

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ»

УДК 615.28:582.682:616.9-089

ФРОЛОВА

Аэли́та Валерьевна

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К
ПРЕОДОЛЕНИЮ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ
АНТИМИКРОБНЫХ МАТЕРИАЛОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

по специальности 03.02.03 – микробиология

Минск 2015

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный консультант: **Косинец Александр Николаевич**,
Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Лобанок Анатолий Георгиевич**, академик НАН Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ферментов ГНУ «Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси»

Решетников Владимир Николаевич, академик НАН Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом биохимии и биотехнологии растений ГНУ «Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси»

Прокулевич Владимир Антонович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии УО «Белорусский государственный университет»

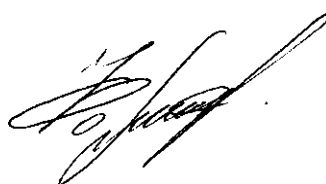
Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 2 декабря 2015 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.02.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» по адресу: 220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23, e-mail: feg1@tut.by, тел. (+375-17) 268-04-19.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.02.01
кандидат биологических наук



Е. Г. Фомина

ВВЕДЕНИЕ

Раневая инфекция, проявляющая различные формы у 35-45% пациентов стационаров хирургического профиля, – проблема не только клиническая, но и общебиологическая [Adusumilli P.S. et al., 2004; Shinagawa N. et al., 2004; Белобородов В.Б., 2005; Абаев Ю.К., 2005, 2006; Webster P.S., 2006; Гостищев В.К., 2007; Белоцерковский Б.З. и др., 2009]. Нерациональное назначение антибиотиков без достаточного контроля за видовым составом возбудителей, включая госпитальные штаммы, их чувствительностью к антибактериальным средствам способствует селекции полирезистентных микроорганизмов [Гельфанд Б.Р., 1990; Nichols R.L., 1996; Levy S., 1997, 2000; Barbosa T., 2000; Козлов Р.С., 2000, 2010; Титов Л.П. и др., 2003; Kapil A., 2005; Белоцерковский Б.З. и др., 2009; Aslam S., 2010; Брико Н.И., 2010; Ермакова Т.С. и др., 2011; Чеботарь И.В., 2012]. На современном этапе существенная роль в учащении случаев хронизации инфекции и в нарушении течения процесса заживления отводится биопленочным бактериям, обладающим как характерными для планктонных форм классическими типами, так и специфическими вариантами резистентности [Donlan R.M., 2002; Vjarnsholt T., 2008; Фадеев С.Б. и др., 2009; Coenye T., 2010; Merritt J.H., 2011; Романова Ю.М., 2011; Голуб А.В., 2012].

Отмечаемый рост развития нозокомиальной инфекции зачастую обусловлен как низким уровнем соблюдения медперсоналом санитарно-противоэпидемического режима при повсеместном внедрении инструментальных методов диагностики, так и отсутствием современных систем качественного обеззараживания воздуха [Massanari R.M., 1984; Doebbeling V.N. et al., 1992; Larson E.L. et al., 2000; Ducel G., 2002; Венцель Р., 2004; Покровский В.И. и др., 2006; Брусина Е.Б., 2007; Kozlov R.S. et al., 2008].

Согласно «Toronto declaration to combat antimicrobial resistance» (Toronto, 2000) и «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам» (Женева, 2001) одним из путей преодоления лекарственной устойчивости выступает разработка и внедрение в практику новых противомикробных средств. Поэтому актуальным представляется поиск перспективных биологически активных соединений, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей и не имеющих токсического действия. К тому же расширение ассортимента культивируемых лекарственных растений и насыщение внутреннего рынка фитопрепаратами по-прежнему остаются стратегическими задачами для нашей республики [Решетников В.Н. и др., 2010].

В последнее десятилетие у зарубежных и отечественных ученых наблюдается повышенный интерес к разработке и внедрению современных перевязочных средств, поскольку лечение ран под повязкой остается наиболее доступным и экономически выгодным методом. Значительную роль при этом играют исследования наночастиц металлов, способных придавать

специфические свойства модифицированным ими материалам [Jones S.A., 2004; Абаев Ю.К., 2005; Qin Y., 2005; Gaoxing L. et al., 2008; Cavanagh M.H. et al., 2010; Percival S.L., 2011; Cencetti C. et al., 2012; Leaper D., 2012; Sjtterlin S. et al., 2012]. Белорусский рынок перевязочных средств представлен в основном зарубежными изделиями. Однако стойкая мировая тенденция к увеличению спроса на гигроскопичные целлюлозные материалы, резкое колебание цен на импортируемый хлопок обуславливают возрастание стратегического значения льняной сырьевой базы, позволяющей масштабно разрабатывать отечественные перевязочные средства с антимикробным эффектом.

Интенсивно растущая антибиотикорезистентность микроорганизмов, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений различной локализации, тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению, учащение случаев реинфицирования раневых поверхностей госпитальными штаммами, а также требующая значительных финансовых затрат антибактериальная терапия диктуют необходимость поиска новых эффективных способов и средств воздействия на возбудителей раневой инфекции, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

В 1998–2000 гг. исследования проводились в рамках Государственной научно-технической программы «Комплексная система диагностики, профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии» (№ государственной регистрации 1999404, сроки выполнения 1998–2000 гг.). Работа соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности Республики Беларусь по Государственным программам «Инфекционные заболевания и медицинские биотехнологии (2000–2005 гг.)» и «Развитие сырьевой базы и переработки лекарственных и пряно-ароматических растений на 2001–2005 и 2005–2010 гг.» («Фитопрепараты»); фундаментальных и прикладных научных исследований – «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий» (2005–2008 гг.), «Разработка и внедрение в Республике Беларусь рациональных методов комплексной терапии наиболее распространенных инфекционных заболеваний» (№ государственной регистрации 20073717, сроки выполнения 2007–2010 гг.).

В 2006–2008 гг. исследования проводились по хоздоговору с РУП «Бобруйский гидролизный завод» в рамках НИР «Разработка спиртовых и спиртосодержащих растворов для применения в хирургической и лабораторной практике, фармацевтической промышленности» (09.08.2006-31.12.2008). Комбинированные перевязочные средства с металлизированным нанострукту-

рированным покрытием разработаны по заказу концерна «Беллегпром» в рамках НИР «Разработать и исследовать технологический процесс производства нитей, пряжи и тканей специального назначения с использованием нанотехнологий» (№ государственной регистрации 20101574, сроки выполнения 2010-2011 гг.). В 2011–2013 гг. разработка антимикробных льносодержащих нетканых сорбентов проводилась в соответствии с НИОКР по организации промышленного производства инновационной льняной продукции медицинского назначения в целях реализации Меморандума о намерениях по сотрудничеству Республики Беларусь и Сибирских регионов России, а также в рамках НИР по направлениям инновационного фонда концерна «Беллегпром» «Разработка технологии производства материалов медицинского назначения на основе инновационных продуктов, полученных с использованием льняного сырья» (протокол Совета экспертов № 7 от 13.11.2012).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать и внедрить комплексный подход к преодолению развития гнойно-воспалительных осложнений, предусматривающий комбинированное использование альтернативных существующим методов и средств борьбы с полирезистентной раневой микрофлорой.

Задачи исследования:

1. Определить этиологические причины затяжного характера гнойно-воспалительного процесса различной локализации, изучить биологические свойства и уровни резистентности возбудителей, предложить способ сдерживания селекции устойчивых штаммов.

2. Изучить роль экзогенных факторов в развитии гнойно-воспалительного процесса. Усовершенствовать, оценить эффективность и внедрить способ минимизации их негативного воздействия.

3. Разработать оригинальное средство растительного происхождения в удобной лекарственной форме, эффективное в отношении полирезистентной раневой микрофлоры и оказывающее выраженное ранозаживляющее действие.

4. Оценить активность фитосредств в отношении этиологически значимых возбудителей и их персистентного потенциала, обосновать перспективность фитотерапии при раневой инфекции различной локализации.

5. На основании анализа взаимосвязей между условиями формирования наноструктурированных металлизированных покрытий для материалов и их антимикробной активностью разработать импортозамещающие комбинированные перевязочные средства из отечественного сырья, в том числе невостробованного в текстильной промышленности короткого льняного волокна, с заданной биологической активностью.

6. Исследовать способность биологически активных агентов, эффективных в отношении планктонных форм возбудителей, воздействовать на

экзополимерный матрикс биопленок.

Объект исследования: раневое содержимое 2014 пациентов; раневое отделяемое 565 лабораторных животных; типовые штаммы 9 возбудителей; 19 антисептиков; 40 антибиотиков; водные извлечения из 7 лекарственных растений; 10 образцов эфирных масел; 3 спиртовые настойки; упаковочные материалы; 157 образцов текстильных материалов; льноволокно.

Предмет исследования: видовой состав и персистентный потенциал возбудителей из гнойного очага различной локализации, их чувствительность к противомикробным средствам, деконтаминация воздуха, взаимосвязь между дозой облучения, упаковочным материалом, стерильностью и биологической активностью фитосредства, эффективность металлизированных материалов в отношении планктонных и биопленочных форм возбудителей.

Научная новизна

Разработан, научно обоснован и внедрен комплексный подход к преодолению развития гнойно-воспалительных раневых осложнений, включающий обязательный мониторинг микрофлоры ран и воздуха в отделении, индивидуальный подбор антисептика с прогнозированием частоты перевязок, использование альтернативных существующим методов и средств антибактериального воздействия, к которым еще не адаптированы микроорганизмы.

Разработан и внедрен алгоритм проведения мероприятий по преодолению развития гнойно-воспалительных раневых осложнений, предусматривающий использование разработанного комплекса и обеспечивающий предотвращение экзогенной контаминации раневой поверхности, сдерживание селекции резистентных штаммов микроорганизмов, оптимизацию профилактики послеоперационных осложнений и местного лечения гнойных ран, трофических язв.

Доказана целесообразность использования на современном этапе биологически активных растительных соединений в качестве антимикробных агентов, в минимальных концентрациях ингибирующих рост возбудителей раневой инфекции и проявляющих необходимую модифицирующую активность в отношении их персистентного потенциала.

Впервые внедрено новое направление – разработка многофункциональных растительных лекарственных средств с пролонгированным высвобождением биологически активных веществ для местного лечения раневой инфекции, обусловленной антибиотикорезистентными возбудителями. Разработано, апробировано, запатентовано и доведено до стадии серийного промышленного производства оригинальное лекарственное растительное средство «ФитоМП», биологическая активность которого обусловлена алкалоидами маклейи мелкоплодной и полисахаридами подорожника большого.

Установлены взаимосвязи между условиями формирования наноструктурированных металлизированных покрытий на текстиль и их антимикробной

активностью, что позволило научно обосновать и апробировать новое направление – создание современных импортозамещающих перевязочных материалов из отечественного сырья с заданной биологической активностью.

Впервые разработаны атравматичные льносодержащие перевязочные средства из неостребованного в текстильной промышленности отечественного короткого льняного волокна, эффективные в отношении планктонных и биопленочных форм антибиотикорезистентных возбудителей раневой инфекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Многолетнее превалирование в гнойных ранах *S. aureus* и статистически значимое увеличение в последние годы доли *E. coli* и *C. albicans*, чаще встречающихся в ассоциациях и проявляющих нарастающую полирезистентность к антибиотикам, обуславливают удлинение I фазы раневого процесса. Внедрение метода количественной оценки эффективности антимикробного средства обеспечивает его рациональный выбор и прогнозирование частоты перевязок, что позволяет как сдерживать рост селекции устойчивых штаммов возбудителей инфекции, так и сокращать сроки I фазы раневого процесса.

2. В раневом содержимом пациентов и в воздухе хирургического отделения превалируют штаммы *S. aureus*, одинаково устойчивые к антимикробным средствам, что указывает на прямую взаимосвязь между их обсемененностью и на необходимость комбинированного воздействия на возбудителя. Внедрение отечественного рециркулятора бактерицидного «Витязь», оснащенного 2-мя безозоновыми лампами, и разработанных спиртосодержащих антисептиков «Витасепт» с фактором редукции 5,7 lg и 6,39 lg в отношении *S. aureus* позволяет достичь обеззараживания воздуха и рук медперсонала – основных источников экзогенной бактериальной контаминации раневой поверхности пациента.

3. Превалирование в гнойных ранах антибиотикорезистентного *S. aureus*, требующая значительных финансовых затрат антибактериальная терапия на передний план в качестве перспективных источников антимикробных средств выдвигают лекарственные растения. Разработанное и апробированное оригинальное лекарственное средство «ФитоМП» из листьев маклейи мелкоплодной и подорожника большого эффективно в отношении антибиотикорезистентных возбудителей раневой инфекции. Его удобная лекарственная форма «присыпка», многофункциональность при вариации компонентов и пролонгированный эффект позволяют обеспечить адекватную антимикробную терапию в соответствии с фазой раневого процесса.

4. На фоне нарастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов, увеличения количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* с низким уровнем чувствительности к полиеновым антибиотикам и препаратам класса азолов эфирные масла выступают в качестве перспективной альтернативы. Биологически активные растительные соединения в минимальных

концентрациях ингибируют рост возбудителей раневой инфекции, проявляют необходимую модифицирующую активность в отношении их персистентного потенциала и сохраняют эффективность на протяжении 24–36–48 час., что позволяет проводить одноразовые перевязки в течение 1–2 суток.

5. Разработанные инновационные антимикробные материалы с напыленными или импрегнированными микро- и наночастицами меди и серебра позволяют в отличие от традиционных ватно-марлевых повязок очищать экспериментальную раневую поверхность от микроорганизмов, исключая ее травматизацию. Разработанные льносодержащие нетканые сорбенты, модифицированные нульвалентным серебром, стабилизированным растительными полимерами, эффективно подавляют планктонные и биопленочные формы возбудителей и очищают раневую поверхность в 2,5 раза быстрее, чем марлевые салфетки.

Личный вклад соискателя ученой степени

Научным консультантом обозначена проблема, соискателем определены цель и задачи исследования, разработаны подходы к их решению, осуществлен выбор методов исследований и объема материала. Автором проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, лично выполнены лабораторные исследования, проведены анализ научных данных и обобщение полученных результатов, осуществлена их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соискатель принял непосредственное участие (вклад 90%) в изучении видового состава возбудителей раневой инфекции, биологических свойств и динамики их резистентности к традиционным синтетическим антимикробным средствам [1-3, 11, 14, 17, 19-21, 27-29, 31, 32, 38, 43, 47, 48, 51, 61, 65]. Автор изучил роль экзогенных факторов в развитии гнойно-воспалительных процессов и разработке способов минимизации их негативного воздействия [1, 26, 30, 58-60], личный вклад 80%.

