

УДК: 616-003.9;616.25-002.3-036.12-08;599.323.4

**ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ ГИСТОГЕНЕЗОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ
ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО
ГИДРОКСОАПАТИТКОЛЛАГЕНОВОГО МАТЕРИАЛА
(экспериментально-гистологическое исследование)**

И.З. ГАТИАТУЛЛИН*, Н.Н. ШЕВЛЮК*, А.А. ТРЕТЬЯКОВ*, С.Б. ФАДЕЕВ**, Е.А. ЩУПЛОВА**

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Советская ул., д. 6, г. Оренбург, 460006, Россия,
e-mail: big-giz@yandex.ru

**ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН»,
Пионерская ул., д. 11. г. Оренбург, 460000, Россия

Аннотация. В работе изучены особенности репаративных гистогенезов при лечении обширных гнойных ран мягких тканей с использованием биоразлагаемого гидроксиапатитколлагенового комплекса «ЛитАр». Объектом исследования являлись 100 половозрелых крысы-самцы линии *Wistar*. На крысах моделировали кожно-мышечную гнойную рану (для инфицирования использовали *S. aureus*). Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 25 крыс в каждой. Животным первой группы (контрольной) после моделирования инфицированной кожной раны лечение не проводили. Животным второй группы проводили традиционное лечение с использованием только мазевых повязок на основе полиэтиленгликоля вплоть до полного заживления раны. Животным третьей группы проводили аутодермопластику. Животным 4-й группы во 2-ую фазу раневого процесса имплантировали материал «ЛитАр». Животных всех 4-х групп выводили из эксперимента на стадиях 3, 7, 14, 21 и 28 суток эксперимента. Для гистологического исследования во время выведения животных из эксперимента иссекался участок раны вместе с окружающими тканями. Гистологические препараты окрашивали обзорными гистологическими, гистохимическими и иммуноцитохимическими методами. Было выявлено, что использование композитного биodeградируемого материала «ЛитАр» для пластики кожного дефекта обширной гнойной раны стимулировало ангиогенез, пролиферацию и цитодифференцировку клеточных элементов фибробластического дифферона, при этом увеличивался синтез компонентов межклеточного вещества, что приводило к формированию рыхлой неоформленной соединительной ткани с признаками интенсивного васкулогенеза к 21 суткам эксперимента и эпителизации раны. Бактериологическое исследование раневого отделяемого экспериментальных животных показало, что по мере течения раневого процесса уровень бактериальной обсемененности постепенно снижался. Наиболее выражено снижение проявлялось у животных 4-й группы (при применении биоразлагаемого гидроксиапатитколлагенового композитного материала «ЛитАр»).

Ключевые слова: лечение гнойных ран, эпителий, соединительная ткань, репаративная регенерация, гидроксиапатитколлагеновый комплекс «ЛитАр», крыса.

**FEATURES OF REPARATIVE HISTOGENESIS IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE
PURULENT WOUNDS OF SOFT TISSUES, USING BIODEGRADABLE HYDROXYAPATITE
COLLAGEN MATERIAL (experimental and histological study)**

I.Z. GATIATULLIN*, N.N. SHEVLYUK*, A.A. TRETYAKOV*, S.B. FADEEV**, E.A. SHCHUPLOVA**

*Orenburg State Medical University, Sovetskaya Str., 6, Orenburg, 460006, Russia,
e-mail: big-giz@yandex.ru

**Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of UB RAS, Pioneer Str., d. 11. Orenburg, 460000, Russia

Abstract. In the work, the features of reparative histogenesis in the treatment of extensive purulent wounds of soft tissues using the biodegradable hydroxyapatite collagen complex "LitAr" are studied. The subjects of the study were 100 mature male rats of the *Wistar* line. In the rats, a skin-muscle purulent wound was modeled (*St. Aureus* was used for infection). Experimental animals were divided into 4 groups of 25 rats each. The animals of the first group (control) after modeling the infected skin wound were not treated. The animals of the second group underwent traditional treatment using only polyethylene glycol-based ointment dressings until the wound was completely healed. The animals of the third group underwent autodermoplasty. The animals of the 4th group were implanted into the 2nd phase of the wound process with the material "LitAr". The animals of all 4 groups were removed from the experiment at the stages 3, 7, 14, 21 and 28 days of the experiment. For histological examination during the breeding of animals, the wound site was excised from the experiment along

