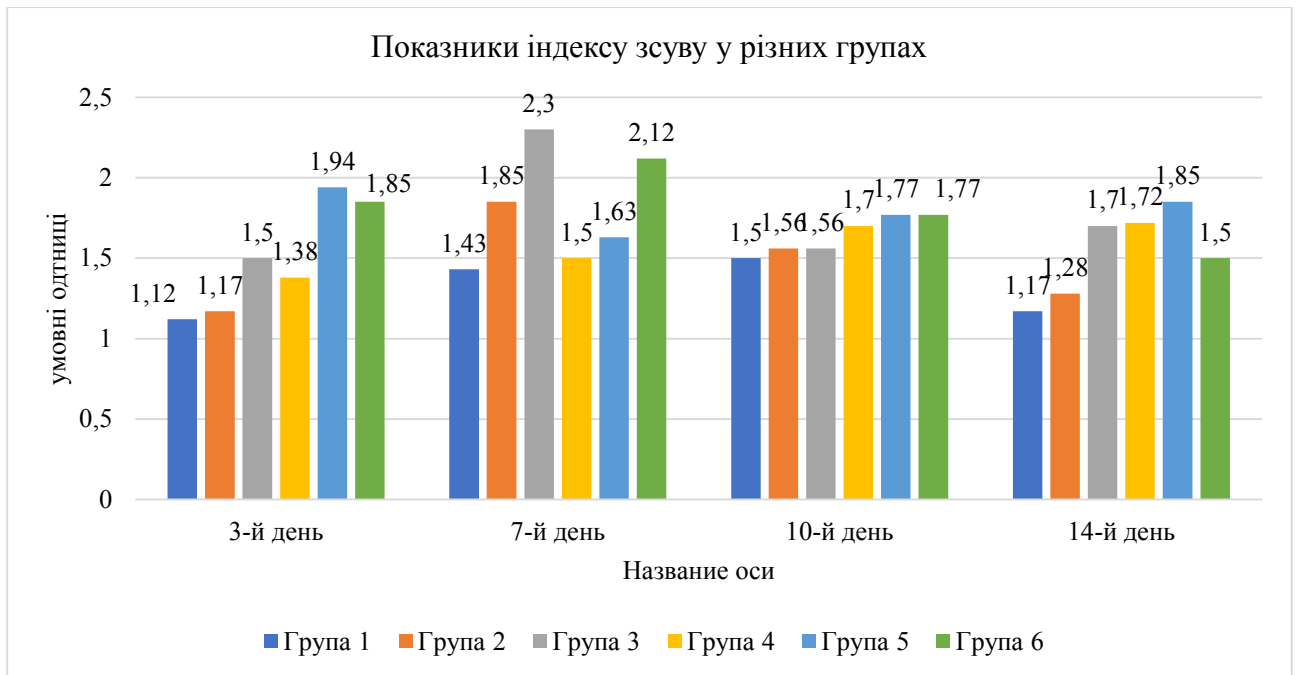


Рис. 4.9. Графічні показники індексу зсуву лейкоцитів.

Отже, в результаті клініко-лабораторного моніторингу можна сказати, що використання бластомунілу сприяло у 2,75 рази швидшому заживленню ран при місцевому використанні. В комбінації з ДКМ бластомуніл також сприяв більш швидшому очищенню ран та прискорював закриття ранового дефекту.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: [121, 122, 135]

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА БЛАСТОМУНІЛУ

Для повного розуміння перебігу ранового процесу при лікуванні інфікованих ран у щурів великого значення надавали морфологічній оцінці, зокрема динаміці гістологічних змін як по групам тварин, так і у часових відрізках. У розділі 2 нами наведено повну характеристику розподілу тварин по групам, методи лікування, виводу з експерименту з наступним забором матеріалу для приготування гістологічних препаратів. В даному розділі наводимо саме опис мікропрепаратів. Гістологічні препарати оцінювали в усіх 6 групах тварин на 3,7,10 та 14 добу в кожній.

Отже розпочнемо морфологічну характеристику 1 групи тварин. На 3-й день у цієї групи щурів спостерігається поява регенераторної тканини, адже під нею спостерігається розташування шару жирової тканини з її клітинами (1), що є джерелом регенерації. Судини (2) повнокровні, в рані - лейкоцитарна інфільтрація (3), тканина інфільтрована мікроорганізмами (4).

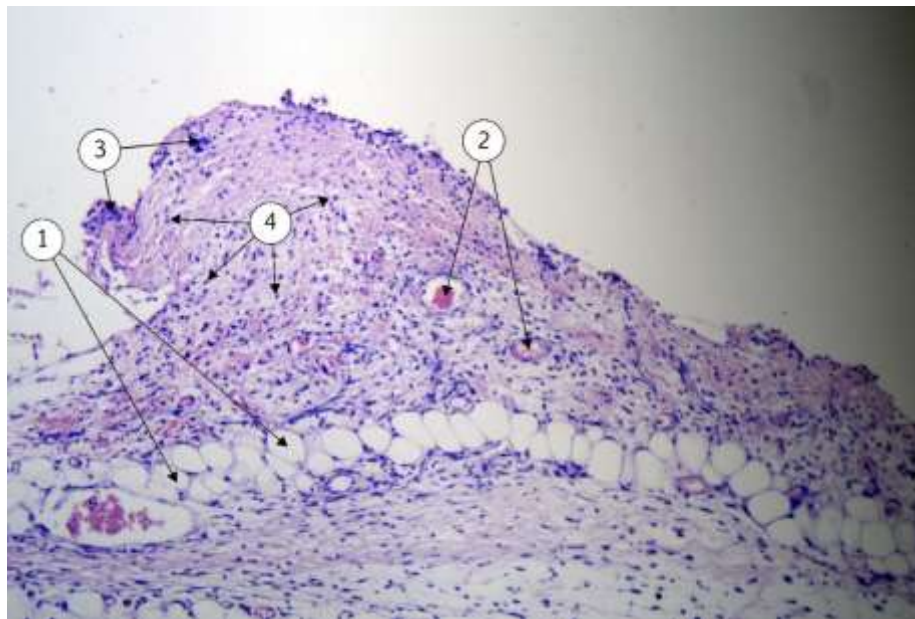


Рис. 5.1. 1 група, 3-й день. Поява регенераторної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

При поглибленому дослідженні грануляційної тканини відмічається повнокров'я, діapedез еритроцитів, лейкоцитів, велика кількість мікроорганізмів. Лейкоцити в основному представлені нейтрофілами.

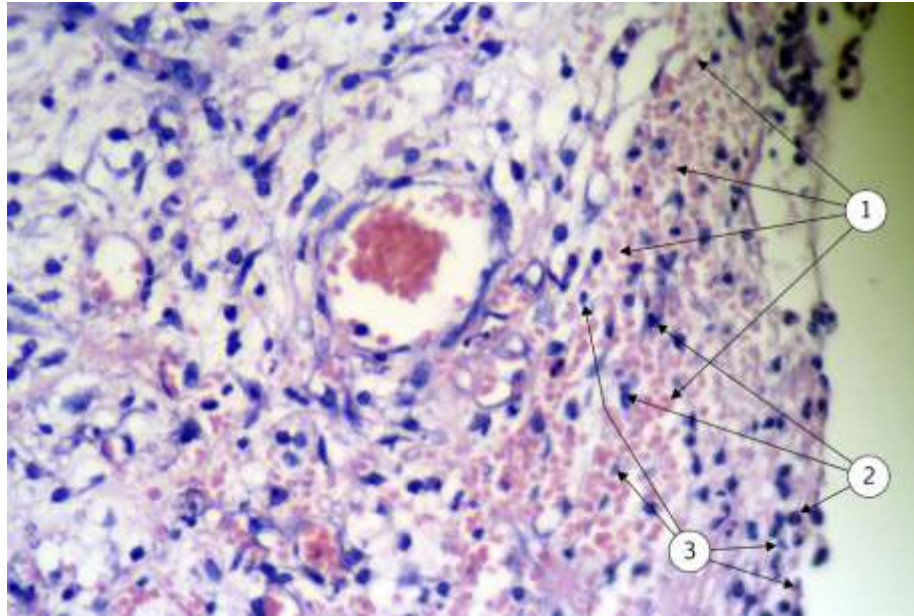


Рис. 5.2. 1 група, 3-й день. Регенеративна тканина. Повнокров'я, діapedез еритроцитів (1), лейкоцитів (2) мікроорганізми (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

На 7-й день експериментального дослідження у щурів 1 групи вже виявляється сформована сполучна тканина (1) з лейкоцитарною інфільтрацією, яка покрита шаром гною (3). Разом з тим в регенераторній тканині спостерігаються судини (2), що розташовані вертикально, та крововиливи (4) (рис. 5.3).

Велике скупчення гною (1) з паралельним розвитком регенераторної тканини ще більш переконливо видно при збільшенні у 400 разів (рис. 5.4).

При аналізі мікропрепаратів тварин 1-ї групи на 10-й день встановлено, що рана вже заповнена сполучною тканиною (панорамний знімок, рис. 5.5), хоча з вираженою лейкоцитарною інфільтрацією, що свідчить про активний запальний процес.

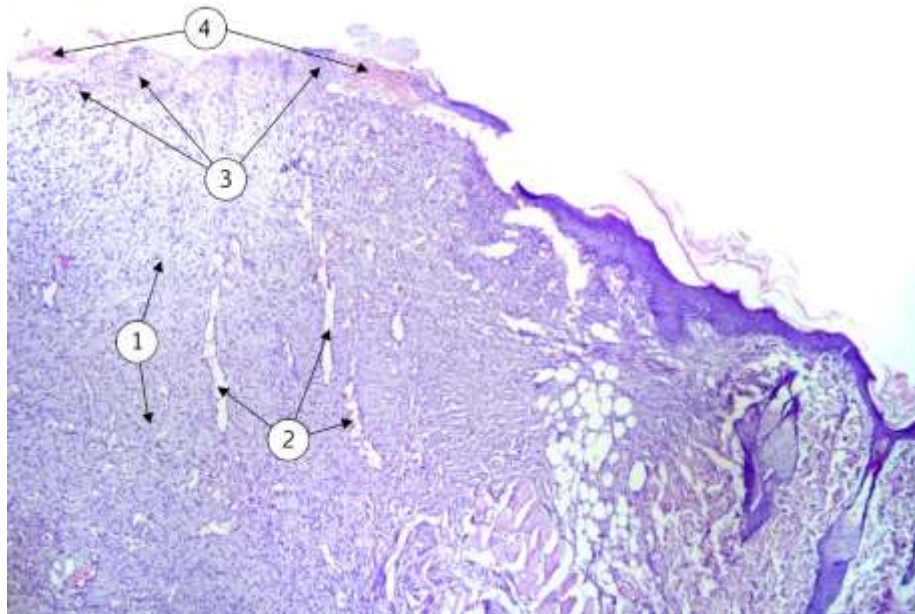


Рис. 5.3. 1 група, 7-й день. Сформована сполучна тканина (1) з лейкоцитарною інфільтрацією та вертикально розташованими судинами (2), яка покрита шаром гною (3), з крововиливами (4). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

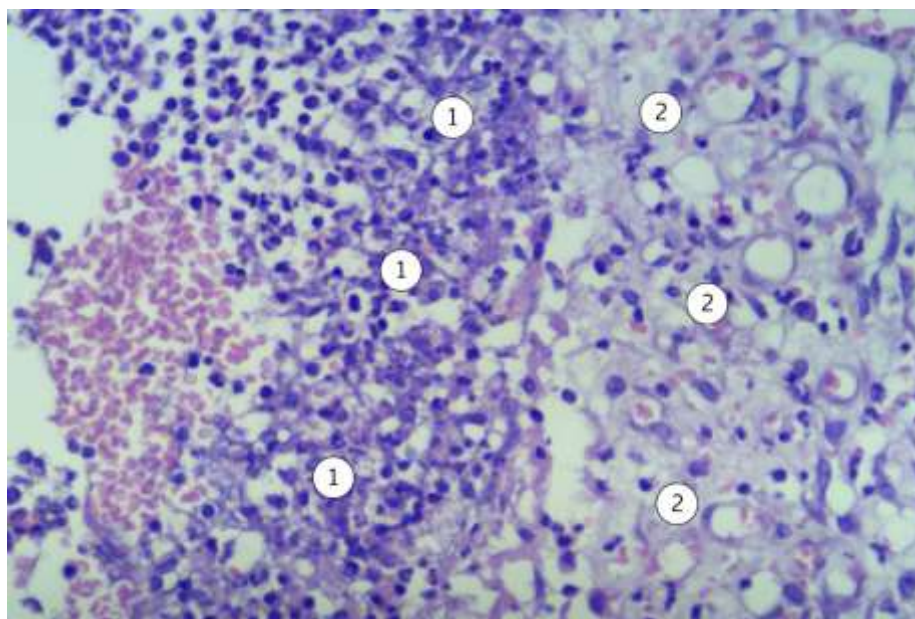


Рис. 5.4. 1 група, 7-й день. Рана, гній (1) (мікроорганізми, лейкоцити), паралельно йде розвиток сполучної тканини (2). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

Спостерігаються вертикально розташовані судини. Місцями візуалізовано тонкий епітелій (до 0,07 мм), який розвивається під струпом. Для кращого

сприйняття деталей цього процесу наведено той самий мікрознімок, але зі збільшенням у 100 разів (рис. 5.6).

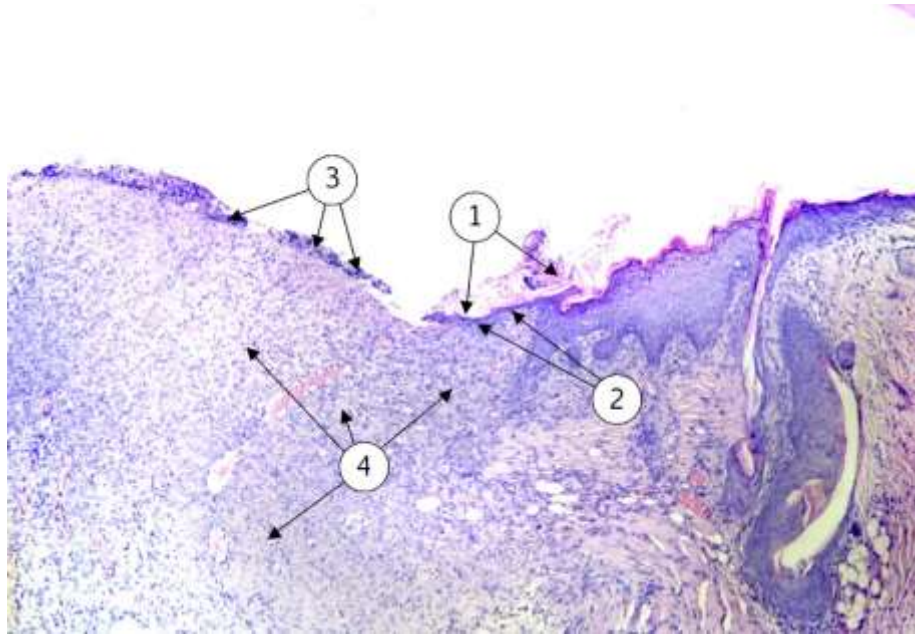


Рис. 5.5. 1 група, 10-й день. На мікрознімку визначається струп (1), епітелій під струпом (2), гній (3), лейкоцитарна інфільтрація (4). Зabarвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

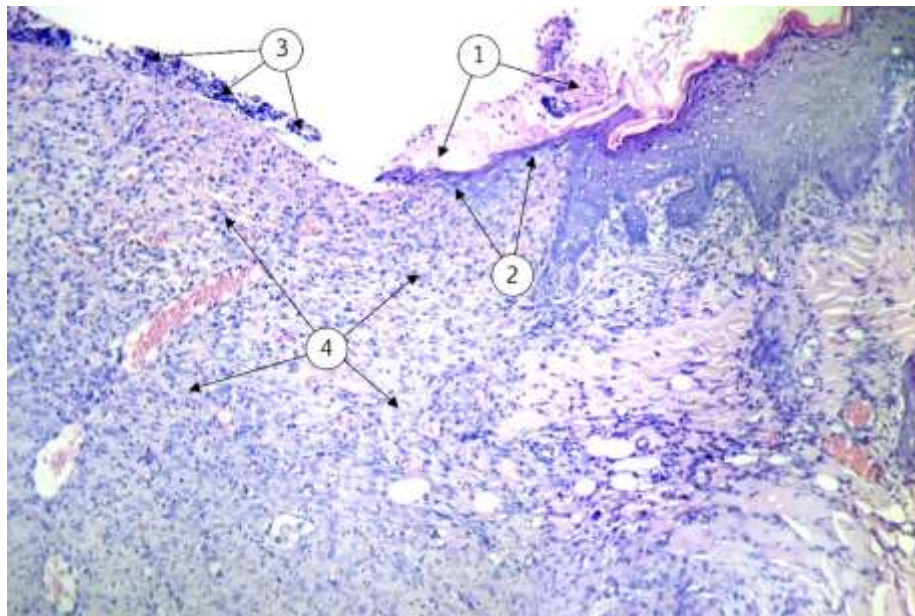


Рис. 5.6. 1 група, 10-й день. На мікрознімку визначається струп (1), епітелій під струпом (2), гній (3), лейкоцитарна інфільтрація(4). Зabarвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

Слід звернути увагу на те, що навіть на 10-й день експерименту в рані домінували гнійні процеси, хоча паралельно розвивалась грануляційна тканина з переважно вертикально розміщеними новими судинами та дещо запізнлим розвитком горизонтальних судин (рис. 5.7).

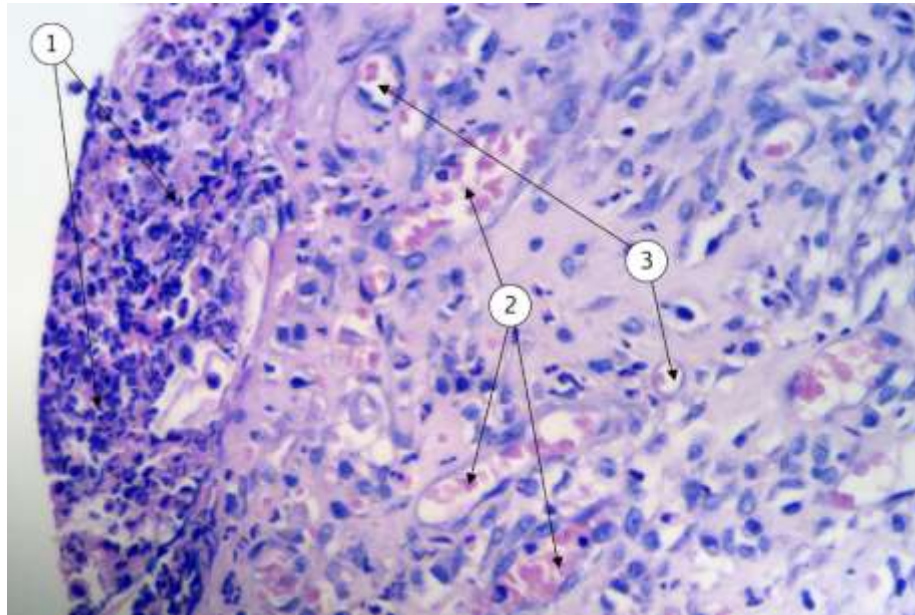


Рис. 5.7. 1 група, 10-й день. На мікрознімку визначається гній (1), вертикальні судини (2), зустрічаються горизонтальні судини(3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

На 14-й день експерименту у тварин 1 групи розміри рани зменшились, однак рана так і не очистилась, а новоутворена тканина не повністю закриває рановий дефект. Рана покрита струпом, під яким є гнійний вміст з крововиливами. І хоча в новоутвореній тканині є розвинуті вертикально та горизонтально розташовані судини, що свідчить про розвиток судинної сітки, у цій тканині спостерігається активна лейкоцитарна інфільтрація, що свідчить про продовження запального процесу. Наявність гнійно-запального процесу очевидно не дав можливості повністю очиститись рані та розвитку епітелізації (рис. 5.8).

На відміну від 1-ї групи у 2-й групі процес регенерації виражений краще. При оцінці мікропрепаратів тварин 2-ї групи на 3-й день експерименту звичайно рана ще не заповнена новоутвореною тканиною. Однак спостерігаються процеси стимуляції імунного процесу, завдяки збільшеній кількості лімфоцитів, що, мабуть, сприяв і

зменшенню мікробів в рані. Зауважимо, що крім вертикально розташованих судини, спостерігаються вже і горизонтально розміщенні судини (рис. 5.9, 5.10).