Совместно с сотрудниками ЦНИЛ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» проведены экспериментальные исследования биологической активности разработанного оригинального лекарственного растительного средства «ФитоМП», его эффективности и безопасности [1, 4-5, 12, 16, 24, 52], личный вклад 90%. Радиационная стерилизация «ФитоМПа» осуществлена на γ -установках УГУ-400 ГНУ «ОИЭ и ЯИ-Сосны» НАН Беларуси и РУП «Несвижский завод медицинских препаратов» (п. Альба) [10, 18, 22]. На базе РНПЦ «Инфекция в хирургии», отделения оториноларингологии УЗ «Витебская областная клиническая больница», проктологии УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» при участии ответственных за проведение клинических испытаний лечащих врачей, заведующих отделениями и

кафедрами госпитальной хирургии и оториноларингологии изучена клиническая эффективность «ФитоМПа» [1, 6-9, 13, 15, 35, 36, 38-42, 44-47, 49, 50, 55-57, 62-64, 66].

Сотрудниками НИЦ «Плазмотег» ФТИ НАН Беларуси (г. Минск) и ООО «Элком» (г. Витебск) сформированы покрытия нано- и микрочастиц алюминия, меди, никеля, серебра, титана, цинка на отечественный текстиль. На ОАО «Лента» проведена обработка нетканых сорбентов раствором серебросодержащей дисперсии «iSys AG». Совместно с сотрудниками РУПТП «Оршанский льнокомбинат», Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской Академии наук, льноперерабатывающего холдинга «ЛенОм», ОАО «НИИ нетканых материалов» (г. Серпухов) соискателем, как членом рабочей группы от белорусской стороны по реализации Меморандума о намерениях по сотрудничеству Республики Беларусь и Сибирских регионов России, разработаны инновационные перевязочные материалы из короткого льноволокна с использованием нанотехнологий. Автором лично проведен лабораторный анализ взаимосвязей между условиями формирования наноструктурированных покрытий и их антимикробной активностью, скомбинированы инновационные перевязочные средства и совместно с сотрудниками «НИИ прикладной ветеринарной медицины и биотехнологий» исследована их биологическая активность на модели гнойной раны у крыс [1, 23, 25, 32-34, 37, 53, 54]. На базах УЗ «Городская клиническая больница скорой помощи» г. Минска и УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Челябинская областная клиническая больница №3», МУЗ «Городская клиническая больница №9» и МБУЗ «Детская клиническая городская больница №1» г. Челябинска проведены клинические испытания гигроскопического льняного изделия.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований и основные положения диссертации были доложены на 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery (Berlin, 2000), Международной конференции «Современные вопросы аудиологии и ринологии» (Курск, 2000), 19th International Conference «White Nights in Millennium» (Санкт-Петербург, 2000), 53-й научно-практической конференции «Современная медицина и фармация» (Витебск, 2001), научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры общей хирургии БГМУ (Минск, 2002), 57-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2002), Международной научно-практической конференции «Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам» (Минск, 2003), VII, VIII съездах фармацевтов Республики Беларусь (Витебск, 2004, 2010), Международном Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням (Витебск, 2008), III Международном

хирургическом конгрессе «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» (Москва, 2008), научных сессиях ВГМУ (Витебск, 2001, 2011), Международной научно-технической конференции «Новое в технике и технологии текстильной и легкой промышленности (Витебск, 2011), Международной научно-технической конференции «Современные технологии и оборудование текстильной промышленности «Текстиль-2011» (Москва, 2011), Международном форуме «Инновации в медицине» (Новосибирск, 2013).

Результаты исследований внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь (УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», РНПЦ «Инфекция в хирургии», УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница», УЗ «2-я городская клиническая больница г. Минска», УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова г. Минска», УЗ «4-я городская клиническая больница г. Минска им. Н.Е. Савченко», УЗ «5-я городская клиническая больница г. Минска», УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска»), Российской Федерации (УЗ «Челябинская областная клиническая больница №3», МУЗ «Городская клиническая больница №9» и МБУЗ «Детская клиническая городская больница №1» г. Челябинска), а также в учебный процесс ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет», УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», УО «Витебский ордена Дружбы народов государственный медицинский университет», УО «Гомельский государственный медицинский университет», УО «Гродненский государственный медицинский университет», ГОУВПО «Смоленский государственный медицинский университет», ГБОУВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия», ФГОУВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (42 акта внедрений).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 67 работ, из которых: 1 монография (20,89 авторских листа), 34 статьи на 34,94 авторских листах: 21 – в рецензируемых журналах, включенных в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (из них 4 – в иностранных), 13 – в иных рецензируемых научных журналах (из них 3 – в иностранных); 2 статьи в рецензируемых сборниках научных трудов, 17 тезисов докладов на международных и республиканских научных конференциях, съездах и конгрессах, включая 5 тезисов иностранного доклада (объемом 2,85 авторского листа). В числе 13 иных научных публикаций 2 патента, 4 удостоверения на

рационализаторские предложения, 3 Временных Фармакопейных статьи, 4 ресурса удаленного доступа. Без соавторства опубликовано 10 научных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 369 страницах компьютерного текста, включая отдельную книгу приложений на 82 страницах, 63 таблицы и 75 рисунков на 57 страницах. Состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей аналитический обзор литературы, главу описания материала и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, заключение, библиографический список (60 страниц) из 382 отечественных и 327 иностранных источников, 67 публикаций соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Работа основана на результатах микробиологического исследования посевов из гнойных ран 1705 пациентов, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» в период с 1997 по 2012 гг. При клиническом изучении разработанного средства «ФитоМП» проанализированы раневые изоляты 84 добровольцев с гнойно-воспалительным процессом; 79-ти пациентов с хроническим декомпенсированным тонзиллитом (ХДТ) и паратонзиллитом; 78-ми пациентов с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО). Для установления роли воздушной среды отделения в развитии гнойно-воспалительного процесса оценен микробный пейзаж воздуха и раневого содержимого 68 пациентов, находившихся на лечении на момент проведения исследований. Изучены видовой состав микрофлоры гнойно-воспалительного очага, биологические свойства и чувствительность выделенных возбудителей к антибактериальным средствам. В работе использованы также изоляты из ран лабораторных животных и типовые штаммы *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* 026, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 4636, *P. mirabilis* ATCC 25933, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *A. baumannii* ATCC 17978, *C. albicans* ATCC 10231. Микроорганизмы идентифицированы с помощью автоматизированного биохимического анализатора АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Гемолитическая, фибринолитическая, плазмокоагулязная, лецитиназная активности выявлены у стафилококков по общепринятым методикам. Адгезивные свойства возбудителей и антиадгезивная способность антимикробных средств изучены по методу В.И. Брилиса с соавт. (1986), антилизоцимная активность – по методу О.В. Бухарина (1984).

Мониторинг воздуха проведен аспирационным методом с помощью аппарата Кротова с расчетом общего микробного числа (ОМЧ) в 1 м³ (КОЕ/м³).

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определена диско-диффузионным методом (NCCLS Document M100-S9, 1999) и на автоматизиро-

ванном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Метод диффузии в агар использован для изучения антимикробной активности антисептиков, растительных извлечений, металлизированных материалов. Метод дозо- и времязависимого киллинга модифицирован для рационального выбора антисептика.

Мономикробные биопленки *S. aureus* ATCC 6538 и *P. aeruginosa* ATCC 9027 получены на нитроцеллюлозной мембране. Их индикация, способность объекта разрушать экзополимерный матрикс выявлены с помощью световой, конфокальной микроскопии и по оптической плотности супернатанта на фотометре универсальном Ф300 при $\lambda = 492$ нм.

Определение микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья и средства «ФитоМП» проведено согласно требованиям статьи Государственной Фармакопеи СССР XI издания и Изменениям к ней от 16.04.02, категория 1. Микробиологическими и фитохимическими методами установлены оптимальные дозы γ -облучения и обоснован вид упаковки «ФитоМПа». Количественное определение четвертичных алкалоидов маклей мелкоплодной проведено по методике Г.Н. Бузука с соавт. (1988), полисахаридов в подорожнике большом – согласно требованиям Государственной Фармакопеи СССР XI издания. Тонкослойная хроматография на силуфол в системах растворителей использована для изучения качественного состава алкалоидов маклей мелкоплодной; качественная реакция – для полисахаридов подорожника.

Антимикробный эффект разработанных средств *in vivo* изучен на модели гнойной раны у 30 кроликов и 535 крыс. Биологическая активность разработок оценивалась при контрольном осмотре лабораторных животных, по степени микробной обсемененности раневой поверхности (по В.Е. Радоману, 1979), срокам очищения и заживления раны.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программного обеспечения STATISTICA 7 (StatSoft, Inc., США), MS Excel 2002. Нормальность распределения величин оценивалась с использованием *W*-критерия Шапиро–Вилка. Для признаков с нормальным распределением рассчитывалась средняя арифметическая (*M*) и стандартное отклонение (δ). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены в виде *Me* (*LQ*; *UQ*), где *Me* – медиана, *LQ* – нижний 25-й и *UQ* – верхний 75-й квартили. Для оценки статистической значимости между независимыми выборками применялся непараметрический *U*-критерий Mann-Whitney, а для сравнения зависимых выборок – *W*-критерий Wilcoxon. Различия признавались значимыми при значении $p < 0,05$.

Этиологические причины затяжного характера гнойно-воспалительного процесса различной локализации. Проведенный в период с 1997 по 2012 гг. сравнительный микробиологический анализ раневого

содержимого пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ «Инфекция в хирургии», определил видовое многообразие выделенных возбудителей и подтвердил превалирование грамположительных кокков в развитии гнойно-воспалительного процесса. Так, из 3047 изолятов из гнойных ран 1705 пациентов грамположительная микрофлора выявлена в 1944 случаях, или в 63,8% (95% ДИ: 62,09...65,51). Из них 92,9% (95% ДИ: 91,76...94,04) штаммов относятся к *стафилококкам*; 2,83% (95% ДИ: 2,09...3,57) – к *стрептококкам*; 2,42% (95% ДИ: 1,73...3,1) занимают представители родов *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Aerococcus*, *Gemella*. На штаммы *Bacillus spp.* приходится 1,85% (95% ДИ: 1,25...2,45) из всей выделенной грамположительной флоры.

Как превалирующий возбудитель (51% (95% ДИ: 49,2...52,8) от всей выделенной микрофлоры) *S. aureus* занимает 86,1% (95% ДИ: 84,5...87,6) среди представителей рода *Staphylococcus*. Анализ показал, что наиболее часто штаммы были выделены из гнойных ран в 1998 г. – 67,58%. В 2001 г. высеваемость уже составляла 60,2%, но достоверно ($p < 0,05$) превышала показатели в 2004 г. (47,83%). В период 2005–2008 гг. *S. aureus* встречался не чаще 45,93% (95% ДИ: 42,36...49,5), и в дальнейшем наблюдалось ежегодное снижение частоты его выделения по сравнению с предыдущими годами, составляя в 2009 г. и в 2012 г. по 39,25% и 36,36%, соответственно. Несмотря на имеющиеся литературные данные о резком увеличении роли *коагулазоотрицательных стафилококков (КОС)* в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний, необходимо отметить, что за период 1997–2012 гг. не наблюдалось значительных годовых колебаний в их количестве и в соотношении к штаммам *S. aureus*.

Энтеробактерии выделены в 26,19% (95% ДИ: 24,63...27,75) от всей микрофлоры гнойных ран. В изучаемый период не наблюдалось четкой тенденции к увеличению или уменьшению доли *Proteus spp.*, при этом представители *Klebsiella spp.* в 1997 г. были высеяны в 1,83%, в 2006 г. – в 3,14%, в 2011 г. – в 4,76% наблюдений. В развитии раневого процесса возросла роль *E. coli*: в 1999 г. штаммы изолированы в 12,66% наблюдений, что статистически значимо ($p < 0,01$) отличается от 2010 г. (26,16%), 2011 г. (26,79%) и 2012 г. (27,43%).

Из неферментирующих грамотрицательных бактерий 172 штамма приходится на *Pseudomonas spp.*, что составляет 73,5% (95% ДИ: 67,85...79,16). В период 2008–2012 гг. наблюдалось увеличение встречаемости *A. baumannii*. Так, в 2012 г. возбудитель выделен из ран в 3,43% случаев, в то время как в 2007 г. – в 1,62% и в 1997 г. – в 0,61% наблюдений.

Необходимо указать на наметившуюся тенденцию к увеличению роли в развитии раневой инфекции дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так, если в 1997 г. они отсутствовали в посевах из гнойных ран, в период 1998–2001 гг.

максимальное их количество составляло 1,01%, то в период 2009–2012 гг. встречаемость увеличилась от 4,35% в 2009 г. до 5,98% в 2012 г. ($p = 0,007$).

За период наблюдений у всех выделенных возбудителей выявлена нарастающая резистентность к антимикробным средствам. Так, в сравнительном аспекте в 1997 г. и 2012 г. отмечаются статистически значимые различия ($p < 0,01$) в устойчивости *S. aureus* к гентамицину (26,39% и 38,87%, соответственно), норфлоксацину (10,04% и 33,96%), офлоксацину (9,67% и 20%), рифампицину (17,47% и 26,04%), тетрациклину (20,07% и 29,43%), цефазолину (23,79% и 43,02%). Особую актуальность представляет низкий уровень чувствительности штаммов *Candida albicans* к имеющимся полиеновым антибиотикам и препаратам класса азолов.

Исследование микрофлоры при «болезни оперированного уха» показало, что, как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими видами микроорганизмов, также чаще выделялись стафилококки (35,19%), среди которых на долю *S. aureus* приходится 42,11%; на коагулазоотрицательные виды (*S. epidermidis*, *S. simulans*, *S. warneri*, *S. hominis*, *S. capitis*) – 57,89%. При этом штаммы *E. coli* обнаружены в 18,52% наблюдений, *C. albicans* – в 12,96%. Полученные высева грибковой флоры в таком количестве можно связать с длительным приемом пациентами, перенесшими в прошлом радикальную операцию на среднем ухе, *per os* или местно антимикробных средств.

Следует отметить высокую эффективность в отношении стафилококков ванкомицина, цефепима и меропенема (100%), цефалотина (89,47%) на фоне 100% резистентности возбудителей к пенициллину, эритромицину, ко-тримоксазолу, гентамицину, тобрамицину.