with the surrounding tissues. Histological specimens were stained with histological, histochemical and immune cytochemical methods. It was found that the use of the composite biodegradable material LitAr for plasticity of the skin defect of the extensive purulent wound stimulated angiogenesis, proliferation and cytodifferentiation of the cellular elements of the fibroblastic differon, while the synthesis of the components of the intercellular substance increased, which led to the formation of a loose, unformed connective tissue with signs of intense vasculogenesis to 21 days of experiment and wound epithelization. Bacteriological study of wound detached experimental animals showed that as the wound process progressed, the level of bacterial contamination gradually decreased. The most pronounced decrease was manifested in animals of the fourth group (using biodegradable hydroxyapatite collagen composite material "LitAr").

Key words: treatment of purulent wounds, epithelium, connective tissue, reparative regeneration, hydroxyapatitol collagen complex "LitAr", rat.

Введение. Проблема лечения раневой инфекции, несмотря на достижения современной медицинской науки, сохраняет свою актуальность. От 1% до 2% населения развитых стран страдают от длительно незаживающих инфицированных ран [1, 3, 10, 15]. Основными направлениями лечения этой патологии являются санация раневой поверхности, закрытие раневого дефекта и активация репаративных процессов [6, 7, 12, 14]. Длительное сохранение в ране инфекционного процесса препятствует своевременному формированию соединительной ткани и эпителизации раневого дефекта. В связи с этим важен поиск новых способов и средств местного лечения, обеспечивающих антимикробный, противовоспалительный и репаративный эффект [1, 5-7, 9, 11]. Одним из путей решения этой проблемы является использование для местного лечения инфицированных ран гидроксиапатитколлагенового композита «ЛитАр».

Цель исследования – изучить особенности репаративных гистогенезов тканей кожи при лечении обширных гнойных ран мягких тканей, с использованием биодеградируемого гидроксиапатитколлагенового материала.

Материалы и методы исследования. На 100 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180-200 гр. создавали модель кожно-мышечной гнойной раны [2, 8, 9, 11, 13] путем иссечения по трафарету в межлопаточной области подкожно-жировой клетчатки прямоугольной формы с размерами сторон 20×20 мм (что составляло примерно 10% от всего кожного покрова крысы). Края раны и подлежащие мышцы раздавливались зажимами, рана инфицировалась микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^7 , края раны фиксировались на дюралюминиевой рамке. Сверху рамки рана герметично закрывалась целлофановой пленкой и скотчем, для создания парникового эффекта. Для инфицирования раны использовали штамм *Staphylococcus aureus* №251LEM (из коллекции Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург), обладающий гемолитической, плазмокоагуляционной, фибринолитической и лецитовелитилазной активностью, резистентный к пенициллину – *минимальная подавляющая концентрация* (МПК) 1,5 мг/л, чувствительный к оксациллину (МПК 1,0 мг/мл), клиндамицину (МПК 0,5 мг/л), офлоксацину (МПК 1,0 мг/л), левофлоксацину (МПК 1,0 мг/л), доксициклину (МПК 2,0 мг/л), кларитромицину (МПК 2,0 мг/л), фузидину (МПК 1 мг/мл), ванкомицину (МПК 1,0 мг/мл), гентамицину (МПК 4,0 мг/л), рифампицину (МПК 1,0 мг/л). Способность штамма формировать биоплёнку составляет $1,56 \pm 0,02$ условных единиц. Инфицирование производили путем нанесения на раневую поверхность 0,1 мл взвеси (на 0,9% растворе хлорида натрия) суточной агаровой культуры стафилококка в концентрации 10^7 колониеобразующих единиц на 1 мл (КОЕ/мл).

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы (по 25 животных в каждой). Все операции выполнялись под эфирным наркозом, из опыта животные выводились передозировкой наркотических средств на 3, 7, 14, 21 и 28 сутки, (по 5 крыс на каждом сроке).