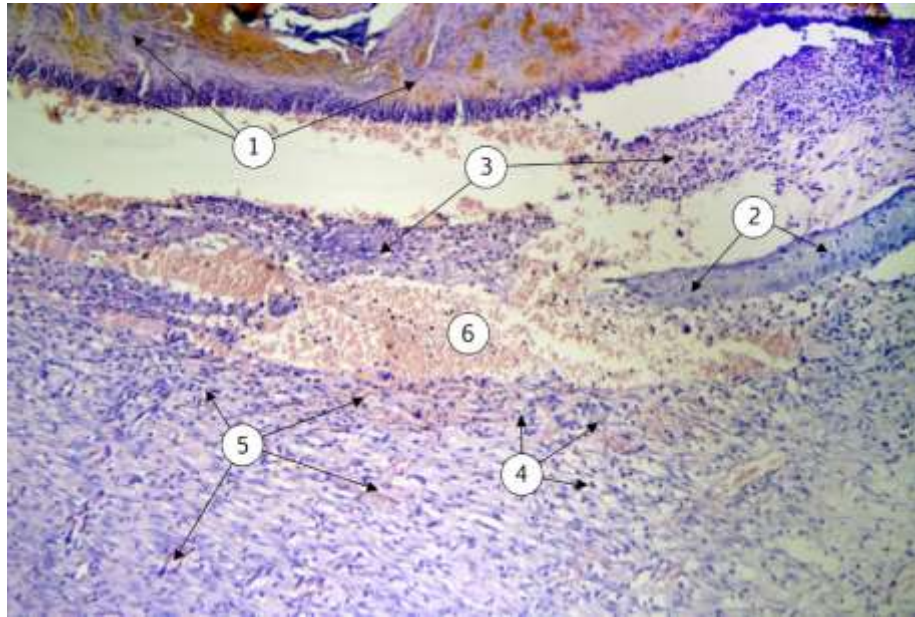


Рис. 5.8. 1 група, 14-й день. На мікрознімку визначається рана, що покрита струпом (1) з крайовим епітелієм (2). Новоутворена тканина з лейкоцитарною інфільтрацією (4), вертикальними та горизонтальними судинами (5). В центрі рани є гнійний вміст (3), з крововиливами (6). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

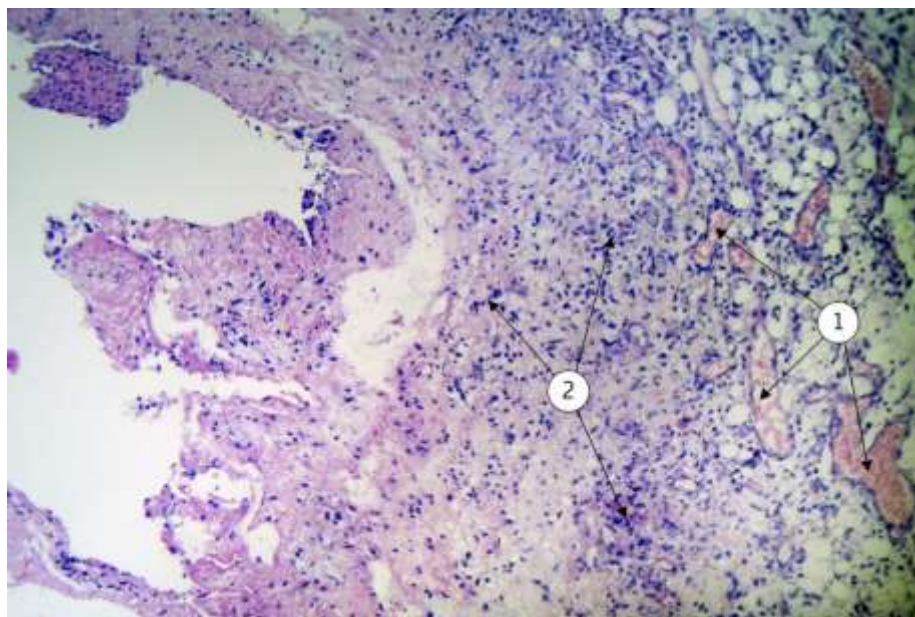


Рис. 5.9. 2 група, 3-й день. Добре розвинуті судини (1), багато лімфоцитів (2) в рані. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

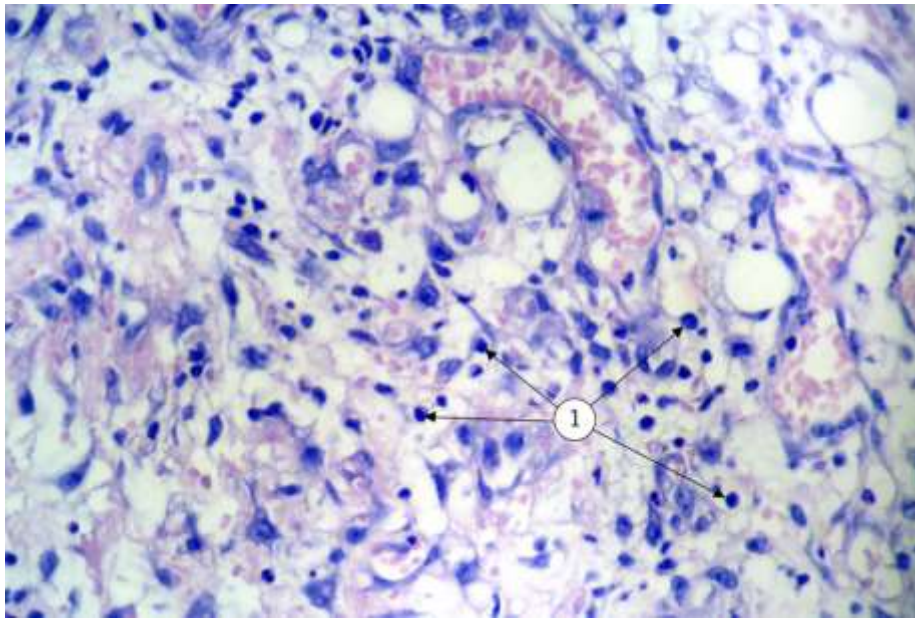


Рис. 5.10. 2 група, 3-й день. Регенераторна тканина з великою кількістю лімфоцитів(1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

На 7-й день експерименту стан рани значно покращився. З країв рани, що покрита струпом (2) та майже повністю заповнена сполучною тканиною (3), визначається ріст епітелія (1) (рис. 5.11).

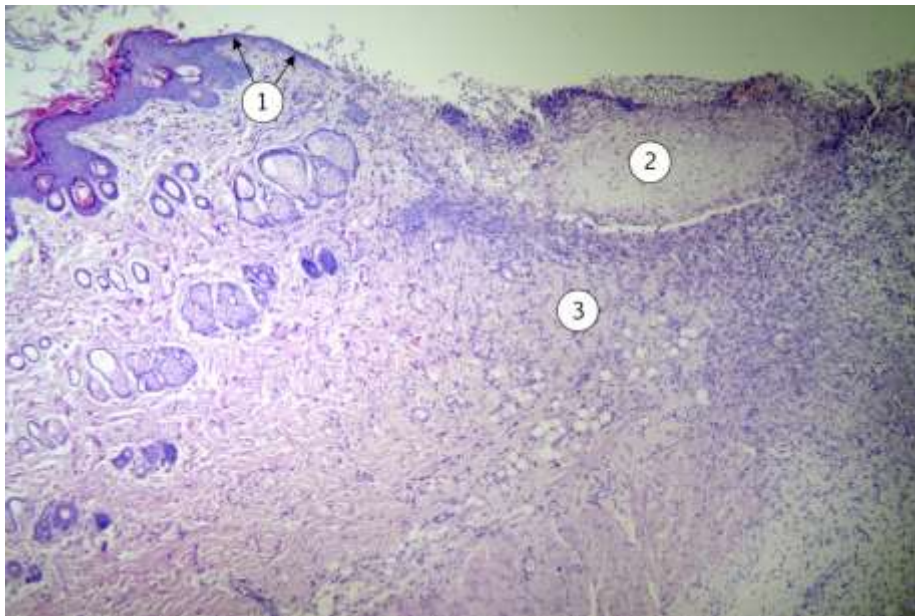


Рис. 5.11. 2 група, 7-й день. Краї рани, під струпом (2) майже повністю заповнена сполучною тканиною (3). Ріст епітелія (1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

Привертає увагу те, що в регенераторній тканині, поряд з розвитком судин, відмічається значна кількість лімфоцитів (1) і макрофагів. Спостерігається також менше мікроорганізмів і лейкоцитів в центрі рани. (рис. 5.12).

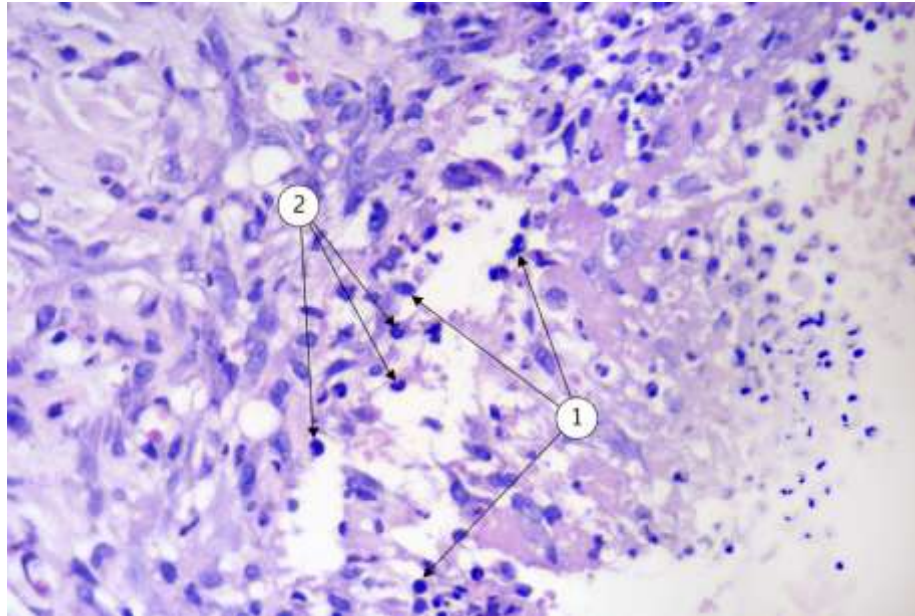


Рис. 5.12. 2 група, 7-й день. Опис в тексті. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

Продовжуючи аналізувати мікро фото тварин 2-ї групи, зауважимо, що на 10-й день новоутворена тканина практично повністю заповнила дефект під струпом, причому верхній шар рани інфільтрований лімфоцитами з макрофагами, при цьому практично не візуалізуються мікроорганізми. Разом з тим, спостерігаються судини, що розташовані горизонтально під епітелієм, що свідчить про активність розвитку судинної сітки. Епітелій покриває грануляційну тканину не повністю (рис. 5.13).

Слід звернути також увагу й на те, що велика кількість лімфоцитів спостерігається також під новоутвореним епітеліальним покриттям (рис. 5.14).

На 14-й день експерименту у 2-й групі склалася наступна картина. Сполучна тканина повністю заповнює рану, причому з повною регенерацією епітелію (рис. 5.15) та навіть дещо надлишково закриває рану, виступаючи над поверхнею шкіри. При цьому все ж таки у 2-х щурів була не повна регенерація епітелію, хоча

сполучна тканина була сформована повністю, за виключенням не значного дефекту епітелію в $0,07 \pm 0,008$ мм.

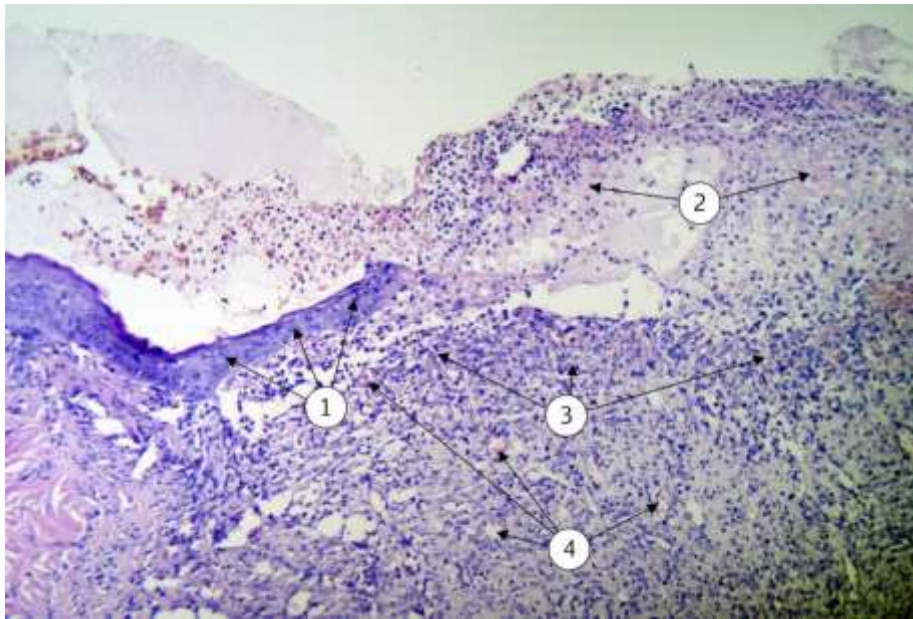


Рис. 5.13. 2 група, 10-й день. Наростаючий епітелій (1), струп (2). Верхній шар рани інфільтрований лімфоцитами (3). Судини, що розташовані горизонтально під епітелієм (4). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

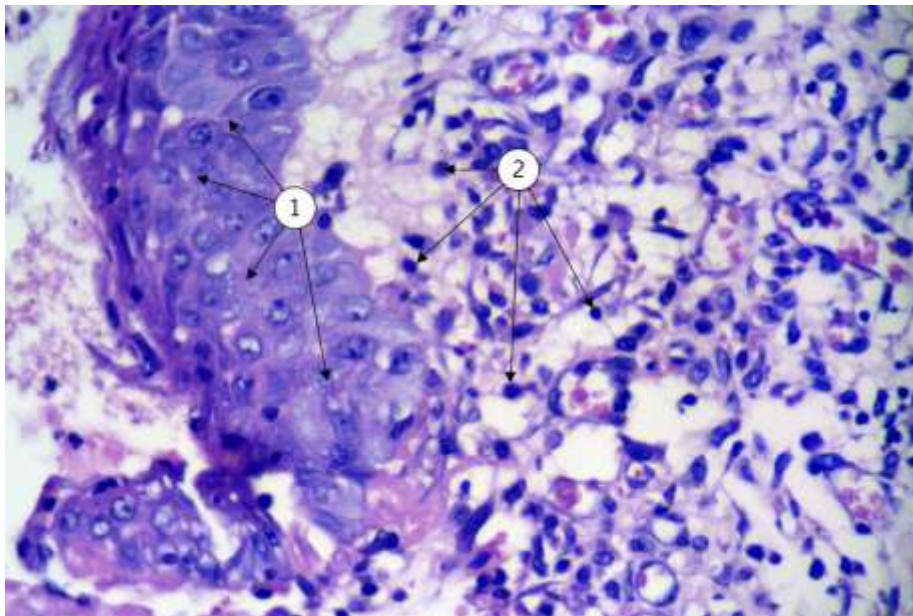


Рис. 5.14. 2 група, 10-й день. Спостерігається багато лімфоцитів (2), під новоутвореним епітеліальними покривом (1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

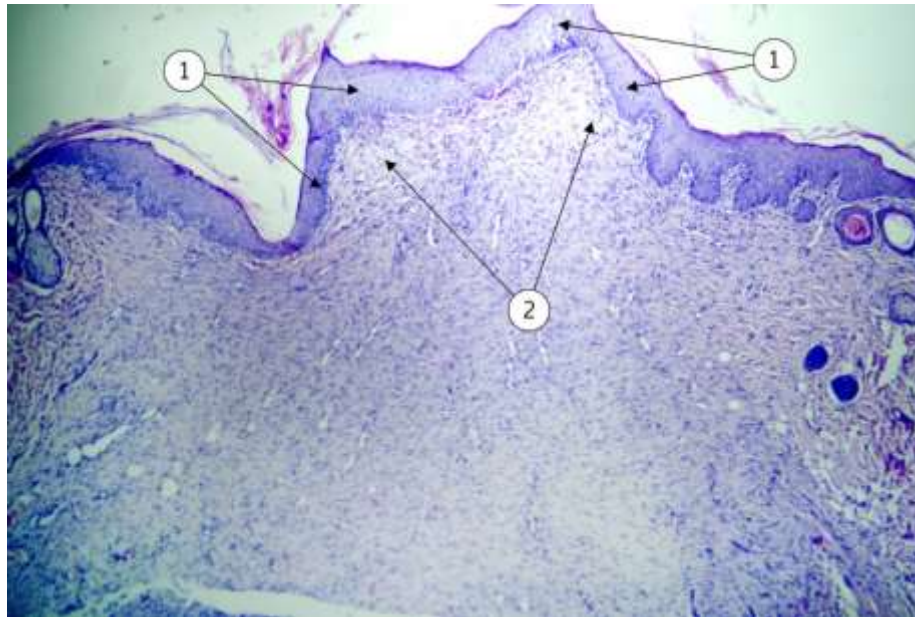


Рис. 5.15. 2 група, 14-й день. Спостерігається повна епітелізація (1) новоутвореної сполучної тканини (2) з деяким виступом над поверхнею шкіри. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

Привертає увагу й те, що епітелій, що покриває новоутворену тканину, представлений базальними (2) та остистими (1) шарами, а сама сполучна тканина - інфільтрована макрофагами (3) та лімфоцитами (рис. 5.16).

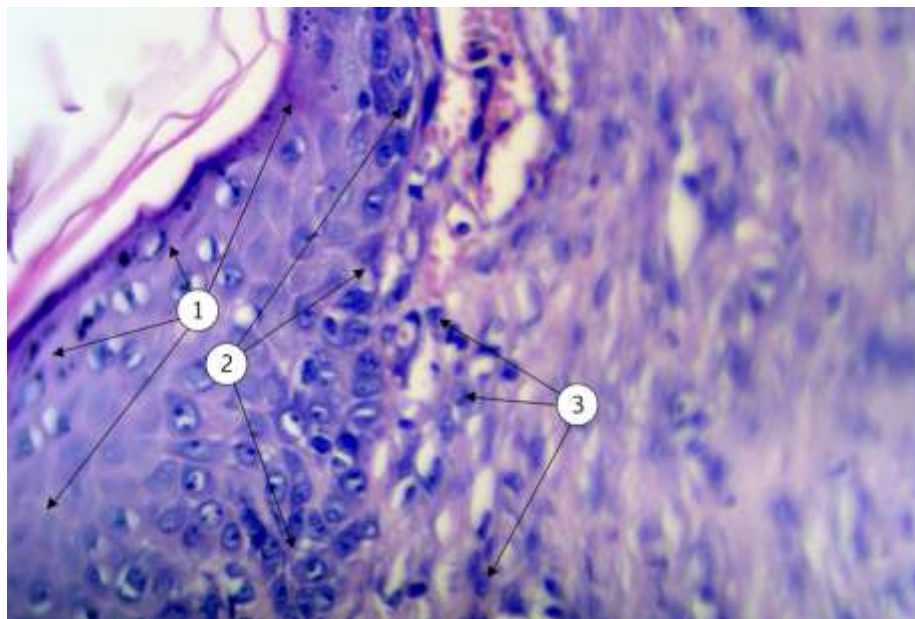


Рис. 5.16. 2 група, 14-й день. Епітелій, що представлений базальними (2) та остистими (1) шарами. Сполучна тканина інфільтрована макрофагами (3), лімфоцитами. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

Отже, у порівнянні із 1-ю групою, рановий процес у тварин 2-ї групи мав кращий перебіг, який полягав у більш швидшому очищенні рани, розвитку грануляційної і сполучної тканини та завдяки імуностимулюючій дії на рановий процес бластомунілу, який очевидно опосередковано стимулював збільшення лімфоцитів та макрофагоцитоз.

Характеризуючи мікрофото із 3-ї групи, слід сказати, що вже на 3-й день експерименту прослідковується початок регенерації, з наявністю повнокровних судини. При цьому рана покрита струпом. В регенераторній тканині є багато лімфоцитів, проте мікроорганізмів відносно небагато і вони розташовані по краям рани (рис 5.17).

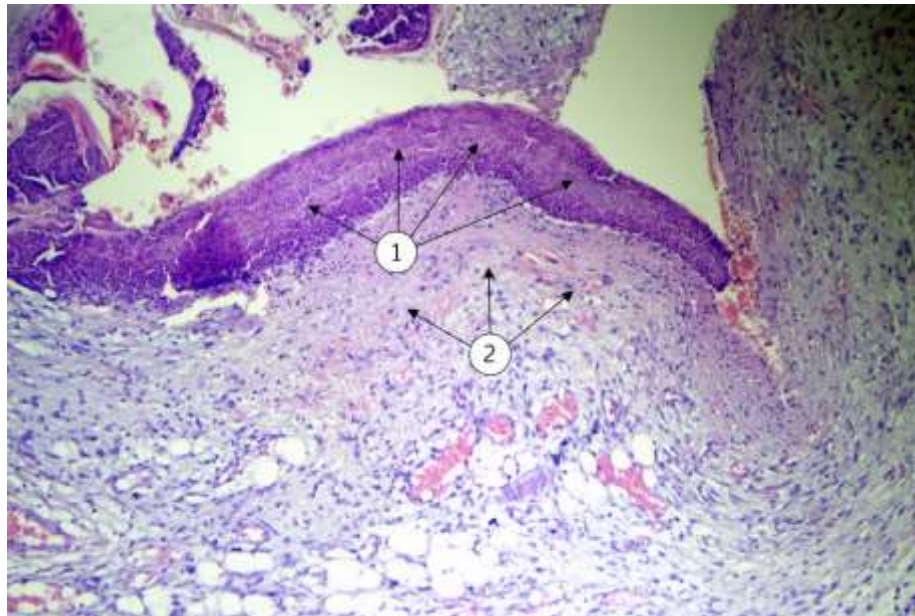


Рис. 5.17. 3 група, 3-й день. Рана покрита струпом (1), лейкоцитарний вал (2). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

Привертає увагу те, що активний рановий процес супроводжується великою кількістю лімфоцитів в регенераторній тканині, що, очевидно, є наслідком застосування бластомунілу (рис. 5.18). Разом з тим регенераторні процеси активні у всіх ділянках рани, адже стрімко з ділянки не ушкодженої шкіри, яка межує з ранною, починає вrostати «клином» новоутворений епітелій (рис. 5.19).

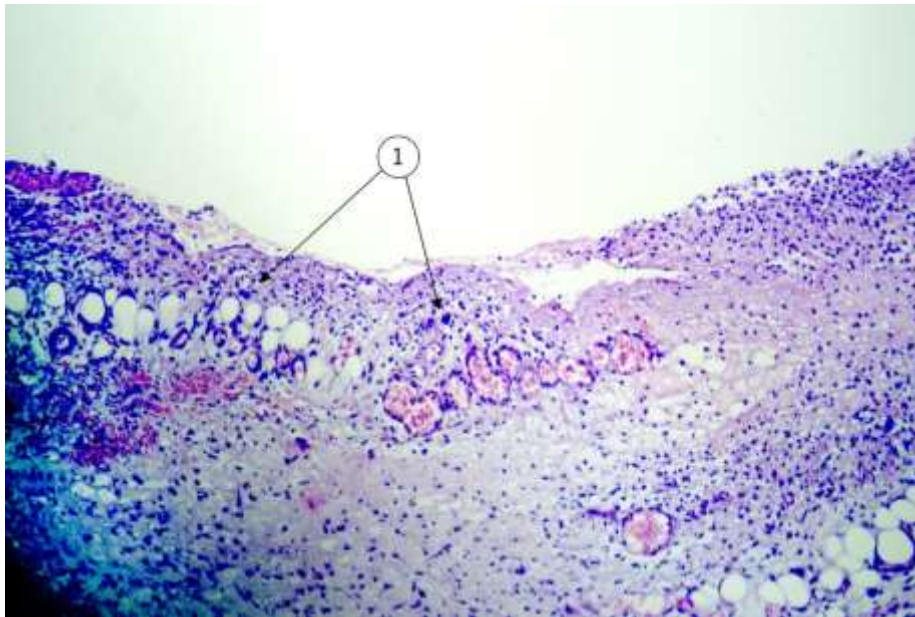


Рис. 5.18. 3 група, 3-й день. Регенераторна тканина покриває рану з великим вмістом лімфоцитів (1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

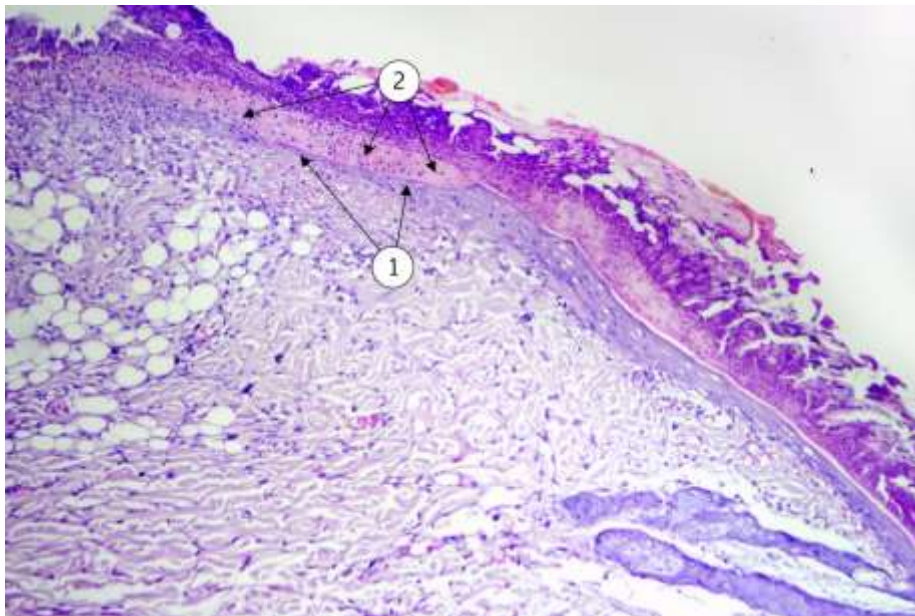


Рис. 5.19. 3 група, 3-й день. Епітелій (1) по краю рани (0,09 мм), який вростає «клином» (1), під струпом (2). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

Процеси регенерації на 7-й день є активними. Хоча регенераторна тканина поки що не повністю закриває дефект і знаходиться частково під струпом, відмічається виражений вертикальний ріст судин. В ділянках на краях рани покритих новоутвореним епітеліальним пластом – виявляються також і

горизонтальні судини. В рані багато макрофагів та лімфоцитів. Рана виповнилась грануляційною тканиною, з епітеліальним покриттям до 0,18 мм (рис. 5.20, 5.21).