При хроническом гнойном мезотимпаните (ХГМ) в ушном отделяемом, хотя и доминировали штаммы *P. aeruginosa* (32,14%), *S. aureus* выделен в 25% наблюдений, *S. epidermidis* – в 17,86%. В равных количествах (по 10,71%) выявлены *E. coli* и *P. mirabilis*; 3,57% приходится на *K. pneumoniae*. В целом грамотрицательная микрофлора изолирована в 57,13% наблюдений. В то же время при хроническом гнойном эптитимпаните (ХГЭ) *S. aureus* и *E. coli* составили по 11,63%, *S. epidermidis* – 18,6%; *P. aeruginosa* выделена в 20,93% случаев, *P. mirabilis* – в 23,26%. Высеянные ассоциации бактерий с *C. albicans* составили 13,95%. Установлено, что *S. aureus* выступал преобладающим возбудителем, заселяющим барабанную полость (30,43%), при этом встречаемость при ХГМ была выше (37,04%), чем при ХГЭ (26,19%). В 11,59% исследований высеяна *E. coli*; в 13,04% – ассоциации бактерий с *C. albicans*.

Проведенные исследования показали, что 82,93% штаммов *S. aureus* проявили чувствительность к меропенему, 78,05% – к цефуроксиму, рифампицину, офлоксацину и пефлоксацину, 63,42% – к цефотаксиму. Вместе с тем, выявлена резистентность *S. aureus* к амикацину и ципрофлоксацину (по

51,22%), к канамицину (56,9%), к гентамицину (60,98% штаммов), к цефтазидиму (63,41%), к цефтриаксону (68,29%), к амоксициллину и левомецетину (по 75,6%), к цефепиму (85,37%). Все штаммы грамотрицательной флоры проявили чувствительность к меропенему; также в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* оказались эффективными цефотаксим и ципрофлоксацин, против *P. aeruginosa* – нетилмицин.

В посевах из глотки при паратонзиллите представители рода *Staphylococcus* выделены в 33,33% наблюдений, при этом на долю *S. aureus* приходится 81,25%. Штаммы *E. coli* изолированы в 10,42% случаев, *C. albicans* – в 2,08%. Расценивать *S. aureus* как этиологический фактор риска хронизации гнойно-воспалительного процесса позволяет его частая встречаемость при ХДТ. Так, стафилококки, выделенные в 57,97% случаев, преобладали в посевах из глотки, при этом *S. aureus* занимал 42,03%. *Энтеробактерии* в 8,7% наблюдений были представлены штаммами *E. coli*, изоляты *C. albicans* составили 10,15% от всей микрофлоры.

Все изученные штаммы стафилококков проявили резистентность к ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, цефалексину и были высоко устойчивы к пенициллину (97,61%), тетрациклину (66,66%), оксациллину (52,38%), канамицину (50%), ампициллин+сульбактаму (45,23%).

Поскольку прогноз течения инфекционного процесса во многом обусловлен наличием у возбудителей патогенного и персистентного потенциалов, актуальным представляется изучение не только видового состава раневой микрофлоры и уровня чувствительности к антибактериальным препаратам, но и биологических свойств изолятов.

Биологические свойства этиологически значимых возбудителей раневой инфекции различной локализации. Как показали исследования, выделенные при ХГСО штаммы *S. aureus* в 73,17% наблюдений проявляли гемолитическую активность. При этом, изолированные из наружного слухового прохода при хроническом эпитимпаните и из барабанной полости при хроническом мезо- и эпитимпаните, штаммы обладали четырьмя факторами патогенности (наличие плазмокоагулазной, лецитиназной, гемолитической и фибринолитической активности).

При ХДТ штаммы *S. aureus*, обладающие гемолитической активностью, выделены в 82,76%, что в 1,2 раза чаще, чем при паратонзиллите (69,23%) ($p < 0,001$). Фибринолитическая активность также чаще была присуща возбудителям из очага воспаления при ХДТ, чем при паратонзиллите и составила 89,66% против 38,46%, соответственно ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить, что при ХДТ все 4 фактора присутствовали у 79,31% изолятов; лишь у 10,35% штаммов отсутствовала гемолитическая активность, у 3,45% – фибринолитическая, у 6,9% – фибринолитическая и гемолитическая.

При паратонзиллите 7,69% выделенных штаммов *S. aureus* обладали четырьмя факторами патогенности. У 61,54% изолятов отсутствовала фибринолитическая активность, у 30,77% – гемолитическая.

Важными биологическими свойствами микроорганизмов выступают антилизоцимная активность и адгезивная способность. При «болезни оперированного уха» антилизоцимная активность *S. aureus* составила $0,9 \pm 0,05$ мкг/мл; при хроническом гнойном мезо- и эптитимпаните (возбудители изолированы из наружного слухового прохода) – $1,66 \pm 0,14$ мкг/мл и $1,88 \pm 0,11$ мкг/мл, соответственно, ($p=0,03$); при хроническом гнойном мезо- и эптитимпаните (возбудители изолированы из барабанной полости) – $1,73 \pm 0,09$ мкг/мл и $2,22 \pm 0,14$ мкг/мл, соответственно, что имело статистически высоко значимые различия между всеми группами ($p < 0,001$). В полученных результатах четко просматривались высоко значимые различия в показателях у *S. aureus* и представителей грамотрицательной микрофлоры. Так, например, выделенным из барабанной полости при хроническом гнойном эптитимпаните штаммам *E. coli* был свойственен уровень, равный $2,95 \pm 0,10$ мкг/мл, *P. aeruginosa* – $2,88 \pm 0,11$ мкг/мл, *P. mirabilis* – $3,04 \pm 0,09$ мкг/мл, что отражало более выраженную патогенность возбудителей, чем у *S. aureus* ($2,22 \pm 0,14$ мкг/мл). Сравнительный анализ отразил нарастание уровня активности у всех возбудителей, выделенных как из наружного слухового прохода, так и из барабанной полости, при хроническом гнойном эптитимпаните, что сопоставимо с тяжестью процесса ($r=0,91$, $p < 0,001$).

При паратонзиллите антилизоцимная активность у изолятов стафилококков составила $3,12 \pm 0,06$ мкг/мл, при ХДТ – $3,35 \pm 0,07$ мкг/мл, что имело статистически высоко значимые различия ($p < 0,001$). Проводя межвидовую характеристику стафилококков, необходимо отметить, что при обеих формах патологии штаммы *S. aureus* и КОС между собой отличались по выраженности активности: $3,12 \pm 0,06$ мкг/мл и $3,40 \pm 0,10$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,001$) при паратонзиллите; $3,35 \pm 0,07$ мкг/мл и $3,54 \pm 0,05$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,001$) – при ХДТ. Статистически значимых различий не наблюдалось в значениях признака у *S. aureus* ($3,12 \pm 0,06$ мкг/мл) и *Str. pyogenes* ($3,13 \pm 0,08$ мкг/мл) при паратонзиллите ($p = 0,693$), в то время как при ХДТ различия в показателях были высоко значимыми ($3,35 \pm 0,06$ мкг/мл и $3,22 \pm 0,08$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,001$)). Высокозначимые различия наблюдаются в значениях между *S. aureus* и *E. coli* как при паратонзиллите – $3,12 \pm 0,06$ мкг/мл и $4,29 \pm 0,04$ мкг/мл, $p < 0,001$, так и при ХДТ – $3,35 \pm 0,07$ мкг/мл и $4,91 \pm 0,05$ мкг/мл, $p < 0,001$. Еще более высоки различия при ХДТ в активности *S. aureus* и *P. aeruginosa*: $3,35 \pm 0,07$ мкг/мл и $5,08 \pm 0,06$ мкг/мл, $p < 0,001$. При этом не наблюдается статистически значимых различий ($p = 0,610$) в исследуемом признаке у *E. coli* ($4,91 \pm 0,05$ мкг/мл) и *P. aeruginosa* ($5,08 \pm 0,06$

мкг/мл). Выявлена корреляционная связь уровня экспрессии антилизозимной активности стафилококков с уровнем их антибиотикорезистентности ($Spearmanrho=0,65$, $p < 0,001$).

В ходе анализа установлена достоверная разница в значениях показателя адгезии *S. aureus*. Так, минимальные значения присущи возбудителям при «болезни оперированного уха» ($2,39 \pm 0,14$), что статистически высокозначимо ($p < 0,001$) отличается от показателей при ХГСО у изолятов как из наружного слухового прохода ($3,23 \pm 0,21$), так и из барабанной полости ($3,92 \pm 0,23$). При паратонзиллите показатель адгезии составил $1,64 \pm 0,46$; при ХДТ – $2,75 \pm 0,37$; в то время, как в контроле – $0,34 \pm 0,07$ ($p < 0,001$).

Следует отметить, что для выделенных в ассоциациях возбудителей характерен более высокий персистентный потенциал. При этом выявленная у штаммов *S. aureus* при патологии глотки более выраженная антилизозимная активность может быть обусловлена более высоким уровнем лизоцима в слюне, чем в ране.

Комбинированный подход к предотвращению экзогенного инфицирования ран. Выявленное превазирование стафилококков вне зависимости от локализации гнойно-воспалительного процесса не исключает вероятности экзогенного инфицирования раневой поверхности. Микробиологический мониторинг продемонстрировал, что во всех пробах воздуха превазировала грамположительная микрофлора, занимая 71,8% от высеванных возбудителей в перевязочной, и 70,2% – в палатах. Следует отметить, что при проведении перевязок в присутствии дополнительного медицинского персонала в пробах увеличивалось количество стафилококков.

Все выделенные из воздуха и раневого содержимого штаммы *S. aureus* оказались полирезистентными к применяемым в отделении цефалексину, цефтазидиму, цефтриаксону. К пенициллину проявили устойчивость 90% штаммов, к амикацину и цефотаксиму – по 95%, к ампициллину – 92,5%. Изоляты сохраняли 50% чувствительность к гентамицину, ципрофлоксацину, стрептомицину, 100% – к ванкомицину.

Как показали бактериологические исследования, в палате при традиционном режиме ультрафиолетового облучения на 8.00 час. утра общее микробное число (ОМЧ) во взятых пробах воздуха составляло в среднем 2528 КОЕ/м^3 , что в 5,06 раз превышало допустимое количество. После проведения УФ-обеззараживания в течение 1 часа ОМЧ снижалось только до 2020 КОЕ/м^3 и до 580 КОЕ/м^3 – после еще двух часов работы ультрафиолетовой лампы.

В перевязочной через час после проведения ультрафиолетового облучения воздуха ОМЧ составляло в среднем 728 КОЕ/м^3 , что также подтверждало недостаточную эффективность данной процедуры. В процессе работы, особенно в присутствии дополнительного медицинского персонала и

студентов, ОМЧ нарастало и достигало 1620 КОЕ/м³ при норме 1000 КОЕ/м³, а после окончательного проведения ультрафиолетового обеззараживания в конце рабочего дня – снижалось до 484 КОЕ/м³.

Выявленная устойчивость возбудителей к ультрафиолету указывает на необходимость использования современных способов обеззараживания воздуха. С этой целью в перевязочных и палатах проктологического отделения УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» и хирургического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» внедрен безопасный метод деконтаминации воздуха с помощью настенного рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь» (РУП «Витязь», Беларусь), оснащенного 2-мя ртутными безозоновыми лампами PHILIPS типа TUV 25W. Отсутствие прямого выхода лучей с $\lambda < 200$ нм благодаря конструкции колбы позволяет использовать устройство или его модифицированный вариант (фотокаталитический рециркулятор «Витязь 01 ФК») в присутствии людей.

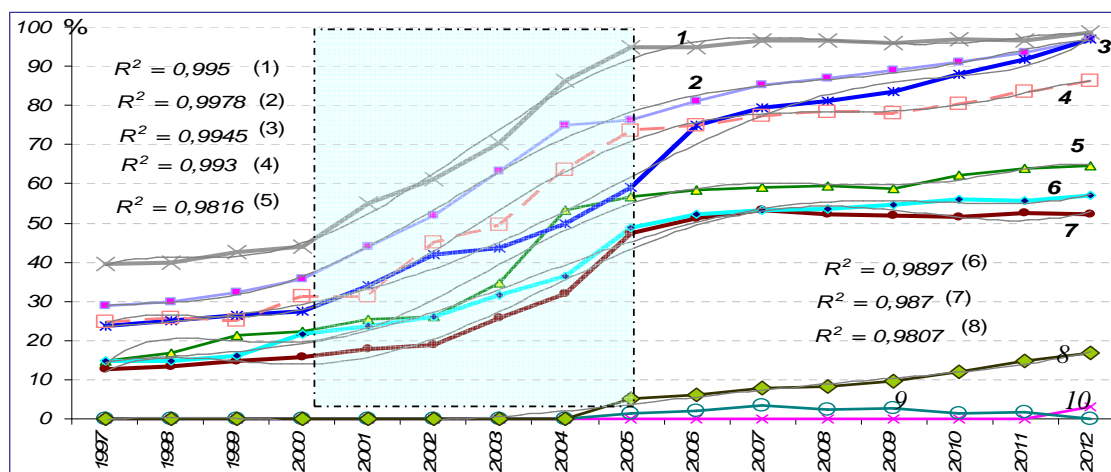
При эксплуатации рециркулятора «Витязь» вместо традиционного режима ультрафиолетового облучения ОМЧ воздуха в палате на 8.00 час. утра составляло в среднем 772 КОЕ/м³, через 2 часа работы прибора в присутствии пациентов – 369 КОЕ/м³, через 8 часов – 84 КОЕ/м³. В результате эксплуатации рециркулятора в перевязочной в течение 8 часов уровень микробной обсемененности воздуха в конце рабочего дня составляет 36 КОЕ/м³, что в 13,4 раза ниже, чем при традиционном режиме обеззараживания.

Использование рециркулятора бактерицидного фотокаталитического «Витязь 01 ФК» позволяет обеззараживать воздух и оптимизировать микроклимат в микробиологической лаборатории, повышая скорость движения воздуха в 5,7 раза, температуру – в 1,19 раза, влажность – в 1,14 раза и одновременно снижать ОМЧ в 5 раз.