Местное лечение гнойных ран животных 2, 3, и 4 групп начинали на 3 сутки от момента нанесения раны и развития гнойного процесса.

Животные первой группы служили контролем, медикаментозного лечения не получали.

При лечении животных второй группы использовались только мазевые повязки («Офломелид» содержание в 1 г мази: офлоксацин – 10мг, метилурацил – 40мг, лидокаина гидрохлорид – 30 мг).

Животным третьей группы в период с 3-го по 10-е сутки проводили такое же лечение, как и у животных второй группы. На 10-ые сутки производилась аутодермопластика и накладывались фиксирующие повязки, смена которых выполнялась через 5-7 суток, затем каждые два дня. В первые трое суток после аутодермопластики выполнялось парентеральное введение антибиотика (Офлоксацина 0,2% в дозировке 1,5 мл).

У животных 4-й группы после произведенной хирургической обработки раны (удаления гноя, налетов фибрина и некротических тканей) с 3-х по 10-е сутки использовались марлевые повязки с водорастворимой мазью «Офломелид». После элиминации инфекции с раневой поверхности и очищения раны от некрозов на 10 сутки животным производилась имплантация в раневой дефект биоразлагаемого гидроксиапатитколлагенового композита «Лит-Ар». Перед имплантацией композит фрагментировали на мелкие кусочки размером не более 2х2 мм, после помещали в стерильную чашку Петри, насыщали композит

стерильным физиологическим раствором. Рана закрывалась двойным повязка на полимерной основе, смена которых производилась раз в 5-7 дней.

Посевы для бактериологических исследований осуществляли после снятия защитного покрытия раны при соблюдении всех условий асептики: стерильным шприцем производили взятие экссудата путем аспирации, 0,1 мл экссудата наносили для посева на поверхность кровяного агара. Для количественного определения обсемененности патологического материала использовали модификацию метода *Gould* [4, 10]. Из каждого образца отбирали не менее 10 изолятов для проведения дальнейших исследований. Изолированные штаммы микроорганизмов после идентификации считали идентичными используемому для инфицирования при полном совпадении по комплексу морфологических, культуральных, и биохимических свойств. Бактериологические исследования были проведены на базе лаборатории экологии микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (заведующий лабораторией – д.м.н. С.Б. Фадеев, врио директора института – к.м.н., доцент. А.О. Плотников).

Для проведения гистологического исследования во время выведения животных из эксперимента иссекался участок раны вместе с окружающими тканями. Полученный материал для светооптических исследований фиксировался в охлажденном 10% растворе нейтрального формалина, спирт-формуле и смеси Буэна. Дегидратация объектов производилась в этаноле возрастающей крепости.

Парафиновые среды толщиной 5-7 мкм, после депарафинирования окрашивались гематоксилином Майера и эозином и по Ван-Гизону. Иммуногистохимическими методами в срезах ткани определяли экспрессию белка *Ki67*. Иммуногистохимическое исследование проводилось в соответствии со стандартными протоколами. Использовалась система визуализации *Ultra-Vision One* применением моноклональных антител. Содержание и выведение животных из эксперимента соответствовало требованиям содержащихся в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденным Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г., а также положениям «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (1986г.). Проведение исследований разрешено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ России от 01.10.2014 г., «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003).

Результаты и их обсуждения. При гистологическом исследовании выявлено, что инфицирование микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^7 приводит к возникновению гнойно-воспалительного процесса в коже и прилежащих мышцах у всех экспериментальных животных. Лейкоцитарная инфильтрация представлена в эти сроки в основном нейтрофилами.

У животных первой группы, которым лечение не проводилось, полная эпителизация кожного дефекта к 28 суткам эксперимента так и не произошла. В ране по результатам посева сохранялся воспалительный процесс вплоть до 21 суток (из 25 животных этой группы погибло 6).