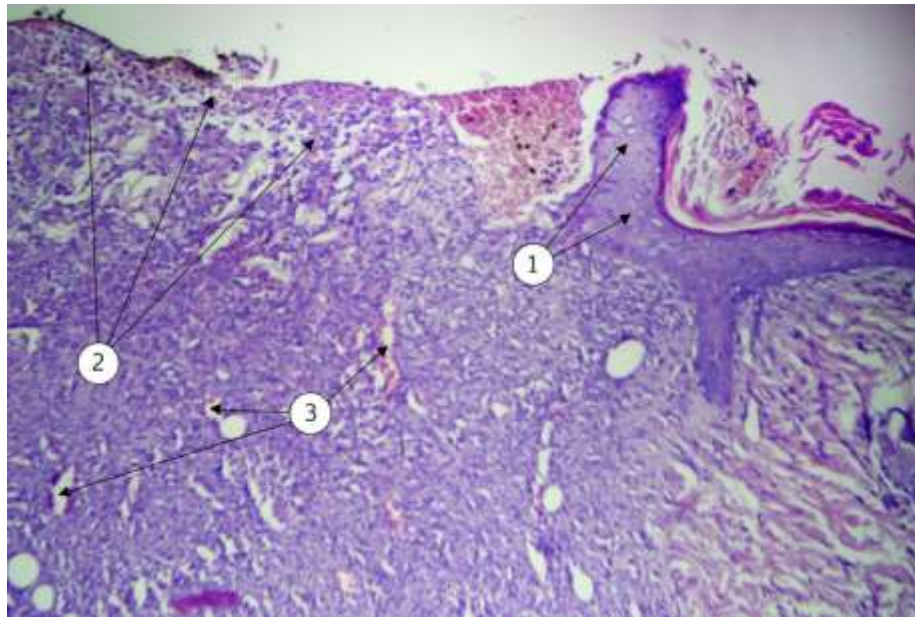


Рис. 5.20. 3 група, 7-й день. Епітелій – по краям рани (1). Рана заповнена сполучною тканиною (2). Поверхня рани містить макрофаги та лімфоцити. Судини (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

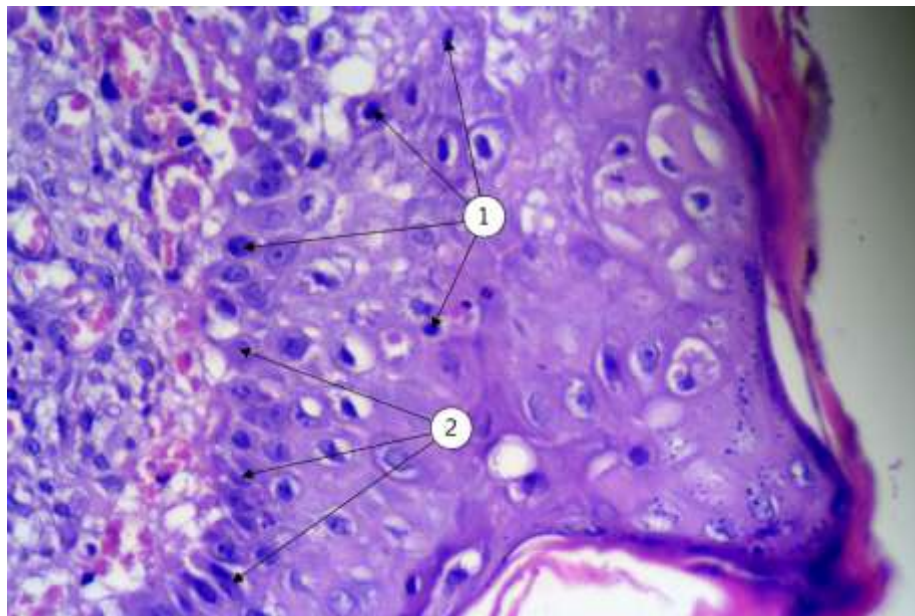


Рис. 5.21. 3 група, 7-й день. Під епітелієм – новоутворена сполучна тканина з наявністю лімфоцитів (1) та фіброblastів (2). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

На 10-й день спостереження рана значно зменшилась в розмірах, її дефект заповнений регенераторною тканиною. Рана практично очищена. Мікроорганізмів не виявляється, хоча спостерігається лейкоцитарна інфільтрація (рис. 5.22).

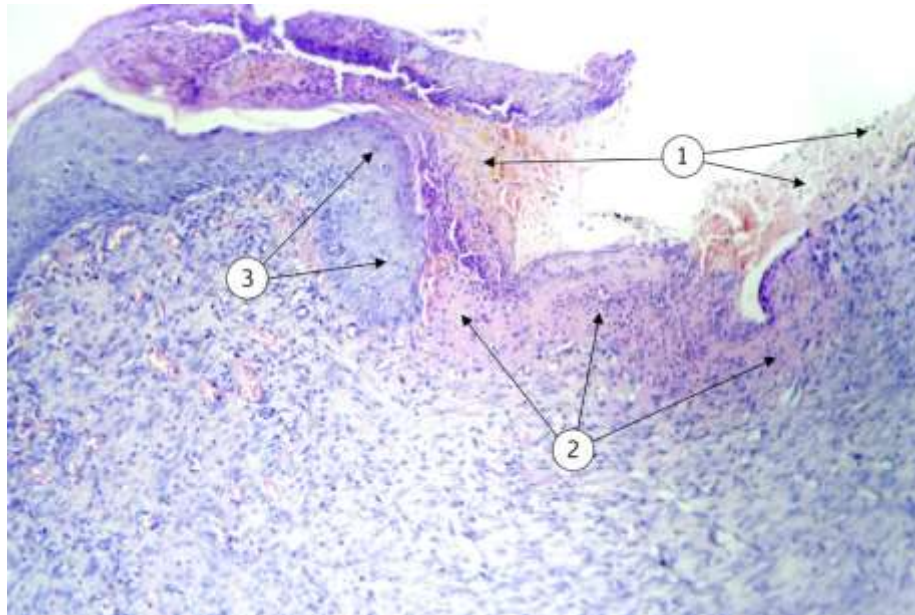


Рис. 5.22. 3 група, 10-й день. Струп (1), Рана заповнена регенераторною тканиною (2). край епітелію (епітелій – 0,15 мм) (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

Цікаво, що на 14-й день експерименту новоутворена тканина **заповнила рану повністю навіть дещо надлишково**. Репаративні процеси в стадії завершення, про що свідчить наявність епітелію, який повністю сформований (рис. 5.23) та представлені всіма шарами (1). Привертає увагу й те, що в грануляційній тканині є багато макрофагів та лімфоцитів, що свідчить про посилений імунологічний компонент усього ранового процесу, який очевидно є наслідком місцевого застосування бластомунілу.

Таким чином, за результатами морфологічного аналізу у тварин I-III груп слід сказати про те, що виявлено позитивну дію застосування бластомунілу, завдяки більш швидшому очищенні рани, зменшенню кількості мікробів за рахунок посилення збільшення лімфоцитів та макрофагів і більш швидшого

регенераторного процесу із розвитком сполучної тканини та епітелізації рани. Причому місцевому застосуванні бластомунілу цей процес був краще виражений ніж при внутрішньо м'язовому використанні.

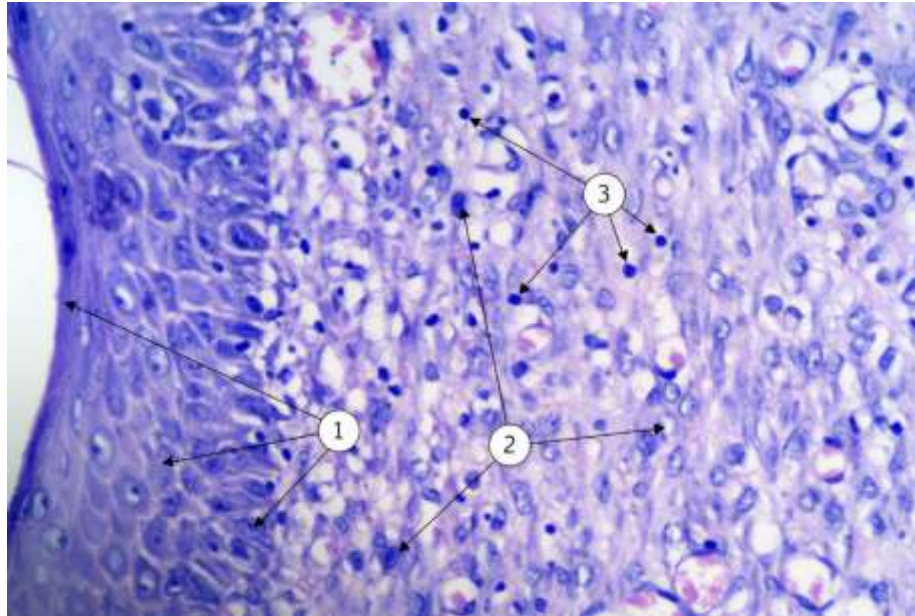


Рис. 5.29. 3 група, 14-й день. Повністю сформований епітелій (видно, що представлені всі шари епітелію (1). В грануляційній тканині багато макрофагів (2) та лімфоцитів (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

Характеризуючи 4 групу, слід відмітити, що на 3-й день експерименту рани у тварин характеризувались активним інфекційним процесом та були покриті шаром з мікробного вмісту (1). Разом з тим відмічається початок розвитку регенераційної тканини (2) (рис. 5.30).

При більш детальному розгляді встановлено, що гній, який покриває товстим шаром рану, включає в себе багато лейкоцитів (1) (в тому числі і еозинофіли) та мікроорганізмів (2) (рис. 5.31).

На 7-й день експерименту у тварин 4 групи ситуація дещо змінилася. Відмічається ріст грануляційної тканини (2), відносно мало лімфоцитів. Епітелій покриває рану тільки скраю (1) (рис. 5.32).

Однак вже на 7-му добу рана продовжує очищуватись, покритись епітелієм під струпом (1). На дні рани в грануляційній тканині спостерігаються судини з

вертикальним напрямком, а на поверхні – з горизонтальним (2) (рис. 5.33).

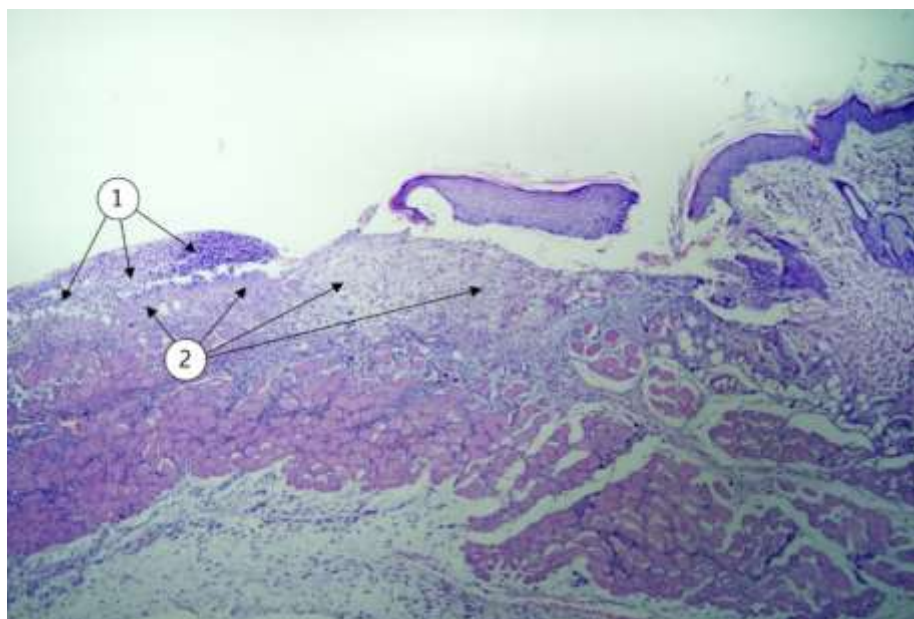


Рис. 5.30. 4 група, 3-й день. Рана покрита шаром з мікробного вмісту (1). Початок розвитку регенераційної тканини (2). Збарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

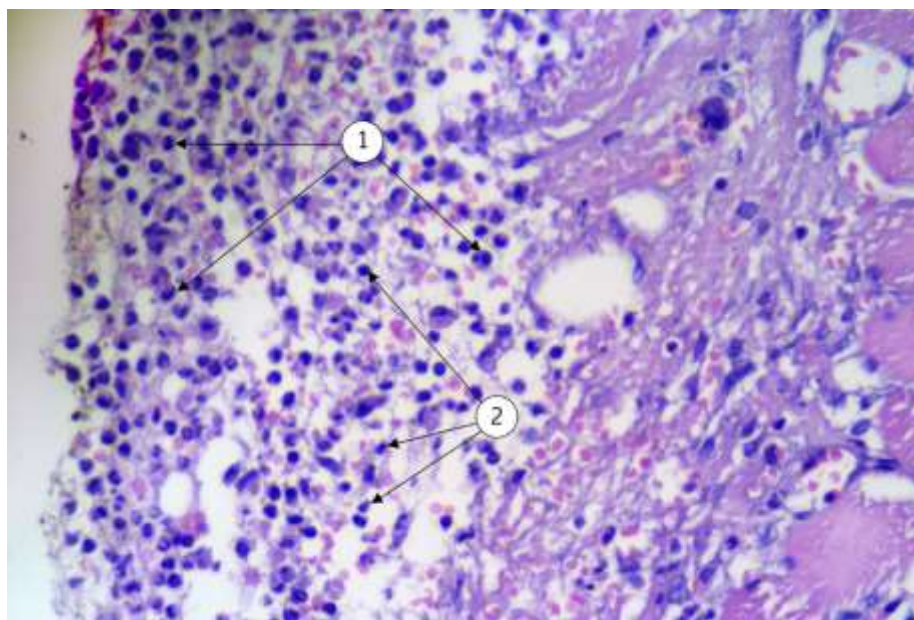


Рис. 5.31. 4 група, 3-й день. Рана покрита товстим шаром з гною, що включає лейкоцити (1) та мікроорганізми (2). Збарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

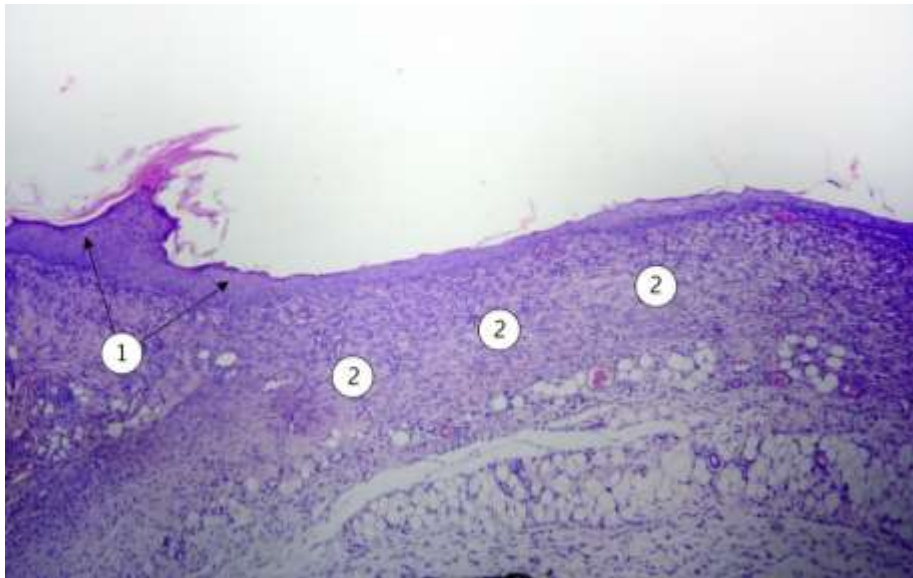


Рис. 5.32. 4 група, 7-й день. Епітелій покриває скраю рани (1), є грануляційна (2) тканина з малою кількістю лімфоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$

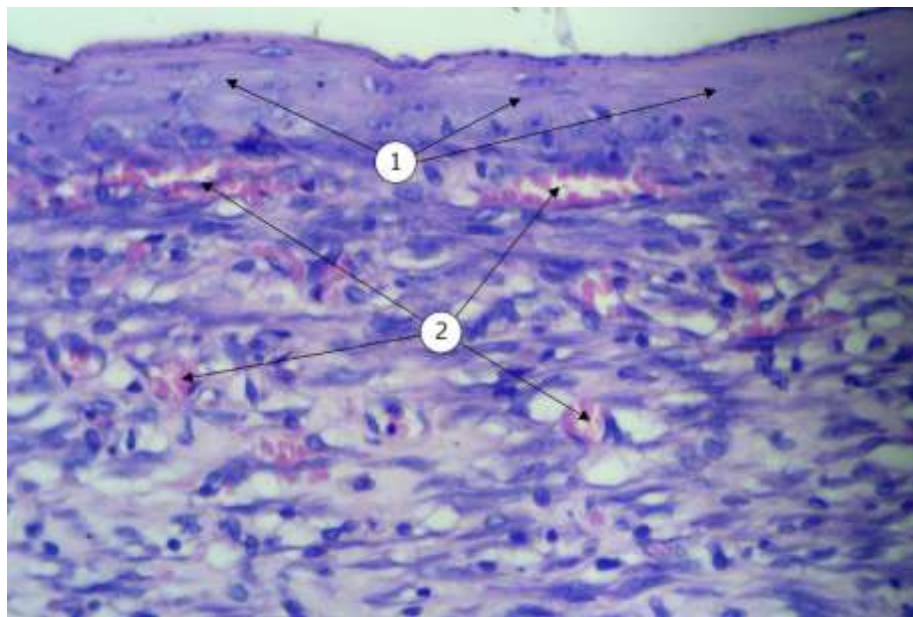


Рис. 5.33. 4 група, 7-й день. Рана покрита епітелієм під струпом (1). Грануляційна тканина (2) (судини на дні рани з вертикальним напрямком, а на поверхні – з горизонтальним). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

На 10-й день експерименту у 4-й групі рани практично очистились. Грануляційна тканина розвивається активно та виступає над поверхнею шкіри у вигляді горба. Епітелій покриває не повністю. Інша частина регенераторної тканини покрита струпом (рис. 5.34).

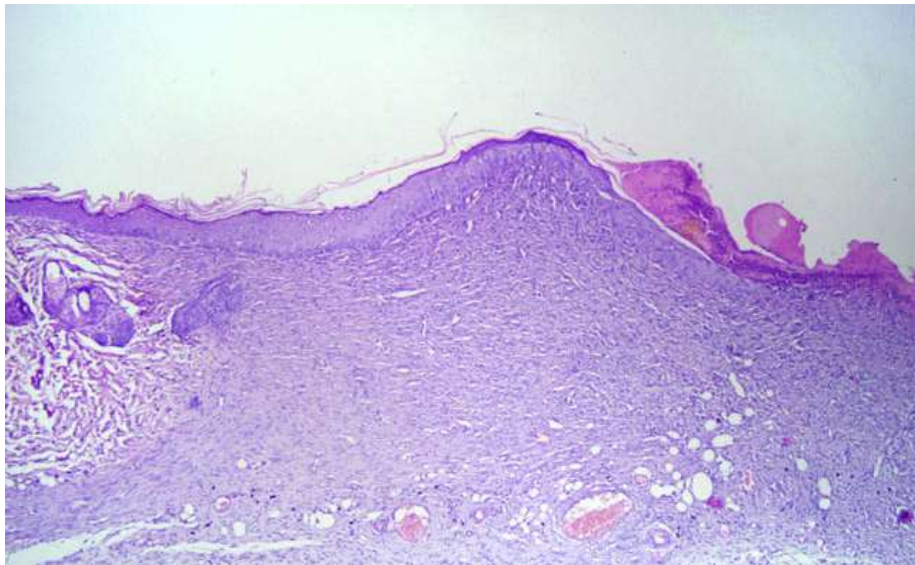


Рис. 5.34. 4 група, 10-й день. Рана дещо через мірно виповнилась грануляційною тканиною. Частково покрита епітелієм. Інша частина рани – під струпом. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

При мікроскопії препаратів у 4-й групі тварин на 14-й день виявилось, що рана повністю закрита та покрилась епітелієм (1). Нова регенераторна тканина (2) повністю заповнила рановий дефект (рис. 5.35).

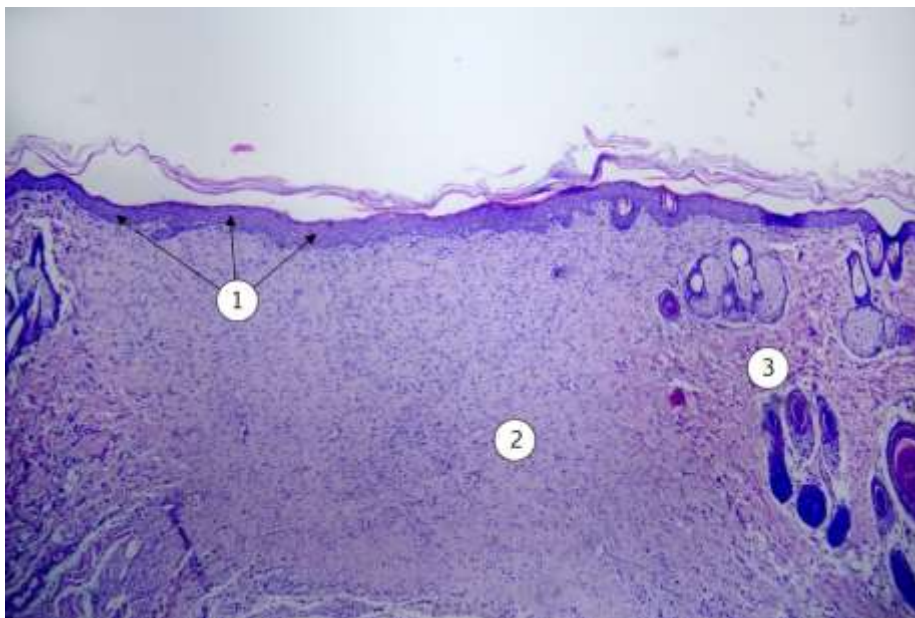


Рис. 5.35. 4 група, 14-й день. Рана повністю закрита та покрита епітелієм (1). Нова регенераторна тканина (2). «Стара тканина» (3) з елементами шкіри (залоза, волос). Надлишкової сполучної тканини не має. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

Слід також зазначити, що епітелій, який покриває нову сформовану тканину є повністю сформованим (рис. 5.36).

