

Можливості клінічного застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно-запальних захворювань

I. Д. Дужий, Л. Ф. Суходуб, В. С. Белай, О. М. Литвиненко, А. В. Юрченко
Сумський державний університет

Possibilities of clinical application of nano-crystal hydroxyapatite in treatment of purulent-inflammatory diseases

I. D. Duzhyi, L. F. Sukhodub, V. S. Bielai, O. M. Lytvynenko, A. V. Yurchenko
Sumy State University

Реферат

Мета. Дослідити вплив сорбційно-аспіраційної дренажної системи на базі гідроксиапатиту й оксиду цинку на експериментальний перитоніт.

Матеріали і методи. Експеримент виконаний на 55 білих лабораторних щурах-самцях у віці 2 – 3 міс, масою тіла 225 – 250 г, які перебували в умовах типового віварію. З метою контамінації очеревини використовували суспензію *E. coli* у фізіологічному розчині 1,0 – 1,5 мл в концентрації 10^{10} . Суспензію вводили в черевну порожнину залежно від маси тіла тварини інсуліновим шприцом. Перитоніт у щурів розвивався через 48 год і характеризувався інтоксикацією, що швидко наростала, порушенням кишкової моторики, вираженими мікроциркуляторними розладами. Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп. Тваринам 1-ї групи втручань не виконували (контроль); у тварин 2-ї групи перитоніт не моделювали, але черевну порожнину дреновали сорбційно-аспіраційною дренажною системою; у тварин 3-ї групи був змодельований перитоніт; у тварин 4-ї групи на тлі перитоніту черевна порожнина була дренована сорбційно-аспіраційною дренажною системою; у тварин 5-ї групи черевна порожнина була дренована стандартним силіконовим дренажем на тлі перитоніту.

Результати. Виявлено зменшення черевної контамінації на 43,12% та гістологічних проявів у черевних органах під впливом композитної системи, що свідчить про її бактерицидну та сорбційно-протизапальну дію.

Висновки. Експериментально підтверджена можливість застосування сорбційно-аспіраційної дренажної системи на базі гідроксиапатиту й оксиду цинку при лікуванні гострого перитоніту.

Ключові слова: експериментальний перитоніт; композитні матеріали; сорбційно-аспіраційна дренажна система.

Abstract

Objective. To investigate the impact of the sorption-aspiration drainage system on background of hydroxyapatite and zinc oxide on experimental peritonitis.

Materials and methods. The experiment was performed on 55 white laboratory rat males, ageing 2 – 3 mo, with the body mass 225 – 250 g, which were kept in the typical vivarium conditions. Suspension of *E. coli* in physiological solution, 1.0 – 1.5 ml in concentration 10^{10} , was used for the peritoneum contamination. The suspension was introduced into abdominal cavity in the dose, dependent on the animal body mass, using the syringe for insulin injection. Peritonitis in the rats was developed in 48 h and characterized by intoxication, which exaggerated rapidly, as well as by intestinal motor disorders and pronounced microcirculatory disturbances. The experimental animals were distributed into 5 Groups. In patients of Group I the interventions were not performed (control); in laboratory animals of Group II peritonitis was not simulated, but the abdominal cavity was drained, using the sorption-aspiration drainage system; in laboratory animals of Group III peritonitis was simulated; in the Group IV of laboratory animals on background of peritonitis the abdominal cavity was drained, using the sorption-aspiration drainage system; in the Group V animals the abdominal cavity was drained by a standard silicon drain on background of peritonitis.

Results. Reduction of abdominal contamination by 43.12% and of histological features were produced in abdominal organs under the influence of the composite system, witnessing its bactericidal and sorption-antiinflammatory action.

Conclusion. Experimentally there was confirmed the possibility of application of sorption-aspiration drainage system on background of hydroxyapatite and zinc oxide in treatment of an acute peritonitis.

Keywords: experimental peritonitis; composite materials; sorption-aspiration drainage system.