У животных второй группы при консервативном стандартном лечении мазью «Офломелид», на протяжении всего лечения наблюдалась умеренная лейкоцитарная инфильтрация на фоне отека и паранекротических изменений тканевых элементов. В результате умеренной синтетической активности фибробластов на 28 сутки после операции формируется грубая фиброзная ткань на месте раны при этом полной эпителизации раневой поверхности не отмечается (из 25 животных этой группы погибло 2).

На фоне процессов пролиферации, цитодифференцировки и синтетической активности фибробластов отмечается снижение лейкоцитарной инфильтрации, определялось большое количество фибробластов и макрофагов, количество нейтрофилов снижалось с 14 по 28 сутки (рис.1).

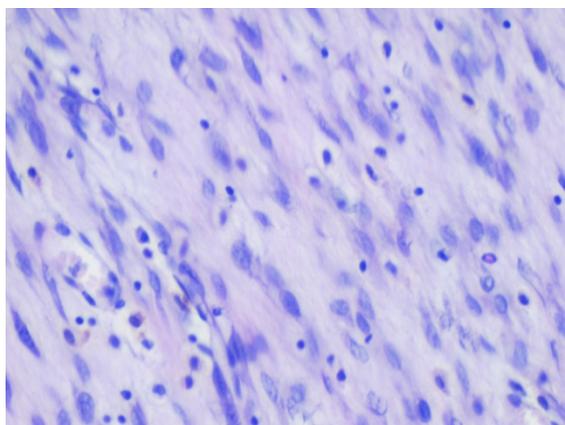


Рис. 1. Фрагмент кожного покрова крысы на 28 сутки начала эксперимента. (2-я группа).
Окраска: гематоксилин Майера и эозин, увеличение окуляра×10, объектив ×40

У животных третьей группы (которым проводили аутодермопластику), при выполнении аутодермопластики на 7-10 сутки после трансплантации в пересаженном кожном лоскуте наблюдалась выраженная диффузная лейкоцитарная инфильтрация на фоне отека и паранекротических изменений всех тканевых элементов, на 21 сутки после операции формируется грубая фиброзная ткань, на месте рубца. (из 25 животных этой группы погибло 4) В третьей группе отмечалось значительное количество деструктивных лейкоцитов, по сравнению с животными 4-й группы, где применялся композит. Морфологическая картина свидетельствовала о нарушении приживания трансплантированного фрагмента кожи (рис. 2).

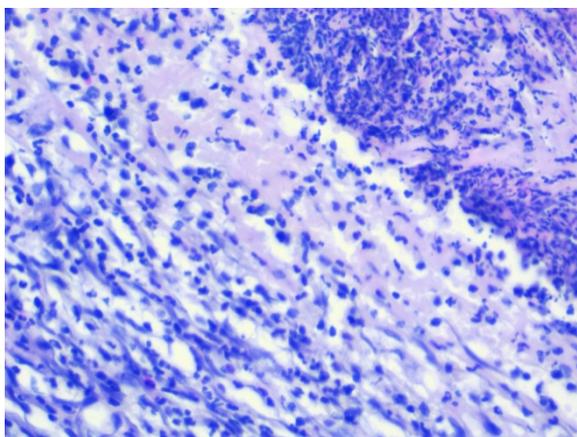


Рис. 2. Фрагмент кожного покрова крысы на 21 сутки начала эксперимента. (3-я группа).
Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляр×10, объектив×20 (Препарат демонстрирует лейкоцитарную инфильтрацию)

Среди животных 4-й группы не наблюдалось гибели. Начиная с 14-х суток эксперимента (10-е сутки с начала лечения) лейкоцитарная инфильтрация снижается, изменяется и её качественная характеристика, к 21 суткам доля нейтрофилов снижается, при этом увеличивается содержание лимфоцитов. Композитный материал заполняет всю раневую поверхность. В результате пролиферации малодифференцированных фибробластов количество клеток фибробластического дифферона в области раны возрастает. В результате цитодифференцировки и активной синтетической деятельности фибробластов в области раны повышается содержание компонентов межклеточного вещества соединительной ткани (коллагеновых волокон и основного аморфного вещества). Следует отметить, что наиболее выраженная синтетическая активность фибробластов наблюдается у животных 4-й группы, при лечении которых использовали гидроксиапатитколлагеновый композитный материал «ЛитАр» для закрытия остаточной полости. При этом наиболее активной синтетической деятельностью фибробластов отмечалась в период 2-й – 3-й недель эксперимента.