Обработка рук медперсонала является одной из самых эффективных мер предупреждения гнойно-воспалительных осложнений и определена ВОЗ (2005) основным условием борьбы с внутрибольничными инфекциями. Это предопределяет освоение новых видов эффективных антисептиков на водной и водно-спиртовой основе. Разработанные по заказу РУП «Бобруйский гидролизный завод» спиртосодержащие антисептики профилактического и лечебного назначения позволили в сочетании с минимальным риском возникновения аллергических реакций и ожогов расширить возможность применения спиртовых растворов йода («Витасепт-СКИ») и бриллиантового зеленого («Витасепт-СКЗ»), включив сюда туалет ран и области вокруг трофических язв или спиц аппарата Илизарова, высокоэффективную гигиеническую антисептику рук, визуализированную обработку операционного поля и кожи перед инъекцией. Сравнительный микробиологический анализ показал, что широко применяемому в хирургической практике для антисептики

рук средству «Септоцид Р плюс» присущ эффект, менее выраженный, чем «Витасептам». Так, при пятиминутной экспозиции средства в 100% концентрации в отношении *S. aureus* ATCC 25923 фактор редукции составил 3,6 lg, против *E. coli* ATCC 11229 – 4,3 lg, против *P. aeruginosa* ATCC 15412 и *S. albicans* ATCC 10231 – 3,6 lg, в то время как у «Витасепт-СКИ» эти показатели равнялись 5,7 lg; 6,3 lg; 5,8 lg; 5,7 lg; у «Витасепт-СКЗ» – 6,4 lg; 6,7 lg; 6,2 lg; 5,9 lg, соответственно. Более того, выявлены значимые различия в уровнях резистентности *S. aureus* к «Септоцид Р плюс» – 12,33% изолятов в 2009 г. и 27,69% – в 2012 г ($p < 0,05$). В то же время 100% чувствительность исследованных штаммов к средствам «Витасепт» обуславливают перспективность их включения в комплексный подход к преодолению развития гнойно-воспалительных осложнений.

Антимикробная активность антисептиков и их рациональный выбор. Характеризуя чувствительность выделенных возбудителей раневой инфекции к антисептикам, необходимо указать, что за период 1997-2012 гг. пик нарастания резистентности приходится на 2000–2005 гг. (рисунок 1).



1 – фурацилин; 2 – борная кислота; 3 – йодиол; 4 – фурагин; 5 – гипохлорит натрия; 6 – хлоргексидина биглюконат; 7 – йодопирон;

8 – септоцид синерджи; 9 – мирамистин; 10 – диоксидин

Рисунок 1. – Уровни резистентности штаммов *S. aureus* к антисептикам (в период 1997–2012 гг.)

Так, если в 2000 г. к борной кислоте были устойчивы 35,82% штаммов *S. aureus*, то в 2005 г. их количество возросло до 76,32% ($p < 0,001$), к гипохлориту натрия – с 22,39% до 56,58% ($p < 0,001$), к йодиолу – с 27,62% до 59,21% ($p < 0,001$), к йодопирону – с 15,68% до 47,37% ($p < 0,001$), к фурагину – с 31,34% до 73,68% ($p < 0,001$), к фурацилину – с 44,03% до 94,74% ($p < 0,001$), к хлоргексидина биглюконату – с 21,64% до 48,68% ($p < 0,001$).

Внедрение в 2005 г. в работу бактериологической лаборатории РНПЦ «Инфекция в хирургии» метода количественной оценки дозо- и времязависимого киллинга возбудителей антимикробными средствами с

возможностью автоматизированного учета результатов на иммуноферментном анализаторе АИФ-М/340 (РУП «Витязь», Беларусь) позволило достичь относительно стабильных уровней резистентности возбудителей к большинству антисептиков. В частности, незначимые различия ($p > 0,05$) прослеживаются в устойчивости штаммов *S. aureus* к гипохлориту натрия – 56,58% изолятов в 2005 г. и 64,61% – в 2012 г., к диоксидину – 0% и 3,08%, к йодопирону – 47,37% и 52,31%, к фурагину – 73,68% и 86,15%, к фурацилину – 94,74% и 98,46%, к хлоргексидина биглюконату – 48,68% и 56,92%, соответственно.

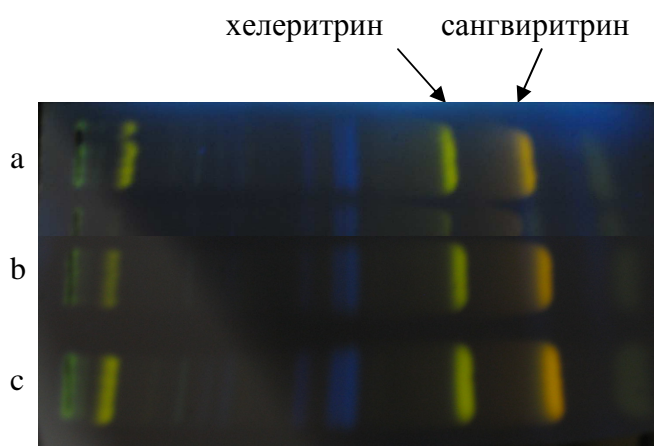
Одновременный автоматизированный учет минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антимикробного средства и времени его действия в отношении исследуемого штамма позволяет в 1,75 раза экономнее расходовать антисептик и сокращать трудозатраты медперсонала, обеспечивая адекватность выбранной схемы антисептикотерапии с прогнозированием частоты перевязок. Так, полученные данные о продолжительности антимикробного эффекта гипохлорита натрия в течение 11 час., йодиола и фурагина – 2 час., йодопирона – 8 час. даже при наличии чувствительности штамма к этим антисептикам говорят о нецелесообразности их одноразового назначения в сутки. В то же время, эффективность диоксида при МИК=2,5 мг/мл, мирамистина (МИК=0,0125 мг/мл), хлоргексидина биглюконата (МИК=0,05 мг/мл) в отношении *S. aureus* на протяжении 18-24 час. демонстрирует целесообразность их использования для проведения одноразовых перевязок в течение суток. Полученные данные о многолетней антимикробной активности хлоргексидина биглюконата легли в основу разработки бактерицидного гипоаллергенного лейкопластыря на пленочной основе (ООО «ГалтеяФарм», ТУ ВУ 39028760.001-2006). Экспериментально доказано, что при его использовании очищение раневой поверхности, инфицированной *S. aureus*, происходит на 3 (3; 3) сутки в отличие от контрольных значений – 6 (6; 7) сутки ($p < 0,001$), полная эпителизация ран в группах наступает на 13 (12; 13) и 18 (17; 18) сутки ($p < 0,001$), соответственно.

Активность фитосредств в отношении возбудителей раневой инфекции и их персистентного потенциала. Полирезистентность возбудителей раневой инфекции к традиционным синтетическим антимикробным средствам актуализирует поиск альтернативных подходов. В разработанном оригинальном лекарственном средстве «ФитоМП» сумма бисульфатов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина (сангвиритрин) *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, сем. Маковых (*Papaveraceae*) обеспечивает антимикробную активность, пектины *Plantago major*, сем. Подорожниковых (*Plantaginaceae*) – ранозаживляющий эффект, иридоидный гликозид аукубин – выраженное противовоспалительное действие.

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что различия в скорости очищения ран наблюдались в зависимости от вида инфицирующего

агента, выбранной лекарственной формы и соотношения компонентов в средстве. При этом более выраженный антимикробный эффект установлен в отношении *S. aureus* при использовании лекарственной формы «присыпка» при соотношении компонентов «маклея мелкоплодная : подорожник большой» 2:1. Так, интенсивное снижение микробной обсемененности и очищение экспериментальной раневой поверхности от гноя отмечено на 4 (3; 4) сутки, что статистически значимо отличается от контрольной группы – 10 (10; 11) сутки ($p < 0,001$).

Микробиологическими исследованиями выявлена корреляционная связь между выраженностью антимикробной активности «ФитоМПа» и степенью деконтаминации сырья подорожника большого, которое в нестерильном виде не только не обладает антимикробным действием, но и несет на себе высокую степень обсемененности штаммами *E. coli* ($Spearmanrho = 0,65$, $p < 0,001$). Фитохимический и бактериологический анализы показали, что для достижения полной деконтаминации сырья маклеи мелкоплодной достаточно дозы в 2,5 кГр, однако для присыпки «ФитоМПа» в качестве стерилизующей определена доза в 15 кГр – минимальная, при которой средство отвечает всем требованиям Государственной Фармакопеи Республики Беларусь по показателю «Микробиологическая чистота» с сохранением антимикробной активности. Метод последовательной тонкослойной хроматографии на силуфолу в различных системах растворителей продемонстрировал отсутствие влияния радиационной стерилизации на качественный состав алкалоидов маклеи (рисунок 2).



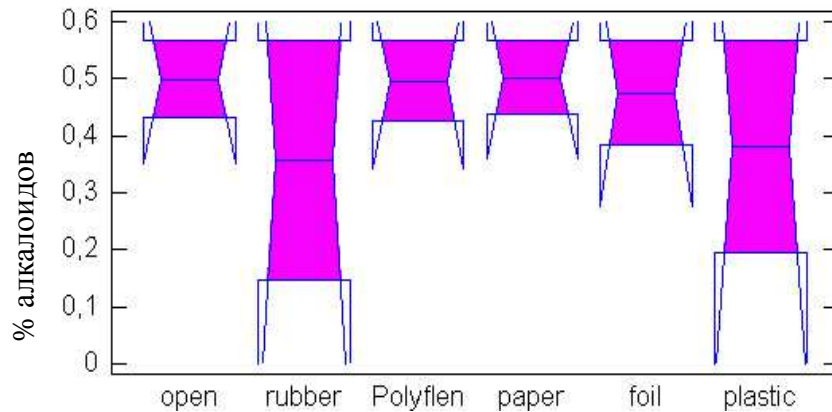
а – нестерильное средство; б – облучено дозой 15 кГр; с – облучено дозой 25 кГр

Рисунок 2. – Идентичность качественного состава алкалоидов маклеи мелкоплодной в лекарственном средстве «ФитоМП» при различных дозах γ -облучения

Однако с помощью бактериологического и фитохимического анализов установлено, что на антимикробную активность действующих веществ компонентов «ФитоМПа» оказывает влияние вид упаковки. Наиболее быстро снижается количество алкалоидов при хранении в пластмассовых завинчивающихся и в стеклянных флаконах под резиновыми пробками

($Spearmanr_{ho}=0,99$, $p<0,001$). Экспериментально оптимальным видом упаковки средства определен материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом (ТУ РБ 00916408.001-94 АМИПАК, г. Буда-Кошелево), который обеспечивает не только сохранность качества и биологической активности средства, но и удобство его применения медперсоналом при работе в резиновых перчатках (рисунок 3, paper).

Box-and-Whisker Plot



open – стеклянный флакон под бумажным колпачком, rubber – стеклянный флакон под резиновой пробкой, Polyflen – пакетик «Полифлен», paper – материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом, foil – материал упаковочный для пищевых продуктов, plastic – пластмассовый завинчивающийся флакон

Рисунок 3. – Характеристика распределения количества алкалоидов в «ФитоМПе» при хранении в различных видах упаковки

Клинические испытания показали, что рассчитанная с помощью метода дозо- и времязависимого киллинга минимальная ингибирующая концентрация «ФитоМПа» при соотношении компонентов «маклея мелкоплодная : подорожник большой» 2:1 равна 0,008 мг/мл (в пересчете на алкалоиды) и при одноразовых перевязках в течение 36 часов позволяет в I фазе достигать интенсивного очищения раны от гнойного содержимого с появлением мелкозернистых грануляций, а при соотношении 1:1 и 1:2 во II и III фазах – стимулировать процесс заживления с формированием гладкого рубца. Сроки очищения раневой поверхности у пациентов в основной и контрольной группах при клинической апробации «ФитоМПа» статистически значимо отличались (рисунок 4) и составили 10 (10; 11) и 12 (11; 12) суток, соответственно ($p=0,000034$). Очищение трофических язв при лечении «ФитоМПом» наступало на 7 (7; 8) сутки, что также статистически значимо ($p=0,0025$) отличалось от контрольной группы – 8 (8; 9) сутки.

Средний срок госпитализации пациентов с гнойными ранами при традиционном лечении составил 17 (16; 17) койко-дня, что достоверно ($p=0,0007$) на 1,91 койко-день отличалось от сроков в основной группе – 15 (15; 15).

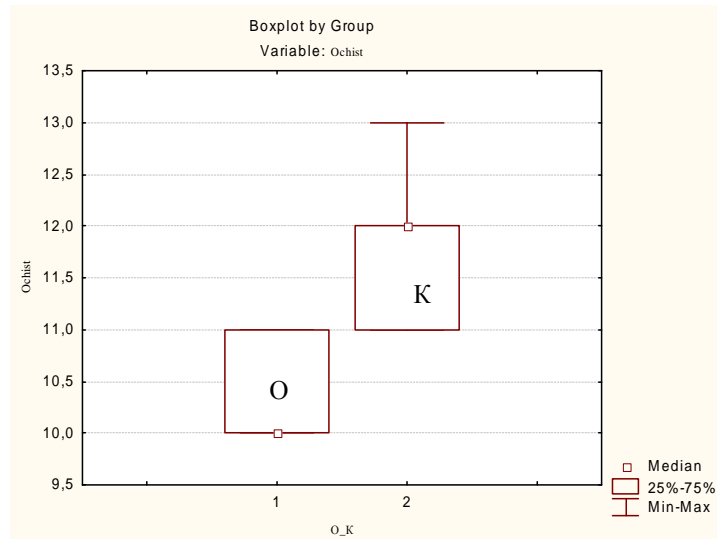


Рисунок 4. – Характеристика распределения значений сроков очищения раневой поверхности в основной (О) и контрольной (К) группах

При использовании «ФитоМПа» в виде инсуффляций после тонзилэктомии снижение микробной обсемененности ниш миндалин наблюдалось на 1 (1; 2) сутки в отличие от контрольных значений – 5 (5; 5) сутки ($p < 0,0001$); эпителизация в группах наступала на 6 (6; 6) и 8 (8; 9) сутки, соответственно, ($p < 0,01$). Его применение при заболеваниях уха позволило не только снизить микробную обсемененность с 10^8 до 10^4 КОЕ на 1 г ткани на 2-е сутки лечения, но и добиться у всех пациентов стойкой ремиссии, прекращения оторреи с последующей эпидермизацией послеоперационной полости.

С учетом наметившейся тенденции к увеличению роли *Candida* в развитии раневой инфекции и низкого уровня чувствительности возбудителя к имеющимся полиеновым антибиотикам и препаратам класса азолов, обнадеживают показатели эффективности официальных препаратов эфирных масел «Базилика», «Березового дегтя», «Кориандра», «Фенхеля», «Чайного дерева». Диаметры зон ингибирования роста *C. albicans* перечисленными эфирными маслами соответственно равны: $19,2 \pm 0,2$ мм, $38 \pm 0,53$ мм, $12,6 \pm 0,14$ мм, $39,7 \pm 0,11$ мм, $11,2 \pm 0,26$ мм. Внедрение в стоматологическую практику при кандидозе полости рта парафиновой повязки с составом «Березовый деготь» : витамин А» 1:3 позволяет добиться снижения обсемененности грибами рода *Candida* в очаге поражения с 10^6 до 10^3 КОЕ/г ткани на 2 (2; 2) сутки. При этом жалобы и клинические признаки инфекции отсутствуют на 4 (3; 4) сутки, полное заживление раневой поверхности наблюдается на 9 (8; 9) сутки, что на 5 суток раньше, чем при традиционном лечении – 14 (14; 14) сутки ($p < 0,001$).