Поміж гнійних захворювань найбільша частка припадає на гнійний перитоніт, емпієму плеври та гнійні рани. Дані захворювання точніше назвати ускладненнями, оскільки вони в основному розвиваються вторинно при різноманітних гнійно-запальних захворюваннях черев-

ної та грудної порожнин і перфорації ряду органів у цій порожнині. Поширений гнійний перитоніт вважається одним із найтяжчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Загальновідомо значення бактеріального фактора в етіології перитоніту. У більшості хворих при цьому

визначають полімікробний характер інфекції: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Enterococcus*, *St. saprophyticus*, *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*. Аеробно-анаеробні асоціації мікроорганізмів трапляються у 70 – 80% пацієнтів із перитонітом [1]. Особливості патогенезу захворювання і його клінічна картина визначаються вірулентністю та видом мікроорганізмів [2]. Проблема лікування перитоніту була і залишається об'єктом пильної уваги хірургів. Незважаючи на це та сучасні досягнення хірургії, післяопераційна летальність при перитоніті становить 20 – 25% і не має істотної тенденції до зниження.

Належна увага приділяється гнійним ранам, зокрема трофічним виразкам (ТВ), особливо венозного походження, які виникають на фоні варикозної хвороби нижніх кінцівок і трапляються у 1 – 3% населення індустріально розвинених країн [3]. Згідно з опублікованими даними в інформаційних базах інтернет-видань хронічні захворювання вен мають понад 35% працездатного населення і понад 50% населення пенсійного віку [4]. Мікробну контамінацію і нагноєння ТВ відмічають у більшості хворих, що суттєво ускладнює їх лікування і реабілітацію [5].

За даними ряду дослідників [6, 7] у разі адекватного лікування у 50% хворих з венозними ТВ закриття шкірно-підшкірних дефектів настає протягом найближчих 4 міс, у 20% хворих виразки залишаються відкритими протягом 2 років, а у 8% хворих ознаки епітелізації дефектів шкіри не спостерігаються протягом найближчих 5 років. Це призводить до порушення функції кінцівки, обмеження працездатності хворого, неповноцінного соціального функціонування та погіршення якості індивідуального життя. Навіть у разі закриття виразкового дефекту ймовірність рецидиву залишається високою: після хірургічного втручання – у межах 5 – 32%, при консервативному лікуванні – у межах 15 – 80%.

Загальним для зазначених двох груп гнійних захворювань залишається поєднана контамінація зони запалення чи пошкодження різноманітними мікроорганізмами, що супроводжується гнійною інтоксикацією, порушеннями мікроциркуляції і нерідко призводить до поліорганної недостатності та смерті пацієнта.

Базовими методами лікування гнійних захворювань первинного і вторинного генезу залишаються оперативні втручання на тлі антибіотикотерапії. Можливості останньої на сьогодні, з одного боку, суттєво розширені, а з другого боку – обмежені. Перше пояснюється потужністю світової фармакологічної промисловості, а друге – резистентністю мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, що постійно зростає з року в рік. Відомо, що гнійні ускладнення частіше розвиваються у пацієнтів із хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи, у яких нерідко трапляється «алергічна налаштованість», що додатково обмежує можливості антибіотикотерапії. У свою чергу супутні хронічні захворювання печінки і нирок, при яких застосування гепато- та нефротоксичних антибіотиків протипоказане, має значна кількість таких хворих. Окрім того, призначення антибактеріальної терапії в ос-

новному розпочинається емпірично, без урахування чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, оскільки на її визначення потрібно як мінімум 3 – 4 доби, а зволікання з початком лікування не сприяє його ефективності.

Із переліченого випливає необхідність пошуку і впровадження нових, більш ефективних методик терапії, у тому числі і засобів місцевого впливу на перебіг ранового процесу, що й обґрунтовує актуальність проблеми.

Мета дослідження: вивчити можливості використання нанокристалічного гідроксиапатиту (ГА) з додаванням альгінату, хітозану та оксиду цинку при лікуванні гнійно-запальних процесів, з'ясувати особливості очищення гнійних осередків від некротичних мас та прискорення процесів загоювання.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної медицини Медичного інституту Сумського державного університету в лабораторії «Біонаноккомпозит» розроблено сорбційно-аспіраційну дренажну систему (САДС) негативного тиску з формуванням аплікацій на перфорованій силіконовій трубці у вигляді альгінат-хітозанового поліелекторолітного пористого каркасу з додаванням дрібнодисперсних (≤ 63 мкм) частинок наноструктурованого ГА. Як біоактивний лікувальний агент до ГА додається оксид цинку, який має протимікробні властивості і надає матеріалу додаткової механічної міцності [8, 9].