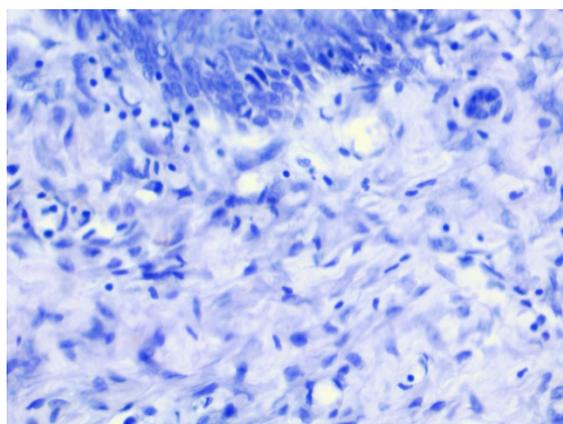


Рис. 3. Фрагмент кожного покрова крысы на 21 сутки с начала эксперимента. (4-я группа).
Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляр×10, объектив ×40

Во вновь образованной соединительной ткани в раневом ложе материала «ЛитАр» наблюдается новообразование кровеносных сосудов. Активизация пролиферации, цитодифференцировки и синтетической активности фибробластов, а также новообразование сосудов в зоне данного композитного мате-

риала может свидетельствовать о наличии у этого материала свойств индукции ангиогенеза и стимуляции гистиотипической репаративной регенерации. На фоне формирования новой соединительной ткани с 14 суток отмечается биодеградация композитного материала «Лит-Ар», которая полностью завершается к концу первого месяца. На 21 сутки наблюдается практически полное закрытие раневого дефекта (рис. 3).

Мы получили значительные морфологические отличия в динамике и характере раневого процесса у животных разных групп. Пролиферативная активность эпителия (на основе учета митотической активности и экспрессии белка *Ki67*) у животных четвертой группы была выше, чем у животных предыдущих групп. Подсчёт лейкоцитов в формирующейся соединительной ткани показал, что при использовании биокомпозита «ЛитАр» содержание лейкоцитов в формирующейся соединительной ткани существенно снижено, в сравнении с экспериментом по лечению только мазями на водорастворимой основе и выполнения аутодермопластики.

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого экспериментальных животных четвертой группы было установлено, что с 3 по 14 сутки эксперимента уровень бактериальной обсемененности *S. aureus* постепенно снижался от 10^6 до 10^2 КОЕ/мл.

Наиболее длительный период снижения этого показателя был характерен для животных контрольной группы, не получавших лечения. У животных, получавших местную антибактериальную терапию, снижение уровня бактериальной обсемененности *S. aureus* до уровня ниже 10^5 КОЕ/мл, что значительно ниже, чем при активно протекающем гнойном процессе происходило быстрее (к седьмым суткам), чем при проведении системной антибактериальной терапии, тем же антибиотиком. Возможно, это может быть связано со снижением доступности препарата в очаг воспаления вследствие формирования вокруг последнего отека, инфильтрации перифокальных тканей иммунокомпетентными клетками, стаза в капиллярных сосудах и активации фибропластических процессов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование композитного материала «ЛитАр» активирует процессы пролиферации и дифференцировки эпителия и малодифференцированных клеточных элементов фибробластического дифферона, что приводит к более быстрой и полной ликвидации раневого дефекта. При использовании гидроксиапатитколлагенового композитного материала отмечается более раннее формирование малодифференцированной соединительной ткани в области композитного материала, более ранний и интенсивный васкулогенез, а также более полное эпителизация раны. Полученные результаты свидетельствуют об оптимизирующем воздействии гидроксиапатитколлагенового композита на репаративные процессы в эпителии и соединительной ткани кожи.