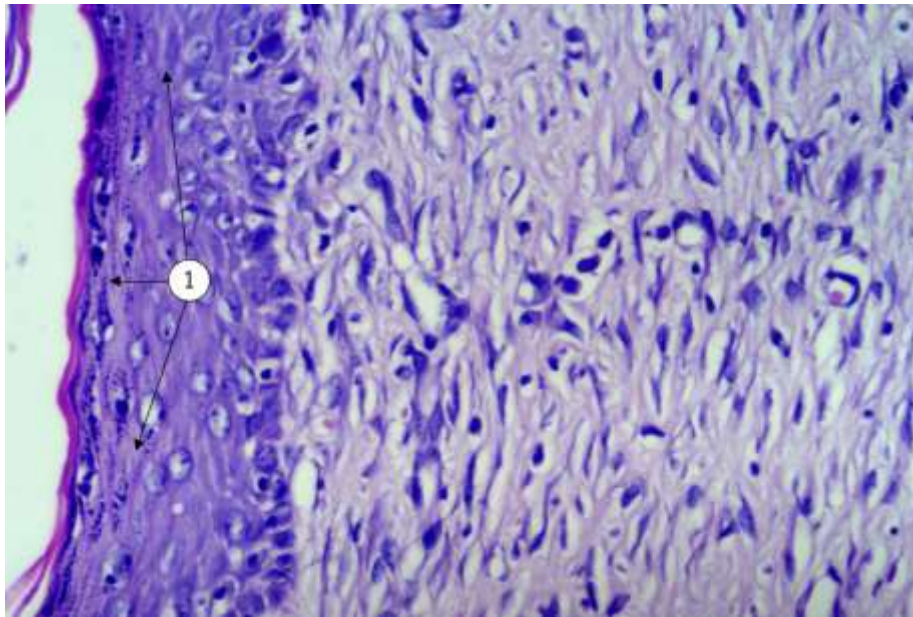


Рис. 5.36. 4 група, 14-й день. Повністю сформований епітелій (1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

У 5-й групі тварин вже на 3-й день спостерігається процес утворення грануляційної тканини під струпом. Мікроорганізмів відносно небагато. Багато лімфоцитів. Дно рани покриває грануляційна тканина з лейкоцитарним валом. З'являється регенераторна тканина, лейкоцитарний вал. По краю рани - епітелій, що відірваний від дерми і «заповзає» під струп (рис 5.37). Одночасно під струпом розвивається нова регенераторна тканина зі значною кількістю лейкоцитів та лімфоцитів (рис. 5.38).

5 група, 7-й день. Рана очистилась. Сполучна тканина закрила рану з невеликою кількістю лейкоцитарно-інфекційного ексудату. Новоутворена регенераційна тканина інфільтрована великою кількістю лімфоцитів та макрофагів. По краях рани відмічається клиновидне наростання епітелію. Спостерігається наявність судин, які розташовані вертикально (рис. 5.39).

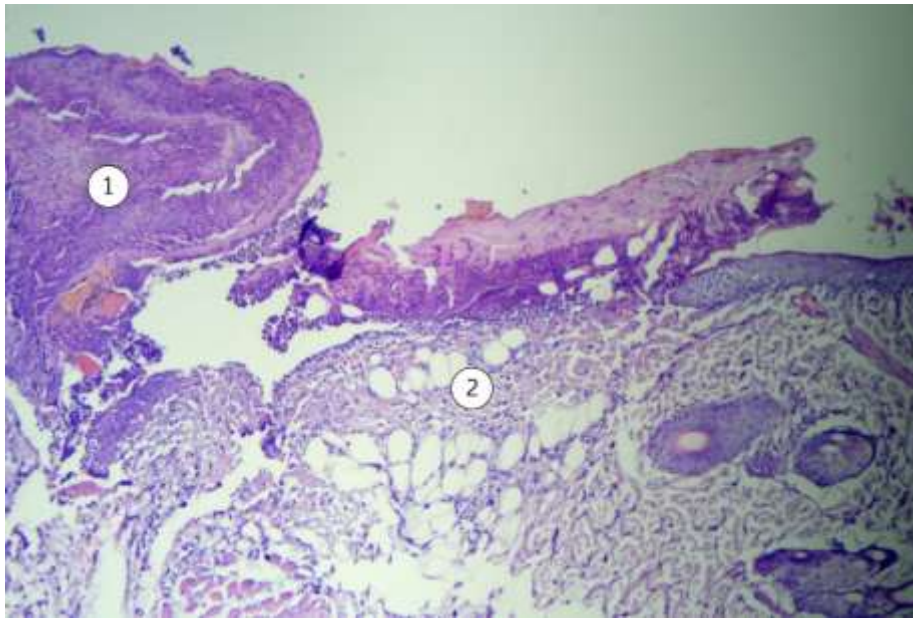


Рис. 5.37. 5 група, 3-й день. Процес утворення грануляційної тканини (2) під струпом (1). Дно рани покриває грануляційна тканина. З'являється регенераторна тканина, лейкоцитарний вал. По краю рани - епітелій, що «заповзає» під струп. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

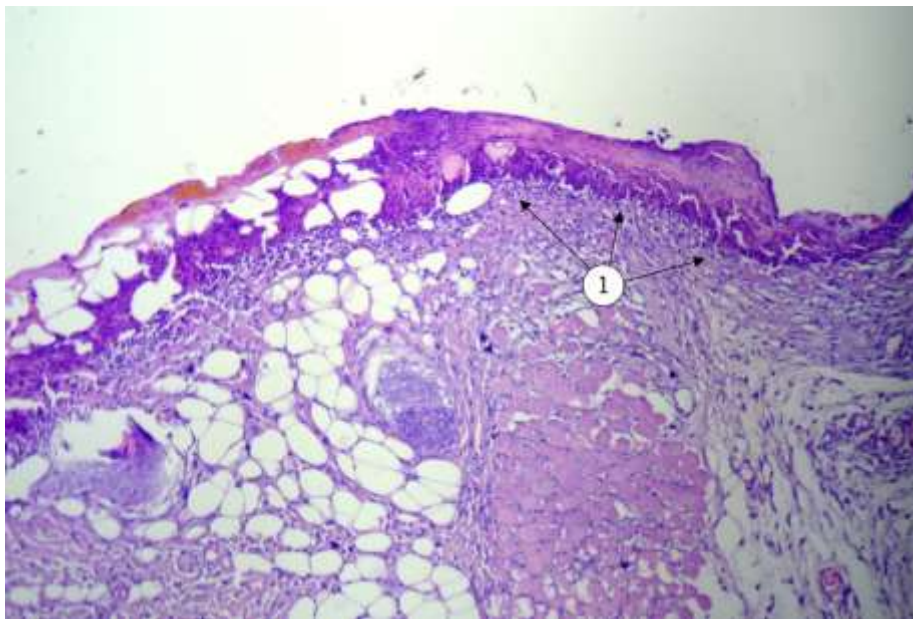


Рис. 5.38. 5 група, 3-й день. З'явилися грануляції. У новій тканині є багато лейкоцитів та лімфоцитів (1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

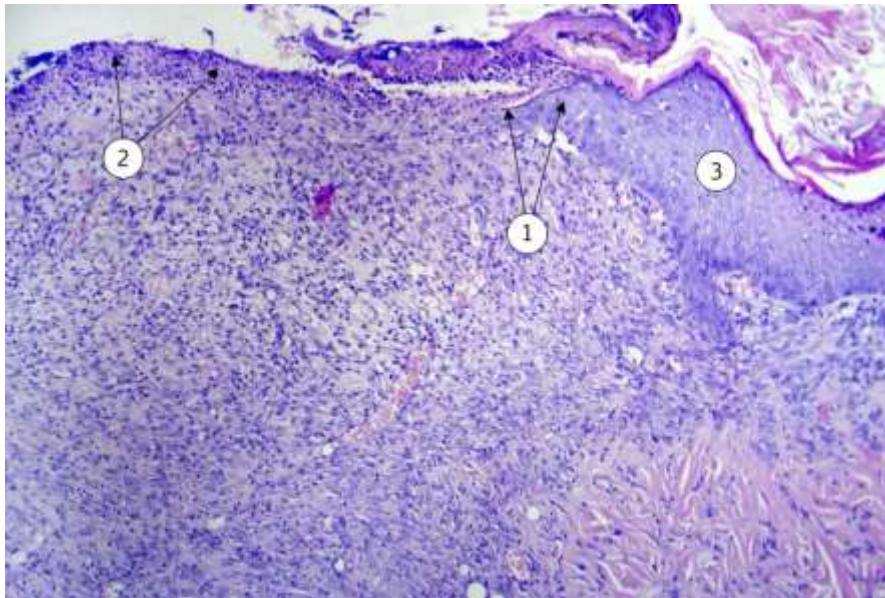


Рис. 5.39. 5 група, 7-й день. Початок вrostання нового епітелію (1) з краю рани (3). Рана покрита тонким лейкоцитарно-інфекційним ексудатом (2). В регенераторній тканині багато лімфоцитів та макрофагів. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

На 10-й день у тварин 5-ї група рана заповнилась повністю новоутвореною регенераційною тканиною з великою кількістю лімфоцитів. Привертає увагу й те, що спостерігається навіть **надлишкова сполучна тканина (2)**, що виступає над поверхнею шкіри у вигляді горба. Хоча епітелій ще не повністю покриває нову тканину, все ж рана таки чиста та покрита зверху лейкоцитарним валом. Спостерігається наявність сформованого росткового шару епітелію (базальний і остистий). Епітелій же частково покриває (1) з однієї сторони рани та «врізається» з іншої (3) (рис. 5.40).

Процес активного клиновидного наростання епітелію на новоутворену регенераційну тканину представлено на рисунку 5.41, який має вигляд «кінця списа».

На 14-й день експерименту, у тварин 5-ї групи, рана повністю заповнена новоутвореною регенераційною тканиною. Сформувався епітелій, що повністю покрив рану (рис. 5.41), причому епітелій повністю сформований зі всіма шарами (рис. 5.42).

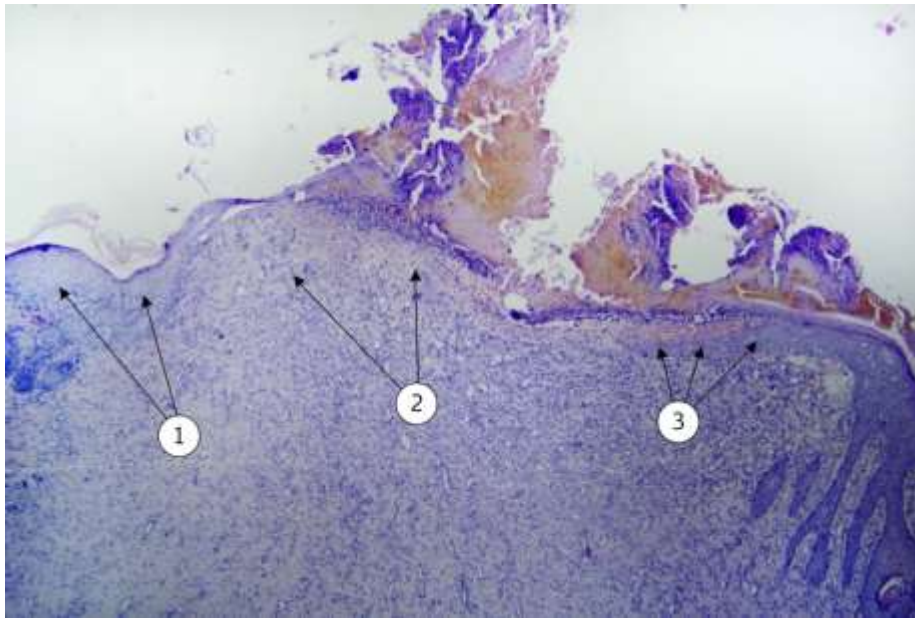


Рис. 5.40. 5 група, 10-й день. Надлишкова сполучна тканина (2) з лейкоцитарним валом зверху, що формує горб над поверхнею. Епітелій (1) частково покриває рану з однієї сторони та «врізається» з іншої (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

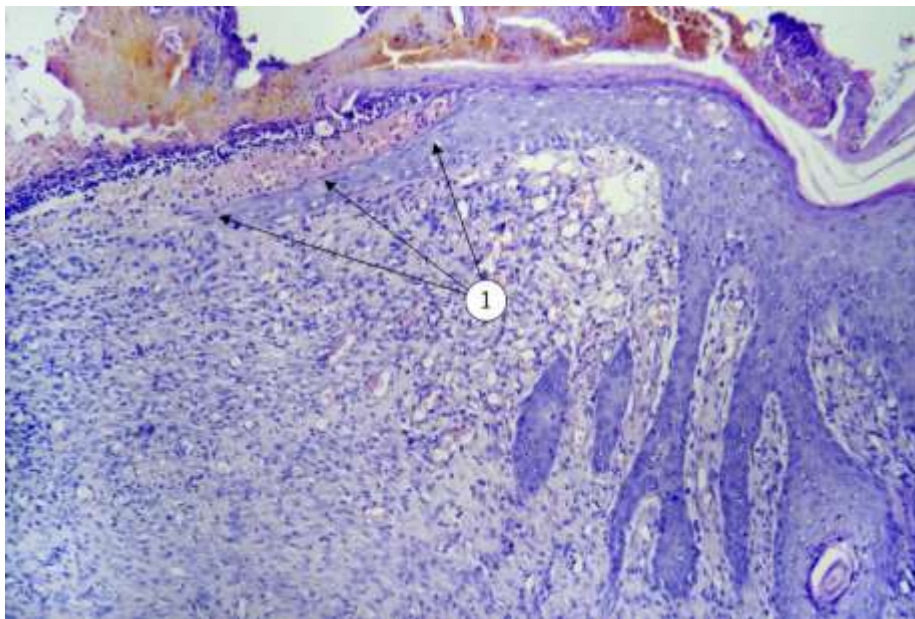


Рис. 5.40. 5 група, 10-й день. Процес вrostання епітелію у вигляді «гострого списа» (1). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

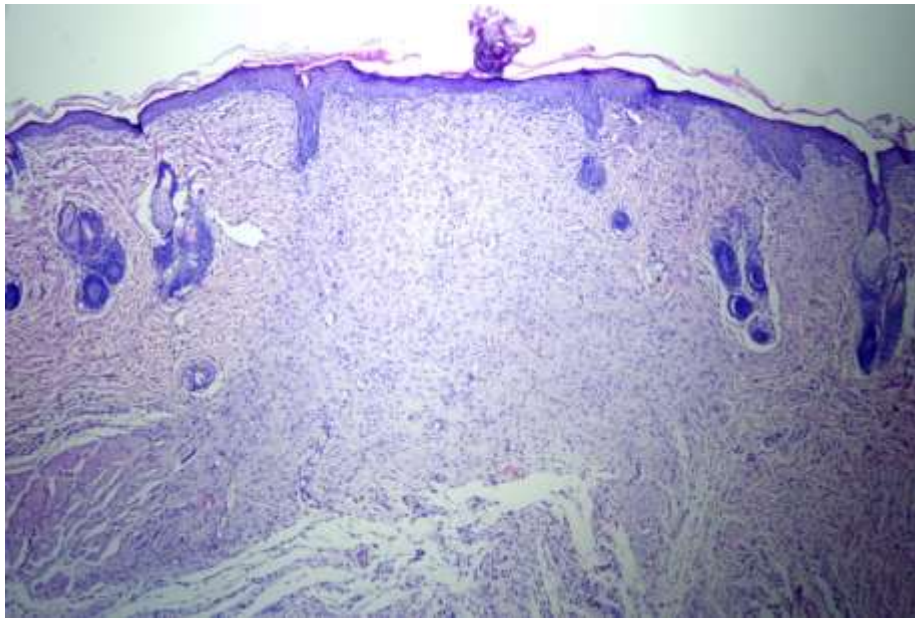


Рис. 5.41. 5 група, 14-й день. Рана повністю зажила та епітелізувалась. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

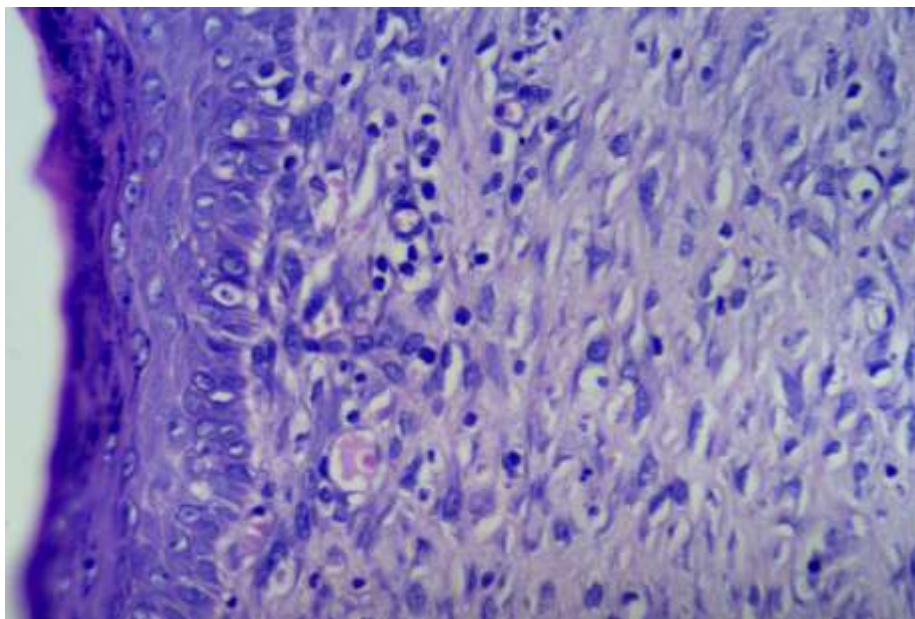


Рис. 5.42. 5 група, 14-й день. Епітелій, що повністю сформований (всі шари). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

При оцінці результатів дослідження у тварин 6-ї групи на 3-й день експерименту слід сказати, що спостерігається розвиток грануляційної тканини, яка покрита лейкоцитарним валом та частково струпом і повністю закриває дно рани (рис. 5.43). При більш детальному оцінюванні встановлено, що грануляційна

тканина покрита шаром мікробів та нейтрофілів, причому по краю рани лейкоцитарна інфільтрація менш виражена ніж в центральній ділянці і є початок до вrostання епітелію (рис 5.44).

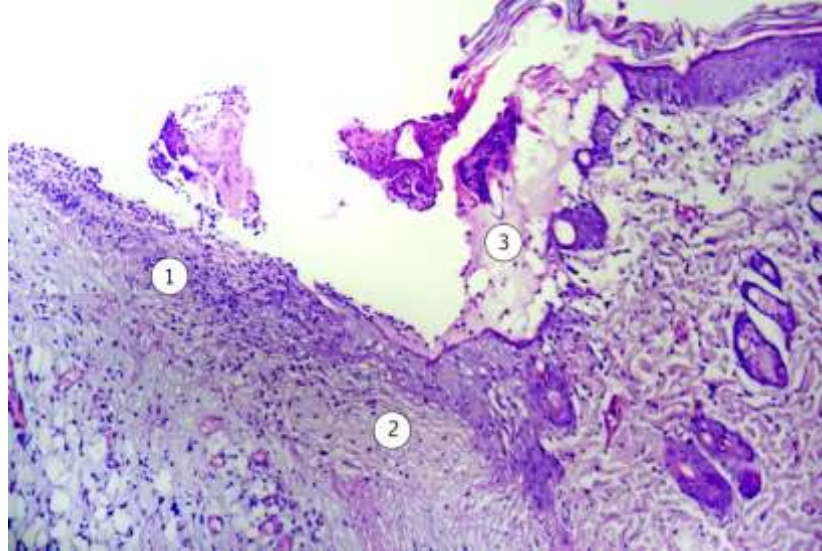


Рис. 5.43. 6 група, 3-й день. Лейкоцитарний вал (1) над грануляційною тканиною (2), яка закриває дно рани, та частково покрита струпом (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

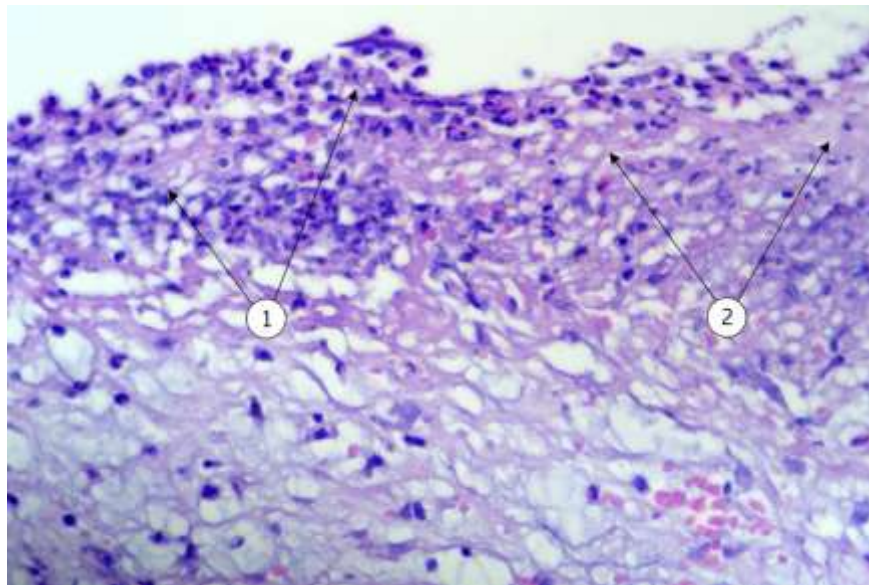


Рис. 5.43. 6 група, 3-й день. Грануляційна тканина покрита шаром мікробів та нейтрофілів (1). По краю рани лейкоцитарна інфільтрація менш виражена (2). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

При характеристиці 6-ї група на 7-й день визначено наступне. Грануляційна тканина розвивається активно. Спостерігається ріст судин, в т.ч. їх вертикальне розташування, причому у верхніх шарах спостерігаються і горизонтальні судини, що свідчить про перебудову сполучної тканини. Привертає увагу наявність великої кількості лімфоцитів. Мікроорганізмів практично не видно. Тонким шаром вростає епітелій (рис. 5.44). В регенераторній тканині спостерігається наявність значної кількості нейтрофілів, макрофагів та лімфоцитів (рис. 5.45).