Одним із напрямів вирішення даного питання є використання сорбційних та антибактеріальних властивостей запропонованих композитних матеріалів (оксид цинку, альгінат, хітозан) на основі наноструктурованого ГА як препаратів місцевої дії, здатних очищати гнійні поверхні, у тому числі ТВ, не провокуючи розвитку дисбактеріозу, резистентності мікрофлори та алергічних проявів у зоні гострого чи хронічного запалення. Розроблені композитні матеріали на основі нанокристалічного ГА мають виражені сорбційні властивості, притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам. На даному етапі, окрім вивчення клінічних і лабораторних показників, що відображають стан загальної запальної реакції, були досліджені макроскопічні та гістологічні зміни органів черевної порожнини, що виникають під дією даного композитного матеріалу.

Вплив композитних матеріалів та оксиду цинку на гнійний процес вивчено в умовах експериментального перитоніту, який можна вважати також аналогом нагноєння плеври та гнійних ТВ.

Експеримент виконаний на 55 білих лабораторних щурах-самцях у віці 2 – 3 міс, масою тіла 225 – 250 г, які перебували в умовах типового віварію, з дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Рада Європи, 18.03.1986 р.). Експеримент із тваринами був схвалений етичним комітетом Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/17 від 14 лютого 2019 р.). Усі процедури, в тому чис-

лі хірургічні, виконували під знеболюванням кетаміном 50 мг/кг. З метою контамінації очеревини використовували суспензію *E. coli* ATCC 25922 у фізіологічному розчині 1,0 – 1,5 мл в концентрації 10^{10} . Суспензію вводили в черевну порожнину залежно від маси тіла тварини інсуліновим шприцом. Перитоніт у щурів розвивався через 48 год і характеризувався інтоксикацією, що швидко наростала, порушенням кишкової моторики, вираженими мікроциркуляторними розладами. Стінки судин черевної порожнини ставали проникливими, що призводило до посиленої ексудації в черевну порожнину з одночасною міграцією клітинних елементів крові.

Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп: тваринам 1-ї групи втручань не виконували (контроль); тваринам 2-ї групи перитоніт не моделювали, але черевну порожнину дренивали САДС; у тварин 3-ї групи був змодельований перитоніт; у тварин 4-ї групи на тлі перитоніту черевну порожнину дренивали САДС; у тварин 5-ї групи черевну порожнину дренивали стандартним силіконовим дренажем на тлі перитоніту.

У 1-й і 2-й групах було по 5 тварин, у 3-й, 4-й, 5-й – по 15. Тваринам 3-ї, 4-ї, 5-ї груп з метою розвитку перитоніту була введена суспензія *E. coli* 1,0 – 1,5 мл в концентрації 10^{10} . Прояви перитоніту розвивалися через 48 год після введення інфекційного агента в черевну порожнину експериментальної тварини. Щури ставали малорухливими, млявими, загальмованими, апатичними, групувалися в кутку клітки, відмовлялися від їжі, у них відмічались часте поверхнєве дихання, сухість шкіри і скуйовдженість шерсті, значно зменшувалась кількість дефекацій. У цей період (2 доби) при ревізії черевної порожнини у тварин 3-ї, 4-ї, 5-ї груп виражених ознак перитоніту не спостерігалось: зберігалися блиск і колір кишечника, його розміри не змінювалися, помітного випоту в черевній порожнині, характерного для розлитого перитоніту, не було. На 4-ту добу експерименту при ревізії черевної порожнини виявлялися ознаки розлитого гнійного перитоніту: кишечник не мав типового блиску, парієтальна і вісцеральна очеревини тьмяні, гіперемовані з нашаруванням фібрину, у всіх відділах черевної порожнини містилася каламутна рідина, петлі кишечника здуті