Литература

1. Богомолов М.С. Сравнительный анализ эффективности современных перевязочных средств при лечении венозных трофических язв // Раны и раневые инфекции. 2015. Т. 2, № 4. С. 33–39.
2. Кабанова А.А., Плотников Ф.В., Ходос Ю.В., Голубцов В.В., Веремей Э. И. Морфологические характеристики экспериментальных гнойных ран мягких тканей // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32, № 1. С. 78–82.
3. Кузнецов Н.А., Баранов В. Е. Раны и раневая инфекция. В кн.: под ред. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия. Национальное руководство. 2008. Т. 1. С. 536–562.
4. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М. Руководство по медицинской микробиологии и этиологической диагностике инфекций. Книга II. М.: Изд-во БИНОМ, 2015. 1152 с.
5. Луцевич О.Э., Ширинский В.Г., Шехтер А.Б., Толстых М.П., Галлямов Э.А., Родников С.Е. Стимуляция репаративных процессов при заживлении // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008. №6. С. 6–10.
6. Мухаммедов Х.Б.М., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Стадников А.А., Фадеев С. Б. Метод закрытия остаточной полости композитным материалом «ЛитАр» в комбинации с антибиотиком при хронической эмпиеме плевры и особенности репаративного гистогенез // Вестник СПбГУ. Медицина. 2017. Т. 12, № 2. С. 154–160.
7. Мухаммедов Х.Б.М., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б. Анализ особенностей гистогенеза соединительной ткани в условиях влияния окситоцина (экспериментально-гистологическое исследование) // Морфология. 2017. Т. 152, №5. С. 88–91.
8. Сендрякова В.Н., Кокаева И.К., Трохов К.А., Букатин М.В. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс // Успехи современного естествознания. 2013. №8. С. 38.
9. Старичков И.Г. Лечение экспериментальных гнойных ран микроволоконистыми раневыми покрытиями: автореф. дис. ... к.м.н. Москва, 2011. 22 с.
10. Тарасенко В.С., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Хирургическая инфекция мягких тканей (микробиологический аспект). Екатеринбург, 2015. 174 с.
11. Толстых М.П., Раджабов А.А., Дербенев В.А., Ширинский В.Г., Азимшоев А.М., Исмаилов Г.И.О., Осокин В.В., Соловьев В.Н. Экспериментальное обоснование применения микроволоконистых перевязочных материалов для лечения гнойных ран // Московский хирургический журнал. 2013. Т. 33, №5. С. 49–55.

12. Третьяков А.А., Хижняк И.И., Стадников А.А., Неверов А.Н. Ликвидация остаточных полостей в печени при помощи наноразмерного биоконструкта «ЛитАр» // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10 № 1. С. 72–76.
13. Флерьянович М.С., Походенько-Чудакова И.О., Колб Е.Л. Морфология гнойной раны у экспериментальных животных с моделью фурункула в поднижнечелюстной области // Вестник ВГМУ. 2015. Т. 14, №4. С. 106–111.
14. Falanga V. Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic agents // Wounds. 2002. Vol. 14, №2. P. 47–57.
15. Kirketerp-Moller K., Jensen P.O., Fazli M. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds // J. Clin. Microbiol. 2008. Vol. 46, №8. P. 2717–2722.

References

1. Bogomolov MS. Sravnitel'nyy analiz ehffektivnosti sovremennykh perevyazochnykh sredstv pri lechenii venoznykh troficheskikh yazv [comparative analysis of the effectiveness of modern dressings in the treatment of venous trophic ulcers]. Rany i ranevye infekcii. 2015;2(4):33-9. Russian.
2. Kabanova AA, Plotnikov FV, Hodos YUV, Golubcov VV, Veremej EHI. Morfologicheskie harakteristiki ehksperimental'nykh gnojnykh ran myagkikh tkanej [Morphological characteristics of experimental purulent wounds of soft tissues]. Permskiy medicinskiy zhurnal. 2015;32(1):78-82. Russian.
3. Kuznecov NA, Baranov VE. Rany i ranevaya infekciya [Wounds and wound infection. In the book]. V kn.: pod red. Savel'ev VS, Kirienko AI. Klinicheskaya hirurgiya. Nacional'noe rukovodstvo. 2008. Russian.
4. Labinskaya AS, Kostyukova NN., Ivanova S.M. Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii i ehtiologicheskoy diagnostike infekcij [Manual of medical Microbiology and etiological diagnosis of infections]. Kniga II. Moscow: Izd-vo BINOM; 2015. Russian.
5. Lucevich OEH, SHirinskiy VG, SHEkhter AB, Tolstyh MP, Gallyamov EHA, Rodnikov SE. Stimulyaciya reparativnykh processov pri zazhivlenii [Stimulation of reparative processes in the course of treatment]. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2008;6:6-10. Russian.
6. Muhammedov HBM, SHEvlyuk NN, Tretyakov AA, Stadnikov AA, Fadeev SB. Metod zakrytiya ostatochnoy polosti kompozitnym materialom «LitAr» v kombinacii s antibiotikom pri hronicheskoy ehmpieme plevry i osobennosti reparativnogo gistogeneza [Method for closure of residual cavity with composite material "Litar" in combination with an antibiotic for chronic pleural empyema and features of reparative histogenesis] .Vestnik SPbGU. Medicina. 2017;12(2):154-60. Russian.
7. Muhammedov HBM, SHEvlyuk NN, Tretyakov AA, Fadeev SB. Analiz osobenostej gistogeneza soedinitel'noj tkani v usloviyah vliyaniya oksitocina (ehksperimental'no-gistologicheskoe issledovanie) [analysis of the peculiarities of the histogenesis of connective tissue under the influence of oxytocin (experimental histological study)]. Morfologiya. 2017;152(5):88-91. Russian.
8. Sendryakova VN, Kokaeva IK, Trohov KA, Bukatin MV. Problemy modelirovaniya gnojnoj rany u krysa [problems of modeling festering wounds in rats]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2013;8:38. Russian.
9. Starichkov IG. Lechenie ehksperimental'nykh gnojnykh ran mikrovoloknistymi ranevymi pokrytiyami [treatment of experimental purulent wounds with microfibrinous wound coatings] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
10. Tarasenko VS, Fadeev SB, Buharin OV. Hirurgicheskaya infekciya myagkikh tkanej (mikrobiologicheskij aspekt) [Surgical infection of soft tissues (microbiological aspects)]. Ekaterinburg; 2015. Russian.
11. Tolstyh MP, Radzhabov AA, Derbenev VA, SHirinskiy VG, Azimshoev AM, Ismailov GIO, Oskin VV, Solov'ev VN. EHksperimental'noe obosnovanie primeneniya mikrovoloknistykh perevyazochnykh materialov dlya lecheniya gnojnykh ran [Experimental rationale for the use of microfiber dressing materials for treatment of purulent wounds]. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal. 2013;33(5):49-55. Russian.
12. Tretyakov AA, Hizhnyak II, Stadnikov AA, Neverov AN. Likvidaciya ostatochnykh polostej v pecheni pri pomoshchi nanorazmernogo biokompozita «LitAr» [The elimination of the residual cavities in the liver with the help of nanoscale biocomposit "Litar"]. Medicinskiy vestnik Bashkortostana. 2015;10(1):72-6. Russian.
13. Fler'yanovich MS, Pohoden'ko-CHudakova IO, Kolb EL. Morfologiya gnojnoj rany u ehksperimental'nykh zhivotnykh s model'yu furunkula v podnizhnechelyustnoj oblasti [Morphology of purulent wounds in experimental animal models of boil in the submandibular region]. Vestnik VGMU. 2015;14(4):106-11. Russian.
14. Falanga V. Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic agents. Wounds. 2002;14(2):47-57.
15. Kirketerp-Moller K, Jensen PO, Fazli M. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. J. Clin. Microbiol. 2008;46(8):2717-22.

Библиографическая ссылка:

Гагиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б., Щуплова Е.А. Особенности репаративных гистогенозов при лечении обширных гнойных ран мягких тканей, с использованием биodeградируемого гидроксоapatитколлагенового материала (экспериментально-гистологическое исследование) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-17.pdf> (дата обращения: 17.12.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/e2018-6.pdf>