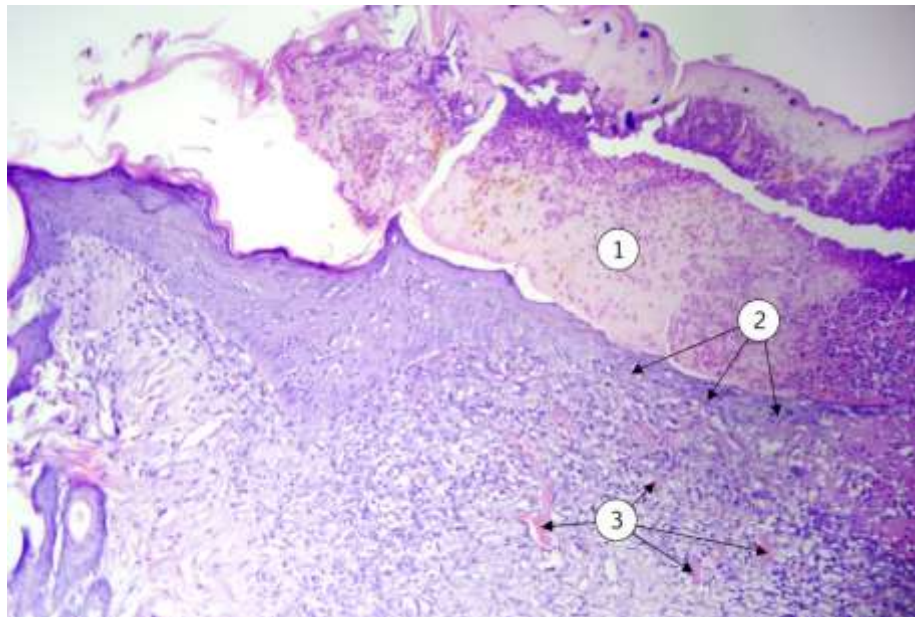


Рис. 5.44. 6 група, 7-й день. Струп (1). Вростання епітелію під струпом (2). Грануляційна тканина та судини (3). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

На 10-й день спостереження у тварин 6-ї групи відмічалось продовження розвитку регенераторної тканини. Рана повністю заповнена грануляційною тканиною рід струпом з лейкоцитарною інфільтрацією. По краям рана очищена (рис. 5.46.). Причому слід зазначити, що надлишковий розвиток грануляційної тканини також формувався у вигляді горба.

Слід зазначити, що у одному випадку спостерігали ситуацію, коли регенераторна тканина не формувала горб, при цьому епітелій (1) ще не повністю закриває рану з лейкоцитарною інфільтрацією (2) (рис. 5.47).

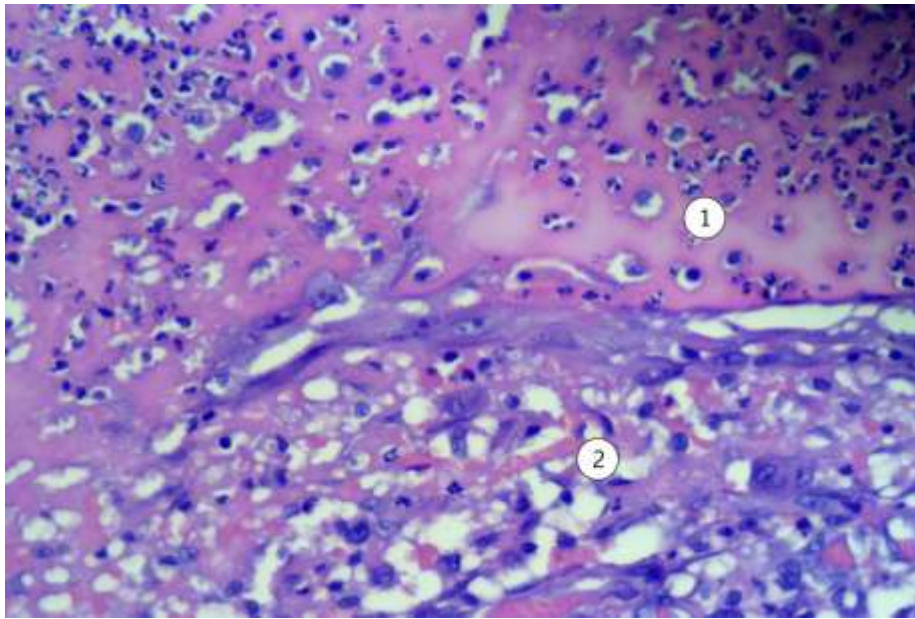


Рис. 5.45. 6 група, 7-й день. Під струпом (1) визначається тонкий пласт епітелію. Нижче – регенераторна тканина (2) з нейтрофілами, макрофагами та лімфоцитами. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

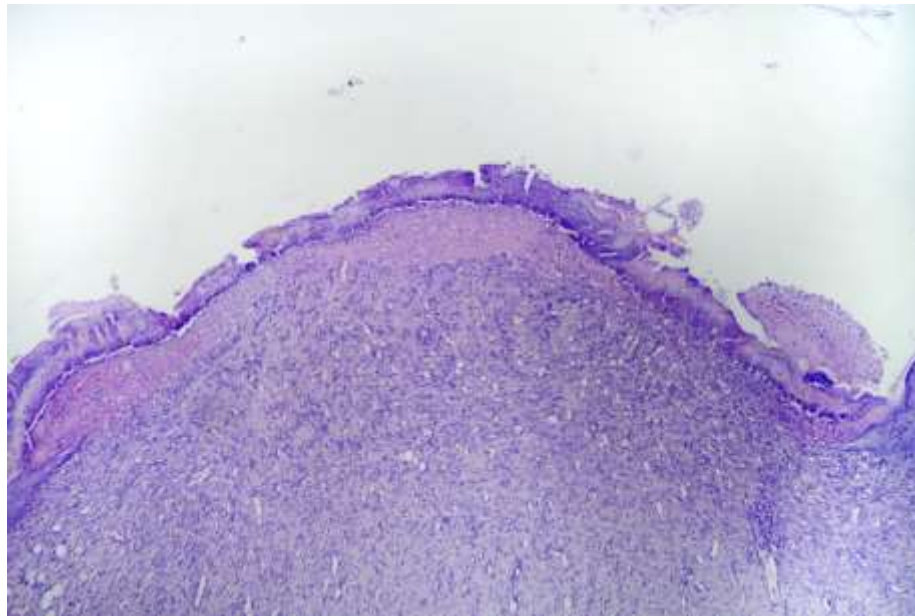


Рис. 5.46. 6 група, 10-й день. Формування грануляційної тканини у формі горба. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

Ну і на кінець, 6 група, 14-й день. Слід зазначити, що грануляційна тканина в рані виповнена повністю. Є вертикальні і горизонтальні судини. Рана покрита епітелієм, за виключенням не великої ділянки, де епітелізація завершилась не

повністю (рис. 5.48).

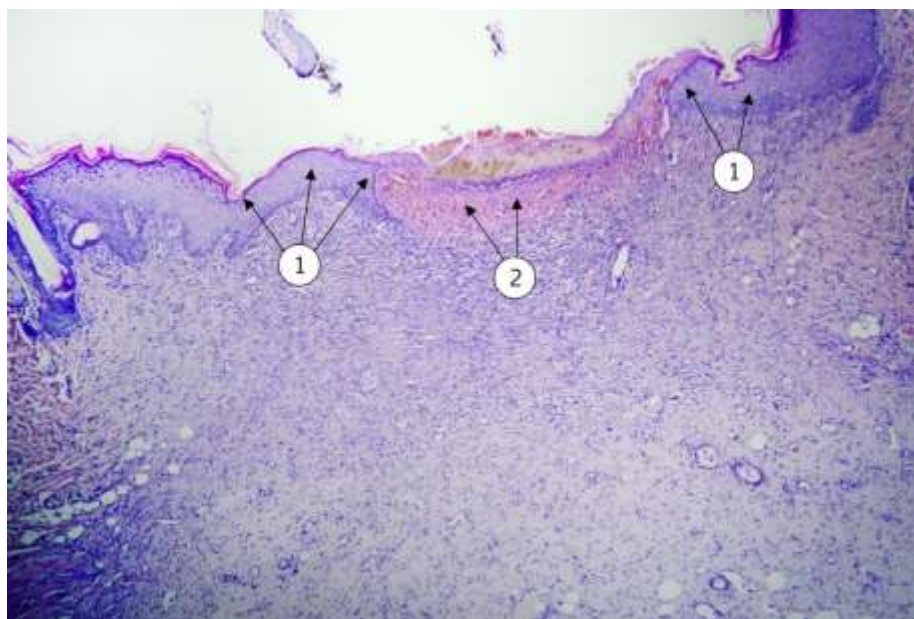


Рис. 5.47. 6 група, 10-й день. Регенераторна тканина виповнила рану. Епітелій (1) не повністю закриває рану з лейкоцитарною інфільтрацією (2). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 50$.

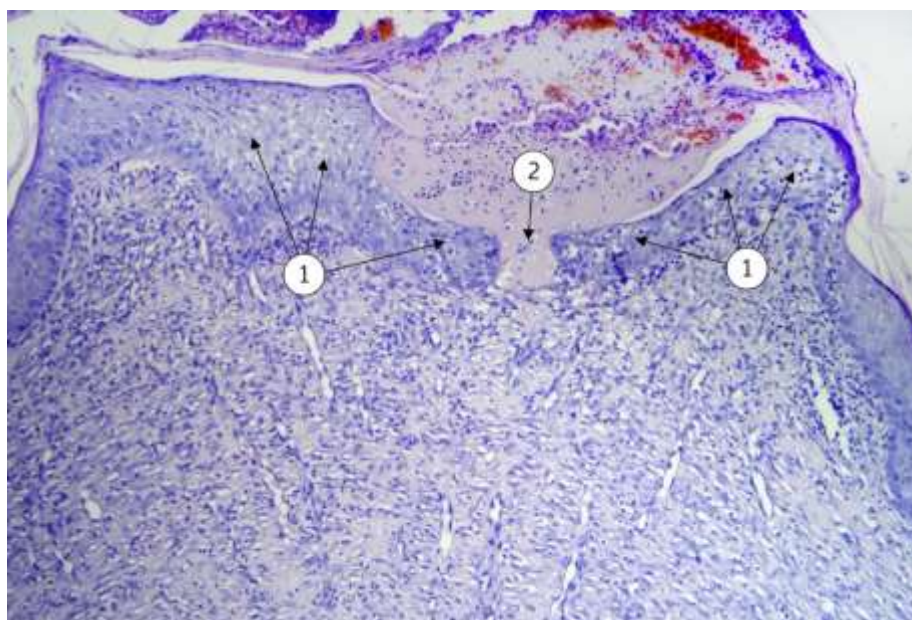


Рис. 5.48. 6 група, 14-й день. грануляційна тканина повністю закрила рану. Епітелій (1) частково не закритися. 2 – незначний дефект, де під струпом не завершилась епітелізація. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$.

В цілому епітелій сформований товстим шаром, під яким спостерігається велика кількість лімфоцитів та макрофагів (рис. 5.49).

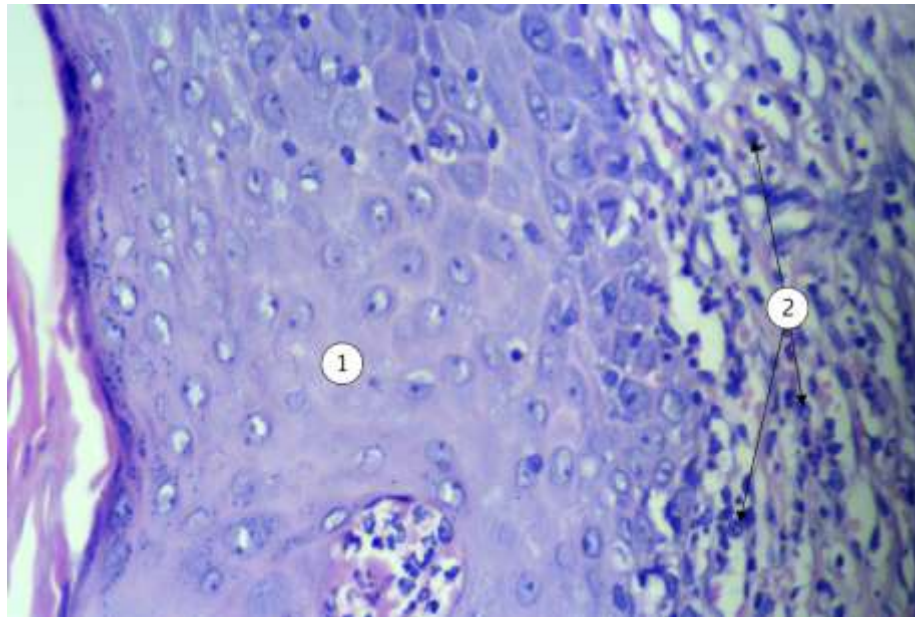


Рис. 5.49. 6 група, 14-й день. Товстий шар сформованого епітелію (1). Під епітелієм багато лімфоцитів та макрофагів (2). Зabarвлення гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 400$.

Таким чином, як видно із проведеної морфологічної оцінки ранового процесу, найгірші показники спостерігались у щурів 1 групи, яку не лікували. Як вказувалось раніше, на 14-й день експерименту у тварин 1 групи розміри рани зменшились, однак рана так і не очистилась, а новоутворена тканина не повністю закриває рановий дефект. Рана покрита струпом, під яким є гнійний вміст з крововиливами. В усіх інших групах, де проводилось лікування отримали кращий результат.

На відміну від 1-ї групи у 2-й групі процес регенерації виражений краще, який полягав у більш швидшому очищенні рани, розвитку грануляційної і сполучної тканини та завдяки імуностимулюючій дії на рановий процес бластомунілу, який очевидно опосередковано стимулював збільшення лімфоцитів та макрофагоцитоз. Новоутворена регенераційна тканина повністю заповнює рану, причому з повною регенерацією епітелію та навіть дещо

надлишково закриває рану, виступаючи над поверхнею шкіри. При цьому все ж таки у 2-х щурів була не повна регенерація епітелію, хоча новоутворена регенераційна тканина була сформована повністю, за виключенням не значного дефекту епітелію в $0,07 \pm 0,008$ мм.

У 3-й групі на 14-й день експерименту новоутворена тканина заповнила рану повністю навіть дещо надлишково. Репаративні процеси в стадії завершення, про що свідчить наявність епітелію, який був повністю сформований та представлений усіма шарами. Привертає увагу й те, що в грануляційній тканині, як і в 2-й групі, є велика кількість макрофагів та лімфоцитів, що свідчить про посилений імунологічний компонент усього ранового процесу, який очевидно є наслідком місцевого застосування бластомунілу.

При мікроскопії препаратів у 4-й групі тварин на 14-й день виявилось, що рана повністю закрита та покрилась епітелієм. Нова регенераторна тканина повністю заповнила рановий дефект, хоча без «лімфоцитарного насичення».

На 14-й день експерименту, у тварин 5-ї групи, рана повністю закрита сполучною тканиною. Сформувався епітелій, що повністю покрив рану, причому епітелій повністю сформований зі всіма шарами.

На 14-й день у тварин 6-ї групи грануляційна тканина в рані виповнена повністю. Є вертикальні і горизонтальні судини. Рана покрита епітелієм, за виключенням не великої ділянки, де епітелізація завершилась не повністю.

Отже, виходячи з вище сказаного можна зробити висновок про наступне. Бластомуніл, навіть при однократному уведенні внутрішньо м'язово проявляє відносний протимікробний ефект та проявляє імуностимулюючу дію шляхом збільшеним насиченням регенераторних тканин лімфоцитами та макрофагами та прискорюючи репаративні процеси. Ці процеси ще більш виражені при локальному (місцевому) застосування бластомуніла. Декаметоксин проявляє свою протимікробну дію, полегшуючи, таким чином, очищення рани та покращуючи таким чином репаративні процеси.

Використання комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з бластомунілом дозволило використати позитивний імуномодулюючий ефект бластомунілу та

протимікробні властивості декаметоксину, що в цілому дало найкращий результат завдяки швидкому очищенню рани, яка почала очищатись вже з 3-го дня і повністю була очищена на 7-й день. Під час лікування спостерігалось «лімфоцитарне та макрофагальне насичення» регенеративних тканин. Лікування комбінованою сумішшю 0,02% декаметоксину з бластомунілом на тлі додаткового внутрішньо м'язового уведення бластомунілу у тварин 6-ї групи не покращило (і навіть дещо погіршило) результати лікування в цілому.

Таким чином, експериментальні дані показують, що місцеве застосування з лікувальною метою комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з бластомунілом є доцільним та ефективним, завдяки протимікробним, імуномодулюючим та регенеративним властивостям вказаної суміші.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: :
[123, 124, 134]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що рани завжди були, є і мабуть будуть і в майбутньому. Як ми вже вказували на початку роботи, хоча рановий процес та лікування ран начебто вивчений, хронічні рани все ж таки впливають на якість життя майже 2,5% загального населення Сполучених Штатів, а лікування ран має значний економічний вплив на охорону здоров'я (2). На нашу думку такий відсоток навіть дещо занижений, адже з лікуванням ран приходиться стикатися лікарям практично всюди і повсякчасно. Тому питання вивчення ранового процесу та пошук більш удосконалених методів лікування ран з використанням нових лікарських засобів є актуальним викликом сьогодення.

Загоєння шкірної рани складається з послідовності молекулярних і клітинних подій, які відбуваються після початку ураження тканини з метою відновлення пошкодженої тканини. Цей процес можна розділити на чотири фази, а саме гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання [95,96]. Тобто спочатку тромбоцити активуються для утворення тромбу і беруть участь у рекрутингу лейкоцитів. Далі нейтрофіли та макрофаги очищають місце рани від мертвих клітин, бактерій та інших патогенів або сміття. Потім фібробласти мігрують, проліферують і активують процес ангиогенезу. Нарешті, утворюється грануляційна тканина, відбувається відкладення білків позаклітинного матриксу для відновлення дермальної тканини, і регенерація епідермісу. [95].

Однак найбільш поширеною і неминучою перешкодою для загоєння рани є інфікування, в основному це стосується хронічних ран. Хоча бактерії є звичайною частиною мікробіоти неушкодженої шкіри та ран, критичний поріг наявних бактерій та утворення біоплівки може перешкоджати загоєнню рани [97]. Завдяки цим фактам, незважаючи на останні досягнення у лікуванні ран, бактеріальні та грибкові інфекції все ще вважаються одними з найбільш поширених і хворобливих станів, які призводять до значної смертності та захворюваності [98]. Причому *S. aureus*, метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA) і *Pseudomonas*

aeruginosa є переважаючими мікробними штамами, які зустрічаються у пацієнтів з інфікованими ранами [99].

Завдяки особливому біологічному, нестерильному рановому середовищу та надзвичайно складній системі загоєння ран все ще потрібні ефективні та цілеспрямовані методи лікування. Таким чином, дослідження в даний час спрямовані на пошук більш ефективних терапевтичних засобів як для хронічних, так і для гострих ранових інфекцій [100]. Найпоширенішим способом лікування ран в наш час є пов'язки. І хоча пов'язки традиційно застосовуються для захисту рани від зовнішнього забруднення, все ж таки вони також можуть бути доповнені різними засобами для доставки до ранових ділянок медичних препаратів [101], з включенням активних інгредієнтів [102].

Інтегровані комплекси повинні демонструвати динамічну роль у процесі загоєння ран, допомагаючи видаленню некротичних тканин, запобігаючи та лікуючи інфіковані інфекції одночасно. У цьому відношенні пов'язки можуть бути функціональними завдяки використанню багатьох класів антибіотиків (таких як хінолони [103], тетрацикліни [104], аміноглікозиди [105], цефалоспорини [106]) або інших речовин, які виявляють антибактеріальні властивості [107, 108]. Ранові пов'язки з антибіотиками є цінними для лікування місцевих інфекцій, коли місцеві антибіотики потрібні у високих концентраціях [109]. Однак, значно збільшилася й кількість стійких до антибіотиків мікроорганізмів, особливо через їх надмірне та неправильне використання [110].

Безумовно важливе значення для лікування інфікованих, гнійних та хронічних ран мають антисептики (111). І питанню застосування антисептиків присвячено безліч наукових праць. Разом з тим, ми поділяємо думку Tavakoli S. із співавторами (2022) про те, що імунна система відіграє вирішальну роль у загоєнні ран шкіри. Застосування специфічних клітинних імуномодулюючих біоматеріалів стало можливим лікувальним заходом, що спрямований для стимулювання регенерації тканин шкіри. Наповнені клітинами тканино-інженерні замінники шкіри мають здатність активувати імунні шляхи навіть за відсутності інших імуностимулюючих сигналів. Зокрема, мезенхімальні

стовбурові клітини з їх імуномодулюючими властивостями можуть створювати специфічне імунне мікрооточення для зменшення запалення, рубців і підтримки регенерації шкіри (112), що є реальністю при їх застосуванні при лікуванні хронічних ран (113, 114, 115).

Однак, привертає увагу й те, що на рівень інфікованості ран та їх лікування широкий вплив має імунна система або застосування імуномодуляторів. Відомо, що імуномодулятори – це засоби що діють на імунну систему залежно від її вихідного стану, підвищуючи знижені (імуностимулятори) або знижуючи підвищені (імуносупресори) показники імунного статусу (116). Тому найбільш ефективним способом зниження захворюваності, підвищення резистентності організму та покращення якості життя є зміцнення загального неспецифічного імунобіологічного статусу [117]. З цієї точки зору імуностимулятори призначають для посилення імунної відповіді проти інфекційних захворювань, пухлин, первинного або вторинного імунодефіциту та ін. [118].

Однак одностайної думки щодо впливу імуномодуляторів на рановий процес на даний час не спостерігається. Наприклад Greenhalgh D.; Gamelli R. (4) вважають, що синтетичні модулятори мало впливають на загоєння ран. Разом з тим, було лабораторно встановлено ефективність системного використання вітчизняного імуномодельючого препарату Ліастен® в комплексній програмі надання допомоги хворим із опіками шляхом збалансованої корекції порушень імунітету (5). Інші дані свідчать про те, що одноразове місцеве лікування імуномодуляторами (fMLP (форміл-метіонін-лізин-пролін), CCL3 (MIP-1 α) і LPS (ліпополісахарид)) в низьких дозах значно посилювало прозапальні реакції в інфікованих і неінфікованих хірургічних ранах і було таким же ефективним (або навіть кращим), ніж потужний профілактичний антибіотик (тобраміцин) у зниженні інфекції *P. aeruginosa* в ранах, до того ж імуномодулятори не мали негативного впливу на відновлення тканин і процеси загоєння ран. Навпаки, вони покращували загоєння як інфікованих, так і неінфікованих ран (6).

Враховуючи вище наведене, нами була сформульована гіпотеза щодо

доцільності місцевого застосування імуномодулятора «Бластомуніл» для лікування інфікованих ран. Невизначеність більшості з перерахованих позицій щодо проблеми покращення лікування інфікованих та гнійних ран визначило мету та завдання нашого дослідження.

Основною метою дослідження стало покращення результатів лікування інфікованих та гнійних ран шляхом застосування комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом в експерименті. Для цього нами були сформульовані основні завдання дослідження, які полягали в наступному:

6. Мікробіологічно обґрунтувати доцільну концентрацію та оцінити протимікробну дію комбінованого розчину декаметоксину з бластомунілом.

7. Мікробіологічно оцінити протимікробну дію комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом при інфікованих та гнійних ранах в експерименті.

8. Оцінити клінічну ефективність застосування комбінованого препарату на основі декаметоксину та бластомунілу на щурах.