Проведенный *in vitro* скрининг антимикробной активности эфирных масел в отношении превалирующего возбудителя раневой инфекции (*S. aureus*)

также подтвердил перспективность «Березового дегтя», «Фенхеля», «Чайного дерева». При этом диаметры зон ингибирования роста *S. aureus* эфирными маслами «Базилик», «Березовый деготь», «Кориандр», «Можжевельник», «Мята», «Полынь», «Сосна», «Фенхель», «Чабрец», «Чайное дерево» составили $13,8 \pm 0,05$ мм, $25,1 \pm 0,27$ мм, $7,4 \pm 0,07$ мм, $0,0 \pm 0,0$ мм, $4,2 \pm 0,41$ мм, $7,2 \pm 0,07$ мм, $8,1 \pm 0,04$ мм, $24,8 \pm 0,07$ мм, $11,5 \pm 0,11$ мм, $21,4 \pm 0,23$ мм, соответственно. С помощью метода количественной оценки дозо- и времязависимого киллинга возбудителя установлено, что «Березовый деготь» и «Фенхель» вызывают ингибирование роста возбудителей в разведениях от 1:8 до 1:512, «Чайное дерево» – от 1:2 до 1:128, сохраняя активность в течение 24-48 часов. Это легло в основу разработки схем рациональной антимикробной терапии и прогнозирования частоты перевязок в послеоперационном периоде при ХГСО, внедренных в отделение оториноларингологии УЗ «Витебская областная клиническая больница». Проведенные исследования подтверждают эффективность одноразового использования «Березового дегтя» и «Фенхеля» (1:128–1:512) в течение 1-2 суток при раневом процессе, вызванном *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*. При использовании 2 раза в сутки средства эффективны при раневой инфекции, обусловленной *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*.

Эксперименты продемонстрировали способность растительных средств проявлять модифицирующую активность в отношении персистентного потенциала возбудителей. Так, совместное инкубирование исследуемых культур стафилококка, изолированных при заболеваниях уха, с настоем «ФитоМП» приводило к снижению антилизоцимной активности у штаммов на 63,53%, а уровня активности – в 1,93 раза от исходного значения ($p < 0,05$). «Чайное дерево» снижало экспрессию на 48,23%, уровень активности в – 2,02 раза, «Фенхель» – на 52,54% и в 2,74 раза, соответственно, что достоверно отличало фитосредства между собой. В отношении стафилококков, изолированных при заболеваниях глотки, под действием «ФитоМПа» происходило снижение антилизоцимной активности у штаммов на 32,93%, а уровня активности – в 1,49 раза от исходного значения ($p < 0,05$). В свою очередь эфирное масло «Чайное дерево» достоверно не отличалось от него и снижало экспрессию на 35,06%, а уровень активности – в 1,54 раза. Эфирное масло «Фенхель» оказывало более выраженное ингибирующее действие на экспрессию антилизоцимной активности *S. aureus* (на 51,22%), при этом снижая уровень признака с $3,28 \pm 0,13$ мкг/мл до $1,60 \pm 0,36$ мкг/мл, т.е. в 2,05 раза. В то же время отличия в уровнях активности под влиянием широко применяемого в оториноларингологии йодинола носят недостоверный характер: $3,28 \pm 0,13$ и $3,26 \pm 0,14$ ($p = 0,763$) до и после совместной инкубации, соответственно.

Средний показатель адгезии стафилококка после инкубации с эфирным маслом «Фенхель» снизился с $1,64 \pm 0,46$ до $0,58 \pm 0,48$ при заболеваниях глотки;

и с $2,39 \pm 0,14$ до $0,92 \pm 0,86$ – при патологии уха ($p < 0,01$). Статистически значимые отличия в показателях от изначального получены при использовании «ФитоМПа» – $0,70 \pm 0,51$ (при заболевании глотки) и $1,36 \pm 0,95$ (при патологии уха); «Чайного дерева» – $0,81 \pm 0,54$ и $1,44 \pm 0,96$, соответственно.

Разработка инновационных перевязочных средств с антимикробным эффектом. В ходе бактериологического анализа 157 металлизированных образцов из материалов основного ассортимента предприятий концерна «Беллепром» установлены взаимосвязи между антимикробной активностью покрытий и их природой и условиями формирования. Так, антимикробный эффект отсутствовал у сформированных с помощью вакуумных ионно-плазменных технологий структурированных углеродных покрытий, а также из частиц титана с размером 50 нм-0,2 мкм и меди с размером 5 нм-0,125 мкм. К частицам алюминия и цинка с размером 100 нм проявили чувствительность лишь штаммы *B. subtilis*. В то же время методом диффузии в агар и с помощью инвертированной микроскопии выявлена высокая эффективность у вязкозных, полиэфирных и полиамидных тканей с серебряным нанопокрытием (5-25 нм) в отношении штаммов *B. subtilis*, *S. aureus* и *E. coli*; у вязкозных, полиэфирных, полиамидных и льняных тканей с медным микроразмерным покрытием (0,2-0,5 мкм) против *S. aureus*. При этом установлено, что к снижению антимикробной активности материала приводит увеличение размера частиц или толщины серебряного покрытия ($Spearmanrho = -0,97$, $p < 0,05$) и уменьшение размера частиц или толщины медного ($Spearmanrho = 0,98$, $p < 0,05$).

Экспериментально установлена взаимосвязь между антимикробной активностью и поверхностной плотностью текстиля, а также скоростью процесса его дегазации при нанесении частиц металла. Выявлено, что в отличие от метода магнетронного распыления метод вакуумно-дугового осаждения оптимально подходит для формирования металлопокрытия на вискозу и полиэфирное гардинное полотно, как обладающие самой высокой скоростью. И, наоборот, самая низкая скорость протекания процесса у льняной ткани нацелила на поиски иного пути иммобилизации металла в материал. Выявлено, что осаждение металлов не приемлемо и для нетканых полотен из полиэфира и льна, поэтому для достижения антимикробного эффекта их обрабатывали раствором серебросодержащей дисперсии «iSys AG» (Германия) в экспериментально подобранной оптимальной концентрации – 3 г/л.

На основании данных лабораторного анализа перспективные образцы были скомбинированы в 15 составов, соответствующих требованиям, предъявляемым к перевязочным средствам, и изучены на модели гнойной раны у крыс. При этом экспериментально выявлена высокая эффективность у полиэфирного гардинного полотна с медным 02-микрометровым покрытием в комбинации с пропитанными раствором «iSys AG»: полиэфирным нетканым

полотном «Акваспан» (1-я группа), льняной мерсеризованной тканью (13-я группа), льняным нетканым полотном (15-я группа), углеродным нетканым полотном «Карбопон» (6-я группа); у полиэфирного гардинного полотна с алюминиевым нанопокрывом (100 нм) в комбинации с полиэфирным нетканым полотном «Акваспан», пропитанным раствором «iSys AG» (8-я группа); у льняной ткани с медным 0,3-микрометровым покрытием (7-я группа); у пропитанных раствором «iSys AG» тесьмы прикладной из комплексных полиэфирных нитей в комбинации с полиэфирным нетканым полотном «Акваспан» (12-я группа), с льняной мерсеризованной тканью (14-я группа). При использовании перечисленных составов полное очищение ран от микрофлоры и стихание местно-воспалительных явлений в них происходило к 3 (3; 5) суткам от начала лечения. В это же время в контрольной группе (стерильная марлевая хлопчатобумажная салфетка с антисептиком) уровень микробной обсемененности раневой поверхности оставался высоким ($\lg_{10} = 7,4 \pm 0,52$), а от гнойно-некротических участков она полностью очищалась лишь на 8 (8; 8) сутки ($p < 0,001$). Полное заживление раневого дефекта в перечисленных опытных группах животных наступало на 9 (9; 12) сутки, в контрольной группе – на 19 (18; 19) сутки ($p < 0,001$). При сравнительном межгрупповом анализе динамики раневого процесса стало очевидным, что наилучшие результаты лечения достигнуты в 1-й, 7-й, 12-й, 13-й, 15-й группах, очищение раневой поверхности в которых происходило на 3 (3; 3) сутки в отличие от 6-й группы – на 5 (5; 6) и от 8-й – на 6 (5; 6) сутки ($p < 0,001$). При этом отмеченные статистически значимые различия в сроках наступления полного заживления в 1-й и 13-й группах – 9 (9; 9) и 9 (8; 9) сутки, соответственно ($p = 0,004$), – говорят о преимуществе льняного сорбента перед полиэфирным. Экспериментально выявлено, что использованное в качестве наружного слоя в комбинированных составах полиэфирное гардинное полотно с медным 0,2-микрометровым покрытием обеспечивает атравматичный эффект средствам. Также установлено, что напыление частиц меди размером 0,3 мкм непосредственно на льняную ткань (7-я группа) помимо атравматичности обеспечивает материалу преимущества перед комбинированными полиэфирными составами в сроках полного заживления ран: 9 (9; 9) и 9 (8; 9) сутки ($p = 0,008$) в 1-й и 7-й группах, соответственно. Отсутствие значимых различий в этих показателях между 7-й и 13-й группами – 9 (8; 9) и 9 (8; 9) сутки ($p = 0,719$) – также подтверждает преимущества и многофункциональность льняного волокна. И поскольку одной из существующих острых проблем льняного комплекса нашей страны выступает невостребованное в текстильной промышленности короткое волокно, которое составляет $\frac{3}{4}$ от общего объема производимого в Беларуси льносырья, актуальной представилась разработка из него конкурентоспособных перевязочных материалов. Проведенные в лечебных учреждениях России и

Беларуси испытания произведенной с этой целью «Ваты медицинской гигроскопической хирургической льняной стерильной и нестерильной» (ТУ 9393-001-04740840-2005) продемонстрировали ее эффективность и безопасность в применении, а также преимущества перед хлопковой. На ОАО НИИНМ (г. Серпухов) без использования хлорсодержащих реагентов из белорусского сырья произведены нетканые льно-вискозные полотна в двух оптимальных вариантах: 1) с поверхностной плотностью 60 г/м² и 50%-м содержанием льняного волокна в смеси и 2) с поверхностной плотностью 217 г/м² и 70%-м содержанием льняного волокна в смеси. В Институте химии растворов РАН они прошли обработку наночастицами серебра, формирование которых осуществлялось путем восстановления металла в растворах его солей в присутствии природных полимеров. Раствор «Повиаргол» использован при монокомпонентной обработке контрольных образцов (№№ 130, 131); с помощью настоя «ФитоМП» были сформированы наночастицы серебра в образцах №№ 136-139. Бактериологические исследования показали, что использование природных соединений для формирования наночастиц серебра (образцы №№ 132-139) обеспечивает высокую биологическую активность получаемым нетканым материалам. При этом выявлена корреляционная связь между антимикробным эффектом, поверхностной плотностью материала и содержанием льна в смеси ($Spearmanrho=0,83$, $p<0,001$), что позволило в качестве более перспективного рассматривать полотно при плотности 217 г/м² и 70% содержании льна (№№ 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143) (рисунок 5).

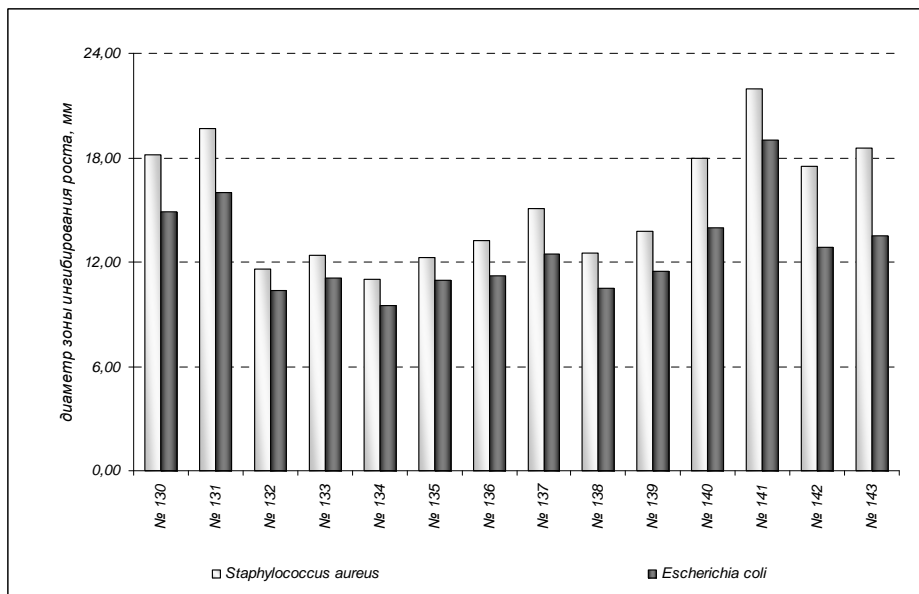


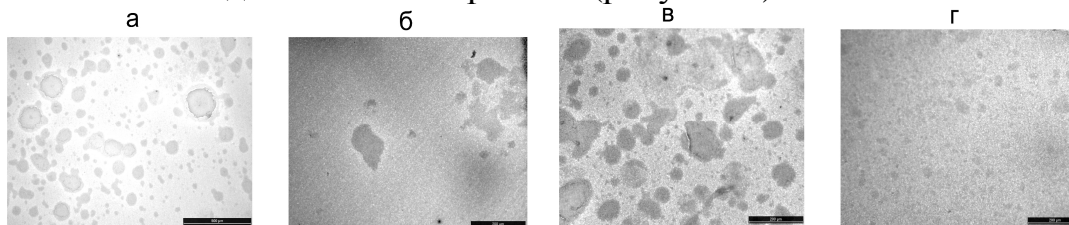
Рисунок 5. – Антимикробный эффект нетканых льносодержащих материалов в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*

Сравнительный микробиологический анализ показал, что использование настоя «ФитоМП» для формирования наночастиц серебра позволяет вдвое

снизить количество вводимого в льняной сорбент металла, достичь выраженного антимикробного эффекта в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Так, при превосходстве в 1,98 раз в содержании антимикробного агента образец № 133 достоверно уступал по выраженности эффекта в отношении *S. aureus* образцу № 139: диаметры зон ингибирования роста возбудителя ими составили 12 (12; 13) мм и 14 (14; 14) мм, соответственно, ($p < 0,001$). В отношении *E. coli* статистически значимых различий не наблюдалось: 11 (11; 11) мм и 11,5 (11; 12) мм, соответственно ($p = 0,06$).