з млявою перистальтикою. Цим тваринам (на 4-ту добу) в асептичних умовах під знеболюванням кетаміном 50 мг/кг через лапаротомний розтин у черевну порожнину вводили дренаж у напрямку лівої чи правої клубових зон. Лапаротомну рану ушивали вузловими шовковими швами через усі шари черевної стінки. Дренаж фіксували шовковою лігатурою. Виводили з експерименту по 5 тварин 3-ї, 4-ї, 5-ї груп на 24-ту, 48-му, 72-гу години шляхом передозування кетаміну 100 мг/кг. Щурів 1-ї і 2-ї груп виводили з експерименту на 7-му добу. У тварин 3-ї, 4-ї, 5-ї груп вивчали бактеріальний вміст черевної порожнини та підраховували кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл штамів *E. coli*. Матеріал для дослідження брали стерильним ватним тампоном, вносили у пробірку з 5 мл ізотонічного розчину. Отриману суміш після ретельного струшування відразу наносили по 0,1 см³ на 5% кров'яний агар. Чашки Петрі з посівами інкубували при температурі 37 °C протягом 24 год. Число колоній *E. coli*, що виростили, підраховували мікроскопічно, перераховуючи на 1 см³ розчину. З цією метою кількість колоній, які виростили на поживному середовищі, множили на 50. Гістологічні зміни в печінці, нирках, стінках тонкої кишки та вісцеральній очеревині оцінювали через 72 год після встановлення дренажів у 4-й та 5-й групах. Гістологічне дослідження проводили на базі Центру патоморфологічних досліджень кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету. Тваринам 1-ї і 2-ї груп виконували діагностичну лапаротомію, проводили ревізію черевних органів, візуально оцінювали їх стан.

Результати

У щурів 1-ї групи змін у поведінці та фізіологічних процесах не виявляли. Щури 2-ї групи у процесі експерименту залишалися активними, рухливими, у них зберігався апетит. Після виведення з експерименту (на 7-му добу) у тварин цієї групи при ревізії черевної порожнини патологічних відхилень з боку черевних органів не відзначали. У щурів 3-ї, 4-ї, 5-ї груп після виведення з експерименту при ревізії черевної порожнини виявлені яскраві ознаки розлитого гнійного перитоніту. У щурів 3-ї групи без дренивання черевної порожнини черевні органи й

Характеристика бактеріальної флори (*E. coli*) черевної порожнини у щурів 3-ї, 4-ї, 5-ї груп

Групи тварин	Концентрація <i>E. coli</i> (КУО в 1 мл)					Коефіцієнт зміни бактеріальної контамінації		
	в умовах початку перитоніту		в умовах розлитого перитоніту після встановлення дренажних систем			1-ша доба	2-га доба	3-тя доба
	1-ша доба	4-га доба	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба			
3-тя	1,0	0,699	0,778	0,845	0,845	+11,3%	+21%	+21%
4-га (черевна порожнина дренована САДС)	1,0	0,699	0,602	0,477	0,398	-13,9%	-31,8%	-43,1%
5-га (черевна порожнина дренована силіконовим дренажем)	1,0	0,699	0,778	0,778	0,813	+11,3%	+11,3%	+16,3%

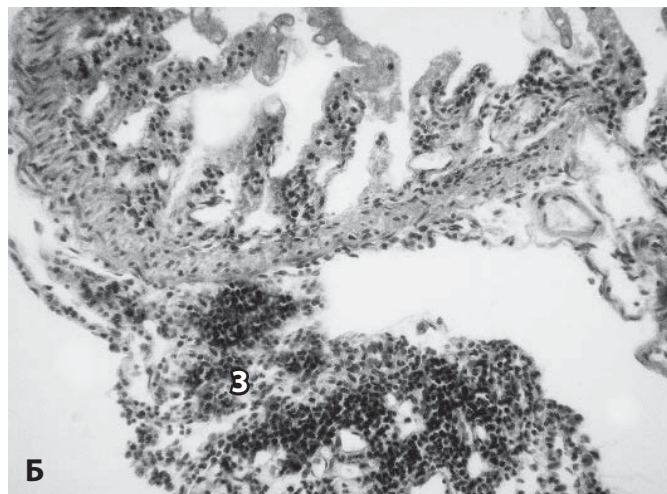
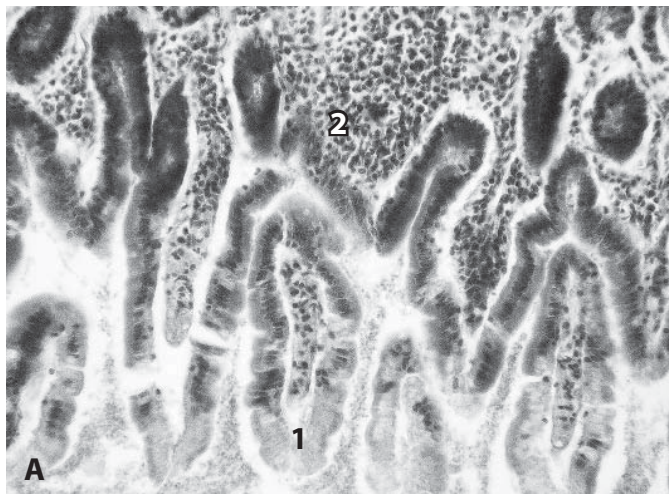


Рис. 1.
Гістологічні зміни в тонкій кишці (А) та вісцеральній очеревині (Б) щурів 5-ї групи через 72 год:
1 – запальна інфільтрація; 2 – вогнища некрозу слизової оболонки кишки;
3 – запальна інфільтрація очеревини та брижі кишки.
Забарвлення гематоксиліном та еозином.