9. Морфологічно оцінити особливості перебігу ранового процесу при застосуванні 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом.

10. Провести аналіз отриманих результатів та розробити покази до використання комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом при комплексному лікуванні пацієнтів з контамінованими, гнійними ранами та гнійно-некротичними процесами м'яких тканин

Об'єкт дослідження – інфікована та гнійна рана.

Предмет дослідження – вплив комбінованого препарату 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом на перебіг ранового процесу в осередку гнійного запалення.

Методи дослідження - експериментальні (для симуляції контамінованої та гнійної рани на піддослідних тваринах з порівнянням різних методів лікування), клінічні (для оцінки поведінкових реакцій тварин, температури тіла, клінічної оцінки ранового процесу, зміни площі рани), лабораторні (для оцінки лабораторних показників крові), мікробіологічні (для оцінки рівня мікробної

контамінації ран, реакції мікрофлори на застосування антисептичних засобів та впливу імуномодулятора), морфологічні (для дослідження патоморфологічних змін у вогнищі запалення та впливу комбінованого розчину 0,02% розчину декаметоксину з бластомунілом на перебіг ранового процесу), статистичні методи (для аналізу і опрацювання цифрового матеріалу отриманих результатів).

Робота базується на огляді літературних джерел, мікробіологічних дослідженнях та результатах експериментального дослідження на 60 білих щурах.

Після розробки дизайну та етичності дослідження була проведена перша частина мікробіологічної роботи. Для дослідження готували дослідні зразки композиційного складу з різним кількісним вмістом бластомунілу в 0,02 % розчині декаметоксину. Для приготування дослідних зразків використовували офіційну лікарську форму імуномодельючого препарату бластомунілу, що містить 0,6 мг діючої речовини у формі порошку, який розчиняли в лікарському антисептичному препараті декасан (містить 0,2 мг декаметоксину в 1 мл розчину). Досліджуваний зразок 1 містив 0,6 мг бластомунілу та 2,0 мл 0,02 % розчину декаметоксину, що в перерахунку на 1 мл робочого розчину композиції складало: 0,3 мг бластомунілу та 0,2 мг декаметоксину.

Антимікробну активність досліджуваних зразків вивчали щодо референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35213, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853, а також щодо клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, які були виділені від хворих рановими гнійно-запальними захворюваннями.

Мікробіологічні дослідження показали високі протимікробні властивості антимікробної лікувальної композиції на основі антисептика декаметоксину та імуномодулюючого препарату бластомунілу, при його кількісному вмісті у композиційному складі 0,3 мг/мл, що характеризується синергічним антимікробним ефектом щодо референтних та клінічних штамів ешерихій. Ефективні бактерицидні властивості щодо *K. pneumoniae* забезпечує антимікробна

композиція декаметоксину з імуномодулятором бластомунілом в кількості не більше 0,075 мг у 1 мл антисептика. Неферментуючі грам негативні бактерії *A. baumannii* володіють високою чутливістю до декаметоксину в складі антимікробної композиції з бластомунілом (менше 0,15 мг/мл). Для забезпечення ефективних «антисиньогнійних» властивостей декаметоксину доцільним є застосування його композиційного складу з бластомунілом в кількості менше 0,075 мг у 1 мл антисептика, що володіє достатніми бактеріостатичними та бактерицидними властивостями щодо *P.aeruginosa* подібно до контрольного розчину даного антисептичного препарату.

Друга частина мікробіологічного дослідження полягало у проведенні забору матеріалу з інфікованих та нагноєних ран у тварин (щурів). Для цього вивчали мікробіологічну характеристику, виконували видову та кількісну ідентифікацію умовно-патогенних мікроорганізмів в умовах бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Для стандартизованого підходу вивчення протимікробної дії комбінованого препарату декаметоксину та бластомунілу та для моделювання інфікованої гнійної рани вносили по 0,2 мл завису суміші культур клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (доза 10⁸ КУО/мл), виділених від пацієнтів з гнійно-запальними процесами та ідентифіковані знову ж таки у бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. З метою виключення супутнього інфікування, перед будь-якою процедурою виконували контрольний забір мазків з поверхні рани.

Забір матеріалу з ран для мікробіологічного дослідження проводили на 3, 7, 10 та 14 доби з подальшим мікробіологічним дослідженням кількісного вмісту мікроорганізмів у рані та їх видовою ідентифікацією. Числові значення кількості мікроорганізмів у ранах виражали через десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл).

Експериментальну частину роботи на тваринах, як було вже вказано вище, проводили у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Для роботи були відведені окрема кімната та операційна, куди

завчасно були доставлені хірургічні інструменти, ліки, лабораторні пристрої, перев'язочний матеріал, антисептики, шприці з голками, контейнери з середовищем Amies, розчин формаліну тощо. Середня температура у віварії коливалась у межах 22-24⁰ С.

Перед оперативним втручанням на тваринах була проведена підготовча робота для нанесення ран; для інфікування отриманої ранової поверхні та для послідуєчого лікування тварин.

В якості інфікуючого агента на кафедрі мікробіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова була заготовлена мікробна суміш, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* (доза 108 КУО/мл).

Декаметоксин (ДКМ) використовували як стандартизований 0,02% розчин під назвою «Декасан», виробництва компанії «Юрія Фарм», м.Київ. У якості імуномодулятора використовували сучасний природний імуномодулятор, виділений з клітин молочнокислих бактерій (*Lactobacillus deibrucekkii* sp. *Vulgaricus*), з реєстраційним посвідченням № UA/0610/01/01, виробництва ПрАТ «Біофарма», м. Київ. Препарат являє собою аморфний порошок білого кольору і містить у 1 флаконі 0,6 мг бластолену в перерахунку на пептиди. У флакон добавляли 2 мл фізіологічного розчину, який потім використовували для внутрішньо м'язових ін'єкцій. Також готували суміш із 0,6 мг бластомунілу у 8 мл розчину 0,02% декаметоксину (тобто готували концентрацію із 0,075 мг бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину).

Для зручності користування комбінацію ДКМ та бластомунілу назвали як «Бластодек».

Далі, безпосередньо на початку дослідження, були відібрані білі щурі чоловічої статі репродуктивного віку у кількості 65 особин, масою тіла 180-200 гр.

Для проведення роботи було сформовано 6 дослідницьких груп, по 10 тварин у кожній та 5 тварин (VII група) – група спостереження. Тваринам групи спостереження не проводилось ніяких оперативних втручань та лікувальних заходів. У цих тварин тільки була взята кров із хвостової вени для лабораторних

досліджень (для встановлення норми), а також вони були використані в якості еталону стосовно поведінкових реакцій та вимірювання T^0 тіла.

Алгоритм роботи після нанесення рани під наркозом полягав в наступному. Тваринам усіх груп після оперативного втручання в ділянку рани вводили 0,2 мл мікробної суміші та витримували період очікування 30 с. I-шу групу тварин (контроль) не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у рану 0,12 мг бластомунілу з накладанням стерильної марлевої пов'язки; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ (декасану) з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ в комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом однократного уведення внутрішньо м'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з послідуєчим щоденним місцевим лікуванням комбінації 0,02% ДКМ та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки. На протязі експерименту щоденно проводились відповідні лікувальні перев'язки, фіксувались поведінкові реакції тварин, вимірювалась температура тіла. Результати заносились у відповідні таблиці та протоколи. На протязі 1-14 діб проводилось фотографування стану ранового процесу, що давало можливість оцінити клінічний стан рани та розрахунки щодо змін периметру та площі рани. Також на 3, 7, 10 та 14 добу проводились мікробіологічні змиви з ран і виведення тварин з експерименту для подальших морфологічних досліджень.

Отже, в результаті вивчення мікробного обсіменіння ран дослідних тварин на першу добу після інфікування (до початку лікування) у кожній експериментальній групі не було виявлено суттєвих відмінностей в колонізації *S.aureus* та *P. aeruginosa*. Рівень колонізації становив до 10^6 КУО/мл.

Кількісні показники мікробної заселення ран *S.aureus* та *P.aeruginosa* представлено в таблиці 1 та 2. Дані було інтерпретовано через десятковий логарифм числа КУО (\lg КУО/мл). Порівняння проводили з контрольною групою №1.

Характеристика мікробної колонізації *S.aureus* експериментальних ран в динаміці

Групи тварин	Мікробна колонізація <i>S.aureus</i> в рані, lg КОУ/мл				
	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба	14 доба
Контроль	6,85±0,06	5,45±0,2	5,7±0,17	4,62±0,12	6,51±0,21
2 група	6,85±0,01	5,15±0,26	4,37±0,29	4,37±0,17	1,55±0,49
3 група	6,7±0,07	4,05±0,21	4,43±0,03	3,31±0,04	0
4 група	6,88±0,03	4,13±0,14	4,0±0,37	3,0±0,37	0
5 група	6,76±0,05	3,74±0,14	2,96±0,08	2,06±0,04	0
6 група	6,76±0,05	3,67±0,1	4,29±0,1	2,1±0,07	0

Таблиця 2

Характеристика мікробної колонізації *P. aeruginosa* експериментальних ран в динаміці

Групи тварин	Мікробна колонізація <i>P. aeruginosa</i> в рані, lg КОУ/мл				
	1 доба	3 доба	7 доба	10 доба	14 доба
Контроль	6,59±0,05	5,18±0,28	4,66±0,56	3,54±0,49	5,2±0,29
2 група	6,43±0,16	5,44±0,11	3,39±0,4	3,5±0,46	1,04±0,2
3 група	6,52±0,06	3,78±0,26	3,03±0,19	2,42±0,42	0
4 група	6,59±0,13	4,42±0,16	3,01±0,18	2,57±0,5	0
5 група	6,65±0,07	3,12±0,17	2,32±0,36	1,85±0,66	0
6 група	6,67±0,11	2,48±0,45	1,43±0,65	1,9±0,52	0

Таким чином, аналізуючи показники контамінації ран золотистим стафілококом на третю добу, слід відзначити логарифмічне її зниження у групах з 3-ї по 6-у у 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26. та 1.29 рази відповідно з найсуттєвішими показниками у 5 (3.74±0.14 lgКУО/мл) та 6 (2.48±0.45 lgКУО/мл) групах, які достовірно відрізнялись від контролю (p<0.05). Щодо *P.aeruginosa*, суттєве логарифмічне зниження мікробної контамінації спостерігали у групах 3

(3.78 ± 0.26 lgКУО/мл), 5 (3.12 ± 0.17 lgКУО/мл), 6 (2.48 ± 0.45 lgКУО/мл), а кратність зниження становила відповідно 1.37, 1.66 та 2.09 рази, і для 6-ї групи була достовірно найсуттєвішою ($p < 0.05$).

На 7 добу у всіх групах спостерігали зниження числа КУО *S.aureus* та *P.aeruginosa* у порівнянні з контролем. Найбільш вагоме зниження рівня мікробної колонізації ран *S.aureus* виявили у групі 5 (2.96 ± 0.08 lgКУО/мл), а кратність її становила у 1.99 рази відповідно в порівнянні з контролем ($p < 0.05$). Суттєве зниження колонізації ран умовно-патогенною грамнегативною паличкою *P.aeruginosa*, встановлено на 7 добу у групах 5 (2.32 ± 0.36 lgКУО/мл) та 6 (1.43 ± 0.65 lgКУО/мл), кратність логарифмічного зниження контамінації була істотною та достовірною ($p < 0.05$) та становила відповідно 2.0 та 3.26.

На 10 добу достовірно знизилось навантаження *S.aureus* в ранах у 3-6 групах. Кратність у порівнянні з контролем визначили у 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 рази відповідно з найкращим результатом у 5 (2.06 ± 0.04 lgКУО/мл) та 6 (1.9 ± 0.52 lgКУО/мл) групах. Для *P.aeruginosa* достовірне логарифмічне зниження мікробної колонізації визначили для груп 2-6, а кратність у порівнянні з контролем – у 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 рази з найкращими показниками у групах 5 (1.85 ± 0.66 lg КУО/мл) та 6 (1.9 ± 0.52 lg КУО/мл) ($p < 0.05$).

На 14 добу встановлено повну ерадикацію *S.aureus* та *P.aeruginosa* у ранах 3-6 груп. У другій групі рівень контамінації все ще зберігався на незначному рівні і становив 1.55 ± 0.49 lg КУО/мл *S.aureus* та 1.04 ± 0.2 lg КУО/мл *P.aeruginosa*, що у 4.2 та 5 рази менше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, за результатами мікробіологічного дослідження, зроблено висновок про те, що бластомуніл опосередковано, очевидно через імуномодулюючу дію, проявляє суттєві протимікробні властивості, як при внутрішньо м'язовому уведенні, так і при локальному застосуванні у вигляді монотерапії чи у комбінації із декасаном.

За клінічними оцінками можна заключити наступне. Контамінація рани мікробною сумішшю в об'ємі 0,2 мл, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* (доза 108 КУО/мл) виявилась адекватною, оскільки було досягнуто наявності гнійно-

інфекційного процесу, а репаративні процеси у тварин 1 групи були найгірші з усіх інших. Разом з тим, навіть однократне введення бластомунілу внутрішньо м'язово дало позитивний результат, адже рана швидше очистилась і краще заживала ніж у тварин 1 групи. Місцеве використання бластомунілу пришвидшило очищення ран та репаративні процеси у порівнянні з 1 та 2 групою та не поступаючись за цими показниками у тварин де використовувався тільки ДКМ (4 група). До того ж на 14-й день у тварин 3 групи рана повністю зажила, а у щурів 4-ї – залишились останки не завершеної репарації. Найкращі макроскопічні дані отримали у тварин 5 та 6 груп, де починаючи вже з 10 дня заживлення рани наближалось до кінця. На 14-й день у щурів цих груп рани повністю зажили, епітелізувались та активно почались покриватись волосяним покривом.

Отже, враховуючи вище наведене, очевидно завдяки імуностимулюючому ефекту, можна сказати про те, що бластомуніл має позитивний вплив на рановий процес, що проявляється більш швидшим очищенням рани, протизапальним ефектом та скороченням тривалості репаративного процесу. Причому кращі результати виявляються при одночасному використанні бластомуніла з ДКМ. Причому математично підрахувавши, отримали результат, який є достовірним, адже лікування ран з місцевим застосуванням бластомунілу у 2,75 раз пришвидшує загоєння рани у порівнянні з контрольною групою.

Морфологічні дані підтверджують клінічні спостереження, адже Бластомуніл, навіть при однократному введенні внутрішньо м'язово проявляє відносний протимікробний ефект та проявляє імуностимулюючу дію шляхом збільшеним насиченням регенераторних тканин лімфоцитами та макрофагами та прискорюючи репаративні процеси. Ці процеси були ще більш виражені при локальному (місцевому) застосуванні бластомуніла. Декаметоксин проявляв свою протимікробну дію, полегшуючи, таким чином, очищення рани та покращуючи таким чином репаративні процеси.

Використання комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з бластомунілом дозволило використати позитивний імуномодулюючий ефект бластомунілу та

протимікробні властивості декаметоксину, що в цілому дало найкращий результат завдяки швидкому очищенню рани, яка почала очищатись вже з 3-го дня і повністю була очищена на 7-й день. Під час лікування спостерігалось «лімфоцитарне та макрофагальне насичення» регенеративних тканин. Лікування комбінованою сумішшю 0,02% декаметоксину з бластомунілом на тлі додаткового внутрішньо м'язового уведення бластомунілу у тварин 6-ї групи не покращило (і навіть дещо погіршило) результати лікування в цілому.

Таким чином, експериментальні дані показують, що місцеве застосування з лікувальною метою комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з бластомунілом є доцільним та ефективним, завдяки протимікробним, імуномодулюючим та регенеративним властивостям вказаної суміші.

Результати аналізу та узагальнення результатів дослідження представлені у публікаціях: [119,120, 121, 122, 123, 124 та окремо у 135].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення та наукове обґрунтування використання імуностимулятора Бластомуніл та комбінованої суміші бластомуніла з декаметоксином «Бластодек» для лікування інфікованих та гнійних ран в експерименті.

1. Мікробіологічні дослідження засвідчують високі протимікробні властивості антимікробної лікувальної композиції на основі антисептика декаметоксину та імуномодуючого препарату бластомунілу, при його кількісному вмісті у композиційному складі 0,3 мг/мл, що характеризується синергічним антимікробним ефектом щодо референтних та клінічних штамів ешерихій. Ефективні бактерицидні властивості щодо *K. pneumoniae* забезпечує антимікробна композиція декаметоксину з імуномодулятором бластомунілом в кількості не більше 0,075 мг у 1 мл антисептика. Неферментуючі грам негативні бактерії *A. baumannii* володіють високою чутливістю до декаметоксину в складі антимікробної композиції з бластомунілом (менше 0,15 мг/мл). Для забезпечення ефективних «антисиньогнійних» властивостей доцільним є застосування бластомуніла в кількості менше 0,075 мг у 1 мл антисептика, що володіє достатніми бактериостатичними та бактерицидними властивостями щодо *P.aeruginosa* подібно до контрольного розчину даного антисептичного препарату.

2. Аналізуючи показники контамінації ран золотистим стафілококом на третю добу, слід відзначити логарифмічне її зниження у групах з 3-ї по 6-у у 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26. та 1.29 рази відповідно з найсуттєвішими показниками у 5 (3.74 ± 0.14 ІгКУО/мл) та 6 (2.48 ± 0.45 ІгКУО/мл) групах, які достовірно відрізнялись від контролю ($p < 0.05$). Щодо *P.aeruginosa*, суттєве логарифмічне зниження мікробної контамінації спостерігали у групах 3 (3.78 ± 0.26 ІгКУО/мл), 5 (3.12 ± 0.17 ІгКУО/мл), 6 (2.48 ± 0.45 ІгКУО/мл), а кратність зниження становила відповідно 1.37, 1.66 та 2.09 рази, і для 6-ї групи була достовірно найсуттєвішою ($p < 0.05$).

На 7 добу у всіх групах спостерігали зниження числа КУО *S.aureus* та *P.aeruginosa* у порівнянні з контролем. Найбільш вагоме зниження рівня мікробної колонізації ран *S.aureus* виявили у групі 5 (2.96 ± 0.08 lgКУО/мл), а кратність її становила у 1.99 рази відповідно в порівнянні з контролем ($p < 0.05$). Суттєве зниження колонізації ран умовно-патогенною грамнегативною паличкою *P.aeruginosa*, встановлено на 7 добу у групах 5 (2.32 ± 0.36 lgКУО/мл) та 6 (1.43 ± 0.65 lgКУО/мл), кратність логарифмічного зниження контамінації була істотною та достовірною ($p < 0.05$) та становила відповідно 2.0 та 3.26.

На 10 добу достовірно знизилось навантаження *S.aureus* в ранах у 3-6 групах. Кратність у порівнянні з контролем визначили у 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 рази відповідно з найкращим результатом у 5 (2.06 ± 0.04 lgКУО/мл) та 6 (1.9 ± 0.52 lgКУО/мл) групах. Для *P.aeruginosa* достовірно логарифмічне зниження мікробної колонізації визначили для груп 2-6, а кратність у порівнянні з контролем – у 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 рази з найкращими показниками у групах 5 (1.85 ± 0.66 lg КУО/мл) та 6 (1.9 ± 0.52 lg КУО/мл) ($p < 0.05$).

На 14 добу встановлено повну ерадикацію *S.aureus* та *P.aeruginosa* у ранах 3-6 груп. У другій групі рівень контамінації все ще зберігався на незначному рівні і становив 1.55 ± 0.49 lg КУО/мл *S.aureus* та 1.04 ± 0.2 lg КУО/мл *P.aeruginosa*, що у 4.2 та 5 рази менше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, бластомуніл опосередковано, очевидно через імуномодулюючу дію, проявляє суттєві протимікробні властивості, як при внутрішньо м'язовому уведенні, так і при локальному застосуванні у вигляді монотерапії чи у комбінації із декаметоксином.

3. Бластомуніл має позитивний вплив на рановий процес, що проявляється більш швидшим очищенням рани, протизапальним ефектом та скороченням тривалості репаративного процесу. Причому кращі результати виявляються при одночасному використанні бластомуніла з декаметоксином. Лікування ран з місцевим застосуванням бластомунілу у 2,75 раз ($p < 0.01$) пришвидшує загоєння рани у порівнянні з контрольною групою.

4. Використання комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з

бластомунілом дозволило використати позитивний імуномодулюючий ефект бластомунілу та протимікробні властивості декаметоксину, що в цілому дало найкращий результат завдяки швидкому очищенню рани, яка почала очищатись вже з 3-го дня і повністю була очищена на 7-й день. Під час лікування спостерігалось «лімфоцитарне та макрофагальне насичення» регенеративних тканин. Лікування комбінованою сумішшю 0,02% декаметоксину з бластомунілом на тлі додаткового внутрішнього м'язового уведення бластомунілу у тварин 6-ї групи не покращило (і навіть дещо погіршило) результати лікування в цілому.

Таким чином, експериментальні дані показують, що місцеве застосування з лікувальною метою комбінованої суміші 0,02% декаметоксину з бластомунілом є доцільним та ефективним, завдяки протимікробним, імуномодулюючим та регенеративним властивостям вказаної суміші.

5. Провівши аналіз отриманих результатів та відомих літературних джерел можна дійти висновку про те, що Бластомуніл має імуностимулюючий та протимікробний ефект. Комбінація бластомунілу з 0,02% декаметоксином у вигляді лікувальної комбінації під назвою «Бластодек» проявляють виражений протимікробний, імуностимулюючий та регенеративний ефект при інфікованих та гнійних ранах в експерименті. Отримані дані дають можливість рекомендувати на використання Бластомунілу та «Бластодеку» в клінічних умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Martin C. Robson. (1997) WOUND INFECTION: A Failure of Wound Healing Caused by an Imbalance of Bacteria. *Surgical Clinics of North America*, 1997, Jun.,1, Vol. 77 (3). - P. 637-650. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70572-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70572-7)
2. Chandan K. Sen. (2021) Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. May 2021; 10(5): 281–292. Published online 2021 Mar 31. doi: 10.1089/wound.2021.0026
3. Xiaotong Ding, Qinghan Tang, Zeyu Xu, Ye Xu, Hao Zhang, Dongfeng Zheng, et al. (2022) Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma*. 2022; 10: tkac014. Published online 2022 May 21. doi: 10.1093/burnst/tkac014 PMID: 35611318
4. Greenhalgh D.; Gamelli R. (1987) Immunomodulators and Wound Healing. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 27(5):p 510-514, May 1987. https://journals.lww.com/jtrauma/abstract/1987/05000/immunomodulators_and_wound_healing.9.aspx
5. Нагайчук В.І., Чернопищук Р.М., Хіміч С.Д., Назарчук О.А., Бурковський М.І, Бобело А.С. (2021) Імунологічні критерії ефективності системного використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду при лікуванні хворих з опіками. *Харківська хірургічна школа.*- 2021, № 2(107). С.72-79 DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.14>
6. Mahmud F., Roy R., Mohamed M.F., Aboonabi A., Moric M., Ghoreishi K., et al. (2022). Therapeutic Evaluation of Immunomodulators in Reducing Surgical Wound Infection. https://www.researchgate.net/publication/357076097_Therapeutic_evaluation_of_immunomodulators_in_reducing_surgical_wound_infection. Published in final edited form as: *FASEB J*. 2022 January ; 36(1): e22090. doi:10.1096/fj.202101019R.
7. Анацька А. (2021) 150 мільйонів помирає щороку: як на тваринах

тестують ліки та косметику. URL.: // <https://life.pravda.com.ua/columns/2021/07/3/245322/>

8. History of Animal Testing – ProCon.org». <https://animal-testing.procon.org/history-of-animal-testing/> (accedido may 08, 2021).

9. N. Henrique Franco, (2013) «Animal experiments in biomedical research: A historical perspective», *Animals*, vol. 3, n.o 1, pp. 238-273, 2013, doi: 10.3390/ani3010238.

10. Abdel-Halim RE (2005). Contributions of Ibn Zuhr (Avenzoar) to the progress of surgery: a study and translations from his book *Al-Taisir*. *Saudi Medical Journal* (англ.) 26 (9): 1333–9. PMID [16155644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155644/).

11. _Abdel-Halim RE (2006). Contributions of Muhadhdhab Al-Deen Al-Baghdadi to the progress of medicine and urology. A study and translations from his book *Al-Mukhtar*. *Saudi Medical Journal* (англ.) 27 (11): 1631–41. PMID [17106533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106533/).

12. Santiago Mañosas Sánchez and Luis Serrano (2021). History of animal experimentation and animal rights URL.: <https://beonchip.com/animal-rights-history/>

13. Mock M, Fouet A (2001). *Anthrax*. *Annu. Rev. Microbiol.* (англ) 55: 647–71. doi:[10.1146/annurev.micro.55.1.647](https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.647).

14. Windholz G. (1987). Pavlov as a psychologist. A reappraisal. *Pavlov. J. Biol. Sci.* (англ.) 22 (3): 103–12. PMID [3309839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3309839/).

15. Хендель Н. В. (2013) Регламентация проведения экспериментів над тваринами : міжнародні та національні правові стандарти / Н. В. Хендель // Український часопис міжнародного права. – 2013. – С. 71-76. URI: <https://hdl.handle.net/11300/24273>

16. Наказ Мінмолодьспорту України № 249 від 01.03.2012р «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» / <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#n11>

17. Pang C, Ibrahim A, Bulstrode NW, et al. (2017) An overview of the therapeutic potential of regenerative medicine in cutaneous wound healing. *Int Wound J.* 2017; 14:450–9. doi:[10.1111/iwj.12735](https://doi.org/10.1111/iwj.12735)

18. Sen C. K. (2019) Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium

of Estimates. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2019 Feb 1; 8(2): 39–48. Published online 2019 Feb 13. doi: [10.1089/wound.2019.0946](https://doi.org/10.1089/wound.2019.0946)

19. Atkin L. (2019) Chronic wounds: the challenges of appropriate management. *Br J Community Nurs*. 2019;24:S26–32. doi:10.12968/bjcn.2019.24.sup9.s26

20. Menke NB, Ward KR, Witten TM, et al. (2007) Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007;25:19–25. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.12.005.

21. Frykberg RG, Banks J. (2015) Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2015;4:560–82. doi:10.1089/wound.2015.0635

22. Probst S., Moore Z. (2023) Building the business case for shared wound care: a cost-benefit case for service providers. 26 September 2023 <https://woundsinternational.com/journal-articles/building-the-business-case-for-shared-wound-care-a-cost-benefit-case-for-service-providers/>

23. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., Soljak M., Upton Z., Schmidtchen A., Car J., Järbrink K. (2019) Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. 2019 Jan; 29:8-15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005

24. Lindholm C., Searle R. (2016) Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *International Wound Journal*. First published: 27 July 2016. P5-15. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iwj.12623> <https://doi.org/10.1111/iwj.12623>)

25. Schmitz M., Eberlein T., Andriessen A. (2014) Wound treatment costs comparing a bio-cellulose dressing with moist wound healing dressings and conventional dressings. *Wound Medicine*. Volume 6, September 2014, P. 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2014.07.002>

26. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G (2009) The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care* 18: 154–161),

27. Milne J, Searle R, Styche T (2020) The characteristics and impact of hard-to-heal wounds: results of a standardised survey. *J Wound Care* 29(5): 282–288;

28. Guest JF (2021) Burden of wounds to the NHS: what has changed since 2012/13? *Wounds UK* 17(1): 10–15

29. Tiscar-González V., Menor-Rodríguez M. J., Rabadán-Sainz C., Fraile-Bravo M., Valenzuela-Ocaña F. J., Muñoz-García L. (2021) Clinical and Economic Impact of Wound Care Using a Polyurethane Foam Multilayer Dressing. *Advances in Skin & Wound Care* 34(1): p 23-30, January 2021. | DOI: 10.1097/01.ASW.0000722744.20511.71
30. Чернопищук Р.М. (2017) Локальна імунокорекція в комплексному лікуванні інфікованих ран (експериментально-клінічне дослідження) https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/diser_Chornopyschchuk.pdf)
31. Даценко Б. М. (1995) Гнойная рана / Б. М. Даценко, С. Г. Белов, Т. И. Тамм. -Киев: Здоров'я. 1995. - 136 с.
32. Smit, H. J. (2018) A five-level model for wound analysis and treatment *Wounds UK. Omnia Med Communications Ltd.* №4. – P. 41-46.
33. Wilkinson H.N., Hardman M.J. (2020). Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open biology*, 10(9). <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
34. Tavakoli S., Kisiel M.A., Biedermann T., Klar A.S. (2022) Immunomodulation of Skin Repair: Cell-Based Therapeutic Strategies for Skin Replacement (A Comprehensive Review). *Biomedicines*. Jan 6;10(1):118. doi: 10.3390/biomedicines10010118. PMID: 35052797; PMCID: PMC8773777.
35. Kaser, S. A., Zengaffinen, R., Uhlmann, M., Glaser, C., & Maurer, C. A. (2014). Primary wound closure with a Limberg flap vs. secondary wound healing after excision of a pilonidal sinus: A multicentre randomised controlled study. *Int. J. Colorectal Dis.*, (30), 97-103. doi: 10.1007/s00384-014-2057-x
36. Broughton, G. I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: an overview. *Plast. Reconstruct. Surg.*, (117), 1e-S-32e-S. [doi:10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9)
37. Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 37, 1528-1542. [doi:10.1177/147323000903700531](https://doi.org/10.1177/147323000903700531)
38. Martin P. (1997). Wound Healing-Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science*. 1997 276:75–81. doi: 10.1126/science.276.5309.75.

<http://www.sciencemag.org>

39. Kloc, M., Ghobrial, R. M., Wosik, J., Lewicka, A., Lewicki, S., & Kubiak, J. Z. (2019). Macrophage functions in wound healing. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, (3), 99-109. doi: 10.1002/term.2772

40. Wallace H., Basehore B., Zito P. (2020). *Wound Healing Phases*; Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL). Available online: <https://europepmc.org/books/n/statpearls/article-34001/>

41. Gilmore, M. A. (1991). Phases of wound healing. *Dimens Oncol. Nurs.*, (5), 32-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1823567>

42. Boniakowski, A. E., Kimball, A. S., Jacobs, B. N., Kunkel, S. L., & Gallagher, K. A. (2017). Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *J. Immunol.*, (199), 17-24. doi:10.4049/jimmunol.1700223

43. Lin Q., Fang D., Fang J., Ren X., Yang X., Wen F., Su S.B. (2011). Impaired wound healing with defective expression of chemokines and recruitment of myeloid cells in TLR3-deficient mice. *J. Immunol.* 186, 3710-3717. doi:10.4049/jimmunol.1003007

44. Kim, M. H., Liu, W., Borjesson, D. L., Curry, F. R. E., Miller, L. S., Cheung, A. L., ... & Simon, S. I. (2008). Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *J. Invest. Dermatol.*, (128), 1812-1820. doi:10.1038/sj.jid.5701223

45. Martin P., Leibovich S.J. (2005). Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol.* 15, 599-607. doi:10.1016/j.tcb.2005.09.002

46. Werner S., Krieg T., Smola H. (2007). Keratinocyte–fibroblast interactions in wound healing. *Keratinocyte–Fibroblast Interact. Wound Health.* 127:998–1008. doi: 10.1038/sj.jid.5700786. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15333820>

47. Gordillo, G. M., & Sen, C. K. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. (2003). *Am. J. Surg.*, (186), 259-263. doi: 10.1016/S0002-9610(03)00211-3

48. Nelson E.A. (2003) Nutrition for optimum wound healing. *Nurs.*

Stand.;18:55–58.

49. Huang, S-P., Wu, M-S., Shun, C-T., Wang, H-P., Hsieh, C-Y., Kuo, M-L., & Lin J-T. (2005). Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *J. Biomed. Sci.*, (12), 229-241. doi: [10.1007/s11373-004-8177-5](https://doi.org/10.1007/s11373-004-8177-5)

50. Wynn T.A., Vannella K.M. (2016). Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.*;44:450–462. doi: [10.1016/j.immuni.2016.02.015](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015).

51. Martinez F.O., Gordon S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: Time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 6 doi: [10.12703/P6-13](https://doi.org/10.12703/P6-13).

52. Chandan K. Sen. (2023) Human Wound and Its Burden: Updated 2022 Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care*. Vol. 12, No. 12. Published Online: 19 Oct 2023 <https://doi.org/10.1089/wound.2023.0150>

53. Norbury W., Herndon D.N., Tanksley J., Jeschke M.G., Finnerty C.C. (2016) Infection in Burns *Surg Infect (Larchmt)*. 2016 Apr;17(2):250-5. doi: [10.1089/sur.2013.134](https://doi.org/10.1089/sur.2013.134). PMID: 26978531 PMCID: [PMC4790211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4790211/)

54. Zhelev, G. (2021). Bacterial resistance to antiseptics and disinfectants – minireview. *Bulg. J. Vet. Med.*, 24, No 3, 307–316. DOI: [10.15547/bjvm.2019-0085](https://doi.org/10.15547/bjvm.2019-0085)

55. Hampton J. (2015) Providing cost-effective treatment of hard-to-heal wounds in the community through use of NPWT. *Br J Community Nurs*. 2015;20: S116–20. doi: [10.12968/bjcn.2015.20.sup6.S14](https://doi.org/10.12968/bjcn.2015.20.sup6.S14).

56. Augustin M, Herberger K, Kroeger K, Muentner KC, Goepel L, Rychlik R. (2016) Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart(®) and UrgoCell(®) Contact. *Int Wound J*. 2016; 13:82–7. doi: [10.1111/iwj.12238](https://doi.org/10.1111/iwj.12238).

57. Tricco AC, Cogo E, Isaranuwachai W, Khan PA, Sanmugalingham G, Antony J, et al. (2015) A systematic review of cost-effectiveness analyses of complex wound interventions reveals optimal treatments for specific wound types. *BMC Med*. 2015; 13:90. doi: [10.1186/s12916-015-0326-3](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0326-3).

58. Posnett J (2022) Value-based procurement in wound care. *Wounds UK* 18(1): 42-9

59. Біляєва О.О. Дядик О.О., Заріцька В.І. Крижевський Є.Є. (2020). Морфологічні ознаки ефективності використання в лікуванні гнійних ран аплікаційного сорбенту (експериментальне дослідження) *Morphologia*, 14(4), 7-15. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.7-15>
60. Di Domenico, E. G., Farulla, I., Prignano, G., Gallo, M. T., Vespaziani, M., Cavallo, I., ... & Ensoli, F. (2017). Biofilm is a major virulence determinant in bacterial colonization of chronic skin ulcers independently from the multidrug resistant phenotype. *Int J Mol Sci.*, (18), 1077. Doi: 10.3390/ijms18051077].
61. Ding X., Tang G., Xu Z., Xu Y., Zhang H., Zheng D., ... & Chen J. (2022) Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma*. 2022; 10: tkac014. PMID: [35611318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35611318/) Published online 2022 May 21. doi: [10.1093/burnst/tkac014](https://doi.org/10.1093/burnst/tkac014) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9123597/>
62. Lazaro, J. L., Izzo, V., Meaume, S., Davies A. H., Lobmann, R., & Uccioli, L. (2016). Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *Journal of wound care*, 25(5), 277-287. doi: 10.12968/jowc.2016.25.5.277
63. Аль Джехані Наіф Абдулела М. (2024). Особливості морфології хронічних ран за умов використання різних методик впливу на рановий процес *Журнал “Перспективи та інновації науки” (Серія “Педагогіка”, Серія “Психологія”, Серія “Медицина”)*, 2(36), 953-962. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-953-962](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-953-962)
64. Khimich, S. D., Rautskis, V. P. (2023). Morphological reasoning of the efficiency of application "Iruksan" in the experiment. *Reports of Morphology*, 29(3), 32-38. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(3\)-05](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(3)-05)
65. Mahmud, F., Roy, R., Mohamed, M. F., Aboonabi, A., Moric, M., Ghoreishi, K., ... & Shafikhani, S. H. (2022). Therapeutic evaluation of immunomodulators in reducing surgical wound infection. *FASEB J.*, (36), 22090. <https://doi.org/10.1096/fj.202101019R>
66. Nelson E.A. (2003) Nutrition for optimum wound healing. *Nurs.*

Stand.;18:55–58.

67. Guryanova S.V., Khaitov R.M. (2021) Strategies for Using Muramyl Peptides - Modulators of Innate Immunity of Bacterial Origin - in Medicine. *Front Immunol.* 2021; 12: 607178. Published online 2021 Apr 20. doi: [10.3389/fimmu.2021.607178](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607178)

68. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. (2021) Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953067/> doi: [10.3389/fimmu.2021.578386](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386)

69. Cestero JJ, Castanheira S, Pucciarelli MG, García-Del Portillo F. A. (2021) Novel Salmonella Periplasmic Protein Controlling Cell Wall Homeostasis and Virulence. *Front Microbiol.* Published online 2021 Feb 19. doi: [10.3389/fmicb.2021.633701](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.633701)

70. Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. (2021) Regulation of the NLRP3 Inflammasome by Post-Translational Modifications and Small Molecules. *Front Immunol.* Published online 2021 Feb 2. doi: [10.3389/fimmu.2020.618231](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618231)

71. Bastos PAD, Wheeler R, Boneca IG. (2021) Uptake, Recognition and Responses to Peptidoglycan in the Mammalian Host. *FEMS Microbiol Rev* 45(1): fuaa044. [10.1093/femsre/fuaa044](https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa044). Published online 2020 Sep 8. doi: [10.1093/femsre/fuaa044](https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa044)

72. Vavricka SR, Musch MW, Chang JE, Nakagawa Y, Phanvijhitsiri K, Waypa TS, et al.. (2004) Hpept1 Transports Muramyl Dipeptide, Activating NF- κ B and Stimulating IL-8 Secretion in Human Colonic Caco2/bbe Cells. *Gastroenterology* (2004) 127:1401–9. [10.1053/j.gastro.2004.07.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.07.024) PMID: 15521010 DOI: [10.1053/j.gastro.2004.07.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.07.024)

73. Inohara N, Chamaillard M, McDonald C, Nuñez G. (2005) Nod-Lrr PROTEINS: Role in Host-Microbial Interactions and Inflammatory Disease. *Annu Rev Biochem* (2005) 74(1):355–83. [10.1146/annurev.biochem.74.082803.133347](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133347) Vol. 74:355-383 (Volume publication date July

2005) <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133347>

74. Irazoki O, Hernandez SB and Cava F. (2019) Peptidoglycan Muropeptides: Release, Perception, and Functions as Signaling Molecules. *Front Microbiol* (2019) 10:500. 10.3389/fmicb.2019.00500 <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00500/full>

75. Ma J, Sun M, Pan Z, Lu C, Yao H. (2018) Diverse Toxic Effectors are Harbored by VgrG Islands for Interbacterial Antagonism in Type VI Secretion System. *Biochim Biophys Acta (BBA) Gen Subj* (2018) 1862(7):1635–43. 10.1016/j.bbagen.2018.04.010 <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.04.010>

76. Gao X, Huynh B-T, Guillemot D, Glaser P and Opatowski L. (2018) Inference of Significant Microbial Interactions From Longitudinal Metagenomics Data. *Front Microbiol* (2018) 9:2319. 10.3389/fmicb.2018.02319 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198172/>

77. Vermassen A, Leroy S, Talon R, Provot C, Popowska M, Desvaux M. (2019) Cell Wall Hydrolases in Bacteria: Insight on the Diversity of Cell Wall Amidases, Glycosidases and Peptidases Toward Peptidoglycan. *Front Microbiol* (2019) 10:331. 10.3389/fmicb.2019.00331 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6403190/>

78. Nikitushkin VD, Demina GR, Shleeva MO, Guryanova SV, Ruggiero A, Berisio R, et al.. A Product of RpfB and RipA Joint Enzymatic Action Promotes the Resuscitation of Dormant Mycobacteria. *FEBS J* (2015) 282(13):2500–11. 10.1111/FEBS.13292 <https://doi.org/10.1111/febs.13292>

79. Krueger JM, Pappenheimer JR, Karnovsky ML. (1982) Sleep-Promoting Effects of Muramyl Peptides. *Proc Natl Acad Sci United States America* (1982) 79(19):6102–6. 10.1073/pnas.79.19.6102 <https://doi.org/10.1073/pnas.79.19.6102>

80. Adam A, Lederer E. Muramyl Peptides: Immunomodulators, Sleep Factors, and Vitamins. In: Stevens D.G. (1984). *Medical Research Reviews, vol. 4*. N.Y: Wiley and Sons; (1984), pp. 111–152. 10.1002/med.2610040202 PMID: 6374337 DOI: [10.1002/med.2610040202](https://doi.org/10.1002/med.2610040202)

81. Laman AG, Lathe R, Shepelyakovskaya AO, Gartseva A, Brovko FA, Guryanova S, et al.. (2016) Muramyl Peptides Activate Innate Immunity Conjointly Via YB1 and NOD2. *Innate Immun* (2016) 22(8):666–73. 10.1177/1753425916668982 PMID: 27694635 DOI: [10.1177/1753425916668982](https://doi.org/10.1177/1753425916668982)]

82. Hoijer MA, Melief MJ, van Helden-Meeuwesen CG, Eulderink F, Hazenberg MP. (1995) Detection of Muramic Acid in a Carbohydrate Fraction of Human Spleen. *Infect Immun*. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.63.5.1652-1657.1995>

83. Zangara MT, Johnston I, Johnson EE, McDonald C. (2021) Mediators of Metabolism: An Unconventional Role for NOD1 and NOD2. *Int J Mol Sci* (2021) 22(3):1156. 10.3390/ijms22031156 <https://doi.org/10.3390/ijms22031156>

84. Chedid L. (1983) Muramyl Peptides as Possible Endogenous Immunopharmacological Mediators. *Microbiol Immunol* (1983) 27(9):723–32. 10.1111/j.1348-0421.1983.tb00636.x <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1983.tb00636.x>

85. Park OJ, Kim J, Yang J, Yun CH, Han SH. (2017) Muramyl Dipeptide, a Shared Structural Motif of Peptidoglycans, is a Novel Inducer of Bone Formation Through Induction of Runx2. *J Bone Miner Res* (2017) 32(7):1455–68. 10.1002/jbmr.3137 <https://doi.org/10.1002/jbmr.3137>

86. Guryanova S.V., Khaitov R.M. (2021) Strategies for Using Muramyl Peptides - Modulators of Innate Immunity of Bacterial Origin - in Medicine. *Front Immunol*. 2021; 12: 607178. Published online 2021 Apr 20. doi: [10.3389/fimmu.2021.607178](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607178)

87. Богачук М.Г. (2019) Застосування імуномодулятора мурамілпептидного рівня в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т. 18, № 3 – 2019. С.21-25. DOI: 10.24061/1727-0847.18.3.2019.4

88. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2018): *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard*, 11th ed., CLSI standard M07. Wayne, PA, USA.

89.Koeth L.M., Miller L.A., 2023. Antimicrobial Susceptibility Test Methods: Dilution and Disk Diffusion Methods, Manual of Clinical Microbiology, 13th Edition. ASM Press, Washington, DC. doi: 10.1128/9781683670438.MCM.ch73

90.Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW (2012). "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis". Nat Methods. 9 (7): 671–675. doi:10.1038/nmeth.2089. PMC 5554542. PMID 22930834.

91.Collins TJ (July 2007). "ImageJ for microscopy". Bio Techniques. 43 (1 Suppl): 25–30. doi:10.2144/000112517. PMID 17936939. Open access icon.

92.Барчан Г. С., Коломійцева, А. С., Шкляр А.С. (2016). Клініко-морфологічна характеристика елементів периферичної крові при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: матеріали науково-практичної конференції, Одеса, 15–16 квітня 2016 р.* – Одеса: Південна фундація медицини, 2016. – С. 33–36.

93.Ленік Р. Г., Савицький І. В., Ціповяз С. В., Зашук Р. Г., М'ястківська І. В. (2019). Дослідження динаміки лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в патогенезі експериментального перитоніту. *Український журнал медицини, біології та спорту* – Том 4, № 5 (21). – С. 57-31. DOI: 10.26693/jmbs04.05.057

94.Рекалова, О. М., Панасюкова, О. Р., Коваль, Н. Г. (2017). Застосування лейкоцитарних індексів при імунологічній оцінці активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*, (1), 27-33.

95. Tavakoli, S.; Klar, A.S. (2020). Advanced Hydrogels as Wound Dressings. *Biomolecules*, 10, 1169.

96.Burns, P.S. (2001). Burn wound healing and skin substitutes. *Burns*, 27, 517–522. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417901000171> (accessed on 8 December 2020).

97. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. (2001). Wound microbiology

and associated approaches to wound management. *Clin. Microbiol. Rev.*14:244–269. doi: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001.

98. World Health Organization Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. [(accessed on 26 May 2018)]; Available online: <https://tinyurl.com/kmva5da> [Ref list]

99. Cardona A.F., Wilson S.E. (2015). Skin and soft-tissue infections: A critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin. Infect. Dis.*61:S69–S78. doi: 10.1093/cid/civ528. [PubMed]

100. Vyas K., Vasconez H.C. (2014). Wound healing: Biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare.* 2:356–400. doi: 10.3390/healthcare2030356.

101. Jones V., Grey J.E., Harding K.G. (2006). Wound dressings. *BMJ.* 332:777–780. doi: 10.1136/bmj.332.7544.777. [PMC free article] [PubMed]

102. Mirza A. (2018). Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 123:33–64. doi: 10.1016/j.addr.2017.08.001.

103. Ye S., Jiang L., Wu J., Su C., Huang C., Liu X., Shao W. (2018). Flexible amoxicillin-grafted bacterial cellulose sponges for wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*10:5862–5870. doi: 10.1021/acsami.7b16680.

104. Anjum S., Arora A., Alam M.S., Gupta B. (2016). Development of antimicrobial and scar preventive chitosan hydrogel wound dressings. *Int. J. Pharm.* 508:92–101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.013.

105. Anjum A., Sim C.H., Ng S.F. (2018). Hydrogels Containing Antibiofilm and Antimicrobial Agents Beneficial for Biofilm-Associated Wound Infection: Formulation Characterizations and In vitro Study. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19:1219–1230. doi: 10.1208/s12249-017-0937-4.

106. Rădulescu M., Holban A.M., Mogoantă L., Bălșeanu T.A., Mogoșanu G.D., Savu D., Popescu R.C., Fufă O., Grumezescu A.M., Bezirtzoglou E., et al. (2016). Fabrication, Characterization, and Evaluation of Bionanocomposites Based on Natural Polymers and Antibiotics for Wound Healing Applications. *Molecules.* 21:761. doi: 10.3390/molecules21060761. [PubMed]

107. Low W.L., Kenward K., Britland S.T., Amin M.C.I.M., Martin C. (2017). Essential oils and metal ions as alternative antimicrobial agents: A focus on tea tree oil and silver. *Int. Wound J.* 14:369–384. doi: 10.1111/iwj.12611.
108. Saporito F., Sandri G., Bonferoni M.C., Rossi S., Boselli C., Icaro Cornaglia A., Mannucci B., Grisoli P., Vigani B., Ferrari F. (2017). Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing. *Int. J. Nanomed.* 2018:175–186. doi: 10.2147/IJN.S152529.
109. Ramasubbu D.A., Smith V., Hayden F., Cronin P. (2017). Systemic antibiotics for treating malignant wounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8:CD011609. doi: 10.1002/14651858.CD011609.pub2.
110. Das P., Horton R. (2016). Antibiotics: Achieving the balance between access and excess. *Lancet.* 387:102–104. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00729-1.
111. Cwajda-Białasik J. Mościcka P., Szewczyk M.T. (2022). Antiseptics and antimicrobials for the treatment and management of chronic wounds: a systematic review of clinical trials. *Postepy Dermatol Alergol.* 39(1): 141–151. Published online 2022 Feb 28. doi: [10.5114/ada.2022.113807](https://doi.org/10.5114/ada.2022.113807) PMID: PMC8953877
112. Tavakoli S., Kisiel M. A., Biedermann T., Klar A. S. (2022). Immunomodulation of Skin Repair: Cell-Based Therapeutic Strategies for Skin Replacement (A Comprehensive Review). *Biomedicines* 2022, 10(1), 118; Published: 6 January 2022 <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010118>
113. Слободяник С. В., Хіміч С. Д., Школьніков В. С. (2020) Проблема хронічних ран та можливість застосування мезенхімальних стовбурових клітин при їх лікуванні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, Т. 24, №3.-С.518-523. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-24
114. Слободяник С. В., Хіміч С. Д., Вернигородський С. В., Школьніков В. С. (2022). Морфологічне обґрунтування місцевого застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментальних хронічних гнійно-некротичних ран. *Патологія*. Т. 19, No 1(54). С. 70-78.
115. Slobodanyuk S. V., Vernygorodskyi S. V., Khimich S. D., Shkolnikov V. S. (2022). The role of myofibroblasts in the healing of chronic wounds. *Reports of*

Morphology, Vol. 28, №2, P. 48-56. DOI:[10.31393/morphology-journal-2022-28\(2\)-07](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(2)-07)

116. Гладких Ф. (2024). Перспективи використання імуномодуляторів у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання: фокус на екстрактах біологічних тканин (криоекстракт плаценти та криоекстракт селезінки). *Імунологія та алергологія: наука і практика*, (4), 29-46. <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04>

НА АВТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ФОКУС НА ЕКСТРАКТИ

117. Ambrogini E., Que X., Wang S., Yamaguchi F., Weinstein R. S., Tsimikas S., Manogalas S. C., Witztum J.L., Jilka R.L. (2018). Oxidation-specific epitopes restrain bone formation. *Nat Commun.* 6;9(1):2193. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04047-5>. PMID: 29875355; PMCID: PMC5990540

118. Asherson R.A., Gunter K., Daya D., Shoenfeld Y. (2008). Multiple autoimmune diseases in a young woman: tuberculosis and splenectomy as possible triggering factors? Another example of the “mosaic” of autoimmunity. *J. Rheumatol.* 35(6):1224-6. PMID: 18528954

119. Хіміч О.С. (2024) Мікробіологічне дослідження впливу імуномодулятора на антимікробну активність антисептика декаметоксину при їх сумісному застосуванні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024, Т. 28, № 1, С. 12-17. DOI: [10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-02) 16 (Фахове видання України).

120. Хіміч О.С. (2024) Мікробіологічна характеристика ефективності лікування щурів з експериментальною інфікованою раною з використанням антисептика та імуномодулятора. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 101-105. DOI: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.16](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.16) (Фахове видання України).

121. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Хіміч С.Д., Півторак В.І., Кривонос М.І. (2024) Експериментальне обґрунтування ефективності застосування імуномодулятора «бластомуніл» при лікуванні інфікованих ран. *Харківська хірургічна школа*. 2024, № 2-3 (125-126) С.192-199. DOI:<https://doi.org/10.37699/2308->

7005.2-3.2024.38 (Фахове видання України) (Здобувач проводив експериментальні дослідження, фотографування ранового процесу, обробку фотографічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку, написання статті).

122. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Хіміч С.Д., Півторак В.І., Кривонос М.І. (2024). Макроскопічна оцінка динаміки ранового процесу при лікуванні інфікованих ран у щурів із застосуванням імуномодулятора «Бластомуніл». *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 70-77. DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.11 (Фахове видання України)

123. Хіміч О. С., Король А. П., Хіміч С. Д., Півторак В. І. Морфологічна оцінка динаміки змін ранового процесу при використанні бластомунілу та декаметоксину в експерименті. (2024) *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. Т.28., №2. С.196-203. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(2)-03

124. Хіміч О.С., Король А.П. (2024). Морфологічна оцінка ефективності застосування імуномодулятора мурамілпептидного рівня при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. Т. 23 № 2. С. 6-18. DOI: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.23

125. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І. (2023) Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах. *Public Health Journal*. №4. С.77-84 DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11>

126. Ковальчук А. П., Хурані Іяд Фахід, Півторак В.П., Монастирський В.М., Хіміч О. С. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, патентовласник. Хірургічний пінцет для співставлення та зшивання тканин. Патент України № 51046. 2010, Чер 25.

127. Хіміч С.Д., Рауцкіс В.П., Хіміч О.С., Кривонос М.І., (2023) Проблеми лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах. *Матеріали XIX з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства науково-практичної конференції «Нове в медицині» 16-17 листопада 2023р. м. Острог. Українські медичні вісті.- Т.14, №1 (додаток).- С.76.*

128. Рауцкіс В. П., Хіміч О. С., Кривонос М. І., Хіміч С. Д. (2023) Роль адекватного знеболення в об'єктивному вивченні ранового процесу в експерименті. *Матеріали VII Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково – практичної конференції з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році»*. Вінниця, 2023, С. 56-67.

129. Хіміч С.Д., Превар А.П., Фуніков А.В., Ольхом'як О.О., Хіміч О.С., Муравйов Ф.Т. (2023) Теоретичні, клінічні, соціально-етичні та деонтологічні проблеми організації передопераційного періоду. *Збірник матеріалів IV міжнародної науково-практичної конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» 23-24 лютого 2023 року м. Запоріжжя*. Запоріжжя, 2023, С.53-54.

130. Хіміч О. С., Дениско Т. В. (2024) Дослідження чутливості представників родини enterobacteriaceae та неферментуючих грамнегативних бактерій до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічно активного препарату бластомуніл. *Proceedings of the 1st International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". Lviv, Ukraine. 2024, С. 178-183. (Тези)*. URL: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2024/03/PERSPECTIVES-OF-CONTEMPORARY-SCIENCE-THEORY-AND-PRACTICE-4-6.03.24.pdf>

131. Хіміч С.Д., Дениско Т.В., Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І. (2024). Немедичні проблеми в організації проведення експериментальних досліджень на тваринах в умовах сьогодення. *Збірник матеріалів V міжнародної науково-практичної конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» 28-29 лютого 2024 року м. Запоріжжя*. Запоріжжя, 2024, С.81-82.

132. Рауцкіс В. П., Хіміч О. С., Кривонос М. І. «СПОСІБ ВИВЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124910. Дата реєстрації 19 березня 2024 р. Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором: CR2819190324 <https://sis.nipo.gov.ua>

133. Хіміч О. С., Дениско Т. В., Хіміч С. Д., Рауцкіс В. П., Кривонос М. І., Дашкевич О. Б. «КОМПЛЕКСНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ «БЛАСТОДЕК». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124974. Дата реєстрації 21 березня 2024 р. *Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором: CR0904210324 <https://sis.nipo.gov.ua>*

134. Півторак В.І., Хіміч О.С., Король А.П. (2024). Морфологічна оцінка ефективності застосування бластомунілу при лікуванні інфікованих ран. *Морфогенез і регенерація (IV Жутаєвські читання): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Полтава, 18–19 квітня 2024 р. Полтава, 2024. - С. 59—61.*

135. Хіміч О.С. (2024). Аналіз ранового процесу при використанні бластомунілу та декаметоксину при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» Вінниця, 17.05.2024. Вінниця, 2024.- С. 18-19. (Тези).*

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Хіміч О.С. (2024) Мікробіологічне дослідження впливу імуномодулятора на антимікробну активність антисептика декаметоксину при їх сумісному застосуванні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024, Т. 28, № 1, С. 12-17. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-02 16 **(Фахове видання України).**

2.Хіміч О.С. (2024) Мікробіологічна характеристика ефективності лікування щурів з експериментальною інфікованою раною з використанням антисептика та імуномодулятора. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 101-105. DOI: 10.24061/2413- 0737.28.1.109.2024.16 **(Фахове видання України).**

3. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Хіміч С.Д., Півторак В.І., Кривонос М.І. (2024) Експериментальне обґрунтування ефективності застосування імуномодулятора «бластомуніл» при лікуванні інфікованих ран. *Харківська хірургічна школа*. 2024, № 2-3 (125-126) С.192-199. DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.38> **(Фахове видання України)** *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, фотографування ранового процесу, обробку фотографічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

Рауцкіс В.П. – приймав участь в організації ресурсів дослідження

Хіміч С.Д. – приймав участь в концептуалізації дослідження

Півторак В.І. – консультативна допомога в організації експерименту, відбору матеріалу на гістологічне дослідження, аналізі та узагальненні результатів

Кривонос М.І. – приймав участь в адмініструванні проекту

4. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Хіміч С.Д., Півторак В.І., Кривонос М.І. (2024). Макроскопічна оцінка динаміки ранового процесу при лікуванні інфікованих ран у щурів із застосуванням імуномодулятора «Бластомуніл». *Буковинський*

медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 70-77. DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.11 **(Фахове видання України)** *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, фотографування ранового процесу, обробку фотографічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

Рауцкіс В.П. – приймав участь в організації ресурсів дослідження

Хіміч С.Д. – приймав участь в концептуалізації дослідження

Півторак В.І. – консультативна допомога в організації експерименту, аналізі та узагальненні результатів

Кривонос М.І. – приймав участь в адмініструванні проекту

5. Хіміч О. С., Король А. П., Хіміч С. Д., Півторак В. І. (2024) Морфологічна оцінка динаміки змін ранового процесу при використанні бластомунілу та декаметоксину в експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. Т.28., №2. С.196-203. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(2)-03 **(Фахове видання України)** *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, проводив забір матеріалу та підготовку до опису, приймав участь в описі усіх скелець, провів аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

Король А. П. – приймав участь у візуалізації даних дослідження

Хіміч С.Д. – приймав участь в концептуалізації дослідження

Півторак В.І. – консультативна допомога в організації експерименту, аналізі та узагальненні результатів

6. Хіміч О.С., Король А.П. (2024). Морфологічна оцінка ефективності застосування імуномодулятора мурамілпептидного рівня при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. Т. 23 № 2. С. 6-18. DOI: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.23 **(Фахове видання України)** *(Здобувач проводив експериментальні дослідження, проводив забір матеріалу та підготовку до опису, приймав участь в описі усіх скелець, провів аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

Король А. П. – консультативна допомога у візуалізації даних дослідження

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І. (2023) Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах. *Public Health Journal*. №4. С.77-84 DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11> **(Фахове видання України)**. (Здобувач розпрацював алгоритм санітарно-гігієнічних, деонтологічних та медико-правових дій, проводив експериментальні дослідження, аналіз літературних джерел, написання та підготовку статті до друку).

Рауцкіс В.П. – приймав участь в організації ресурсів дослідження

Кривонос М.І. – приймав участь в адмініструванні проекту

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Ковальчук А. П., Хурані Іяд Фахід, Півторак В.П., Монастирський В.М., Хіміч О. С. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, патентовласник. Хірургічний пінцет для співставлення та зшивання тканин. Патент України № 51046. 2010, Чер 25. (Здобувач провів інформаційно-патентний пошук та розробив креслення зразка, приймав участь у експериментальних дослідженнях, оформленні та відправленні заявки та матеріалів).

9. Хіміч С.Д., Рауцкіс В.П., Хіміч О.С., Кривонос М.І., (2023) Проблеми лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах. *Матеріали XIX з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства науково-практичної конференції «Нове в медицині» 16-17 листопада 2023р. м. Острог. Українські медичні вісті.- Т.14, №1 (додаток).- С.76. (Тези)*. (Здобувач проводив експериментальні дослідження, написання тез).

10. Рауцкіс В. П., Хіміч О. С., Кривонос М. І., Хіміч С. Д. (2023) Роль адекватного знеболення в об'єктивному вивченні ранового процесу в експерименті. *Матеріали VII Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково – практичної конференції з міжнародною участю: «Стан невідкладної*

допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році». Вінниця, 2023, С. 56-67. **(Тези)**. (Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

11. Хіміч С.Д., Превар А.П., Фуніков А.В., Ольхом'як О.О., Хіміч О.С., Муравйов Ф.Т. (2023) Теоретичні, клінічні, соціально-етичні та деонтологічні проблеми організації передопераційного періоду. *Збірник матеріалів IV міжнародної науково-практичної конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» 23-24 лютого 2023 року м. Запоріжжя. Запоріжжя, 2023, С.53-54. (Тези)*. (Здобувач проводив обробку матеріалу, написання тез).

12. Хіміч О. С., Дениско Т. В. (2024) Дослідження чутливості представників родини enterobacteriaceae та неферментуючих грамнегативних бактерій до композиційного засобу на основі декаметоксину та біологічно активного препарату бластомуніл. *Proceedings of the 1st International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". Lviv, Ukraine. 2024, С. 178-183. (Тези)*. URL: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2024/03/PERSPECTIVES-OF-CONTEMPORARY-SCIENCE-THEORY-AND-PRACTICE-4-6.03.24.pdf>

(Здобувач проводив експериментальні дослідження, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

13. Хіміч С.Д., Дениско Т.В., Хіміч О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І. (2024). Немедичні проблеми в організації проведення експериментальних досліджень на тваринах в умовах сьогодення. *Збірник матеріалів V міжнародної науково-практичної конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» 28-29 лютого 2024 року м. Запоріжжя. Запоріжжя, 2024, С.81-82. (Тези)*. (Здобувач проводив обробку матеріалу, написання тез).

14. Півторак В.І., Хіміч О.С., Король А.П. (2024). Морфологічна оцінка ефективності застосування бластомунілу при лікуванні інфікованих ран. *Морфогенез і регенерація (IV Жутаєвські читання): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Полтава, 18–*

19 квітня 2024 р. Полтава, 2024. - С. 59—61. **(Тези).** *(Здобувач проводив експериментальну частину роботи, приймав участь у обробці матеріалу та написанні тез).*

15. Хіміч О.С. (2024). Аналіз ранового процесу при використанні бластомунілу та декаметоксину при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» Вінниця, 17.05.2024. Вінниця, 2024.- С. 18-19. (Тези).*

Свідоцтва на авторський твір:

1. Рауцкіс В. П., Хіміч О. С., Кривонос М. І. «СПОСІБ ВИВЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124910. Дата реєстрації 19 березня 2024 р. *Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором: CR2819190324 <https://sis.nipo.gov.ua> (Здобувач приймав участь у експериментальних дослідженнях, оформленні та відправленні заявки та матеріалів).*

2.Хіміч О. С., Дениско Т. В., Хіміч С. Д., Рауцкіс В. П., Кривонос М. І., Дашкевич О. Б. «КОМПЛЕКСНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ «БЛАСТОДЕК». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124974. Дата реєстрації 21 березня 2024 р. *Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором: CR0904210324 <https://sis.nipo.gov.ua> (Здобувач розробив науковий дизайн, провів огляд літературних джерел, мікробіологічні дослідження, приймав участь у експериментальних дослідженнях, оформленні та відправленні заявки та матеріалів).*

Апробація результатів дисертації:

- XIX Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, 2022) – усна доповідь, публікація тез;

- IV Міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (Не медичні проблеми в

медицині)» (Запоріжжя, 2023) - усна доповідь, публікація тез;

- науково-практична конференція «Нове в медицині» та XIX з'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства (Острог, 2023) - усна доповідь, публікація тез;

- VII Подільська Всеукраїнська міждисциплінарна науково – практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології у 2023 році» (Вінниця, 2023) - усна доповідь, публікація тез;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарний союз: хірургія, травматологія, офтальмологія в мирний та воєнний час», присвячена 100-річчю з дня народження професора О.Я. Фіщенка (Вінниця, 2024) - усна доповідь;

- V міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (Не медичні проблеми в медицині)» 28-29 лютого 2024 р., (Запоріжжя, 2024) - усна доповідь, публікація тез;

- I International Scientific and Practical Conference “Perspectives of Contemporary Science: Theory and Practice”, L’viv, 4-6 March 2024 (Львів, 2024) - усна доповідь, публікація тез;

- науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної хірургії», присвяченої 100-річчю з дня народження проф. В.П. Трубнікова, 4–5 квітня 2024 р., (Харків, 2024) - усна доповідь, публікація статті;

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез і регенерація (IV Жутаєвські читання)», 18–19 квітня 2024 р. (Полтава, 2024) - усна доповідь, публікація тез;

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю", «Актуальні питання хірургії в умовах військового стану" 10-11 травня 2024р., (Львів, 2024) - усна доповідь.

ДОДАТОК Б-1

ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету

професор

В.М. Дворник



Березня 2024р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та
навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** модернізований хірургічний пінцет для співставлення та зшивання тканин.

2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна, виконавець – Хіміч Олексій Сергійович.

3. **Джерела інформації:**

Ковальчук А. П., Хурані І. Ф., Півторак В. І., Монастирський В. М., Хіміч О. С. Опис до патенту на корисну модель UA 51046, від 25.06.2010, Бюл. № 12, 2010 р.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** грудень 2023 року – березень 2024 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє проводити відпрацювання практичних навичок здобувачів вищої освіти при зшиванні ранового дефекту.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 15 від « 7 » березня 2024 року.



ПІДПИСАНО

Начальник відділу кадрів

З. І. Боїко

Завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією
та оперативною хірургією Полтавського державного
медичного університету,
д. б. н., професор

Сергій БІЛАШ

ДОДАТОК Б-2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В.О. Ректора ВНМУ ім. Пирогова
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України

професор  Юрій ШЕВЧУК
 « 23 » 04 2024 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

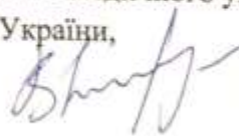
результатів дисертаційної роботи старшого викладача кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету Хіміча Олексія Сергійовича

1. **Назва пропозиції до впровадження:** ХІРУРГІЧНИЙ ПІНЦЕТ ДЛЯ СПІВСТАВЛЕННЯ ТА ЗШИВАННЯ ТКАНИН
2. **Автор:** КОВАЛЬЧУК АНАТОЛІЙ ПИЛИПОВИЧ, ХУРАНІ ІЯД ФАХІД, ПІВТОРАК ВОЛОДИМИР ІЗЯСЛАВОВИЧ, МОНАСТІРСЬКИЙ ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, ХІМІЧ ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ
3. **Установа-розробник:** ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
4. **Джерела інформації:** ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ UA 51046, від 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.
5. **Впроваджено:** у навчальний та процес та наукову роботу кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у матеріали курсу лекцій та практичних занять з оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Результати впровадження:** використано результати в навчальному процесі для студентів спеціальності «Медицина», «Педіатрія» та лікарів-інтернів хірургічного профілю, що дозволило поглибити їх знання з експериментальної хірургії.
8. **Термін впровадження:** ,березень 2020 — квітень 2024 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол №3 від 28 березня 2024

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії
 Вінницького національного медичного університету
 ім. М.І.Пирогова МОЗ України,

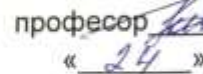
д. мед. н., професор



Володимир ПІВТОРАК

ДОДАТОК Б-3

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.О. Ректора ВНМУ ім. Пирогова
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України

професор  Орій ШЕВЧУК
« 24 » 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи старшого викладача кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету Хімича Олексія Сергійовича

1. **Назва пропозиції до впровадження:** Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах
2. **Автор:** Хімич О.С., Рауцкіс В.П., Кривонос М.І
3. **Установа-розробник:** ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
4. **Джерела інформації:** *Public Health Journal*. -2023.- №4. С.77-84 DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11>.
5. **Впроваджено:** у навчальний та процес та наукову роботу кафедри мікробіології кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у матеріали курсу лекцій та практичних занять з мікробіології а також у наукову роботу кафедри.
7. **Результати впровадження:** використано результати в навчальному процесі для студентів спеціальності «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» та аспірантів, що дозволило поглибити їх знання з мікробіології в частині організації проведення експериментальної роботи на тваринах.
8. **Термін впровадження:** 2023-2024 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри мікробіології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України,

д. мед. н., професор





Валентин КОВАЛЬЧУК

ДОДАТОК Б-4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету, доцент

 **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**
« 8 »  2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Хірургічний пінцет для співставлення та зшивання тканин.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна).

Розроблювачі: Ковальчук Анатолій Пилипович, Хурані Іяд Фахід, Півторак Володимир Ізяславович, Монастирський Володимир Миколайович, Хіміч Олексій Сергійович.

3. Джерело інформації:

Опис до патенту на корисну модель UA 51046, від 25.06.2010, Бюл. № 12, 2010 р.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: січень – березень 2024 р. та продовжує впроваджуватися.

6. Форми впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 14 від «07» березня 2024 р.).

Завідувач кафедри
анатомії, клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук,
професор



Олександр СЛОБОДЯН

ДОДАТОК Б-5

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету ім. Данила Галицького

доц. Солонинко І.І.



»травня

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи асистента кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету
Хімича Олексія Сергійовича

1. *Назва пропозиції до впровадження:* хірургічний пінцет для співставлення та зшивання тканин
2. *Автор:* Ковальчук А.П., Хурані Іяд Фахід, Півторак В.І., Монастирський В.М., Хімич О.С.
3. *Установа-розробник:* Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
4. *Джерела інформації:* опис до патенту на корисну модель UA 51046, від 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.
5. *Впроваджено:* у навчальний процес кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. *Форма впровадження:* у матеріали лекцій та практичних занять з оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
7. *Результати впровадження:* використано в навчальному процесі та при проведенні експериментальних досліджень.
8. *Термін впровадження:* 2021-2024 рр.
9. *Зауваження та пропозиції:* не поступило.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

оперативної хірургії з топографічною анатомією

Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького МОЗ України,

професор

Зоряна МАСНА