Использование образца № 139 в комбинации с полиэфирным гардинным полотном с медным 0,2-микрометровым покрытием позволяет очистить экспериментальную раневую поверхность от патогена на 3 (3; 3) сутки в отличие от контроля – 8 (8; 8) сутки, что не уступает импортным аналогам «Медитекс» (ООО «Владекс») ($p = 0,65$) и «Bactigras» (Smith&nephew) ($p = 0,3$). При этом полное заживление ран наступает на 8 (8; 9) сутки, что значительно отличается разработанное средство от контроля – 19 (18; 19) сутки, от «Медитекса» – 9 (9; 10) $p < 0,001$ и не носит значимых различий с «Bactigras» – 9 (9; 9) $p = 0,05$.

Особую актуальность представляет поиск антимикробных агентов, влияющих на жизнеспособность микроорганизмов в культуре и биопленках. При просмотре в системе «Leica DM 2000» с программным обеспечением «Leica application suit V.3.6.0, камера DFX 295» обнаружено, что нетканый льносодержащий сорбент № 139 способен разрушать экзополимерный матрикс как *P. aeruginosa* ATCC 9027, так и *S. aureus* ATCC 6538, однако активность в отношении последнего более выражена (рисунок 6).



**сформированный матрикс: *P. aeruginosa* ATCC 9027 (а) и *S. aureus* ATCC 6538 (в);
разрушенный матрикс: *P. aeruginosa* ATCC 9027 (б) и *S. aureus* ATCC 6538 (г)**

Рисунок 6. – Разрушение экзополимерного матрикса биопленки под действием нетканого льносодержащего сорбента № 139

При послойном сканировании на конфокальном микроскопе «Leica TCS SPE DMI 4000» с программным обеспечением «LAS AF» выявлено, что после обработки поверхности нитроцеллюлозной мембраны сорбентом № 139 происходит уменьшение толщины биопленки *S. aureus* ATCC 6538 со 112 мкм до 53 мкм.

О высокой активности средства позволяют судить и количественные данные: концентрация высвободившегося Конго красного при разрушении экзополимерного матрикса *S. aureus* ATCC 6538 под воздействием льносодержащего сорбента № 139 составила 18,54 мкг/мл, взятых для

сравнения фенолосодержащих эфирных масел «Фенхеля» – 4,62 мкг/мл, «Базилика» – 3,35 мкг/мл, «Чайного дерева» – 0,61 мкг/мл.

Экспериментально установлена способность металлизированных материалов не только разрушать матрикс, но и предотвращать формирование биопленки. В отличие от контроля, на участках нитроцеллюлозной мембраны, на которых в период формирования микробной биопленки находились образцы металлизированных льносодержащих материалов, с первых суток наблюдались зоны ее отсутствия (рисунок 7).



К – контроль (нетканый льносодержащий сорбент без антимикробной обработки); №149 – нетканый комбинированный сорбент (лен 50% + полипропилен 50% + полиэфирная пленка толщиной 0,02 мм, иммобилизация наночастиц Ag 50 нм в структуру волокна) и №125 – нетканый комбинированный сорбент (лен 50% + полипропилен 50%, иммобилизация наночастиц Ag 25 нм в структуру волокна) получены на оборудовании компании ERKO TruetzschlerGmbH (Германия); №46 – тканый материал (лен 100% с медным 0,3-микрометровым покрытием)

Рисунок 7. – Антимикробная активность образцов, обработанных частицами металла, в отношении биопленки *S. aureus* ATCC 6538

Результаты внедрения в практику рециркулятора бактерицидного «Витязь» и антисептиков «Витасепт», метода количественной оценки дозо- и времязависимого киллинга возбудителей, многофункционального растительного лекарственного средства «ФитоМП», эфирных масел и инновационных отечественных перевязочных средств подтверждают приоритетность включения в комплексный подход к преодолению развития гнойно-воспалительных раневых осложнений: 1) мониторинга микрофлоры ран и воздуха в отделении; 2) современного способа предотвращения экзогенной контаминации раневой поверхности; 3) индивидуального подбора антимикробного средства с прогнозированием частоты перевязок; 4) использования альтернативных существующим антимикробных агентов, к которым еще не адаптированы микроорганизмы. Внедрение такого алгоритма позволяет исключить расходы на приобретение импортных дорогостоящих средств и оборудования и способствует сдерживанию селекции резистентных штаммов

Экономическая эффективность разработок. За период госпитализации на 1 пациента расходуется 325 мл «Септоцид Р плюс», что обходится в 18950 тыс. бел. рубл., в то же время использование «Витасепта» позволяет экономить 10400 тыс. бел. рубл. на 1 пациента или 4929600 тыс. бел. рубл. на 474 пациента с гнойными ранами, проходящего лечение в год в хирургическом отделении.

Стоимость 1 койко-дня в хирургическом стационаре на 2014 г. составила 343,1 тыс. бел. рубл. Уменьшение сроков госпитализации при использовании «ФитоМПа» на 1,9 койко-дня обеспечивает экономию в 651,89 тыс. бел. рубл. на 1 пациента или в 308995,86 тыс. бел. рубл. на 474 пациента с гнойными ранами, проходящего лечение в год.

Использование перевязочных средств из отечественного сырья, в том числе неостребованного короткого льняного волокна, позволит снизить импорт из России этих средств на 10082,50 млн. долларов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Многолетний (1997–2012 гг.) мониторинг раневой микрофлоры пациентов РНПЦ «Инфекция в хирургии» выявил превалирование в гнойных ранах *S. aureus* (51%) и статистически значимое увеличение доли *E. coli* (с 17,07% в 1997 г. до 27,43% в 2012 г.) и *C. albicans* (с 0% в 1997 г. до 5,98% в 2012 г.), чаще встречающихся в ассоциациях и проявляющих ежегодно нарастающую полирезистентность к антибиотикам. Установлено, что *S. aureus*, обладающий гемолитической и фибринолитической активностью, является доминирующим (30,43%) возбудителем, заселяющим барабанную полость при хроническом гнойном среднем отите. Выявленные при хроническом декомпенсированном тонзиллите высокая частота встречаемости (42,03%), наличие 4-х факторов патогенности в 79,31% наблюдений и среднего адгезивного потенциала у 96,55% штаммов, выраженная антилизоцимная активность ($3,35 \pm 0,07$ мкг/мл), коррелирующая с антибиотикорезистентностью ($Spearmanrho=0,65$, $p<0,001$), позволяют расценивать *S. aureus* как этиологический фактор риска хронизации гнойно-воспалительного процесса. Определено, что штаммам, выделенным при патологии глотки, свойственна более выраженная антилизоцимная активность, чем изолятам из гнойных ран иной локализации: $3,28 \pm 0,13$ мкг/мл и $1,7 \pm 0,47$ мкг/мл, соответственно (M-WU-test, $p<0,01$). В то же время, наиболее выраженный адгезивный потенциал ($3,92 \pm 0,23$) обнаружен у изолятов *S. aureus* из барабанной полости (M-WU-test, $p<0,01$), что коррелирует с тяжестью процесса ($r=0,91$, $p<0,001$). Установленные этиологические причины затяжного характера гнойно-воспалительного процесса, выявленный выраженный персистентный потенциал и полирезистентность возбудителей раневой инфекции указывают на необходимость внедрения в практику как отдельных новых средств и методов антибактериального воздействия, к которым еще не адаптированы микроорганизмы, так и их комбинаций [1-3, 11, 20, 21, 27-29, 31, 32, 48].

2. Внедрение в работу бактериологической лаборатории метода количественной оценки дозо- и времязависимого киллинга возбудителей с

автоматизированным учетом результатов на иммуноферментном анализаторе АИФ-М/340 или фотометре универсальном Ф 300 (РУП «Витязь», Беларусь) позволило достичь относительно стабильных уровней резистентности возбудителей к большинству антисептиков, в 1,75 раза уменьшить расход средств и сократить трудозатраты медперсонала. Одновременный автоматизированный учет минимальной ингибирующей концентрации и времени действия антимикробного средства в отношении исследуемого штамма обеспечивает адекватность выбранной схемы антисептикотерапии с прогнозированием частоты перевязок, что способствует сдерживанию селекции резистентных штаммов микроорганизмов. С помощью этого метода выявлены нецелесообразность назначения при стафилококковой инфекции гипохлорита натрия, йодинола, йодопирона, фурацилина, фурагина и перспективность включения бриллиантового зеленого, диоксида йода, хлоргексидина в состав новых противомикробных средств. Установлено, что при использовании разработанного бактерицидного гипоаллергенного лейкопластыря на основе хлоргексидина биглюконата раневая поверхность, инфицированная *S. aureus*, очищается вдвое быстрее и полностью эпителизирует на 13 (12; 13) сутки, что статистически значимо отличается от контроля – 18 (17; 18) сутки ($p < 0,001$). Разработанные спиртосодержащие антисептики «Витасепт» с фактором редукции 5,7 lg и 6,4 lg в отношении *S. aureus* позволяют проводить качественную антисептику рук медперсонала для предотвращения экзогенной контаминации раневой поверхности [1, 20, 21, 27-30, 32, 43, 47, 51, 58, 59, 62, 63, 65].

3. Установлена взаимосвязь между обсемененностью раневой поверхности пациентов и воздуха хирургического отделения штаммами *S. aureus* с одинаковой резистентностью к антимикробным средствам. Выявлена устойчивость возбудителей к ультрафиолету, что указывает на необходимость использования современных способов деконтаминации воздуха. Внедренный в хирургическую практику разработанный безопасный способ обеззараживания воздуха с помощью отечественного настенного рециркулятора бактерицидного ультрафиолетового «Витязь», оснащенного 2-мя ртутными безозоновыми лампами PHILIPS типа TUV 25W с отсутствием прямого выхода лучей с $\lambda < 200$ нм, позволяет снижать общую микробную обсемененность воздуха в 13 раз эффективнее, чем традиционный режим ультрафиолетового облучения. Использование рециркулятора бактерицидного фотокаталитического «Витязь 01 ФК» без ограничения времени эксплуатации позволяет обеззараживать воздух и оптимизировать микроклимат в микробиологической лаборатории [1, 26-28, 30, 32, 60].

4. Разработано оригинальное многофункциональное лекарственное средство «ФитоМП», имеющее преимущества перед традиционными антимикробными средствами. Внедрение в хирургическую практику присыпки

и настоя при соотношении компонентов «маклея мелкоплодная : подорожник большой» 2:1 позволяет в I фазе достигать интенсивного очищения раны от гнойного содержимого с появлением ярких, мелко-зернистых грануляций, а при соотношении 1:1 и 1:2 – во II и III фазах – стимуляции процесса заживления с формированием гладкого рубца. При использовании присыпки «ФитоМП» достигнуты статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой в сроках очищения раневой поверхности: 10 (10; 11) и 12 (11; 12) сутки, соответственно (M-WU-test, $p = 0,00003$) и в наступлении эпителизации ран: 9 (8; 9) и 12 (12; 13) сутки, соответственно (M-WU-test, $p = 0,00004$). Целесообразность практического внедрения «ФитоМПа» подтверждается сокращением I фазы раневого процесса и сроков госпитализации пациентов с гнойными ранами на 1,91 койко-день: 15 (15; 15) сутки в сравнении с контрольной группой – 17 (16; 17) сутки (M-WU-test, $p = 0,0007$). При использовании инсуффляций «ФитоМПом» после тонзилэктомии снижение микробной обсемененности ниш миндалин наблюдалось на 1 (1; 2) сутки в отличие от контрольных значений – 5 (5; 5) (M-WU-test, $p < 0,001$), эпителизация в группах наступала на 6 (6; 6) и 8 (8; 9) сутки, соответственно, (M-WU-test, $p < 0,01$). Применение средства при заболеваниях уха позволило не только снизить микробную обсемененность, но и добиться у всех пациентов стойкой ремиссии, прекращения отореи с последующей эпидермизацией послеоперационной полости. Экспериментально установлены и научно обоснованы оптимальный упаковочный комбинированный материал на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом (ТУ РБ 00916408.001-94) и рациональная доза γ -облучения (15 кГр) для обеспечения и сохранения стерильности, качества и высокой антимикробной активности средства [1, 3-10, 12-16, 18, 20, 22, 24, 27, 29, 31, 32, 34-36, 38-50, 52, 55-57, 64, 66, 67].

5. С помощью метода количественной оценки дозо- и времязависимого киллинга возбудителя выявлена способность биологически активных растительных соединений проявлять пролонгированный антимикробный эффект в минимальных концентрациях при различной локализации раневой инфекции. Выявлено, что в концентрации 0,008 мг/мл (в пересчете на алкалоиды) «ФитоМП» сохраняет эффективность в отношении полирезистентных к антибиотикам штаммов *S. aureus* на протяжении 36 часов, что позволяет проводить разовые перевязки в течение 2 суток. Выявлена эффективность одноразового применения в течение 1-2 суток фенолосодержащих эфирных масел «Березовый деготь» и «Фенхель» в разведении 1:128–1:512 при гнойно-воспалительном процессе в среднем ухе, обусловленном *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans* и двухразового – при инфекции, вызванной *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. Целесообразность использования разработанного состава «Березовый деготь» : витамин А» (1:3) при

Candida-ассоциированной инфекции в ротовой полости подтверждена сроками снижения обсемененности очага (с 10^6 до 10^3 на 2 (2; 2) сутки) и полного заживления раневой поверхности на 5 суток раньше, чем при традиционном лечении. Обнаруженная модифицирующая способность биологически активных растительных соединений в отношении персистентного потенциала возбудителей позволяет их рассматривать в качестве альтернативных антимикробных агентов. Установлено, что уровень антилизоцимной активности штаммов *S. aureus*, выделенных при гнойно-воспалительном процессе в среднем ухе, статистически значимо снижается под действием алкалоидосодержащего настоя «ФитоМП» в 1,9 раза, эфирного масла «Чайного дерева» – в 2 раза, фенолосодержащего эфирного масла «Фенхеля» – в 2,7 раза (M-WU-test, $p < 0,05$). Установлено, что уровень антилизоцимной активности штаммов *S. aureus*, выделенных при заболеваниях глотки, также снижается под действием настоя «ФитоМП» и эфирного масла «Чайное дерево» – в 1,5 раза от исходного значения, эфирного масла «Фенхель» – в 2,05 раза (M-WU-test, $p < 0,05$). Установлено снижение среднего показателя адгезии стафилококка после инкубации с «ФитоМПом» в 2,3 раза, с эфирным маслом «Чайное дерево» – в 2 раза, с «Фенхелем» – в 2,8 раза (M-WU-test, $p < 0,05$) [1, 2, 11, 17, 19, 27, 31, 32, 34, 61].