очеревина були ін'єктовані в усіх відділах, петлі кишечника роздуті, без типового блиску, парієтальна і вісцеральна очеревини тьмяні, гіперемовані з нашаруванням фібрину, місцями з ділянками некрозу, у черевній порожнині містилася значна кількість ексудату. У тварин 4-ї групи виявлено значно меншу кількість перитонеального випоту, парієтальна і вісцеральна очеревини мали видимі ін'єкцію капілярної сітки, тонка кишка була збільшена в об'ємі, але без видимих ділянок некрозу. У тварин 5-ї групи кишечник не мав типового блиску, перистальтика кишечника млява або її не було, виявлені вогнища некрозу стінок, тьмяність парієтальної і вісцеральної очеревин, набряк і гіперемованість з нашаруваннями фібрину, всі відділи черевної порожнини заповнені значною кількістю каламутної рідини, петлі кишечника здуті.

Результати бактеріального дослідження вмісту черевної порожнини у тварин 3-ї, 4-ї, 5-ї груп наведені в таблиці.

У тварин 5-ї групи спостерігали гістологічні зміни в тонкій кишці та очеревині, які свідчили про активний запальний процес (рис. 1). У кишечнику виявлено виражену дифузну змішаноклітинну запальну інфільтрацію (рис. 1, А), представлену в основному гранулоцитами (нейтрофілами та еозинофілами) з незначною кількістю агранулоцитарних лейкоцитів (лімфоцитів) та макрофагів. В окремих ділянках траплялися вогнища абсцедування. Ентероцити мали виражені дистрофічні зміни. Останні наростали у напрямку мікрворсин, апікальні відділи яких зазвичай були некротизовані та десквамовані. У всіх оболонках стінки тонкої кишки виявлено виражені дисциркуляторні зміни (набряк, повнокрів'я судин, стаз, пристін-

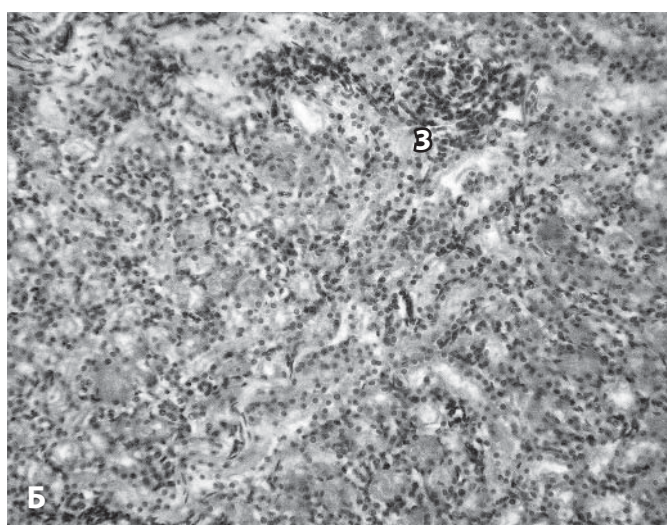
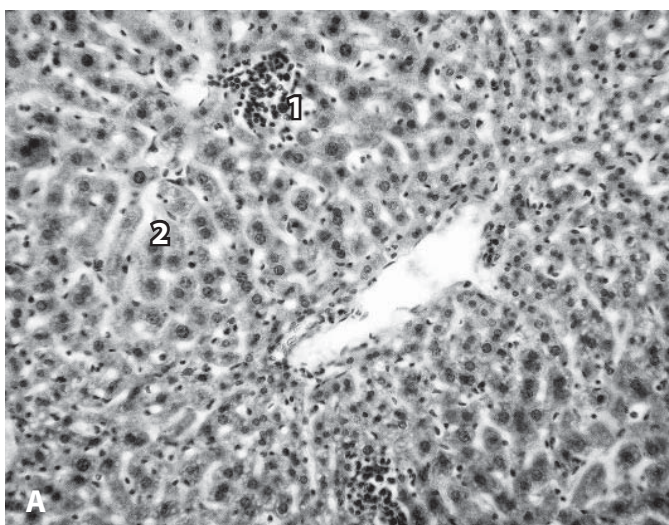


Рис. 2.
Гістологічні зміни в печінці (А) та нирках (Б) щурів 5-ї групи через 72 год:
1 – запальна інфільтрація печінки; 2 – вогнища набряку перисинусоїдальних просторів Діссе;
3 – запальна інфільтрація нирки.
Забарвлення гематоксиліном та еозином.

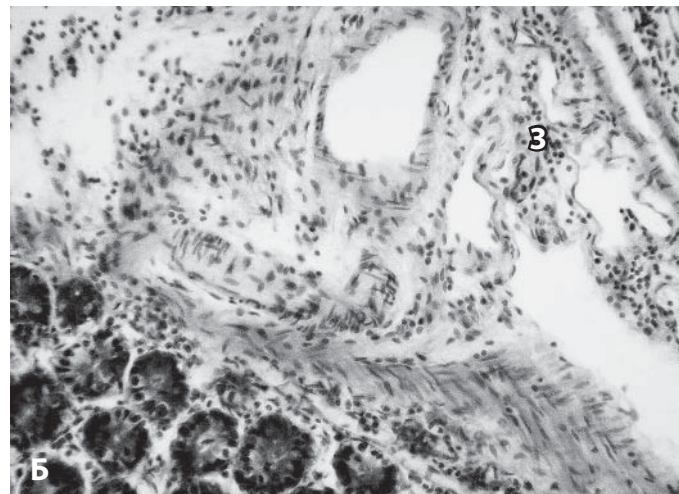
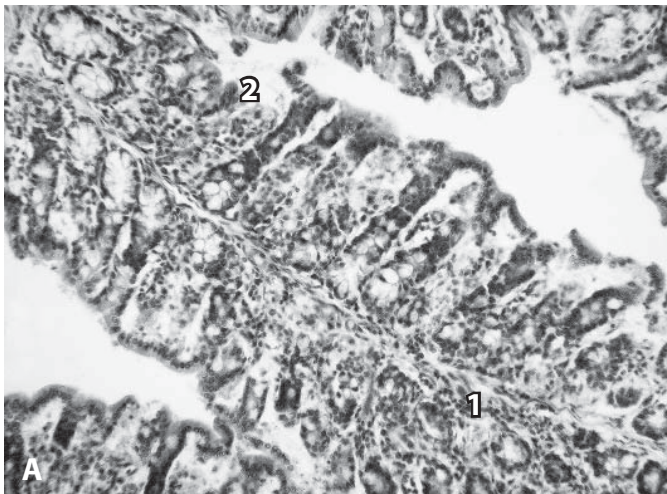


Рис. 3.

*Гістологічні зміни в тонкій кишці (А) та вісцеральній очеревині (Б) щурів 4-ї групи через 72 год:
 1 – запальна інфільтрація; 2 – вогнища десквамації епітелію слизової оболонки кишки;
 3 – запальна інфільтрація очеревини та брижі кишки.
 Забарвлення гематоксилином та еозином.*

кове крайове внутрішньосудинне розміщення лейкоцитів) та крововиливи і осередкові ділянки некрозу. У вісцеральній очеревині та брижі тонкої кишки виявлена виражена запальна гранулоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація та діapedезні крововиливи (рис. 1, Б).

Ознаки загальної інтоксикації організму при експериментальному перитоніті на тлі типового дренажування (силиконою трубкою) у тварин 5-ї групи проявлялися реактивними змінами в паренхіматозних органах – печінці та нирках (рис. 2). У печінці виявлено дистрофічно-некробіотичні зміни гепатоцитів, запальну перипортальну лімфоцитарну інфільтрацію та гемодинамічні порушення за типом повнокрів'я та стази судин, набряку перисинусоїдальних просторів Діссе, діapedезні крововиливи (рис. 2, А). У всіх відділах нирок спостерігалися повнокрів'я судин, набряк, діapedезні крововиливи та вогнищева запальна інфільтрація (рис. 2, Б).

У тварин 4-ї групи на тлі використання САДС у тонкій кишці зменшилися явища запалення, яке набувало лімфоцитарно-гістіоцитарного характеру та спостерігалось у периваскулярних ділянках (рис. 3, А). В очеревині зменшився ступінь запальної інфільтрації та відновився кровообіг (рис. 3, Б), що свідчило про дезінтоксикаційну дію запропонованих композитних матеріалів на основі наноструктурованого ГА.

Схожа тенденція спостерігалась у тварин цієї групи і в печінці та нирках, а саме: виявлялися лише поодинокі дисциркуляторні порушення, дрібноклітинна інтерстиціальна запальна інфільтрація у печінці та незначні дистрофічні зміни епітелію канальців нирок (рис. 4).

Вважаємо, що поставлену мету нам вдалося досягти. У подальшому плануємо вивчити вплив САДС на перебіг емпієми плеври і ТВ нижніх кінцівок. Накопичивши до-

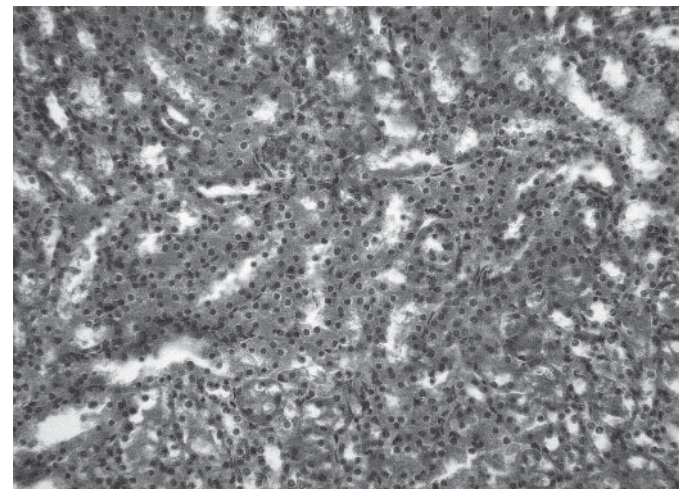
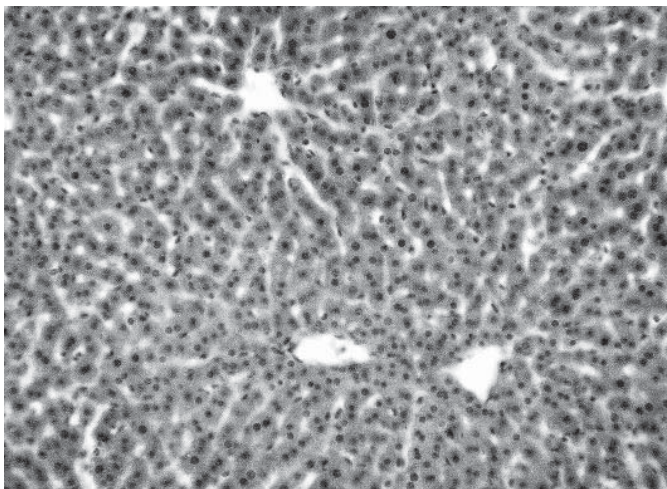


Рис. 4.

*Гістологічні зміни в печінці (А) та нирках (Б) щурів основної 4-ї групи через 72 год.
 Забарвлення гематоксилином та еозином.*

статній обсяг матеріалу, ми порівнюємо ефективність нашої методики та стандартної шляхом статистичного опрацювання матеріалу.

Обговорення

Експериментальний перитоніт супроводжувався щоденним збільшенням бактеріальної контамінації: на 1-шу добу – +11,3%, на 2-гу – 3-тю добу – +21%. Те саме відбувалося і при дренованні черевної порожнини «стандартним» силіконовим дренажем: бактеріальна контамінація була дещо меншою, ніж без дреновання, але все-таки вона зростала – +16,3%. Водночас у всіх тварин ознаки гострого перитоніту зберігалися: тьмяність петель кишечника, наявність вогнищ абсцесування, виражені дисциркуляторні порушення, змішана запальна інфільтрація з превалюванням нейтрофілів та еозинофілів. У тварин, дренованих САДС, виявляли поодинокі дисциркуляторні порушення з превалюванням лімфогістіоцитарних змін, зменшення запальної інфільтрації і відновлення кровообігу, вогнищ абсцедування і грубих реактивних змін у печінці і нирках не було. Оскільки інші методи лікування у тварин цієї групи не застосовувалися, є підстави вважати, що ці зміни відбулися за рахунок протизапальної і дезінтоксикаційної дії композитних матеріалів САДС на основі наноструктурованого ГА.

Висновки

1. Тварини 2-ї групи, яким перитоніт не моделювали, але черевну порожнину дреновали САДС, у процесі експерименту були абсолютно здорові, рухливі, своєю поведінкою та фізіологічними функціями не відрізнялись від тварин 1-ї групи, що свідчить про біологічну інертність і безпечність САДС (запропонованих композитних матеріалів на основі ГА).

2. Бактеріологічне дослідження у тварин 3-ї групи (перитоніт без дреновання) показало збільшення контамінації черевної порожнини на 21%, у тварин 5-ї групи (перитоніт із силіконовим дренажем) – збільшення контамінації на 16,3%, а у тварин 4-ї групи (перитоніт із застосуванням САДС) – зменшення контамінації черевної порожнини на 43,1%, що свідчить про інтенсивну бактеріцидну дію САДС.

3. У тварин 5-ї групи (дреновання черевної порожнини силіконовим дренажем) у всіх відділах черевної порожнини виявлено значну кількість перитонеального випоту, здуття петель кишечника і вогнища некрозу стінки, перистальтика відсутня чи значно послаблена – явні ознаки перитоніту.

4. При візуальній оцінці морфологічних змін у черевній порожнині тварин 4-ї групи (застосування САДС) виявлене значне зменшення ексудату, відсутність видимих вогнищ некрозу, зменшення явищ запалення, що можна пояснити фізико-хімічними властивостями композитних матеріалів.

5. Гістологічні зміни в печінці, нирках та вісцеральній очеревині у тварин 4-ї і 5-ї груп були характерними для

перитоніту. Проте в 4-й групі при використанні САДС в печінці та нирках тварин виявлялися лише поодинокі вогнищеві та дисциркуляторні порушення, незначні дистрофічні зміни епітелію каналців нирок і дрібноклітинна інтерстиціальна запальна інфільтрація; у тонкій кишці й очеревині спостерігалось зменшення ступеня запальної інфільтрації, чого не було при дренованні черевної порожнини силіконовим дренажем. Зазначені гістологічні зміни у тварин 4-ї групи свідчать про протизапальні та сорбційно-дезінтоксикаційні властивості композитних матеріалів у складі САДС.

Фінансування. Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Участь авторів. Дужий І. Д., Суходуб Л. Ф. – концепція, дизайн дослідження, редагування; Литвиненко О. М. – аналіз отриманих даних; Белай В. С. – збір матеріалу, написання і редагування тексту; Юрченко А. В. – збір і опрацювання матеріалу.

References

1. Buyanov VM, Rodoman GV, Laberko LA. Surgical peritonitis. From a unified classification to a unified treatment strategy. *Ross Med J*. 1998;(4):3–10. Russian.
2. Tsarapkin IM, Pleshakov VT, Bessmeltsev SS. Rheological properties of peripheral blood in acute diffuse purulent peritonitis and their changes during infusion therapy with the use of a modelgel. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1999;158(6):72–5. Russian.
3. Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Sep 1;100(5):298–305. PMID: 31478635.
4. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 6;(3):CD005083. doi: 10.1002/14651858.CD005083.pub4. PMID: 25742878.
5. Vashchuk VV, Kirik TP, Kushnirchuk MI, Baidala RP, Ivanishin AZ, Gritsenko OM. A new technique for local therapy of trophic ulcers of the lower extremities. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2018;(1):51–3. Ukrainian.
6. O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA*. 2014 Jun 25;311(24):2534–5. doi: 10.1001/jama.2014.4574. PMID: 25058087.
7. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 15;6(6):CD012583. doi: 10.1002/14651858.CD012583.pub2. PMID: 29906322; PMCID: PMC6513558.
8. Sukhodub LB, Sukhodub LF, Prylutskyi YuL, Strutynska NYu, Vovchenko LL, Soroca VM, et al. Composite material based on hydroxyapatite and multi-walled carbon nanotubes filled by iron: Preparation, properties and drug release ability. *Materials Science & Engineering C*. 2018 Dec 01;93:606–14. doi: 10.1016/j.msec.2018.08.019.
9. Pogrebnyak A, Sukhodub L, Sukhodub L, Bondar O, Kumeda M, Shaimardanova B, et al. Composite material with nanoscale architecture based on bioapatite, sodium alginate and ZnO nanoparticles. 2019;45(6):7504–14. doi: 10.1016/j.ceramint.2019.01.043.

Надійшла 24.02.2021