6. Впервые проведенные *in vitro* и *in vivo* исследования отечественного текстиля с металлизированным покрытием, сформированным при различных условиях, позволили установить зависимость антимикробного эффекта от использованного металла, размера его частиц и способа нанесения, а также от химического состава и структуры материала-носителя. Выявлено, что вакуумно-дуговой метод имеет преимущества перед методом магнетронного распыления, и оптимально подходит для формирования антимикробного покрытия на полиэфирное гардинное и вискозное полотна, но неприемлем для нетканых сорбентов, в частности, льняных, из-за их низкой скорости дегазации и высокоразвитой капиллярной сети волокна. Установлено, что для достижения выраженного антимикробного эффекта нецелесообразно напылять наночастицы серебра с размером > 25 нм и микрочастицы меди с размером $< 0,2$ мкм, использовать для пропитывания сорбента серебросодержащую дисперсию «ISys» в концентрации < 3 г/л. Экспериментально доказано, что использование разработанной антимикробной атравматичной сетки из полиэфирного гардинного полотна с 0,2-микрометровым покрытием меди в комбинации с серебросодержащим сорбентом позволяет очистить раневую поверхность от *S. aureus* вдвое быстрее по сравнению с контролем: 3 (3; 3) и 8 (8; 8) сутки, (M-WU-test, $p < 0,001$). Замена полиэфирного сорбента на льняное нетканое полотно позволяет вдвое по сравнению с контролем сократить сроки заживления ран: 9 (8; 9) и 19 (18; 19) сутки (M-WU-test, $p < 0,001$) [1, 23, 25, 27, 29, 32, 33, 35, 53, 54].

7. Впервые установлена выраженная антимикробная активность в отношении планктонных и биопленочных форм возбудителей раневой инфекции у разработанных нетканых полотен, полученных из низкономерного короткого льняного волокна и обработанных наночастицами серебра. Выявлено, что использование настоя «ФитоМП» для формирования наночастиц серебра позволяет вдвое снизить количество вводимого в льняной сорбент металла, достичь выраженного антимикробного эффекта в отношении *S. aureus* и *E. coli*, и очистить раневую поверхность от патогена в 2,5 раза быстрее: на 3 (3; 3) сутки в отличие от контроля (на 8 (8; 8) сутки, M-WU-test, $p < 0,001$). Сокращение сроков полного заживления экспериментальной раны в 2,4 раза в сравнении с контролем, на 1 сутки – в сравнении с «Медитекс» и отсутствие значимых различий с «Vastigras» свидетельствуют о целесообразности получения импортозамещающих перевязочных материалов из неостребованного в текстильной промышленности льносырья и их использования для местного лечения раневой инфекции [1, 27, 29, 32-35, 37].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Количественное определение дозо- и времязависимого киллинга возбудителя с автоматизированным учетом результатов рекомендуется проводить для индивидуального рационального выбора антимикробного средства с прогнозированием частоты перевязок и с целью сдерживания селекции полирезистентных штаммов возбудителей [62, 63].

2. Для предотвращения экзогенного инфицирования ран следует проводить деконтаминацию воздуха с использованием бактерицидного рециркулятора «Витязь» и применять спиртосодержащие антисептические средства на основе йода и бриллиантового зеленого для антисептики рук медперсонала и визуализированной обработки операционного поля [58, 59, 60].

3. Для достижения максимального антимикробного эффекта в отношении полирезистентного *S. aureus* в I фазе раневого процесса следует использовать присыпку «ФитоМП» при соотношении компонентов «маклея мелкоплодная : подорожник большой» 2:1, атравматичную полиэфирную сетку с 0,2-микронным покрытием меди в комбинации с серебросодержащим сорбентом. При *Candida*-ассоциированной инфекции рекомендуется использовать эфирные масла «Березовый деготь» и «Фенхель» [55, 56, 57, 61].

4. Для обеспечения перевязочному средству антимикробной активности целесообразно напылять частицы серебра с размером < 25 нм и частицы меди с размером $> 0,2$ мкм; для придания ему атравматичности – использовать полиэфирное гардинное полотно с медным микропокрытием, для достижения высокой сорбционной активности – льносодержащие нетканые сорбенты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Фролова, А. В. Раневая микрофлора. Резистентность и пути ее преодоления: монография / А. В. Фролова. – Витебск: издательство ВГМУ, 2015. – 328 с.

Статьи в журналах

2. Фролова, А. В. Этиологическая структура, биологические свойства и чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей заболеваний среднего уха / А. В. Фролова, В. К. Окулич // *Folia otorhinolaryngologia et pathologiae respiratoriae*. – 1998. – Vol. 4, № 1–2. – P. 45–47.

3. Frolova, A. Microbiological characteristic of tonsillitis and antimicrobial effect of herbal remedies / A. Frolova, V. Okulich, V. Sitnikov // *Folia otorhinolaryngologia et pathologiae respiratoriae*. – 1998. – Vol. 4, № 1–2. – P. 82–85.

4. Фролова, А. В. Поиск лекарственных растений для лечения пациентов с хирургической инфекцией. Маклейя (Обзор литературы) / А. В. Фролова // *Вестник фармации*. – 2005. – № 4 (30). – С. 79–86.

5. Фролова, А. В. Поиск лекарственных растений для лечения хирургической инфекции. Подорожник большой (Обзор литературы) / А. В. Фролова // *Вестник фармации*. – 2006. – № 2 (32). – С. 70–81.

6. Косинец, А. Н. «ФитоМП». Целесообразно ли применение фитосредств при хирургической инфекции? / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, В. П. Булавкин // *Новости хирургии*. – 2006. – № 1. – С. 20–29.

7. Фролова, А. В. Динамика течения послеоперационного периода после тонзилэктомии и вскрытия паратонзиллярного абсцесса при лечении лекарственным средством растительного происхождения «ФитоМП» / А. В. Фролова, В. С. Куницкий // *Новости хирургии*. – 2006. – № 1. – С. 54–58.

8. «ФитоМП» в комплексном лечении трофических язв / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, В. П. Булавкин, В. И. Денисенко // *Новости хирургии*. – 2006. – № 2. – С. 26–31.

9. Фролова, А. В. Клиническая апробация лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП» при заболевании среднего уха / А. В. Фролова, А. В. Куликов, Л. В. Сирож // *Новости хирургии*. – 2006. – № 2. – С. 55–61.

10. Лабораторная оценка влияния радиационной стерилизации на химический состав и антимикробную активность лекарственного средства «ФитоМП» и его компонента – маклейи мелкоплодной / А. В. Фролова, Г. Н. Бузук, В. М. Царенков, П. Т. Петров, Т. В. Трухачева, Л. Н. Дунец // *Вестн. фармации*. – 2007. – № 1. – С. 83–91.

11. Сахарук, Н. А. Чувствительность штаммов *Candida albicans*, изолированных от пациентов с хроническими кожными заболеваниями, к антимикотическим антибиотикам и растительным антисептикам / Н. А. Сахарук, А. В. Фролова // Мед. панорама. – 2009. – №1. – С. 57–59.
12. Фролова, А. В. Экспериментальный подбор состава лекарственного средства растительного происхождения для местного лечения гнойных ран / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, М. Л. Жолнерович, В. Н. Грушин // Ученые записки учрежд. образ. «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2009. – Т. 45, Вып. 1. – Ч. 1. – С. 99–103.
13. Фролова, А. В. О перспективности использования лекарственного средства «ФитоМП» в хирургической практике / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. П. Булавкин, В. И. Денисенко // Мед. панорама. – 2009. – Вып. «Хирургия». – № 3. – С. 43–49.
14. Фролова, А. В. Микробиологические исследования – начальный этап разработки лекарственного растительного средства для местного лечения гнойных ран / А. В. Фролова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 153–159.
15. Фролова, А. В. Присыпка в хирургической практике. Неоправданно забытая лекарственная форма? / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. П. Булавкин, В. С. Куницкий, В. П. Ситников // Мед. журнал. – 2009. – № 4. – С. 113–116.
16. Фролова, А. В. Фармакологическая активность и токсикологическая безопасность лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП» для местного лечения хирургической инфекции / А. В. Фролова, В. В. Петров, А. Н. Косинец, М. Л. Жолнерович // Ученые записки учрежд. образ. «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2010. – Т. 46, Вып. 1. – Ч. 1. – С. 284–287.
17. Фролова, А. В. Эфирные масла – перспективные источники при разработке антимикробных лекарственных средств для местного лечения гнойных ран / А. В. Фролова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 104–110.
18. Фролова, А. В. Влияние вида упаковки на сохранение стерильности и фармакологической активности лекарственного средства «ФитоМП» / А. В. Фролова, Г. Н. Бузук, П. Т. Петров, Л. Н. Дунец, Д. В. Исайчук, Д. А. Дубинчик // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 155–160.
19. Фролова, А. В. Обоснование использования фенолосодержащих препаратов в местном лечении кандидоза полости рта / А. В. Фролова, Н. А. Сахарук // Современная стоматология. – 2010. – № 2. – С. 59–62.
20. Фролова, А. В. Время- и дозозависимый киллинг возбудителей раневой инфекции растительным средством «ФитоМП» / А. В. Фролова, В. К.

Окулич, В. П. Булавкин // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 12–16.

21. Косинец, А. Н. Ретроспективный анализ чувствительности *S. aureus* к традиционно применяемым в хирургической практике антисептикам / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, В. К. Окулич // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 161–166.

22. Фролова, А. В. Использование γ -излучения Co^{60} для микробной деконтаминации лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП» / А. В. Фролова, Г. Н. Бузук, Д. А. Дубинчик, Д. И. Демид, П. Т. Петров // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2011. – № 1. – С. 87–91.

23. Фролова, А. В. Лабораторно-экспериментальное обоснование перспективности разработки перевязочных средств с нанопокрытием / А. В. Фролова, И. Н. Дубина // Ученые записки учрежд. образ. «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2012. – Т. 48, Вып. 2. – Ч. 2. – С. 189–193.

24. Фролова, А. В. Токсикологическая характеристика лекарственного средства «ФитоМП» в остром и хроническом эксперименте / А. В. Фролова, В. В. Петров, Г. Я. Хулуп, О. Д. Мяделец // Ученые записки учрежд. образ. «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2012. – Т. 48, Вып. 2. – Ч. 2. – С. 193–197.

25. Фролова, А. В. Сравнительный анализ антимикробной активности наночастиц металлов / А. В. Фролова, И. И. Генералов // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 53–58.

26. Фролова, А. В. Микробиологические аспекты эффективности обеззараживания воздуха в хирургическом отделении / А. В. Фролова, В. Л. Денисенко // Мед. журнал. – 2013. – № 1. – С. 144–145.

27. Фролова, А. В. Комплексный подход к преодолению антибиотикорезистентности / А. В. Фролова // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 231–233.

28. Фролова, А. В. Раневая инфекция. Состояние проблемы / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. К. Окулич // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 62–69.

29. Косинец, А. Н. Антибиотикорезистентность. Новые возможности антибактериального воздействия / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, В. П. Булавкин, В. К. Окулич // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 70–77.

30. Новый подход к предотвращению экзогенного инфицирования ран / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, И. И. Бурак, В. Л. Денисенко // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 59–67.

31. Фролова, А. В. Биологические свойства возбудителей гнойно-воспалительных процессов и их регуляция растительными средствами / А. В. Фролова, В. К. Окулич // Вестн. Смоленск. гос. мед. акад. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 15–23.

32. Фролова, А. В. Антибиотикорезистентность. Альтернативные подходы к решению проблемы / А. В. Фролова / Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2015. – № 1. – С. 82–88.

33. Биологическая активность инновационных перевязочных средств на основе короткого льняного волокна / А. В. Фролова, Г. И. Смыслов, А. П. Морыганов, И. Н. Дубина // Вестн. Смоленск. гос. мед. академ. – 2015. – № 1. – С. 33–40.

34. Фролова, А. В. Новые антимикробные агенты, способные разрушать матрикс биопленок / А. В. Фролова, С. А. Сенькович, Ф. В. Плотников // Вестн. Смоленск. гос. мед. академ. – 2015. – № 1. – С. 41–45.

35. Frolova, A. Antimicrobial resistance. A new antimicrobial agents in the treatment of chronic trophic ulcers / A. Frolova, A. Kosinets // Lithuanian Surgery. – 2015. – № 14 (1). – P. 31–37.

Статьи в рецензируемых сборниках

36. Косинец, А. Н. «ФитоМП» в местном лечении гнойных ран / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, Г. Н. Бузук // Достижен. мед. науки Беларусі : рецензир. науч.-практ. ежегодник / МЗ РБ, ГУ «Респ. науч. мед. библ-ка» ; ред.: В. И. Жарко (гл. ред.) [и др.] – Мн.: ГУ РНМБ, 2002. – Вып. VII. – С. 113.

37. Перспективность использования модифицированного льноволокна для высокотехнологичных медицинских изделий / В. Н. Галашина, Н. С. Дымникова, А. П. Морыганов, А. В. Фролова, Г. И. Смыслов // Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Высокотехнологичная медицина как элемент инновационной экономики : материалы II междунар. форума, Новосибирск, 22-23 марта 2013 г. / Новосиб. гос. мед. ун-т ; ред.: М. А. Садовый [и др.]. – Новосибирск, ТД Сибирский, 2013. – С. 163–172.

Материалы конференций и тезисы докладов

38. Frolova, A. V. The effective antimicrobial herbal remedy against surgical infection / A. V. Frolova, V. P. Sitnikov // Abstracts of the 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery, Berlin, 13–18 May, 2000. – Berlin, 2000. – P. 312.

39. Frolova, A. V. The use of herbal insufflations post-op in otorhinolaryngology / A. V. Frolova // Abstracts of 19th Intern. Conference of young otorhinolar. White Nights in Millennium, 19–21 June, 2000 / I.P. Pavlov Med. Univer. of St.-Petersburg ; editor M. Pluzhnikov. – St.-Petersburg, 2000. – P. 51-53.

40. Ситников, В. П. Растительная присыпка в комплексном лечении «болезни оперированного уха» / В. П. Ситников, А. В. Фролова // Современные вопросы аудиологии и ринологии : материалы науч.-практ. конф., Курск, 7–8 июня 2000 г. / Российск. научн. центр аудиологии и слухопротезирования ; редкол.: Г. А. Таварткеладзе [и др.]. – Курск, 2000. – С. 329–330.

41. Фролова, А. В. Антибактериальная активность препарата растительного происхождения / А. В. Фролова, В. К. Окулич, А. Н. Косинец // Актуал. вопр. теорет. и практ. мед. и фармац. : тез. докладов 56-й научной сессии ВГМУ, Витебск, 27-28 февр. 2001 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2001. – С. 66–67.

42. Фролова, А. В. О влиянии растительного препарата на течение послеоперационного периода / А. В. Фролова // Современная медицина и фармация : материалы 53-й итогов. науч. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ, Витебск, 27-28 февр. 2001 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2001. – С. 160–161.

43. Фролова, А. В. Сравнительная эффективность антимикробного действия антисептиков в отношении возбудителей хирургической инфекции / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. К. Окулич // Соврем. технологии в хирургии : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию каф. общ. хирургии БГМУ, Минск, 4 окт. 2002 г. / Бел. гос. мед. ун-т., каф. общ. хирургии ; редкол.: Г. П. Рычагов, В. М. Русинович. – Минск, 2002. – С. 236–238.

44. Косинец, А. Н. О влиянии растительного препарата «ФитоМП» на течение послеоперационного периода / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, В. С. Куницкий // Актуал. вопр. теорет. и практ. мед. и фармац. : материалы 57-й науч.-практ. конф., Витебск, 22-23 апр. 2002 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Косинец (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2002. – С. 244–247.

45. Фролова, А. В. Антибактериальная терапия раневой инфекции «ФитоМПом» – препаратом растительного происхождения / А. В. Фролова, И.И. Генералов // Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 27-28 мая 2003 г. / ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л.П. Титов (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2003. – С. 91–93.

46. Фролова, А. В. «ФитоМП» – новый растительный препарат для лечения гнойных ран / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, Г. Н. Бузук // Фармация XXI века : материалы VII съезда фармацевтов Республики Беларусь, Витебск, 22 окт. 2004 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Кугач (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2004. – С. 329–331.

47. Фролова, А. В. Сравнительная оценка антимикробной активности традиционных антисептиков и растительного средства «ФитоМП» в отношении возбудителей хирургической инфекции / А. В. Фролова, А. Н. Косинец //

Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы Евро-азиатского конгр. по инфекционным болезням, Витебск, 5-6 июня 2008 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.М. Семенов [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 248–249.

48. Фролова, А. В. Хирургическая инфекция: состояние проблемы / А. В. Фролова, А. Н. Косинец // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» : материалы III междунар. хирург. конгр., Москва, 21–24 февр. 2008 г. / НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН ; редкол.: В.С. Савельев (отв. ред.) [и др.]. – Москва, 2008. – С. 354–355.

49. Фролова, А. В. «ФитоМП». Новые возможности в местном лечении гнойных ран / А. В. Фролова, А. Н. Косинец // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» : материалы III междунар. хирург. конгр., Москва, 21–24 февр. 2008 г. / НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН ; ред.: В. С. Савельев (отв. ред.) [и др.]. – Москва, 2008. – С. 355.

50. «ФитоМП» от разработки до внедрения / А. В. Фролова, Г.Н. Бузук, А. Н. Косинец, В.В. Петров // Фармация XXI века : материалы VIII съезда фармац. работн. Республики Беларусь, Витебск, 8-9 апр. 2010 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.В. Кугач (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 558–563.

51. Фролова, А. В. Эффективность йодосодержащих антисептиков на современном этапе / А. В. Фролова // Достижения фундамент., клин. медиц. и фармац. : материалы 66-й науч. сессии сотр. ун-та, Витебск, 27–28 янв. 2011 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; ред.: В. П. Дейкало. – Витебск, 2011. – С. 89–91.

52. Фролова, А. В. Лекарственное средство «ФитоМП» при местном лечении экспериментальных гнойных ран / А. В. Фролова [и др.] // Достижения фундамент., клин. медиц. и фармац. : материалы 66-й науч. сессии сотр. ун-та, Витебск, 27-28 янв. 2011 г. / Витебск. гос. мед. ун-т ; ред.: В. П. Дейкало. – Витебск, 2011. – С. 163–164.

53. Исследование бактерицидных свойств металлизированных текстильных материалов / А. Г. Коган, В. Ю. Сергеев, А. В. Фролова, И. Н. Дубина // Новое в технике и технологии текстильной и легкой промышленности : материалы междунар. науч.-техн. конф., Витебск, 15–16 нояб. 2011 г. / Витебск. гос. технолог. ун-т ; ред.: А. Г. Коган [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 65–67.

54. Сергеев, В. Ю. Бактериологические исследования металлизированных текстильных материалов / В. Ю. Сергеев, В. В. Сяборов, А. В. Фролова // Современные технологии и оборудование текстильной промышленности (Текстиль–2011) : тез. докл. междунар. науч.-техн. конф., Москва, 29-30 нояб. 2011 г. / ФГБОУ ВПО «МГТУ им. А.Н.Косыгина» ; ред.: С. Д. Николаева. – Москва, 2011. – С. 152.

Патенты

55. Состав лекарственного препарата : пат. 7728 Респ. Беларусь : МПК А 61К 35/78, А 61Р 17/02 (2002) / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, Г. Н. Бузук : дата публ.: 13.10.2005.

56. Способ лечения раневой инфекции : пат. 7975 Респ. Беларусь : МПК А 61К 35/78, А 61Р 17/02 (2002) / А. Н. Косинец, А. В. Фролова, Г. Н. Бузук : дата публ.: 23.12.2005.

Временные фармакопейные статьи

57. Временная Фармакопейная статья РБ № 1074-07 «Сбор «ФитоМП» / Приказ МЗ РБ № 423 от 23.05.2006 г. – 14 с.

58. Временная Фармакопейная статья РБ 1123-07 «Раствор «Витасепт-СКЗ» спиртовой для наружного применения» / Постановление МЗ РБ № 786 от 31.08.2007 г. – 7 с.

59. Временная Фармакопейная статья РБ 1249-09 «Раствор «Витасепт-СКИ» спиртовой для наружного применения» / Постановление МЗ РБ от 29.01.2009 г. – 9 с.

Рационализаторские предложения

60. Способ обеззараживания воздуха и оптимизации микроклимата в помещениях рециркулятором фотокаталитическим : рац. предл., утв. УО ВГМУ : удостовер. № 53 от 11.09.2008 г. /А. В. Фролова [и др.]. – 8 с.

61. Способ местной терапии кандидоза полости рта : рац. предл., утв. УО ВГМУ: удостовер. №79 от 12.11.2008 г. / А.В. Фролова, Н.А. Сахарук. – 5 с.

62. Способ определения антимикробной активности растительных антисептиков в жидкой питательной среде: рац. предл., утв. УО ВГМУ : удостовер. №9 от 10.01.2010 г. /А.В. Фролова, В.К. Окулич, В.П. Булавкин. – 8 с.

63. Способ определения времязависимого киллинга возбудителей хирургической инфекции растительными антисептиками в жидкой питательной среде: рац. предл., утв. УО ВГМУ : удостовер. №33 от 19.03.2010 г. /А. В. Фролова, В. К. Окулич, В. П. Булавкин. – 8 с.

Ресурсы удаленного доступа

64. Фролова, А. В. Антибактериальная терапия раневой инфекции «ФитоМПом» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://allimmunology.org>

65. Ретроспективный анализ чувствительности *S. aureus* к традиционно применяемым в хирургической практике антисептикам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dioxydin.ru/pr/retrospektivnyi-analiz-chuvstvitelnosti-S.-aureus-k-traditsionno-primenyaemym-v-hirurgicheskoi-praktike-antiseptikam.html>

66. Присыпки, как лекарственная форма [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.studsell.com/view/128715/20000>

67. Pharmacological activity and toxicological safety of an plant-based medicinal product FitoMP for the local treatment of a surgical infection [Электронный ресурс]. – Режим: <http://agris.fao.org/aos/records/BY2010000821>

РЭЗІЮМЭ

Фралова Аэліта Валер'еўна

Абгрунтаванне комплекснага падыходу да пераадолення развіцця гнойна-запаленчых ранавых ускладненняў з выкарыстаннем новых антымікробных матэрыялаў і раслінных лекавых сродкаў шырокага спектру дзеяння

Ключавыя словы: ранавая мікрафлора, рэзістэнтнасць, антымікробны эффект, лекавыя раслінныя сродкі, перавязачныя сродкі.

Мэта даследавання: распрацаваць і ўкараніць комплексны падыход да пераадолення развіцця гнойна-запаленчых ускладненняў, які прадугледжвае камбінаванае выкарыстанне альтэрнатыўных існуючым метадаў і сродкаў барацьбы з полірэзістэнтнай ранавай мікрафлорай.

Метады даследавання і апаратура: мікрабіялагічныя, мадэляванне гнойнай раны, фітахімічныя, біястатыстычныя; аўтаматызаваны біяхімічны аналізатар АТВ Expression фірмы «bioMerieux», светлавы мікраскоп «Leica DM 500», інвертаваны мікраскоп «Axiovert 40 GFL», сістэма «Leica DM 2000» з праграмным забеспячэннем «Leica application suit 3.6, камера DFX 295», канфакальны мікраскоп «Leica TCS SPE DMI 4000» з праграмным забеспячэннем LAS AF, мікраскоп МБІ-3 з тубусам АУ–12У4.2, рысавальны апарат РА–7У4.2 Лома, АІФ М/340, фатометр універсальны Ф 300, апарат Кротава, рэцыркулятар бактэрыцыдны «Віцязь».

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Выяўлены этыялагічныя прычыны зацяжнага характару ранавага працэсу, распрацаваны і ўкаранены комплексны падыход да пераадолення развіцця гнойна-запаленчых ускладненняў. Распрацаваны метады індывідуальнага падбору антыбактэрыяльных сродкаў з прагназаваннем частаты перавязак, які дазваляе стрымліваць рост селекцыі рэзістэнтных мікраарганізмаў. Упершыню даказана высокая эфектыўнасць рэцыркулятара бактэрыцыднага «Віцязь» для дэкантамінацыі паветра і абгрунтавана мэтазгоднасць яго камбінаванага выкарыстання з антысептыкамі «Вітасепт» для прадухілення экзагеннага кантамінавання ранавай паверхні. Распрацаваны эфектыўныя ў дачыненні да планктонных і біяпленачных формаў узбуджальнікаў імпартазамышчальныя перавязачныя сродкі, у тым ліку з ільну, і арыгінальны раслінны лекавы сродак «ФітоМП», даказана мэтазгоднасць іх выкарыстання для мясцовага лячэння ранавай інфекцыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прымяненне ў спецыялізаваных аддзяленнях устаноў аховы здароў'я для пераадолення развіцця ранавых ускладненняў, у бактэрыялагічнай лабараторыі, у навучальным працэсе ВНУ.

Галіна выкарыстання: мікрабіялогія, фармакалогія, гнойная хірургія, отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ

Фролова Аэлига Валерьевна

Обоснование комплексного подхода к преодолению развития гнойно-воспалительных раневых осложнений с использованием новых антимикробных материалов и растительных лекарственных средств широкого спектра действия

Ключевые слова: раневая микрофлора, резистентность, антимикробный эффект, лекарственные растительные средства, перевязочные средства.

Цель исследования: разработать и внедрить комплексный подход к преодолению развития гнойно-воспалительных осложнений, предусматривающий комбинированное использование альтернативных существующим методам и средств борьбы с полирезистентной раневой микрофлорой.

Методы исследования и аппаратура: микробиологические, моделирование гнойной раны, фитохимические, биостатистические; автоматизированный биохимический анализатор АТВ Expression фирмы «bioMerieux», световой микроскоп «Leica DM 500», инвертированный микроскоп «Axiovert 40 GFL», система «Leica DM 2000» с программным обеспечением «Leica application suit 3.6, камера DFX 295», конфокальный микроскоп «Leica TCS SPE DMI 4000» с программным обеспечением LAS AF, микроскоп МБИ-3 с тубусом АУ-12У4.2, рисовальный аппарат РА-7У4.2 Ломо, иммуноферментный анализатор АИФ М/340, фотометр универсальный Ф 300, аппарат Кротова, рециркулятор бактерицидный «Витязь».

Полученные результаты и их новизна: Установлены этиологические причины затяжного характера раневого процесса, разработан и внедрен комплексный подход к преодолению развития гнойно-воспалительных осложнений. Разработан метод индивидуального подбора антибактериальных средств с прогнозированием частоты перевязок, позволяющий сдерживать рост селекции резистентных микроорганизмов. Впервые доказана высокая эффективность рециркулятора бактерицидного «Витязь» для деконтаминации воздуха и обоснована целесообразность его комбинированного использования с антисептиками «Витасепт» для предотвращения экзогенного контаминирования раневой поверхности. Разработаны эффективные в отношении планктонных и биопленочных форм возбудителей импортозамещающие перевязочные средства, в том числе изо льна, и оригинальное растительное лекарственное средство «ФитоМП», доказана целесообразность их использования для местного лечения раневой инфекции.

Рекомендации по использованию: применение в специализированных отделениях учреждений здравоохранения для преодоления развития раневых осложнений, бактериологической лаборатории, в учебном процессе вузов.

Область применения: микробиология, фармакология, гнойная хирургия, оториноларингология.

SUMMARY

Aelita V. Frolova

Rationale for an integrated approach to overcoming the development of inflammatory wound complications with the use of new antimicrobial materials and herbal remedies broad spectrum

Keywords: wound microflora, antimicrobial resistance, antimicrobial effect, medicinal herbal remedies, bandages.

The aim of research: to develop and implement an integrated approach to overcoming the development of inflammatory complications, comprised alternative to existing methods and remedies to combat multidrug-resistant wound microflora

Methods of study and equipment: microbiological, modelling of a purulent wound, phytochemical, biostatistical; automated biochemical analyzer ATB Expression company «bioMerieux», light microscope «Leica DM 500», inverted microscope «Axiovert 40 GFL», system «Leica DM 2000» software «Leica application suit 3.6, camera DFX 295», confocal microscope «Leica TCS SPE DMI 4000» software LAS AF, microscope MBI-3 with tubas AU-12U4.2, drawing device RA-7U4.2, AIF M/340, universal photometer F 300, Krotov device, recycler bactericidal «Vityas».

Obtained results and their novelty: Set etiological causes protracted wound healing process, developed and implemented a combined approach to overcome the development of inflammatory complications. Developed a method for the individual selection of antibacterial agents to predict the frequency of dressings, to restrain the growth of resistant organisms. First proved highly effective bactericidal recirculator «Vityas» for the decontamination of air and the expediency of its combined use with antiseptics «Vitasept» to prevent exogenous of contamination of the wound. The effective against planktonic and biofilm forms of pathogens import substitution dressings, including flax and herbal remedy «PhytoMP», and the expediency of their use for the topical treatment of wound infections.

Recommendations for application: application in specialized departments of the municipal, regional and republican medical institutions to overcoming the development of wound complications, in bacteriological laboratory, as well as in teaching process.

Field of application: microbiology, pharmacology, purulent surgery, otorhinolaryngology.

Подписано в печать 30.10.2015. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Гарнитура «Times New Roman».
Усл. печ. л. 2.62. Тираж 60 экз. Заказ № 1047
Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013 г.
Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный медицинский университет»,
пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск