

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лискевич Роман Витальевич

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ
ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ
МИКРОГРАВИТАЦИИ**

14.01.17 – Хирургия

14.03.08 – Авиационная, космическая и морская медицина

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Панченков Дмитрий Николаевич

Кандидат медицинских наук

Баранов Михаил Викторович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Основные патогенетические звенья развития хирургической инфекции мягких тканей.....	13
1.2. Воздействие факторов космического полета на ключевые механизмы патогенеза воспаления.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
2.1. Экспериментальные исследования по моделированию хирургической инфекции мягких тканей и эффектов микрогравитации у лабораторных животных.....	48
2.2. Лабораторные и морфологические методы исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Результаты сравнительного анализа моделей гнойной раны мягких тканей.....	59
3.2. Характеристика проявлений моделируемой микрогравитации и хирургической инфекции мягких тканей.....	61
3.3. Результаты общеклинических и биохимических исследований течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации.....	63
3.4. Результаты морфологических исследований особенностей течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии.....	68
3.5. Результаты морфометрического исследования особенностей течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации.....	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	108

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Более полувека назад человечество вступило в космическую эру. Полеты за пределы нашей планеты всегда сопровождались определенным риском возникновения внештатных ситуаций, в том числе и развития патологических состояний у членов экипажей космических кораблей. За время проведения экспедиций на околоземную орбиту были зарегистрированы случаи хирургических заболеваний у космонавтов, требующие оказания медицинской помощи [38]. Изучение особенностей течения заболеваний в условиях микрогравитации в настоящее время приобретает приоритетное значение, в виду открытой заинтересованности космических агентств в проведении длительных межпланетных полетов. Программы колонизации Марса и Луны требует совершенно нового подхода к лечению повреждений и заболеваний космонавтов [77,125,188,221,296].

Основополагающим условием в усовершенствовании комплекса медико-биологического обеспечения жизнедеятельности экипажа, адаптированного к длительным, независимым от поддержки с Земли полетам, должно стать решение главной проблемы: возможности оказания высококвалифицированной медицинской помощи при развитии жизнеугрожающих или наиболее вероятных патологических состояний, непосредственно на борту космического аппарата с минимизацией риска прерывания полета [12,59,81,125,129].

У закрытых групп людей, удаленных от центров медицинской помощи, таких как участники полярных экспедиций, моряки подводного флота, жители отдаленных районов, по мнению различных авторов, частота возникновения состояний, требующих хирургического вмешательства, не велика. Анализ заболеваемости населения по нозологическим единицам в общем и в частности у групп, автономно работающих в условиях так или иначе приближённых к

космическому полёту, позволил определить список вероятных патологических состояний, которые могут развиваться у членов экипажей-участников длительных космических миссий [10,38,59]. К наиболее прогнозируемым повреждениям и заболеваниям авторы относят травматические повреждения кожи и слизистых оболочек, болезни систем органов, которые активно реагируют на изменившиеся условия среды, такие как сердечно-сосудистая, костно-мышечная и центральная нервная системы. Подсчет вероятности возникновения травматических повреждений у космонавтов показал, что случаи повреждения тканей организма, нуждающихся в экстренной хирургической помощи, будут иметь место раз в 2,4 года. Но с увеличением продолжительности полета, усложнением работ, выполняемых во время экспедиции, в особенности внекорабельной деятельности, частота возникновения травм будет только возрастать [24,31,38,213,220].

Анализ современной литературы позволяет констатировать, что отличия в развитии патологических состояний в условиях микрогравитации практически не изучены. Под воздействием неблагоприятных факторов космического полета травматические повреждения различного генеза могут осложняться инфицированием мягких тканей, требующим оказания хирургического пособия.

На современном этапе развития хирургии лечение и профилактика гнойно-воспалительных заболеваний и их осложнений остается одной из самых важных и трудноразрешимых проблем. Это подтверждается высокими показателями летальности, которые не имеют значимой тенденции к снижению и составляют 20-30%. Столь высокий уровень летальности связан не только с широким распространением гнойной инфекции, но, зачастую, и с тяжестью ее диагностики, особенностями клинического течения, сложностью лечения и непредсказуемостью исхода. Острые гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей составляют до 40% от общего числа хирургических болезней, по поводу которых оказывается стационарная и амбулаторная помощь. За последние несколько десятков лет отмечается четкая тенденция к увеличению числа пациентов с септическими осложнениями. С начала XXI века и до настоящего

времени хирургические инфекции мягких тканей занимают третье место среди причин смертности от инфекционных болезней. Уровень летальности при осложненном течении гнойно-некротического воспаления мягких тканей по данным некоторых авторов и вовсе достигает 50% [4,6,134,200,204].

Хирургическая инфекция мягких тканей протекает с явлениями как местной воспалительной реакции, так и признаками системного воспалительного ответа. Определенная фазность в течении патологического процесса, стереотипность патофизиологических сдвигов позволяют использовать модель хирургической инфекции мягких тканей не только для анализа развития данного хирургического заболевания, но и как модель тяжелого воспаления в условиях, моделирующих эффекты микрогравитации.

Ряд методических трудностей проведения подобных исследований во время космического полета, а в некоторых случаях и полная их невозможность, создают предпосылки для использования общепризнанных моделей основных физиологических эффектов невесомости в наземных условиях [7,5,8,10,14,59]. Основными методами моделирования эффектов микрогравитации в наземных условиях у человека и животных являются: воздушная и водная иммерсия, антиортостатическая гипокинезия (АНОГ). Указанные модели позволяют воссоздать у объекта эксперимента основные патогенетические механизмы реакции организма на невесомость: 1) ограничение мышечной активности, 2) отсутствие тонуса опоры, 3) измененная афферентация с позно-тонической мускулатуры, 4) пониженное гидростатическое давление жидких сред организма, в первую очередь крови [7,66,67,105]. Метод антиортостатической гипокинезии позволяет дополнительно воспроизвести функциональную разгрузку мышц задних конечностей и краниальное перераспределение жидких сред организма [13]. Присоединение патологического процесса к ответно-адаптивным функциональным изменениям организма на воздействие невесомости, таким как мышечная гипотония, дефицит объема циркулирующей крови, нарушение периферической микроциркуляции, снижение активности системы иммунитета и

другим, может значительно утяжелить состояние в ответ на небольшой объем поражения [7,31].

Всё вышеизложенное позволяет предположить, что эффекты микрогравитации оказывают влияние на течение хирургической инфекции мягких тканей. Изучение особенностей течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации является актуальным исследованием в свете разработки новейших систем медико-биологического обеспечения длительных космических полетов и позволит выявить отличия в развитии гнойно-воспалительных поражений в космической среде.

Цель исследования

Изучение особенностей развития и течения хирургической инфекции мягких тканей под влиянием эффектов моделированной микрогравитации.

Задачи исследования

1. Предложить оптимальную модель хирургической инфекции мягких тканей, применимую к условиям моделированной микрогравитации.
2. Провести сравнительный анализ тяжести течения хирургической инфекции мягких тканей животных в условиях антиортостатической гипокинезии и виварийного контроля по лабораторным показателям.
3. Оценить морфологические показатели развития хирургической инфекции мягких тканей животных, находящихся в условиях моделирования эффектов микрогравитации и виварийного контроля.
4. Изучить морфометрические особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии и виварийного контроля.

Научная новизна

В ходе работы проанализированы различные подходы к формированию хирургической инфекции мягких тканей животных и предложен оптимальный способ воспроизведения модельного заболевания, применимый к условиям антиортостатической гипокинезии.

Проведена сравнительная лабораторная оценка биологических сред исследуемых животных и описаны отличия в тяжести течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации и виварийного контроля.

Изучены морфологические изменения мягких тканей с гнойно-воспалительным процессом у животных, находящихся в стандартных условиях вивария и антиортостатической гипокинезии.

Оценена динамика изменений морфометрических показателей и определены особенности развития хирургической инфекцией мягких тканей животных, находящихся в условиях моделирования эффектов микрогравитации и виварийного контроля.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе сравнительного анализа предложены оптимальные подходы к формированию гнойно-воспалительного процесса мягких тканей у животных, применимые к условиям антиортостатической гипокинезии.

Изученное течение хирургической инфекции мягких тканей животных в условия моделирования эффектов микрогравитации и стандартных условиях вивария по лабораторным показателям свидетельствует о более интенсивном и прогностически неблагоприятном развитии патологического процесса в первой группе. Эти данные являются упреждающим сигналом, вносящим коррективы и лежащим в основу формирования адекватного комплекса медико-

биологического обеспечения жизнедеятельности космонавтов, участников длительных космических миссий.

Описанные морфологические, морфометрические особенности и закономерности течения гнойно-некротического воспалительного процесса мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации, позволяют обосновать и сформулировать схемы полноценной терапии указанной патологии во время космических полетов.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой экспериментальное исследование. Теоретическая база исследования основана на обобщении данных отечественных и зарубежных литературных источников по проблематике диссертационной работы. Целостность, комплексность, системность, логичность, объективность и валидность являются основными методологическими характеристиками проведенного исследования. Объект исследования – лабораторные животные (крысы), которым проводилось воспроизведение хирургической инфекции мягких тканей и эффектов микрогравитации путем антиортостатической гипокинезии. Используются общенаучные методы исследования, такие как наблюдение, сравнение, анализ, обобщение и др., и частно-научные - клинический, лабораторный и математико-статистический. Полученные результаты систематизированы, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике.

Положения, выносимые на защиту

1. Моделированные эффекты космического полета вызывают определенные физиологические изменения в системах органов и тканей лабораторных животных, что приводит к лабораторным и морфологическим особенностям развития хирургической инфекции мягких тканей.

2. Физиологические перемены в организме животных, происходящие под влиянием моделированных эффектов микрогравитации, изменяют течение процессов воспаления мягких тканей, что значительно ухудшает течение хирургической инфекции мягких тканей и прогноз заболевания в целом.

Уровень внедрения результатов исследования

Диссертация выполнена в лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Панченков Д.Н.)

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе клинического отдела научно-исследовательского центра космической медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бруназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова (г. Москва, 2016г.); Международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых», посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Симферополь, 2017г.); XI межрегиональной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова «Актуальные проблемы хирургии» (г. Омск, 2017г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании лаборатории минимально инвазивной хирургии научно-исследовательского медико-

стоматологического института, кафедры эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования, кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета, кафедр лечебного факультета: госпитальной хирургии, факультетской хирургии №1, оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; хирургических отделений клинического медицинского центра клиники на 184 койки МГМСУ имени А.И. Евдокимова; отделений хирургии и онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» федерального медико-биологического агентства России; отделений общей лазерной хирургии, онкологии и фотодинамической терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина» федерального медико-биологического агентства.

Публикации

По теме диссертации в научных изданиях опубликовано 5 работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Степень личного участия в работе

Личное участие соискателя в разработке проблемы составляет более 90% и основано на: разработке рабочей гипотезы, дизайна диссертационного исследования; проведении патентно-информационного поиска и анализа литературы; разработке модели хирургической инфекции мягких тканей, применимой к условиям антиортостатической разгрузки задних конечностей

животных; проведении серии экспериментальных работ на 190 животных; выполнении оперативных пособий, заборе материала и проведении лабораторных тестов; сборе, медико-статистическом анализе и интерпретации данных, формулировке научных выводов и практических рекомендаций; написании статей, тезисов, докладов по теме диссертации; выступлениях на научно-практических конференциях; написании и оформлении диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), изложения материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных экспериментальных исследований (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

Работа изложена на 144 страницах. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 296 источников, из них 172 работы отечественных авторов и 124 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные патогенетические звенья развития хирургической инфекции мягких тканей

Хирургическая инфекция мягких тканей является грозным осложнением травматических повреждений различного генеза. Несмотря на стремительное развитие медицины, данное заболевание остается сложной хирургической проблемой и продолжает быть одним из основных заболеваний хирургического профиля [39,107]. По данным анализа структуры заболеваемости хирургическими болезнями, отечественные и зарубежные авторы отводят инфекционному воспалению мягких тканей 35-45%, количество летальных исходов достигает 25-50% [4,6,39,44,68,152,175,186].

Классификация хирургической инфекции мягких тканей

В основе развития ХИМТ лежит воспаление - биологический процесс, суть которого сводится к комплексу защитно-приспособительных реакций, возникших в ответ на повреждение тканей. Само повреждение является следствием воздействия определенного фактора - флогогена. В хирургической практике этиологический аспект развития воспалительных заболеваний не редко связан с воздействием экзогенных агентов биологической, физической, химической природы или их сочетания. Наиболее частой причиной воспаления является влияние инфекционных флогогенов, не редко в сочетании с другими видами внешних факторов [100,111].

Все множество классификаций хирургической инфекции мягких тканей формирует группы по ряду критериев: по этиологическому фактору, виду инфекционного агента, по локализации, распространенности, тяжести и стадийности клинического течения и т.д. [130,134].

Так, исходя из классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (United States Food and Drug Administration – U.S. FDA), так называемые инфекционные заболевания кожи и кожных структур разделяют на две большие группы: болезни с осложненной формой течения и неосложненной. Все инфекции, затрагивающие глубокие слои и нуждающиеся в хирургическом лечении отнесены к первой группе. Осложненные формы включили в себя ожоги, инфицированные язвы, глубокие абсцессы, инфекционные процессы, течение которых проходит на фоне сопутствующей патологии (сахарного диабета, заболеваний периферических сосудов и др.) [268,284].

В отличие от U.S. FDA специалисты Общества хирургических инфекций (Surgical Infection Society - SIS) использует более корректный термин «инфекции кожи и мягких тканей» (skin and soft tissue infections), который учитывает группу некротизирующих инфекций, поражающих не входящие в кожные структуры более глубокие слои тканей – глубокие фасции и мышцы. Не смотря на отличие в терминологии, в SIS инфекционные заболевания кожи и мягких тканей так же подразделяют на две большие категории: некротизирующие и ненекротизирующие инфекции [241].

Общество инфекционных заболеваний Америки (Infectious Diseases Society of America) в структуре инфекций кожи и мягких тканей выделяет шесть форм – поверхностные неосложненные инфекции (импетиго, рожа и целлюлит); некротизирующие инфекции; инфекции связанные с укусами животных или человека; инфекции, ассоциированные контактом с животными; инфекции, развившиеся в результате хирургического вмешательства и инфекции у иммунокомпроментированных больных [268].

В отечественной литературе широкое распространение получила стадийная классификация воспалительных изменений в мягких тканях и течения раневых инфекций М. И. Кузина и Б. М. Костючёнка. Авторы выделяют 3 основных

стадии (фазы): I - стадия воспаления, включающая в себя период сосудистых изменений и период очищения раны от лизированных тканей. Фаза длится от момента воздействия повреждающего фактора и на протяжении 3-5 суток. II – фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани. Миграция фибробластов начинается в первые сутки, но наиболее выраженное увеличение количества клеток фибробластического дифферона происходит с 3 суток. Фибробласты активно синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, параллельно происходит процесс ангиогенеза – новообразование и пролиферация капилляров с формированием гранулаций. Средняя продолжительность фазы от 1 до 4 недель [123,228]. III – стадия эпителизации и реорганизации рубца. В эту фазу наблюдается уменьшение количества сосудов, снижение числа макрофагов, фибробластов и тучных клеток. Последние исследования подтверждают предположения о том, что параллельно процессам формирования волокнистых структур происходит их частичное разрушение благодаря активности фиброкластов. В результате происходит ремоделирование новообразованной соединительной ткани. Деление и дифференцировка мигрировавших из базального слоя краевой зоны эпидермиса кератиноцитов запускает процесс эпителизации, который протекает параллельно с созреванием грануляционной ткани и последующей перестройкой рубца [253]. Завершающая фаза начинается на 7-12 сутки и длится в среднем от 2 до 4 недель. [39,49,103,123,132,134,200].

На территории Европейского Союза распространена классификация Christian Eckmann. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей подразделяют в соответствии со срочностью и необходимостью хирургического вмешательства на три формы: инфекции, которые лечатся консервативно и не нуждаются в хирургической коррекции (эризипеллоид); инфекции, требующие хирургического вмешательства (инфекционная диабетическая стопа) и тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, которые нуждаются в срочном оперативном лечении (некротизирующий фасциит) [200,201].

Многие авторы широко используют классификацию D.H. Ahrenholz, в основу которой легло различие в уровнях мягких тканей, пораженных

инфекционным процессом [175]. Всего автор описывает 4 таких уровня. Согласно этой классификации к первому уровню относятся заболевания, затрагивающие собственно кожу: эризипеллоид, лимфангит, рожа, фурункул. Флегмона, абсцесс, гидраденит и карбункул протекают на втором уровне – подкожной жировой клетчатке (ПЖК). Некротизирующий фасциит поражает поверхностную фасцию и относится к заболеваниям третьего уровня. К болезням четвертого уровня были отнесены воспаления глубоких фасций и мышц: инфекции мышечных футляров, пиомиозит и мионекроз клостридиальной и неклостридиальной природы [174].

Самой актуальной, по мнению большинства отечественных авторов, является объединенная классификация инфекций кожи и мягких тканей, предложенная Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям под редакцией профессора В.С. Савельева от 2015 года (таблица 1.1) [130].

Хирургические инфекции мягких тканей развиваются в результате проникновения и размножения патогенов [18]. Причем вид возбудителя, участие монокультуры или ассоциации микроорганизмов в инфекционном процессе напрямую зависит от происхождения ран. Так неосложненные инфекции кожи и мягких тканей возникают в результате снижения защитных свойств кожи и в большинстве своем являются примерами мономикробных заболеваний. Основными возбудителями таких болезней являются грамположительные кокки (*S. Aureus*, *S. Epidermidis*, *S. Pyogenes*). Зачастую, травматические раны так же инфицируются микрофлорой кожи. По данным В.К. Гостищева и В.И. Стручкова монокультура стафилококка является этиологическим фактором инфекционных заболеваний мягких тканей различных локализаций в 68,7%. В поликультуре с другими возбудителями в 9,9% случаев, из которых 9,3% - в ассоциации с *E. Coli*, 0,4% со стрептококком и 0,2% случаев с протеем. Моно- и поликультуры с участием стафилококка высеваются в 78,6% случаев [34,39,98].

Таблица 1.1. Классификация хирургических инфекций кожи и мягких тканей

Характер инфекции	Классификация по степени тяжести	Уровень поражения	Заболевания	Коды МКБ-10
1. Первичные	1.1 Неосложненные инфекции	1-й уровень – кожа	<ul style="list-style-type: none"> • Фурункул и фурункулез • Рожа 	L02 A46
		2-й уровень – подкожная клетчатка	<ul style="list-style-type: none"> • Карбункул • Гидраденит • Неосложнённые абсцессы • Целлюлит • Флегмона 	L02 L73.2 L02 L08 L03
	1.2 Осложненные инфекции	2-й уровень – подкожная клетчатка	<ul style="list-style-type: none"> • Некротический целлюлит 	M79
		3-й уровень – поверхностная фасция	<ul style="list-style-type: none"> • Некротический фасциит 	M72.5
		4-й уровень – мышцы, глубокие фасциальные структуры	<ul style="list-style-type: none"> • Пиомиозит • Мионекроз 	M60 A48
2. Вторичные	1.2 Осложненные инфекции	Все уровни поражения	<ul style="list-style-type: none"> • Укусы • Инфекции области хирургического вмешательства • Синдром диабетической стопы • Трофические язвы • Пролежни • Ожоговые раны 	W53-W59 T80-88 E10.5, 11.5 I83.0, I83.2 L89 T30

Что касается осложненных инфекций кожи и мягких тканей, то здесь причиной заболевания чаще выступают полимикробные ассоциации грамположительных кокков (стафило-, стрепто- и энтерококки), энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.), иногда с анаэробами (бактероиды, клостридии, фузобактерии). Несмотря на это по результатам многочисленных исследований качественных характеристик флоры ран различных локализаций и уровней поражения, в преобладающем большинстве случаев этиологическим фактором инфекционных заболеваний мягких тканей выступают стафилококки: *S. Aureus* и *S. Epidermidis* [34].

Роль микроциркуляции в развитии и течении воспаления мягких тканей

Хирургическая инфекция мягких тканей – это воспалительный процесс, протекающий как сложный комплекс биологических реакций, в ходе которого последовательно сменяют друг друга процессы деструкции и восстановления тканей. На начальных этапах в зоне воспалительных реакций происходит разрушение клеток, сосудов и нервов. Под влиянием высвобождающихся медиаторов запускается перестройка обмена веществ, изменение микроциркуляции, клеточного состава вовлеченных тканей.

В.В. Новицкий с соавторами в структуре любого воспалительного процесса выделяет 3 основных компонента:

- альтерацию - повреждение клеток и тканей;
- расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией;
- пролиферацию - размножение клеток и восстановление целостности ткани [100].

Еще в 1840 году известный немецкий физиолог F. G. J. Henle выдвигал предположение, что воспалительные реакции связаны со снижением вазомоторной иннервации [219]. Но уже в 1867 в своих трудах J. Cohnheim углубил знания о сосудистом компоненте воспаления и описал отличия между

воспалительной и вазомоторной гиперемией. Было определено, что вазодилатация воспалительного генеза носит более стойкий характер, микрососуды становятся невосприимчивы к стимуляции вазоконстрикторов и действию сосудосуживающих веществ [194].

Результатом первичного повреждения тканей является перестройка биохимических реакций, высвобождение вазоактивных веществ и, как следствие, запуск комплекса микроциркуляторных изменений. Сосудистые реакции, протекающие в воспаленных мягких тканях, развиваются во всех сосудах микроциркуляторного русла – приносящих, обменных, отводящих и за их пределами [148]. А.М. Чернух разделяет сосудистые изменения на 3 основные группы: затрагивающие непосредственно артериолы, капилляры и венулы, протекающие внутри сосудистого русла и внесосудистые реакции. К первой группе автор относит вазомоторные реакции (вазоконстрикцию, сменяющуюся вазодилатацией), разрывы сосудов, повреждение структур базальных мембран, эндотелия, изменение проницаемости сосудистой стенки, и, как следствие, поступление жидкости, ионов и миграцию лейкоцитов в паравазальное пространство, пролиферацию и восстановление сосудов. Во вторую группу были выделены изменения реологии крови, увеличение и уменьшение скорости кровотока, развитие внутрисосудистого стаза, изменения в системе гемостаза. Третья группа объединила в себе изменения межклеточного вещества, окоლოსосудистую инфильтрацию и отек, переваскулярную дегрануляцию тучных клеток и др. [162].

В момент первичной альтерации под действием флоггена из разрушенных клеток тканей выделяется комплекс лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления. Распространившиеся во внеклеточный матрикс биологически активные вещества вызывают раздражение рецепторов и передачу возбуждения на вазоконстрикторы тканей [100,159]. В результате наступает непродолжительный спазм сосудов, сопровождающийся ускорением кровотока. Параллельно увеличивается поступление воды и ионов в межклеточное

пространство, развивается периваскулярный отек с нарастающей компрессией посткапиллярных венул. Увеличивающееся сосудистое сопротивление, парез вазоконстрикторов и паралич вазомоторов приводит к капилляро- и артериолодилатации. Расширение артериол сопровождается нарастанием объема капиллярного кровотока, приливом крови к очагу поражения, активным выходом богатой белком жидкости в окружающие микрососуды ткани. Затрудненный венозный отток из этого участка приводит к уменьшению скорости внутрисосудистого кровотока. Под действием гистамина наблюдается образование трансэндотелиальных каналов, усиливающих экссудацию. Замедление кровотока обусловлено не только изменением иннервации сосудов с развитием атонии их стенок, но и появлением механического сопротивления току крови: сдавлением венул, увеличением вязкости крови вследствие активной экссудации, адгезией тромбоцитов и лейкоцитов и развивающимся отеком эндотелия. Развившийся венулярный и капиллярный стаз приводит к повреждению сосудистых стенок. Связанное с развившейся адгезией краевое стояние лейкоцитов сменяется их миграцией в межклеточное пространство преимущественно через стенки венул. Выраженный стаз и нарастание сосудистого сопротивления приводит к разрывам стенок сосудов микроциркуляторного русла и появлению мелких кровоизлияний. Далее наступает период внесосудистых преобразований, когда разрушенные мигрировавшие нейтрофильные лейкоциты активно фагцитируются, наступает фаза очищения, формирования грануляций [29,97,171]. Активный неогенез микрососудов нередко сопровождается кровоизлияниями. Геморраж, выявляемый преимущественно в ранний период развития капилляров, обусловлен меньшей механической прочностью и выраженной проницаемостью формирующейся сосудистой стенки. Повреждения последней наблюдаются не только при натяжении тканей, но и в результате колебательных движений крови. Постепенно, в результате митотической активности фибробластов и развития их из субэндотелиальных и адвентициальных клеток, на 4–5-е сутки в грануляционной

ткани начинает преобладать фибробластический дифферон - начинается фаза пролиферации и заживления [97,70,161,162].

Вышеописанные процессы А.М. Чернух выделил в 5 последовательных стадий:

I. первая фаза объединяет в себе кратковременный спазм с последующей продолжительной дилатацией микрососудистого русла в очаге воспаления, в эту фазу наблюдается выраженная гиперемия, начало увеличения проницаемости сосудов;

II. выраженная проницаемость стенок венул, снижение скорости кровотока, начало адгезии пристеночных лейкоцитов к эндотелию;

III. микроциркуляторный стаз, активное поступление жидкости через капиллярные и венозные стенки, миграция лейкоцитов во внесосудистое пространство;

IV. фаза экстравазальных процессов – хемотаксис иммунокомпетентных клеток, активный фагоцитоз некротизированных тканей, возбудителей;

V. процессы репарации [162].

Процесс воспаления мягких тканей во многом протекает в результате изменений в функциональном состоянии микроциркуляторного русла, которые способствуют изоляции отрицательного воздействия флогена, его элиминации и формированию оптимальных условий для регенерации и восстановления физиологической активности тканей.

Роль иммунной системы в патогенезе воспаления

Основной функцией иммунитета является защита организма от агрессии биологической природы, которая может быть внешней и внутренней. Под внутренней - понимают онкогенез, а внешней – инфекции различного рода. Развитие хирургической инфекции мягких тканей связано с внедрением инфекционных агентов в здоровые ткани. Иммунный ответ макроорганизма на

микробную инвазию протекает с участием гуморальных факторов защиты и клеточных механизмов в различных сочетаниях, которые зависят от стадии воспаления и вида возбудителя. Процесс иммунного ответа на патоген развивается в два основных этапа: начального периода или индуктивной фазы и эффекторной фазы иммунного ответа. Начальный период индукции иммунной защиты обусловлен активацией факторов врожденного иммунитета. В последующем вовлекаются факторы адаптивного иммунитета и защитная реакция организма переходит во второй этап эффекторного ответа с участием факторов как неспецифического, так и специфического иммунитета [47,69,70,131].

Активация адаптивного и врожденного иммунитета происходит в результате биологической активности антигенов и патогенассоциированных молекулярных паттернов возбудителей соответственно. Разнообразие совокупности антигенов и патогенассоциированных молекул различных бактерий связано с отличиями в структурной организации их клеточной стенки. В основе структуры клеточных стенок всех микроорганизмов лежат мурамилпептиды (пептидогликаны). Причем у грамположительных бактерий соединения мурамиловой кислоты и пептидов является поверхностным слоем, а у грамотрицательных микроорганизмов поверх пептидогликановой мембраны располагается дополнительный фосфобилипидный слой, в состав которого входят липополисахариды – соединения коротких групп липида А с полисахаридами. Эти соединения обладают биологической активностью и относятся к группе эндотоксинов. Важной особенностью поверхностных молекул клеточной стенки является их способность взаимодействия с паттернраспознающими рецепторами, в основном Toll-подобными рецепторами (TLR), клеток врожденного иммунитета. Среди этих клеток индукцию иммунного ответа запускают миелоидные клетки, обладающие фагоцитарной активностью – моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Активированный TLR инициирует киназный сигнальный каскад, что приводит к активации генов, кодирующих провоспалительные хемокины, цитокины ИЛ-6, ФНО-а, ИЛ-8, ИЛ-18, NO-синтазы, костимулирующие

молекулы и катионные противомикробные пептиды. Помимо этого запускается транскрипция группы интерлейкинов (ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27), стимулирующих дифференцировку Th1-клеток, регулирующих адаптивный иммунный ответ. Свойствами патогенассоциированных молекулярных паттернов обладают не только поверхностные молекулы клеточной стенки, но некоторые соединения более глубоких слоев, в частности, мурамилпептиды (располагаются поверхностно только у грамположительных бактерий). Рецепторы к таким пептидогликанам располагаются внутриклеточно в цитоплазме и относятся к классу Nod-подобных рецепторов (NLR), входящих в группу паттернраспознающих рецепторов. Активация NLR приводит к транскрипции ИЛ1В, ИЛ-18 и дефензинов в дендритных клетках, макрофагах и нейтрофилах. Однако, из-за экспрессии Nod-подобных рецепторов в цитоплазму, они способны активироваться только патогенассоциированными молекулярными паттернами внутриклеточных возбудителей. Не смотря на то, что описанные паттернраспознающие рецепторы запускают механизмы врожденного иммунитета, эти молекулы экспрессируются и в активных лимфоцитах – клетках приобретенного иммунитета. Воздействие лигандпатогенассоциированных молекул с рецепторами врожденного иммунитета активирует эффекторные функции не только клеток неспецифического иммунитета, но и клеток адаптивного иммунитета. Этот факт указывает на условность разделения иммунного ответа на врожденный неспецифический и приобретённый специфический [1,25,47,69,133,166,183,202].

Среди гуморальных реакций неспецифического иммунного ответа существуют реакции, результат которых во многом схож с аналогичным в системе приобретенного иммунитета. Отличие сводится к более быстрому развитию и отсутствию специфичности ответа на определенные антигены. К таким реакциям относится каскад системы комплемента и активность белков острой фазы [163,172].

Функционирование системы комплемента заключается в активации цепочки реакций, приводящей к лизису клеток-мишеней. Активация происходит с участием факторов различной природы, не входящих в систему комплемента, и приводит к образованию C3, C5-конвертаз, формированию литического комплекса, повреждающего клетку. В зависимости от участия определенных факторов инициации, течение первой фазы активации системы может развиваться в трех вариантах, так называемых путях активации системы комплемента. Классический путь запускается комплексом антиген-антитело, лектиновый путь иницируется углеводами клеточной стенки микроорганизмов. Альтернативный путь активации спонтанный и постоянно происходит в макроорганизме с образованием нестабильного комплекса белков C3bBb, обладающего активностью C3-конвертазы. Некоторые молекулы микроорганизмов (сахаридная часть липополисахаридов, высокомолекулярные токсины углеводной природы), а также белок пропердин, связанный с клеточной стенкой бактерий, приводят к стабилизации комплекса C3bBb (соединение белка пропердина и C3bBb проявляет активность и C5-конвертазы) и дальнейшему развитию цепочки реакций системы комплемента. В результате, постоянная активация системы комплемента по альтернативному пути не повреждает клетки макроорганизма, но защищает от микроорганизмов [25,69,133].

Белки или реактанты острой фазы в более быстрой и относительно простой форме повторяют некоторые эффекты антител. В зависимости от увеличения или уменьшения их синтеза в печени при воспалении они делятся на две большие группы – положительные и отрицательные реактанты острой фазы. В клинической практике особое значение занимают белки семейства пентраксинов – положительные реактанты острой фазы, наиболее быстро и в полной мере проявляющие свойства этих веществ. К ним относятся С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р и пентраксин 3 (РТХ3). Первые два белка синтезируются в гепатоцитах под воздействием ИЛ-6. Последний синтезируется в макрофагах, дендритных и эпителиальных клетках, фибробластах в результате

активации TLR, и воздействия на клетки провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ФНО-а и др.). Концентрация пентраксинов в сыворотке достигает пика через 6-8 часов после индукции воспаления. При увеличении объема воспаленных тканей, а следовательно и концентрации синтезирующих агентов – соответственно увеличивается и количество пентраксинов (С-реактивного белка и сывороточного амилоида Р в тысячи раз, РТХЗ в десятки раз выше нормы), что позволяет косвенно оценить тяжесть течения воспалительной реакции. Пентраксины обладают свойством связываться с множеством различных молекул (полисахариды и липополисахариды бактерий, белки системы комплемента, гистоны, ДНК и др.), что и определяет разнообразие выполняемых функций. Связывание с патогенассоциированными молекулярными паттернами патогенов позволяет расценивать пентраксины как вид растворимых патогенраспознающих рецепторов, способных активировать нейтрофилы, моноциты, макрофаги, регулировать синтез провоспалительных цитокинов. Взаимодействие с белками системы комплемента определяет свойство этих молекул выступать в роли предшественников антител, запускающих каскад реакций системы комплемента [25,47,122,131,133,225].

Не смотря на условность разделения врожденного и адаптивного иммунитета, реакции последнего носят специфический характер, заключающийся в распознавании определенных антигенов лимфоцитами. Пул фагоцитов и дендритов проявляет фагоцитарную активность в очагах воспаления, поглощая патогены. Впоследствии, расщепляя захваченные вещества, дендритные клетки и фагоциты связывают эти молекулы с главным комплексом гистосовместимости второго типа (МНС-II), представляют их на поверхности клеточных мембран, в то же время, осуществляя миграцию в Т-зону лимфатического узла. Здесь происходит взаимодействие Т-клеточного рецептора и корецептора CD4 клеток Т-хелперов и CD8 Т-киллеров с комплексом антигена и МНС антигенпредставляющих клеток. Презентация комплекса МНС-II-антиген Т-лимфоцитам является обязательным условием активации этих клеток, а,

следовательно, и функциональной активности адаптивного иммунитета. Но для активации Т-клеток так же необходимы стимулирующие сигналы от костимулирующих молекул В7 (CD80 и CD86) дендрцитов и CD28 Т-лимфоцитов. Сама экспрессия генов молекул В7 антигенпредставляющих клеток в достаточном для костимуляции количестве происходит при распознавании этими клетками патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, что является реакцией врожденного иммунитета [20,202,215].

Активированные Т-клетки начинают синтез и секрецию растворимого белкового ростового фактора ИЛ-2, активирующего пролиферацию Т-киллеров, Т-хелперов и В-лимфоцитов. В тимусзависимых зонах вторичных иммунных органов происходит окончательная дифференцировка CD4+ Т-лимфоцитов в Т-хелперы: Th1- и Th2-клетки. Активность этих клеток приводит к развитию двух путей адаптивной иммунной реакции соответственно: клеточной – направленной на уничтожение внутриклеточных патогенов и гуморальной, основной задачей которой является элиминация внеклеточных патогенов. Т-хелперы 1 типа мигрируют в очаг воспаления, где происходит повторная презентация антигена макрофагом, который не смог расщепить фагоцитированный патогенный агент (в частности микроорганизм). Далее наступает активация макрофага костимулирующим сигналом через молекулу мембраны CD40 и интерфероном- γ . Активированный макрофаг эффективнее борется с патогенными агентами. Наблюдается увеличение синтеза фактора некроза опухоли α , экспрессии CD40, комплекса МНС-II – антиген, молекул В7, рецепторов к фактору некроза опухоли α на поверхности мембраны. Аутокринная активизация макрофагов приводит эти клетки в новое функциональное состояние цитотоксической активности, за счет увеличения синтеза активных форм кислорода и оксида азота [25]. Гуморальный путь адаптивной иммунной реакции протекает с участием Т-хелперов 2 типа и В-лимфоцитов. В-лимфоциты как и дендритные клетки и макрофаги, являются антигенпредставляющими клетками и способны представлять комплекс МНС-II – антиген Т-лимфоцитам. Связавшись с Т-клеточным рецептором и корецептором

CD4 Т-хелпера 2 типа и получив сигналы активации через костимулирующую молекулу CD40 и фактор роста В-клеток ИЛ-4, В-лимфоцит активируется, начинается активная пролиферация и дифференцировка в плазмоциты – клетки синтезирующие антитела, и В-клетки памяти [163,172,183].

Еще одним направлением адаптивной иммунной реакции является ответ Т-киллеров. Т-клеточный рецептор и корецептор CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов связываются с презентованными комплексами МНС-I – антиген дендритных клеток. Взаимодействие Т-киллеров с Th-1 происходит в результате стимулирующего рост воздействия ИЛ-2, синтезированного Т-хелперами. Активность цитотоксических Т-лимфоцитов направлена на элиминацию опухолевых клеток, клеток, пораженных вирусами и другими внутриклеточными патогенами. Активированный Т-киллер связывается с клеткой-мишенью, на поверхности которой экспрессирован определенный антиген, встраивает в мембрану последней перфорины или путем эндоцитоза вводит в цитозоль гранзимы, что впоследствии приводит к апоптозу пораженной клетки [47,69,133,215,260].

Иммунная система играет одну из основных ролей в развитии воспаления. В ответ на инвазию патогена в ткани организма, запускаются механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При этом сочетание и активация различных факторов неспецифического и специфического иммунного ответа во многом зависит от природы возбудителя и путей его инвазии.

Роль эндокринной системы и системы крови в воспалении

Под воспалением следует понимать типовую патологическую реакцию организма, развитие которой происходит в ответ на широкий спектр раздражителей. Известно, что различные гормоны, цитокины, витамины, метаболиты и трансмиттеры являются ключевыми медиаторами иммунных и

воспалительных реакций. Значительное влияние на течение и характер воспаления оказывает эндокринная система. По типу воздействия на воспалительный процесс гормоны можно разделить на про- и противовоспалительные. К провоспалительным гормонам относятся соматотропин, минералокортикоиды, тиреоидные гормоны, инсулин; к противовоспалительным — кортикотропин, глюкокортикоиды, половые гормоны. Гормоны оказывают влияние на различные стадии течения воспалительного процесса, такие как изменения микроциркуляции и сосудистой проницаемости, пролиферативные процессы. Механизм этого воздействия заключается в стимуляции рецепторного аппарата секреторных клеток, в результате которой происходит индукция секреции медиаторов воспаления. Немаловажным является гормональное воздействие на сосудистую стенку и соединительную ткань и влияние этих активных веществ на перестройку системных обменных процессов, так или иначе приводящих к изменению течения воспалительного процесса в целом [90,111].

Группа минералокортикоидов (альдостерон, дезоксикортикостерон) повышает проницаемость сосудистой стенки, увеличивают экссудацию и оказывают провоспалительное действие. Адренокортикотропный гормон обладает противовоспалительной активностью, является физиологическим стимулятором коры надпочечников, вызывает усиление биосинтеза и выделение в кровь глюкокортикоидов, которые, в свою очередь, препятствуют возникновению отека в тканях, воздействуя на начальную фазу воспаления, снижая число тканевых базофилов и увеличивая активность гистаминазы [15,19].

Изменения и нарушения функциональной активности органов эндокринной системы комплексно воздействует на все этапы развития воспалительной реакции. Ярким примером является усугубление течения воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне нарушения инкриторной функции поджелудочной железы. Развитие воспалительного процесса сочетанное с

сахарным диабетом характеризуется резко выраженными расстройствами микроциркуляции, микротромбообразованием, формированием сладж-синдрома, дистрофическими и некротическими процессами, преобладанием воспалительного компонента над репаративным, ингибированием клеточной пролиферации, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, преобладанием незавершенного фагоцитоза, высокой степенью микробной обсемененности тканей ран, снижением общей и местной иммунологической реактивности [75,76,90]. Исследования глюкагоноподобного пептида 1 (ГЛП-1), являющегося инсулинотропным постпрандиальным пептидным гормоном из семейства инкретинов, выявили его противовоспалительный эффект на различные ткани и органы. ГЛП-1 в основном секретируется кишечными L-клетками в ответ на прием пищи. Этот гормон оказывает положительное влияние на обмен глюкозы, путем стимуляции секреции инсулина, снижает концентрацию плазменного глюкагона, стимулирует катаболизм глюкозы. Помимо указанных метаболических эффектов, исследования, основанные на применении ГЛП-1 в терапии сахарного диабета, показали значительное противовоспалительное воздействие этого пептидного гормона на ткани печени, сосудистой стенки, мозга, почек, легких, яичек, кожи и подкожной жировой ткани за счет ингибирования синтеза и экскреции провоспалительных цитокинов, уменьшения инфильтрации иммунными клетками тканей в области очага воспаления [19,75,76,118,146,].

Влияние гормонов щитовидной железы на течение воспалительного процесса связано с участием этих биологически активных веществ в поддержании антиоксидантного баланса. Увеличение уровня тироксина и трийодтиронина усиливают процесс окислительного стресса, что приводит к усилению воспалительной реакции организма. В клинических исследованиях было доказано, что течение воспалительного процесса интенсивнее у людей с гипертиреозом, и наоборот, воспалительный процесс характеризуется вялым течением при микседеме [19,49,100].

Развитие воспалительного процесса сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза системы крови, в том числе для воспаления характерны изменения состояния эритрона. Основной функцией эритроцитов является газотранспорт к органам и тканям, который обеспечивается особыми свойствами этих клеток: способности к выраженной деформации и специальной двояковыпуклой формой. Воздействие повреждающих факторов в ходе развития воспалительного процесса вызывает усиление перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов, снижение антиоксидантной защиты, активацию фосфолипаз вследствие чего происходят структурные изменения клеточной стенки красных кровяных телец и изменение их формы [138]. Накопление продуктов перекисного окисления липидов, таких как спирты, кетоны, альдегиды и эпоксиды, оказывает непосредственное влияние на мембрану эритроцита, увеличивая микровязкость фосфолипидов, что является причиной повышения регидности этих клеток. Данное состояние называется «жесткостью» эритроцита, нарастание которой уменьшает основное свойство эритроцитов, обуславливающее их газотранспортную функцию - деформируемость. Деформируемость во многом зависит от степени сжимаемости липидного бислоя и постоянством его взаимосвязи с белковыми структурами клеточной мембраны. В норме эритроциты способны значительно деформироваться при прохождении через капилляры, не меняя своего объема и площади поверхности, что также обеспечивается их особой двояковогнутой формой. При повышении жесткости эритроцитов резко снижается сатурация и перфузия органов и тканей, что ухудшает прогноз основного заболевания. Кроме того, в результате увеличения жесткости, образуются необратимые тканевые агрегаты, приводящие к окклюзии прекапилляров и снижению скорости периферического кровотока, что также способствует резкому нарушению тканевого метаболизма, являясь причиной капиллярного стаза и циркуляторной гипоксии. Снижение деформируемости эритроцитов сопровождается их разрушением в кроветворных органах и

капиллярном русле, что снижает их общий объем в циркулирующей крови и дополнительно приводит к развитию гемической гипоксии [100,111,138].

Перестройки в работе эндокринной системы и системы крови в результате развития заболеваний или адаптивных реакций организма, обусловленных сменой среды обитания, могут значимо влиять на развитие и течение различных стадий воспалительных заболеваний.

Основные механизмы регенерации

Регенерация – процесс восстановления органов и тканей, подвергшихся воздействию повреждающих факторов.

На данный момент в литературе выделяют следующие типы регенерации:

1. Физиологическая регенерация – регенерация тканей, чье отмирание является нормальным физиологическим процессом, таким как, например, слущивание эпидермиса кожных покровов.

2. Репаративная регенерация – регенерация частей тканей и органов, поврежденных вследствие травматизации или патологического процесса. В качестве примера можно привести заживление поврежденной кожной ткани вследствие ожога, обморожения, физической травмы.

3. Патологическая регенерация – процесс, при котором происходит либо чрезмерное развитие грануляционной ткани, как, например, при формировании келоидного рубца, либо замедление регенеративных процессов – образование длительно незаживающих ран [36,100,111].

Процесс репаративной регенерации опосредован с процессами воспаления и фиброза и представляет собой следствие воспалительного процесса. Регенерация и фиброз являются физиологическим ответом на воздействие повреждающего фактора. Типичной ответной реакцией организма на повреждение является

последовательность процессов, начинающихся с сосудистых реакций, с последующим образованием струпа, очищения раневой поверхности, ее грануляции и эпителизации. Компенсаторно-приспособительные реакции в коже начинаются с реакции сосудистого русла на повреждение, происходящей в течение первых минут после повреждения и являющейся основным адаптационным механизмом. Данные процессы проявляются не только в виде местных реакций, но также влекут за собой системные перестройки [62,70]. Системные реакции происходят вследствие активации симпатического отдела нервной системы и влияния катаболических гормонов, что приводит к увеличению скорости обменных процессов. В результате воздействия токсинов и продуктов распада, появляются симптомы интоксикации. При физиологическом течении процесса интоксикационный синдром прекращается к началу пятых суток. Что касается местных реакций, они являются генетически детерминированными и направлены на заживление поврежденных тканей [36,40,70].

Первым этапом процесса заживления является воспалительная фаза, необходимая для остановки кровотечения. Ликвидация геморража достигается за счет вазоконстрикции, ретракции поврежденных кровеносных сосудов, отложения фибрина и свертывания. Развивающееся сокращение стенок сосудов продолжается от нескольких секунд до десятков минут. Сужение просвета крупных сосудов происходит вследствие влияния нейротрансмиттеров, менее крупные сосуды, такие как артериолы и вены, спазмируются под влиянием серотонина и катехоламинов, высвобождаемых в ходе дегрануляции тромбоцитов. Реакция тромбоцитов запускает процесс свертывания крови, кроме того тромбоциты продуцируют ряд химических медиаторов воспаления: серотонин, адреналин, норадреналин, гистамин. Для данной фазы характерно активное кровоснабжение поврежденной области и как следствие отечность и покраснение тканей. Данные процессы начинаются сразу после повреждения и достигают максимальной активности в течение первых трех суток [30,100].

В первые сутки от момента повреждения тканей в очаг воспаления мигрируют нейтрофильные лейкоциты, которые, в свою очередь, продуцируют вещества с антибактериальной активностью, медиаторы воспалительного процесса, хемоаттрактанты. Лимфоциты, секретирующие цитокины, стимулируют пролиферацию фибробластов, которые играют важную роль в процессе регенерации [94,212]. Кроме того, на пролиферацию фибробластов оказывают влияние тучные клетки, которые выделяют эндотелин-1. На этом этапе начинается синтез коллагена и образование рубцовой ткани. Начиная с первых 2 суток развития воспаления, запускается синтез коллагена и начало образования рубцовой ткани. Этот процесс достигает выраженной активности к концу первой недели и длится до 2-3 недель – период активного формирования основной части рубцовой ткани. В это время происходит реваскуляризация и миграция фибробластов. Функциональная активность фибробластов является одной из главных составляющих восстановления поврежденных тканей. Вследствие разрушения макрофагальных клеток происходит реакция химической активации фибробластов при участии факторов роста с дальнейшей их миграцией в очаг повреждения. В результате этого в течение нескольких суток происходит постепенное увеличение количества коллагенсинтезирующих клеток [100,142,140,150,238]. Наряду с активацией фибробластов, в области повреждения усиливается рост капиллярных анастомозов, за счет химических индукторов, таких как молочная кислота, тромбоцитарный фактор роста, факторы роста фибробластов. Процесс неоваскулогенеза обеспечивает поврежденную область кислородом и способствует удалению продуктов распада. Кислород имеет важное значение для репаративных процессов, в том числе для синтеза коллагена, который обеспечивает адекватное формирование грануляционной ткани. Также в индукции синтеза коллагена участвуют медиаторы эффекторных клеток. Формирование грануляционной ткани является ведущим процессом пролиферативной фазы, активное развитие которой наступает через 5-7 суток после повреждения. Грануляционная ткань представляет собой структуру,

состоящую из клеток воспалительного ряда, фибробластов, вновь образованных сосудов в матрице фибронектина, коллагена, гликозаминогликанов, и протеогликанов [36,40,159,242].

Основными элементами соединительнотканых волокон грануляционной ткани являются коллагены типа 1 и 2. Изменения в микроокружении, спектре синтезируемых протеиназ и их ингибиторов вызывает качественные и количественные изменения коллагенов и их соотношения. В сформированной грануляционной ткани активны процессы ангиогенеза, связанные с процессами митоза в эндотелиальных клетках. Клетки эндотелия представляют собой фибронектиновые рецепторы, как следствие, фибронектин, расположенный периваскулярно, является матриксом для роста сосудов [7,40,93,100,150,158].

На ход регенерации раневого процесса оказывают влияние прилегающие к области повреждения кератиноциты, которые синтезируют различные изоформы тромбоцитарного фактора роста. На пролиферацию самих кератиноцитов оказывают влияние инсулинодобонный фактор роста, эритроцитарный фактор роста, фактор роста кератиноцитов. Под влиянием этих биологически активных веществ через 2 дня после травмы эпителиальные клетки, расположенные по краям раны, претерпевают структурные изменения, формируются внутриклеточные актиновые микрофиламенты, позволяющие клеткам отделяться от подлежащей базальной мембраны. В результате начинается их активная миграция, с дальнейшим закреплением на вновь сформированной базальной мембране и формированием нормальных структурных связей с ней и подлежащей дермой [7,142,150,158,164,169].

Одновременно происходит процесс деградации и ремоделирования внутриклеточного матрикса, что облегчает реэпителизацию и играет ключевую роль в процессе перехода от грануляционной ткани к рубцовой. Результирующей этих процессов является формирование организованного, функционального рубца, имеющего сходство с восстанавливаемой тканью.

Данные процессы происходят с высоким потреблением энергии, что обеспечивается активной метаболической реакцией. В течение первых 6 часов после нанесения раны в клетках макрофагального ряда определяется повышенная активность сукцинатдегидрогеназы и АТФ-азы, что говорит о высокой активности окислительных процессов [100,190,203,253].

В зависимости от гистологического строения процесс заживления различных органов и тканей имеет свои особенности, однако, результирующей этих процессов всегда является образование соединительно-тканного рубца. Без образования рубцовой ткани заживают поверхностные повреждения кожных покровов. Однако, несмотря на разность повреждающих факторов, процессы воспаления и репарации всегда имеют типичное течение.

1.2. Воздействие факторов космического полета на ключевые механизмы патогенеза воспаления

Влияние микрогравитации на микроциркуляцию, эндокринную систему и систему крови

Земное гравитационное воздействие на организм создает определенную выраженность гидростатических сил. В таких условиях основной объем циркулирующей крови остается сосредоточенным в периферическом сосудистом русле. Нивелирование гидростатического давления запускает процесс изменения распределения и соотношений жидких сред в организме. Происходят ожидаемые перестройки в стенках элементов микроциркуляторного русла и близлежащих тканях, причем выраженность и характер этих изменений напрямую зависит от расположения той или иной области выше или ниже уровня гидростатически индифферентной точки (ГИТ). Гидростатически индифферентная точка – это условная область в организме, гидростатическое давление жидкостей в сосудах которой не меняется при смене ориентации тела в пространстве

[7,179,181,185,191]. В наземных условиях под воздействием сил гравитации кровь оказывает более выраженное давление на стенки сосудов венозного русла нижних конечностей, приводя к их растяжению и эластическому напряжению. Напротив, в венах головы и шеи воздействие минимальное. В невесомости разница в соотношении эластических сил стенок сосудов венозного русла, находящихся выше и ниже ГИТ, приводит к перемещению крови из нижних отделов тела в краниальном направлении. Более ста лет назад Старлинг показал, что взаимоотношение процессов фильтрации и реабсорбции в капиллярном русле находится в состоянии равновесия. Уменьшение гравитационного воздействия на организм приводит к изменению этого равновесия. Наблюдается уменьшение капиллярного давления и ускорение процессов реабсорбции тканевой жидкости в просвет сосудов в областях, находящихся ниже ГИТ. Обратное этому увеличение давления в сосудах микроциркуляторного русла и ускорение фильтрации с переходом жидкости в интерстиций наблюдается в верхних отделах тела, области, расположенной выше ГИТ [7,181,209]. Эксперименты на животных и исследования состояния организма космонавтов показали, что в условиях микрогравитации в организме наблюдается активная потеря жидкости, это приводит к изменению электролитного состава и уменьшению объема циркулирующей крови. Снижение объема крови и уровня ионов калия и натрия схоже с картиной наземной гиповолемии. В основу наземных моделей воспроизведения эффектов микрогравитации, в частности АНОГ, заложено именно перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении. Увеличение притока крови к правым отделам сердца активизирует рефлекс Генри – Гауэра. Физиологические механизмы уменьшают чувство жажды, в результате снижается водная нагрузка. Дополнительное изменение интенсивности воздействия на барорецепторы каротидного синуса угнетает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Аналогичные процессы наблюдались у астронавтов «Спейс Шаттл» и «Спейслаб». В первые двое суток полета в крови регистрировалось снижение уровня альдостерона и ангиотензина-1 и увеличение

содержания антидиуретического гормона. Не смотря на это, выраженная секреция предсердного натрийуретического пептида стимулирует выведение ионов калия и натрия вместе с водой, что ощутимо снижает объем циркулирующей крови [125,227]. Изначально, в первые сутки организм теряет порядка 17% общего объема плазмы. Сгущение крови и увеличение гематокрита угнетает секрецию эритропоэтина. В последующем это приводит к снижению количества эритроцитов в крови. За счет снижения тонуса сосудов дополнительно увеличивается объем крови, депонированный во внутренних органах, уменьшается диастолическое артериальное давление. Все эти процессы в конечном счете приводят к значимому уменьшению объема циркулирующей крови (порядка 10-23% в зависимости от длительности пребывания в условиях микрогравитации) [7,209]. Проведение импедансной томографии космонавтов уже на 4й день полета выявляло уменьшение количества жидкости в интерстиции бедра на 40%. Исследования 44 участников экспедиций на орбитальную станцию «МИР», определило снижение объема голени на 7-9% от контрольно величины, зафиксированной до полета [143,227]. Изучение показателей окклюзионной плетизмографии астронавтов «Спейсшаттл» позволило установить уменьшение объема нижних конечностей уже в первые 10 часов космического полета [125,218]. Условия микрогравитации, как и антиортостаза, приводят к снижению венозного давления в области голени на 50,5%, и одновременное увеличение кровенаполнения яремных вен [74,128]. Исследования влияния антиортостатической гипокинезии на организм показали, что выше ГИТ наблюдается отек мягких тканей, толщина кожной складки в области лба и грудины уже в ближайшие часы моделирования увеличивается на 5,2-5,6%, одновременно наблюдался рост интенсивности капиллярного кровотока дермы на 25,5% [128]. Изменение процессов капиллярной фильтрации и абсорбции в мягких тканях расположенных выше ГИТ в условиях микрогравитации и АНОГ приводит к увеличению фильтрации, переходу внутрисосудистой жидкости в интерстиций и задержки ее в межклеточном пространстве в результате снижения

процессов абсорбции. Противоположные изменения наблюдаются ниже ГИТ. Все гемодинамические изменения, как системного кровотока, так и функциональной активности сосудов микроциркуляции, можно отнести к адаптационным реакциям на перемену характера условий среды. Эти регуляторные механизмы часть наиболее молодой системы, развитие которой происходило на последних этапах эволюции, когда перестройка в функциональной активности систем и органов во многом была продиктована вертикализацией привычного положения тела человека в пространстве [7,128,151,147]. Относительно недавнее филогенетическое прошлое этих механизмов объясняет их некоторое несовершенство и уязвимость при смене привычных условий обитания человека. Развитие гиповолемии космического полета нередко осложняется пресинкопальными и синкопальными состояниями. Эти состояния являются следствием гипоперфузии головного мозга и снижением ортостатической устойчивости. Вся цепочка ответных перестроек в организме, начиная от относительного увеличения объема циркулирующей крови в первые часы начала космического полета, заканчивая последующим снижением объема плазмы и количества эритроцитов снижает гемодинамические резервы в случае развития патологических состояний. Аналогичные травматические повреждения в наземных условиях и условиях микрогравитации могут потребовать различного объема необходимого восполнения жидкостей и компонентов крови. Выраженность, допустим, геморрагического шока будет ощутимо больше в условиях невесомости и разовьется в ответ на меньшие объемы потерянной крови. Изменяется и центральная регуляция гемодинамики, причем эти перестройки сохраняются даже после восстановления гравитационной нагрузки. В ряде исследований было выявлено снижение ответа барорецепторов на стимуляцию даже после восстановления земной гравитации и объема циркулирующей крови, сохраняющиеся до 10 дней после приземления. Авторы считают, что это проявления уменьшения влияния блуждающего нерва на синусовый узел [7,147,209,231]. Все описанные адаптационные изменения

уменьшают резервы организма адекватно поддерживать нормальную перфузию тканей и органов в патологических условиях.

Уже в первых отечественных и зарубежных работах, посвященных изучению влияния микрогравитации на организм, были отмечены изменения в составе крови, особое внимание уделялось снижению числа эритроцитов. В длительных космических полетах продолжительностью 8 и 12 месяцев в крови космонавтов отмечалось снижение количества эритроцитов, отмечалось снижение содержания в них гемоглобина, значительный разброс в размерах клеток, появление большого числа дегенеративных форм. Число лейкоцитов и овалоцитов достигало 31% [7,65,74,86,209,239,282]. В последующем, при дополнительном исследовании состава крови космонавтов, совершивших полеты различной продолжительности, авторы выявили фазы в выраженности изменений эритроцитарного состава крови. Так, в течение первых 160-ти суток отмечалось снижение количества эритроцитов в заданном объеме крови с постепенной нормализацией показателя к 310-м суткам. Через год полета (380-й день) количество красных кровяных телец превышало земную норму. Изменение уровня гематокрита так же зависело от времени полета, на начальных этапах экспедиции отмечалось его увеличение с последующим постепенным снижением. Снижение количества гемоглобина в крови сохранялось весь полет. Отмечалось постепенное снижение показателя с достижением минимальных цифр на 115-е сутки. Увеличение дегенеративных форм эритроцитов, выраженный анизоцитоз наблюдался у всех испытуемых. Причем наибольший рост числа аномальных форм красных клеток крови наблюдался через 290 и 430 дней нахождения в космических условиях. В последующем описанные изменения получили название анемии космического полета [7,74,86,282]. Максимальное уменьшение числа эритроцитов происходит к концу второго месяца нахождения в невесомости. Это обусловлено снижением более чем на 30% уровня эритропоэтина в крови, гипоплазией красного ростка костного мозга и уменьшением числа ретикулоцитов параллельно с продолжающимся процессом физиологической

деструкции эритроцитов. Анемия космического полета – физиологическая реакция организма на возникшую в результате снижения объема плазмы полицитемию [7,65,74,125,141,239]. Не смотря на адаптивный и физиологический характер, описанные реакции системы крови, микроциркуляции, изменения нейрогуморальных взаимоотношений ухудшают транспортную функцию крови, усугубляют явления ортостатической и физической детринированности и увеличивают риски развития осложнений при развитии патологии.

Эффекты воздействия факторов космического полета на систему иммунитета

Одними из факторов, которые могут ограничивать увеличение продолжительности пребывания человека в условиях космического полета и ставить конкретные вопросы и задачи перед космическими агентствами в рамках подготовки и реализации длительных межпланетных миссий, является снижение адаптивных возможностей одной из ключевых интегральных и регуляторных систем организма человека - системы иммунитета. Влияния факторов космического полета на иммунную систему широко изучены. Воздействие микрогравитации, изоляции в замкнутом пространстве, космического излучения и ускорения приводит к снижению резистентности организма человека к чужеродным агентам различной природы в результате качественной и количественной перестройки клеток и факторов иммунной защиты. Исследования количества иммунокомпетентных клеток у космонавтов, завершивших космические полеты различной продолжительности, выявили ряд закономерных изменений. В крови наблюдалось снижение численности клеток, формирующих клеточно-опосредованный иммунный ответ, а именно нейтропения, лимфоцитопения и эозинопения [56,275]. Снижение количества клеток сопровождалось появлением дефектных характеристик, таких как изменения размеров - микроцитоз, уменьшение числа гранул, редукция рецепторов

клеточных мембран. Причем наиболее выраженные изменения авторы отмечают в Т-системе иммунитета. После космического полета отмечено угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов, уменьшение их количества, изменения в соотношении популяции CD4 и CD8 Т-клеток. Исследования клеточного иммунитета астронавтов Шаттла *In vivo* выявили задержку ответа и увеличение порога активации Т-лимфоцитов на митогенные стимуляторы как во время полета, так и после его завершения, так же отмечено снижение процента CD4 + Т-клеток, способных продуцировать ИЛ-2, относительно общей популяции Т-хелперов, значительное уменьшение митоген-стимулированной продукции интерферона - γ , ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО- α , снижение синтеза ИЛ-10 в ответ на стимуляцию липополисахаридом. Наблюдалось угнетение реактивности организма в виде задержки кожной реакции гиперчувствительности на различные аллергены [56,173,183,215,260].

В экспериментах *In vitro* было доказано, что воздействие микрогравитации приводит к функциональным перестройкам Т-клеток, нарушая проведение сигнала через рецепторы клеточных мембран и стимулируя ремоделирование клеточного скелета. [280]. Исследование уровня апоптотической активности иммунокомпетентных клеток космонавтов в до- и послеполетном периоде показало, что после длительного пребывания на борту международной космической станции повышается уровень апоптотических клеток в стимулированных клеточных культурах и снижается индуцированная фитогемагглютинином пролиферативная активность иммуноцитов. В связи с этим, в отдаленном периоде адаптации к условиям микрогравитации угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток может быть обусловлено не только повышенным апоптозом, но в значительной степени функциональной неполноценностью не вовлеченных в апоптоз лимфоцитов.

Угнетение функционального потенциала лимфоцитов системы естественной цитотоксичности – естественных киллеров, показано в результатах

многочисленных сравнительных исследований показателей предполетного периода и периода после завершения миссий, как продолжительных, так и кратковременных экспедиций, длительностью до 8-10 суток. В результате воздействия факторов космического полета отмечено снижение содержания ЕК-лимфоцитов в периферической крови, угнетение цитотоксической активности, способности распознавать и образовывать конъюгаты с клетками-мишенями и способности к повторным взаимодействиям с чужеродными клетками, активации в ответ на стимуляцию ИЛ-2, снижение интегральной функциональной активности популяции естественных киллеров. Однако, исследование, проведенное непосредственно на борту международной космической станции, целью которого являлось изучение влияния микрогравитации на цитотоксическую активность изолированных ЕК-лимфоцитов крови человека, показало, что в условиях микрогравитации естественные киллеры сохраняли способность оказывать *in vitro* цитотоксическое действие на клетки-мишени. Эти данные позволили сделать вывод, что фактор микрогравитации не оказывает угнетающего влияния на функцию лимфоцитов-ЕК. Но стресс, который испытывают космонавты во время возвращения спускаемого аппарата на Землю, сам острый ответ на возвращение и реадаптацию к новым показателям гравитации, вносит значительный вклад в ослабление функции ЕК-клеток [183,215,260,275,276].

Исследование уровня моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови космонавтов, совершивших космические полеты различной продолжительности, позволило установить факт снижения количества клеток, экспрессирующих на своей мембране сигнальные паттернраспознающие рецепторы TLR2, TLR4, TLR6, на 1-е сутки после посадки. Длительные космические экспедиции приводили к снижению синтеза мононуклеарными клетками крови цитокинов ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α *in vitro* [183,232,280].

Полученные результаты исследований активности иммунной системы, выполненных на различных этапах 520-суточной изоляции в гермообъекте, позволили определить ряд функциональных перестроек иммунитета, развившихся в ответ на воздействие этого неблагоприятного фактора космического полета. Отклонения показателей, характеризующих состояние врожденного и адаптивного иммунитета, свидетельствовали о качественных и количественных перестройках в функциональной активности звеньев иммунной защиты. Комплекс изменений, развившихся в ответ на экстремальную изоляцию в условиях ограниченного объема герметичного объекта, сводился к перестройкам субпопуляционного состава клеточных факторов врожденного и приобретенного иммунитета, а так же угнетению их функциональной активности. Эти изменения происходили на фоне признаков перенапряжения регуляторной системы и истощения функциональных резервов. Естественно предположить, что длительное напряжение иммунной системы может приводить к истощению резервных возможностей этой гомеостатической системы. В отсутствие соответствующих контрмер, такие изменения могут увеличить специфические клинические риски для членов экипажа миссий исследования дальнего космоса [141,151,221,229].

Таким образом, накопленные многочисленные данные изменений иммунной системы в условиях космических экспедиций, позволяют сделать следующие обобщающие заключения. Кратковременное воздействие факторов космического полета ведет к однотипным изменениям, характеризующим активизацию работы иммунной системы. Тогда как длительное воздействие этих факторов приводит к пролонгированному напряжению, а в дальнейшем и к перенапряжению и истощению функциональных резервов этой регуляторной системы. Механизмы адаптационной перестройки системы иммунитета человека в ответ на комплексное воздействие факторов космического полета закономерно приводят к изменению параметров, характеризующих состояние врожденного и адаптивного иммунитета и затрагивают процессы активации, пролиферации и

дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Анализ характера изменений иммунологической реактивности, выявляемых в периоде ранней реадaptации к земным условиям после завершения длительных космических полетов, позволяет говорить о развитии перестройки к комплексу факторов длительной космической миссии в виде «синдрома напряженности» иммунной системы. Выделение такого синдрома основано на представлении о том, что адаптация иммунной системы к изменениям воздействий внешней среды сопровождается общей, системной реакцией антигенно-структурного гомеостаза, направленной на сохранение структурной целостности и гено- и фенотипической индивидуальности организма. Из этого следует, что при длительном воздействии на организм здорового человека экстремальных факторов космического полета происходит перестройка функционирования иммунной системы на уровень, соответствующий новым условиям окружающей среды. Но комплекс признаков этой приспособительной реакции, заключающийся в изменениях субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток врожденного и адаптивного иммунитета и их функциональной активности, свидетельствует о требующейся мобилизации всех возможных функциональных ресурсов, достигающейся за счет напряжения, а иногда и перенапряжения системы иммунитета. Длительное напряжение иммунной системы может приводить к истощению резервных возможностей этой гомеостатической системы и возникновению риска развития вторичного иммунодефицитного состояния. На этом фоне увеличивается вероятность развития у космонавтов именно инфекционных заболеваний, с преобладанием доли условно-патогенной и оппортунистической флоры в структуре этиологических факторов данных патологий.

Изменения в процессах регенерации в условиях космического полета

Тканевая репарация и заживление ран имеет решающее значение для выздоровления и восстановления после повреждения тканей различного генеза, в

том числе травматического характера и в результате оперативных вмешательств. Предварительные исследования определенных аспектов репарации тканей в условиях микрогравитации показали, что особенности ряда возникающих изменений до конца не ясны. Гистологический и тензиометрический анализ образцов кожи области брюшной стенки крыс, которым на борту шаттла «Эндевор» выполнялись разрезы через всю толщу дермы, выявили более выраженный воспалительный ответ в исследуемой группе, увеличенную фиброплазию и аномальную пространственную ориентацию коллагеновых волокон [7,207,208]. Данные о том, что в условиях микрогравитации нарушена архитектура коллагеновых структур при репаративных процессах, могут объяснить нарушение локомоторных свойств иммунных клеток. Направление движения клеток может определяться не только химическими реакциями, но и физическими характеристиками среды, в которой движутся клетки. Контактное ориентирование является реакцией, при которой движение клеток в структурированных тканях определяется осью ориентации. Обычно клетки предпочитают двигаться по оси выемок и не пресекать гребни между ними. Многие трехмерные матрицы, например фибриллы коллагена и фибриновые свертки, обладают гравитационно зависимой ориентацией. Известно, что фибробласты и лейкоциты ориентируются вдоль оси таких матриц [7,47,283]. Отсюда, нарушение структуры в фибриновых сгустках и ориентации коллагеновых структур может приводить к снижению скорости их накопления и более длительной персистенции иммунных клеток в очаге воспаления.

Эксперименты на клеточных культурах, проводимые в условиях космического полета, с использованием соматических стволовых клеток, эмбриональных стволовых клеток и других линий клеточных культур, последовательно выявили отрицательные эффекты микрогравитации на клеточные функции, участвующие в процессе регенерации тканей, такие как: ингибирование дифференцировки остеобластов [108,207], уменьшение количества остеобластов [151,143,149], атрофия клеток скелетных мышц и уменьшение их

количества за счет апоптотической активности [176,177], повышенная экспрессия молекул, угнетающих клеточный цикл и активирующих процессы запрограммированной гибели клеток, аномальное образование хондроцитов [283], а так же разрушение цитоскелета в Т-лимфоцитах [273]. Изучение в ходе электронной микроскопии естественных киллеров показало изменения в их структуре и активности локомоторного аппарата. Так обнаружен ряд лимфоцитов, уже объединенных с клетками мишенями в единый конъюгат, но у которых не было признаков активации секреторного аппарата, либо прослеживались признаки отклонений в функциональной активности цитоскелета. Эти отклонения проявлялись в виде нарушений ориентации комплекса Гольджи. Последний вместе с секреторными гранулами находился в нетипичной локализации, относительно клетки мишени. Нарушение ориентации обусловлено выраженными изменениями в структуре цитоскелета, появлением нетипичных кристаллических включений, и его функциональной неполноценностью. Так же обращали на себя внимание естественные киллеры, в которых процесс активации секреторного аппарата был дефективным, к примеру, наблюдался гипертрофированный комплекс Гольджи наряду с отсутствием микротрубочек и секреторных везикул [7,14,108,273]. В последующем была доказана четкая связь между воздействием невесомости и повреждением структуры микротрубочек. Разрушение цитоскелета в условиях космического полета приводило к структурной перестройке клеток, изменению их формы, сморщиванию мембран, что отражалось в нарушении функциональной активности, невозможности адекватной дифференцировки и пролиферации [31,35,273]. Комплекс цитоскелета с молекулами клеточной адгезии обеспечивают клетке адекватную механорецепцию. Трансмембранные клеточные рецепторы интегрины через микрофиламенты передают сигналы из межклеточного пространства к ядру, таким образом, реализуя активацию тех или иных генов. Сложно переоценить роль адекватной функциональной активности цитоскелета в жизненном цикле клетки. Пролиферация и дифференцировка клетки под стимулирующим воздействием факторов роста через сигнальные

киназные пути невозможна без активации структур цитоскелета. Разрушение актиновых нитей, нарушение связи с белками-рецепторами под действием микрогравитации нарушает весь жизненный цикл клеток [7,31,41,59,149]. Дефекты организации актиновых нитей микротрубочек и промежуточных волокон снижает активность компонентов клеточного иммунитета, приводит к уменьшению активности Т-лимфоцитов, в частности естественных киллеров, уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов. Нарушение локомоторной функции клеток приводит к замедлению процессов регенерации.

Экспериментальные работы американских и отечественных авторов, проведенные в условиях космического полета и изучающие роль микрогравитации в регулировании регенерации тканей хвоста тритона с участием стволовых клеток установил, что микрогравитация ингибирует процесс перехода предшественников стволовых клеток в зрелые дифференцированные клетки. Изучение регенераторных процессов в тканях тритонов выявило снижение неэпиморфного восстановления поперечнополосатых мышц и кожи в условиях космического полета. Так же отмечалось нарушение послойной дифференцировки кожных покровов, отмечалось появление участков искривления и локального утолщения эпидермиса, сформированного в условиях микрогравитации [97,207,208,283]. Длительный полет в условиях воздействия неблагоприятных факторов космического пространства вызывает широкое ингибирование процессов регенерации тканей, что создает предпосылки к развитию осложнений и изменению характера течения заболеваний у членов экипажей этих миссий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Экспериментальные исследования по моделированию хирургической инфекции мягких тканей и эффектов микрогравитации у лабораторных животных

На предварительном этапе был проведен сравнительный анализ моделей гнойных ран мягких тканей у лабораторных животных (крыс), потенциально применимых для сочетания их с моделью антиортостатического вывешивания. В результате анализа литературных данных были отобраны актуальные приемы моделирования гнойно-воспалительного процесса мягких тканей, различное сочетание которых легло в основу формирования 8 экспериментальных моделей [46,51,52,87,88,89,115,117,157].

Исследование выполнялось на 90 белых беспородных крысах-самцах массой от 200 до 250 грамм одного возраста (2-3 месяца). В качестве индуктора гнойного воспаления был выбран штамм *Staphylococcus aureus*. Все животные были разделены на 9 групп по 10 животных: 8 экспериментальных групп моделирования гнойной раны мягких тканей и девятая группа виварийного контроля. В 1-4 группе моделирование раны проводилось в межлопаточной области на границе передней и средней трети туловища. В 1-й группе животным в асептических условиях на предварительно выбритом участке кожи межлопаточной области под эфирным наркозом, после двукратной обработки кожи антисептическим средством «Бонадерм», по срединной линии скальпелем иссекался участок кожи и подкожной жировой клетчатки округлой формы размером 1,5*1,5 см. В сформированную рану вносился стерильный марлевый тупфер, который обрабатывался 1 мл суточной культуры *Staphylococcus aureus* с концентрацией патогенна 1 млрд тел в 1 мл. Концентрация взвеси определялась по стандарту мутности. Для моделирования гноя раны во всех группах использовался один штамм золотистого стафилококка. С целью не допустить

пересыхания раны и снизить риск контаминации раны другими возбудителями накладывались адаптационные обвивные швы Пролен 3,0, рана закрывалась плотной асептической повязкой. Во 2-й группе выполнялся аналогичный объем оперативных манипуляций, но с дополнительным механическим повреждением тканей перед внесением культуры микроорганизма, путем раздавливания краев и дна раны зажимом Кохера (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1. Моделирование гнойной раны мягких тканей 2 экспериментальной группы в межлопаточной области.

В 3-й и 4-й группах иссечение тканей не проводилось, выполняли продольный линейный разрез кожи и подкожной клетчатки до 1,5 см, остальные этапы моделирования соответствовали таковым в группах 1 и 2. В группах с 5-й по 8-ю моделирование раны проводилось в верхней трети правого бедра с этапами операции, соответствующими группам 1 – 4 (рисунок 2.2). После моделирования патологии, животное помещалось в исходные условия эксперимента. Доступ к воде и пище оставался свободным. С 24 до 72 часов оценивали эффективность воспроизведения гнойно-воспалительного процесса по следующим признакам: скорость развития и выраженность гиперемии, пастозности и отежности краев раны, гнойной экссудации, а так же летальность в течение недели после формирования раны. При выявлении выраженной гиперемии и отежности краев раны, обильного выделения гноя с характерным запахом по линии швов, рана считалась сформированной. Швы удалялись, после

разведения краев раны удалялся тупфер, накладывалась асептическая повязка. Животных выводили из эксперимента путем внутрисердечного быстрого введения насыщенного раствора хлорида калия (под общей анестезией) после оценки эффективного развития гнойной раны мягких тканей и семисуточного наблюдения.



Рисунок 2.2. Моделирование гнойной раны мягких тканей 6 экспериментальной группы в области верхней трети бедра.

Сравнительный анализ эффективности воспроизведения предложенных экспериментальных моделей позволил определить, что модель раны 2 экспериментальной группы, является оптимальной в сочетании с моделью, воспроизводящей эффекты микрогравитации (антиортостатическим вивешиванием задних конечностей).

На следующем этапе экспериментальных работ, согласно цели исследования, проводилось изучение особенностей развития и течения хирургической инфекции мягких тканей под влиянием эффектов моделированной микрогравитации.

Исследования выполняли на 100 белых самцах беспородных крыс, массой 220-330 грамм, приблизительно одного возраста (3-4 месяца). Все животные находились в одинаковых стандартных условиях сертифицированного вивария при температуре воздуха 22-24 °С, относительной влажности 50%, имели свободный доступ к гранулированному корму и фильтрованной водопроводной

воде, хирургические манипуляции выполнялись в одинаковых временных рамках. Перед началом проведения эксперимента лабораторные животные находились на карантинном режиме в чистом боксе в течение одной недели. Перед непосредственным началом эксперимента животные осматривались на наличие видимых признаков заболеваний. Особей с наличием внешних признаков патологии в эксперимент не включали. Все животные были разделены на 4 основные группы, согласно принципам стратифицированной рандомизации (по массе, условиям содержания и выполняемым манипуляциям). 0 группа – группа из 10 животных виварийного контроля; и 3 экспериментальных группы по 30 животных. I группа – группа антиортостатической гипокинезии (АНОГ), II группа хирургической инфекции мягких тканей и III группа сочетание АНОГ и хирургической инфекции мягких тканей. Все три экспериментальные группы дополнительно были разделены на 9 подгрупп по 10 животных. За основы этого деления были взяты определенные временные рамки: эффекты антиортостатического вывешивания считались сформированными на 14 сутки от начала АНОГ, а исследование стадийности развития воспаления и формирования хирургической инфекции мягких тканей через этапы альтерации, экссудации и пролиферации продиктовало деление на подгруппы через 2 часа, 3 и 7 суток от момента нанесения раны. В связи с этим деление всех 100 животных по группам выглядело следующим образом:

- 0. Группа виварийного контроля;
- I. Группа антиортостатической гипокинезии:
 - I.1 14 суток и 2 часа антиортостатического вывешивания,
 - I.2 17 суток моделирования эффектов микрогравитации,
 - I.3 21 сутки АНОГ;
- II. Группа хирургической инфекции мягких тканей:
 - II.1 2 часа от момента нанесения раны,
 - II.2 3 суток от формирования раны,
 - II.3 7 суток моделирования раны мягких тканей;

III. Группа сочетание АНОГ и ХИМТ:

III.1 14 суток АНОГ, нанесение раны и еще 2 часа в исходных условиях эксперимента,

III.2 14 суток АНОГ, нанесение раны и еще 3 суток в исходных условиях эксперимента,

III.3 14 суток АНОГ, нанесение раны и еще 7 суток в исходных условиях эксперимента.

Эффекты микрогравитации моделировались путем антиортостатического вывешивания крыс за хвост на специальном экспериментальном стенде. Экспериментальный стенд был выполнен из прозрачного полимерного материала кубической формы размерами 40 на 40 сантиметров. Вверху располагалась система вывешивания – свободная в перемещении штанга, расположенная на направляющих, с подвижно закрепленной на ней муфтой и подвеской для подъема задних конечностей над горизонтальной плоскостью на заданный угол. Муфта способна свободно перемещаться в любом направлении в горизонтальной плоскости. Пол стенда выполнен из материала с ячейками для удобного удаления экскрементов. Подвешивание животного проводилось за хвостовой конец. Отступив 2 см от основания хвоста адгезивной эластичной лентой Tensoplast формировалась манжета, для крепления системы вывешивания. Манжета накладывалась с соблюдением минимального давления на ткани животного без значимой компрессии кровеносных сосудов, с целью минимизации дисциркуляторных изменений дистальной части хвоста. В последующем животное подвешивалось за хвостовой конец к системе вывешивания с полной разгрузкой задних конечностей под углом -30° в сторону головного конца (рисунок 2.3).

Моделирование ран и другие заведомо болезненные процедуры проводилось под эфирным наркозом. Предварительно в эксикаторе создавалась среда, содержащая пары диэтилового эфира, путем внесения в емкость ватки, смоченной раствором вещества. Далее в эксикатор помещалось животное,

глубина наркоза проверялась постепенным исчезновением рефлексов: аудиомоторной реакции на сильный звуковой раздражитель, исчезновение рефлекса хватания и переворачивания. О хирургической стадии можно было судить по отсутствию пальпебрального и лингвального рефлексов, отсутствию вокализации на болевой раздражитель. При наступлении этой стадии животное фиксировалось на операционном столе, в дальнейшем глубину наркоза поддерживали путем нанесения диэтилового эфира на маску.



Рисунок 2.3. Экспериментальный стенд для моделирования эффектов микрогравитации с устройством фиксации животного в антиортостатическом положении.

Моделирование гнойной раны мягких тканей. Гнойная рана воспроизводилась наиболее оптимальным способом, который был определен на предварительном этапе экспериментальных работ (плоскостная рана межлопаточной области с дополнительным механическим повреждением тканей). Через 48 часов отмечались признаки сформированной гнойной раны - выраженная гиперемия и отечность краев раны, обильное выделение гноя с характерным запахом по линии швов. Всех животных, как и на предварительном этапе, выводили из эксперимента путем быстрого внутрисердечного введения 2 ммоль/кг раствора хлорида калия (в условиях общей анестезии).

Содержание животных и все манипуляции проводились в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию

экспериментально-биологических клиник (вивариев) № 1045-73 от 06.04.1973; руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными и правилам оборудования помещений и организации процедур ГОСТ 33215-2014, принципами этического обращения с позвоночными лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» (Strasbourg, 18.III.1986) и Межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». На проведение эксперимента получено разрешение Межвузовского Комитета по этике (протокол № 05-16 от 26.05.2016).

2.2. Лабораторные и морфологические методы исследования

Забор и анализ крови у крыс

1. Подготовка посуды.

1.1. В пластиковый одноразовый шприц объемом 1 мл забирали 0,025 мл гепарина.

1.2. Подготавливали пробирку Microvette 200 EDTA к работе (удаляли капилляр, закрывали крышкой).

1.3. Проводили маркировку пробирок Microvette 200 EDTA для клинического анализа крови и типа «Эппендорф» для исследования уровня С-реактивного белка.

2. Взятие крови.

2.1. После обогрева хвоста теплой водой и обработки антисептическим средством «Бонадерм» вену сдавливали у основания хвоста, одноразовыми шприцами емкостью 1мл с гепарином (пункт 1.1) и вторым необработанным шприцом объемом 1 мл проводили пункцию хвостовой вены. Получали 0,4 и 1.0 мл крови соответственно. На место пункции накладывалась асептическая повязка.

2.2. Из шприца с гепарином кровь в объеме 0,2 мл переливали в Microvette 200 EDTA, закрывали пробирку крышкой и медленно переворачивали на 180°

пять раз для равномерного перемешивания крови и этилендиаминтетрауксусной кислоты.

2.3. Из второго шприца без добавления антикоагулянтов кровь в объеме 1,0 мл переливали в пробирки типа «Эппендорф», закрывали крышкой и оставляли отстаиваться при комнатной температуре 20 °С в течение 30 минут.

3. Обработка крови.

Пробирки «Эппендорф» после образования сгустка через 30 минут от забора крови осторожно открывали, стеклянной палочкой отделяли столбик сгустка крови от стенок пробирки. Пробирку закрывали и центрифугировали при относительной центробежной силе RCF 6000 $\times g$ в течение 1,5 минут. Автоматической пипеткой на 50 мкл сыворотка отбиралась в новые пробирки «Эппендорф».

Общий анализ крови

Гепаринизированная кровь анализировалась на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby производства фирмы Abbott, США. Дополнительно проводилась окраска мазков периферической крови по Романовскому-Гимзе с последующей микроскопией стекл в световом микроскопе фирмы Olympus (Япония) и ручным подсчетом лейкоцитарной формулы. Для этого стекла с мазком крови высушивали при комнатной температуре, затем проводилась в течение 7 минут фиксация биоматериала в растворе эозина метиленового синего типа Лейшман в метаноле, после чего стекла просушивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее проводили в течение 15 минут окраску в растворе азур-эозина по Романовскому. Окрашенные стекла отмывали дважды в дистиллированной воде, высушивали и оценивали в световом микроскопе по методу Шиллинга в 4 полях с подсчетом ста клеток.

Полученные показатели лейкоцитарной формулы периферической крови использовали для вычисления интегральных показателей лейкоцитограммы по следующим формулам:

- 1) Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [61]

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Мл} + 3\text{метаМл} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мон}) \times (\text{Э} + 1)};$$

- 2) Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) [170]

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{Э} + \text{Б} + \text{С} + \text{П} + \text{Мл} + \text{метаМл}}{\text{Л} + \text{Мон}};$$

- 3) Лимфоцитарный индекс (ЛИ) [63]

$$\text{ЛИ} = \frac{\text{Л}}{\text{С} + \text{П} + \text{Мл} + \text{метаМл}}.$$

Где Мл – миелоциты, метаМл – метамиелоциты, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Пл – плазматические клетки, Л – лимфоциты, Мон – моноциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы в лейкоцитограмме периферической крови.

Скорость оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов вычисляли по методу Панченкова. В капилляр Панченкова набирали 5% раствора лимоннокислого натрия до метки 50 (Метка Реактив) и выдували на часовое стекло. Далее набирали кровь до метки 0 (Метка Кровь). Затем смешивали порцию крови с лимоннокислым натрием на часовом стекле и набирали вторую порцию крови до метки 0 и также добавляли ее на часовое стекло. Получалось соотношение цитрата к крови равное 1:4, полученную кровь с цитратом перемешивали, забирали до отметки 0 в капилляр и

ставили строго вертикально в аппарат Панченкова. Через час оценивают число миллиметров столбика плазмы.

Анализ крови на С-реактивный белок

Количественное определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови проводился стандартным набором реактивов с помощью иммунотурбидиметрической чувствительной методики на анализаторе Aeroset C8000, производства фирмы Abbott, США.

Методы гистологического и морфометрического исследования

Гистологическое исследование проводили на кафедре патологической анатомии (заведующий кафедрой – Заслуженный врач РФ, профессор О.В. Зайратьянц) и в патологоанатомической лаборатории Клинического Медицинского Центра (директор – академик РАН, профессор В.В. Крылов) ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава России.

Для гистологического исследования кожу с подкожной жировой клетчаткой и мышечной тканью экспериментальных животных, находящихся в состоянии наркоза, забирали из межлопаточной области на границе передней и средней трети туловища холодным острым способом.

Образцы ткани фиксировали в 10%-м забуференном формалине в течении 2-4 сут. Далее использовали стандартный метод обезвоживания в спиртах восходящей концентрации и заливки в парафин. Срезы толщиной 3-4 мкм изготавливали из парафиновых блоков на микротоме «Leica» (Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали, морфометрировали и фотографировали на микроскопе AxioLab A1 с

компьютерной программой анализа и фотофиксации изображения (Carl Zeiss Microscopy, Германия).

Статистический анализ

Предварительная подготовка данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Office Excel 2016, где были сформированы таблицы, соответственно исследуемым показателям. Статистический анализ проводили с применением методов описательной статистики и непараметрических методов оценки показателей. Обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 12. В связи с асимметричным распределением и малым размером групп, применяли непараметрический критерий Крускала-Уолиса для определения статистически значимых различий каждого параметра групп исследования. При выявлении статистически значимых различий, производили стягивающие межгрупповые сравнения по методу Данна для множественных выборок разного объема [37,83,119].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты сравнительного анализа моделей гнойной раны мягких тканей

В ходе проведенного сравнительного исследования моделей гнойной раны мягких тканей крыс, потенциально применимых для сочетания их с моделью антиортостатического вывешивания, оценивалась частота воспроизведения заболевания, скорость развития заболевания, семисуточная летальность. Были получены следующие данные: 1-я группа – диагноз гнойной раны установлен в 90% случаев, медиана времени развития заболевания 60ч, семисуточная летальность 10%; 2-я группа – диагноз гнойной раны установлен в 100% случаев, медиана времени развития патологии 48ч, семисуточная летальность 0%; 3-я группа – гнойная рана развилась в 90% случаев, медиана времени развития гнойно-воспалительного процесса 60ч, семисуточная летальность 10%. В 4-ой группе удалось воспроизвести гнойную рану в 90% случаев, медиана времени развития 48ч, семисуточная летальность 40%. В 5-ой группе заболевание развилось в 40% случаев, медиана времени развития гнойной раны 72 часа от начала моделирования, летальность 0%. В 6-ой группе гнойная рана выявлена у 50% животных, медиана времени формирования признаков острого гнойно-воспалительного процесса 48ч, семисуточная летальность 0%. В 7-ой группе показатели распределились соответственно 60%, медиана 60ч, летальность 10%. В 8-ой группе гнойная рана наблюдалась в 60% случаев, медиана времени развития через 60ч, семисуточная летальность составила 30% (таблица 3.1).

Таким образом, высокая частота воспроизведения заболевания наблюдалась в группах моделирования гнойной раны мягких тканей в межлопаточной области (группы 1-4), и очень низкие показатели от 40% до 60% в группах моделирования в верхней трети бедра (группы 5-8).

Таблица 3.1. Сравнительная характеристика методов воспроизведения гнойной раны мягких тканей крыс в условиях моделирования эффектов микрогравитации

№ группы	Гнойная рана	Медиана времени развития гнойной раны	Семисуточная летальность
1 - холка, лоскут без механического раздавливания тканей	90%	60ч	10%
2 - холка, лоскут с механическим раздавливанием тканей	100%	48ч	0%
3 - холка, линейная рана без механического раздавливания	90%	60ч	10%
4 - холка, линейная рана с механическим раздавливанием тканей	90%	48ч	40%
5 - верхняя треть бедра, лоскут, без разможнения тканей	40%	72ч	0%
6 - верхняя треть бедра, лоскут, с разможением тканей	50%	48ч	0%
7 - верхняя треть бедра, линейный разрез, без разможнения тканей	60%	60ч	10%
8 - верхняя треть бедра, линейный разрез, с разможением тканей	60%	60ч	30%
9 – контроль вывешивания	-	-	-

Помимо низкого уровня развития заболевания в группе 5, 7 и 8 выявлены высокие показатели медианы времени развития – 72ч, 60ч и 60ч соответственно, так же в группе 8 обращало на себя внимание 30% смертность в течение 7 суток

от начала моделирования гнойно-воспалительного процесса. Не смотря на быстрое время развития заболевания (медиана 48ч) и высокую воспроизводимость (90%), в группе 4 наблюдалась максимальная семисуточная летальность – 40%. Медиана времени развития заболевания как и частота эффективного воспроизведения моделируемого заболевания и летальности в течение 7 суток одинаковы в группах 1 и 3. Результаты анализа показателей 2й группы показывают быстрое (медиана времени развития 48ч) развитие гнойной раны у 100% животных. В этой группе в течение 7 дней смертельных исходов не было. Методика воспроизведения хирургической инфекции мягких тканей у крыс этой группы является оптимальной для моделирования изучаемого заболевания и является потенциально технически сочетаемой с моделью антиорто статического вывешивания, что соответствует задачам исследования.

3.2. Характеристика проявлений моделируемой микрогравитации и хирургической инфекции мягких тканей

В результате проведенного экспериментального исследования изучения особенностей течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации получены следующие результаты.

Вес животных

За время проведения эксперимента динамика изменения веса животных распределялась в зависимости от принадлежности к той или иной группе в соответствующих хронологических рамках следующим образом (таблица 3.2). Средний показатель недельного прироста веса животных в группе 0 (контроль) составил 36г. (28,8%), группе I (АНОГ) наблюдался дефицит прироста веса животных - 7 г. (5,6%), группе II (ХИМТ) прирост веса животных составил 40г. (32 %), в группе III (сочетание АНОГ и ХИМТ) наблюдался дефицит массы тела крыс -18г. (14,4%).

Таблица 3.2. Результаты анализа контрольного взвешивания

В граммах

	Контроль	АНОГ	ХИМТ	АНОГ/ХИМТ
Медиана	310	245	310	220
25-я百分иль	280	230	290	210
75-я百分иль	325	260	315	230

Исходя из вышесказанного, следует, что животные, определенные в условия моделирования эффектов микрогравитации, показали ощутимый дефицит прироста массы в сравнении с группами, содержание которых проходило в стандартной виварийной среде. Учитывая наблюдаемую связь между динамикой изменения массы животных и нахождением в антиортостатическом положении, для определения этой зависимости было проведено сравнение показателей массы экспериментальных групп по критерию Крускала-Уоллиса. Исследование полученных данных позволило сделать обобщение, что с уровнем значимости $\alpha=0,05$ в группах 0 и II происходил прирост массы тел экспериментальных животных, в сравнении с группами I и III, где наблюдался его дефицит.

Результат воспроизведения хирургической инфекции мягких тканей

В экспериментальных группах моделирования хирургической инфекции мягких тканей успешно воспроизвести данное заболевание удалось у всех животных групп II.1, II.3, III.1, III.2, III.3. В группе II.2 в одном случае признаков гнойного воспалительного заболевания мягких тканей не наблюдалось (90% успешного воспроизведения модельной нозологии). Летальность после моделирования ХИМТ в группах II.1 III.1 III.2 составила 0%, в группах II.2 и II.3 – 10%, в группе III.3 – 20%.

3.3. Результаты общеклинических и биохимических исследований течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации

В качестве исследуемых лабораторных параметров были взяты показатели общеклинического и биохимического анализа крови, отражающие реакцию организма на гнойный воспалительный процесс: количество лейкоцитов крови, показатели лейкоцитограммы, которые легли в основу вычислений величины интегральных показателей (лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса сдвига лейкоцитов крови и лимфоцитарного индекса), скорость оседания эритроцитов и уровень острофазного С-реактивного белка.

По полученным данным вычисляли критерий Крускала – Уоллиса. Полученные значения критерия Крускала – Уоллиса (H) сравнивали с критическим значением χ^2 для числа степеней свободы, на единицу меньше количества исследуемых групп. Если вычисленное значение H оказывалось больше критического, различия групп признавались статистически значимыми с уровнем $\alpha=0,001$. Вычисленные величины по исследуемым показателям приведены в сводной таблице 3.3.

Таблица 3.3. Статистическая значимость лабораторных показателей в изучаемых группах, вычисленных по критерию Крускала-Уоллиса

	k	N	H	V	критическое значение χ^2 , $\alpha=0,001$	статистическая значимость различия групп
Лейкоциты	10	93	72,275	9	70,953	значимо
ЛИИ	10	93	37,901	9	27,848	значимо
ИСЛК	10	93	73,753	9	53,851	значимо
ЛИ	10	93	51,525	9	45,139	значимо
СОЭ	10	93	40,637	9	41,459	незначимо
СРБ	10	93	56,406	9	41,888	значимо

k – число сравниваемых групп; N – суммарная численность групп; H – значение критерия Крускала-Уоллиса; V – число степеней свободы ($V=k-1$).

Различия исследуемых показателей между экспериментальными группами.

На диаграмме обращает на себя внимание высокий уровень медианы лейкоцитов в крови животных II.2, II.3 и III.2, III.3 групп, причем уровень белых кровяных телец значительно выше в группах сочетания ХИМТ с эффектами моделирования условий микрогравитации (рисунок 3.1). Статистически значимое повышение уровня лейкоцитов выявлено в группах II.3, III.2 и III.3 в сравнении с контрольной группой и группой АНОГ (таблица 3.4).

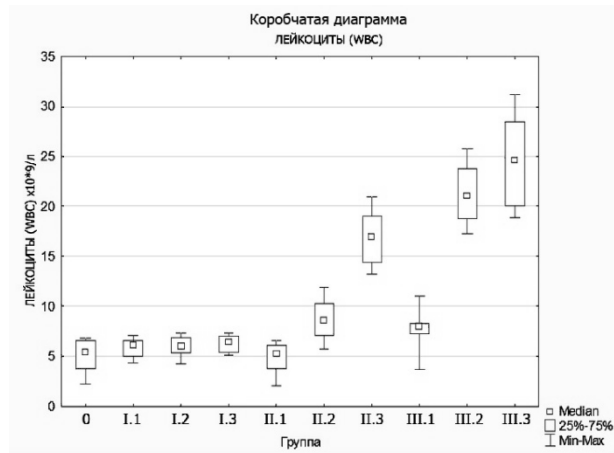


Рисунок 3.1. Уровень лейкоцитов в периферической крови животных в исследуемых группах.

Таблица 3.4. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю уровня лейкоцитов в периферической крови

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,600632	0,670624	0,917012	0,281676	2,467228	4,129018	2,489515	4,950033	4,995965
I.1	0,600632		0,086012	0,332400	0,882307	1,900947	3,544406	1,888883	4,349402	4,429684
I.2	0,670624	0,086012		0,240149	0,944787	1,774349	3,370826	1,752492	4,147385	4,242869
I.3	0,917012	0,332400	0,240149		1,191175	1,541369	3,130676	1,506104	3,900997	4,009890
II.1	0,281676	0,882307	0,944787	1,191175		2,732794	4,403181	2,771190	5,231709	5,261531
II.2	2,467228	1,900947	1,774349	1,541369	2,732794		1,495833	0,120091	2,199709	2,398971
II.3	4,129018	3,544406	3,370826	3,130676	4,403181	1,495833		1,705902	0,688991	0,972688
III.1	2,489515	1,888883	1,752492	1,506104	2,771190	0,120091	1,705902		2,460519	2,648828
III.2	4,950033	4,349402	4,147385	3,900997	5,231709	2,199709	0,688991	2,460519		0,329029
III.3	4,995965	4,429684	4,242869	4,009890	5,261531	2,398971	0,972688	2,648828	0,329029	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Статистически значимого изменения уровня лейкоцитарного индекса интоксикации в сравнении с контрольной группой в экспериментальных выборках выявлено не было (рисунок 3.2, таблица 3.5).

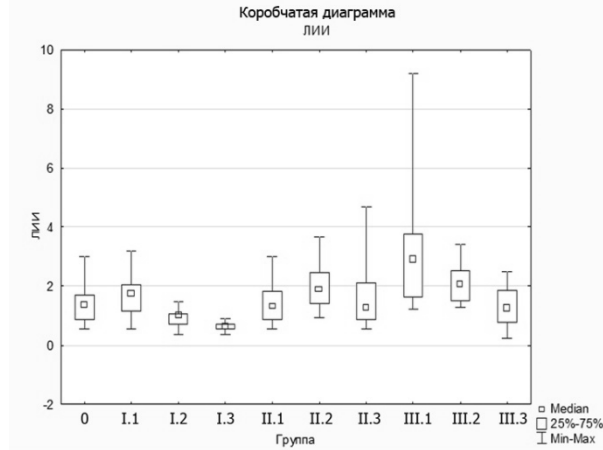


Рисунок 3.2. Уровень лейкоцитарного индекса интоксикации в исследуемых группах.

Таблица 3.5. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю лейкоцитарный индекс интоксикации

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,484648	1,490424	2,529735	0,070419	1,281943	0,319409	2,543364	1,702480	0,319265
I.1	0,484648		1,962146	3,001456	0,414229	0,825013	0,152313	2,058717	1,217832	0,776195
I.2	1,490424	1,962146		1,012994	1,558965	2,660729	1,764007	3,965954	3,147497	1,097650
I.3	2,529735	3,001456	1,012994		2,598275	3,643477	2,777001	5,005264	4,186807	2,080399
II.1	0,070419	0,414229	1,558965	2,598275		1,215551	0,250868	2,472946	1,632061	0,385657
II.2	1,281943	0,825013	2,660729	3,643477	1,215551		0,949390	1,115964	0,323171	1,519040
II.3	0,319409	0,152313	1,764007	2,777001	0,250868	0,949390		2,156121	1,337664	0,613688
III.1	2,543364	2,058717	3,965954	5,005264	2,472946	1,115964	2,156121		0,840884	2,717172
III.2	1,702480	1,217832	3,147497	4,186807	1,632061	0,323171	1,337664	0,840884		1,924379
III.3	0,319265	0,776195	1,097650	2,080399	0,385657	1,519040	0,613688	2,717172	1,924379	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Статистически значимое увеличение индекса сдвига лейкоцитов крови прослеживается в группах с ХИМТ, начиная с 3 суток моделирования воспаления

в сравнении с группой контроля. В сравнении групп инфекции мягких тканей и животных, находящихся в условиях АНОГ, достоверное увеличение индекса сдвига лейкоцитов крови прослеживалось на 7е сутки (рисунок 3.3, таблица 3.6).

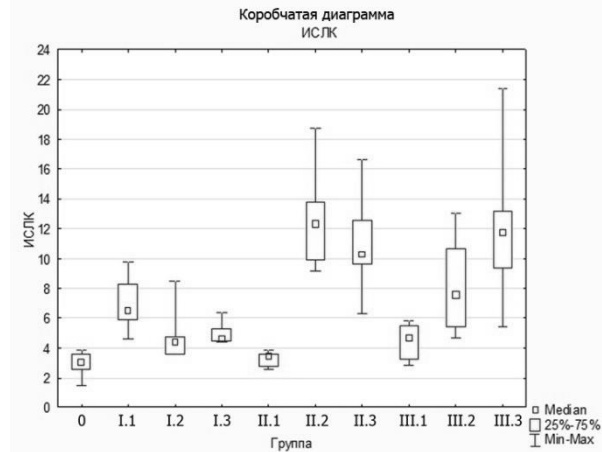


Рисунок 3.3. Уровень индекса сдвига лейкоцитов крови в исследуемых группах.

Таблица 3.6. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю индекс сдвига лейкоцитов крови

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		3,794335	1,823720	2,200022	0,273391	5,463635	5,062605	1,735618	4,125718	5,121914
I.1	3,794335		1,869414	1,493112	3,520944	1,886301	1,369470	2,058717	0,331383	1,544580
I.2	1,823720	1,869414		0,366774	1,557621	3,609060	3,156874	0,134394	2,191959	3,275476
I.3	2,200022	1,493112	0,366774		1,933923	3,253237	2,790100	0,510695	1,815657	2,919653
II.1	0,273391	3,520944	1,557621	1,933923		5,205880	4,796506	1,462227	3,852327	4,864158
II.2	5,463635	1,886301	3,609060	3,253237	5,205880		0,546442	3,827278	1,573871	0,324185
II.3	5,062605	1,369470	3,156874	2,790100	4,796506	0,546442		3,373278	1,046926	0,212858
III.1	1,735618	2,058717	0,134394	0,510695	1,462227	3,827278	3,373278		2,390100	3,485557
III.2	4,125718	0,331383	2,191959	1,815657	3,852327	1,573871	1,046926	2,390100		1,232149
III.3	5,121914	1,544580	3,275476	2,919653	4,864158	0,324185	0,212858	3,485557	1,232149	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Статистически значимое отличие показателей лимфоцитарного индекса выявлены в группе III.1 и III.2 в сравнении с виварийным контролем и АНОГ (рисунок 3.4, таблица 3.7).

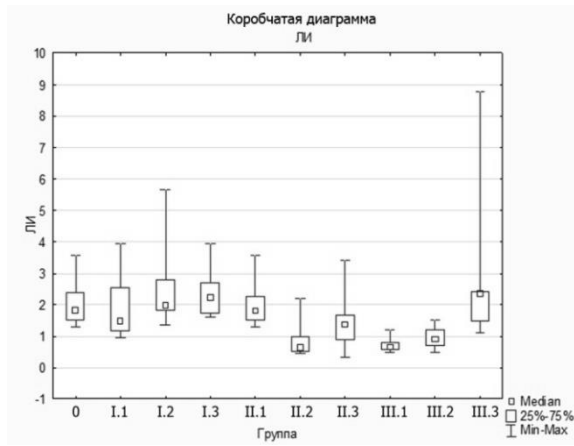


Рисунок 3.4. Уровень лимфоцитарного индекса в исследуемых группах.

Таблица 3.7. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю лимфоцитарный индекс

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,530213	0,575204	0,781275	0,095273	3,208275	1,561653	3,798478	3,098431	0,311455
I.1	0,530213		1,091276	1,297346	0,434940	2,708385	1,045582	3,268265	2,568218	0,811344
I.2	0,575204	1,091276		0,200852	0,667936	3,675777	2,082751	4,272371	3,590996	0,239863
I.3	0,781275	1,297346	0,200852		0,874006	3,870632	2,283603	4,478441	3,797066	0,434718
II.1	0,095273	0,434940	0,667936	0,874006		3,118451	1,468922	3,703205	3,003158	0,401278
II.2	3,208275	2,708385	3,675777	3,870632	3,118451		1,655211	0,372964	0,287046	3,339108
II.3	1,561653	1,045582	2,082751	2,283603	1,468922	1,655211		2,135514	1,454138	1,780703
III.1	3,798478	3,268265	4,272371	4,478441	3,703205	0,372964	2,135514		0,700047	3,892694
III.2	3,098431	2,568218	3,590996	3,797066	3,003158	0,287046	1,454138	0,700047		3,232683
III.3	0,311455	0,811344	0,239863	0,434718	0,401278	3,339108	1,780703	3,892694	3,232683	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Значимого изменения уровня СРБ в сравнении с контрольной группой в экспериментальных выборках выявлено не было (рисунок 3.5, таблица 3.8).

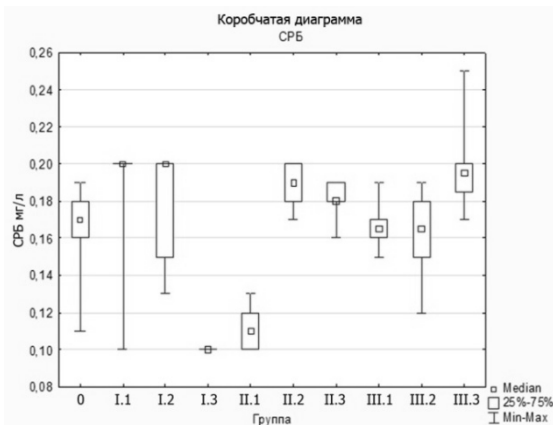


Рисунок 3.5. Уровень С-реактивного белка в исследуемых группах

Таблица 3.8. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю уровень С-реактивного белка

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		2,100140	1,484153	2,794042	2,265831	1,970267	1,233285	0,012427	0,070419	2,326634
I.1	2,100140		0,559973	4,838168	4,365971	0,009763	0,810841	2,087713	2,170559	0,346603
I.2	1,484153	0,559973		4,169868	3,689551	0,519967	0,244516	1,472057	1,552693	0,867848
I.3	2,794042	4,838168	4,169868		0,588644	4,565334	3,925353	2,806137	2,725501	4,913214
II.1	2,265831	4,365971	3,689551	0,588644		4,106513	3,438683	2,278258	2,195412	4,462880
II.2	1,970267	0,009763	0,519967	4,565334	4,106513		0,757182	1,958551	2,036659	0,338079
II.3	1,233285	0,810841	0,244516	3,925353	3,438683	0,757182		1,221189	1,301826	1,105063
III.1	0,012427	2,087713	1,472057	2,806137	2,278258	1,958551	1,221189		0,082846	2,314918
III.2	0,070419	2,170559	1,552693	2,725501	2,195412	2,036659	1,301826	0,082846		2,393025
III.3	2,326634	0,346603	0,867848	4,913214	4,462880	0,338079	1,105063	2,314918	2,393025	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

3.4. Результаты морфологических исследований особенностей течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии

Изменения в дерме и подкожной жировой клетчатке животных, находящихся в условиях антиортостатического вывешивания, отчетливо определялись в сравнении с контрольной группой. В полученных срезах образцов тканей I группы отмечалось полнокровие микрососудов и выраженный отек тканей с увеличением межуточного пространства, не редкими были периваскулярные диапедезные кровоизлияния, увеличивалось число лейкоцитов, фибробластов, лимфоцитов и макрофагов в тканях (рисунок 3.6, 3.7, 3.8, 3.9). Выраженность указанных отличий нарастала по мере увеличения срока антиортостатической гипокинезии.

Развитие хирургической инфекции мягких тканей сопровождалось рядом изменений тканей в зависимости от стадии патологического процесса.

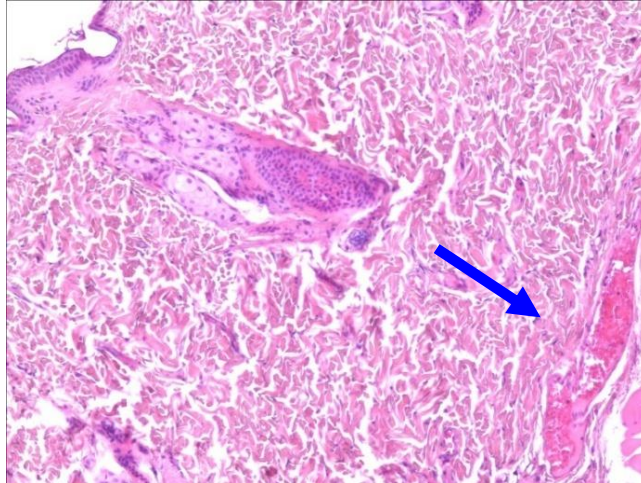


Рисунок 3.6. Кожа (эпидермис и дерма до жировой ткани) животного, подвергнутого действию АНОГ в течение 14 суток и 2 часов. Сосуды микроциркуляторного русла малокровны. Отек дермы. В глубоком слое дермы кровоизлияние (стрелка). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 60.

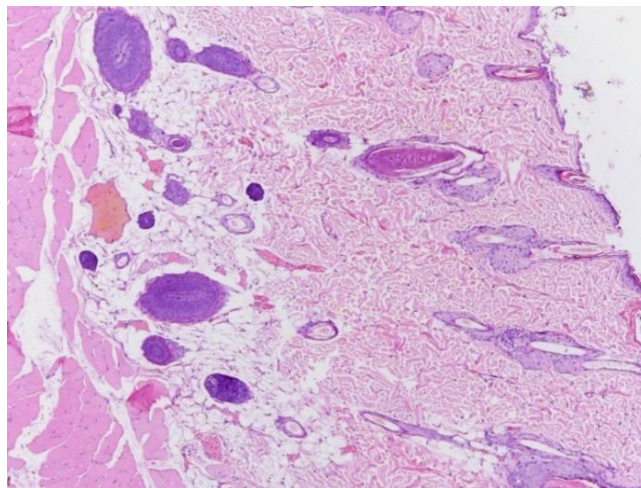


Рисунок 3.7. Кожа (эпидермис и дерма до мышечной ткани) животного, подвергнутого действию АНОГ в течение 17 суток. Сосуды микроциркуляторного русла полнокровны. Отек дермы. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 60.

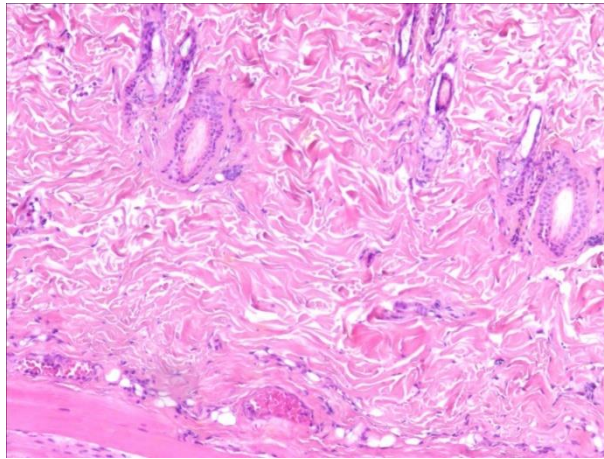


Рисунок 3.8. Кожа (дерма на границе с мышечной тканью) животного, подвергнутого действию АНОГ в течение 21 дня. Отдельные сосуды микроциркуляторного русла полнокровны. Отек дермы.

Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 120.

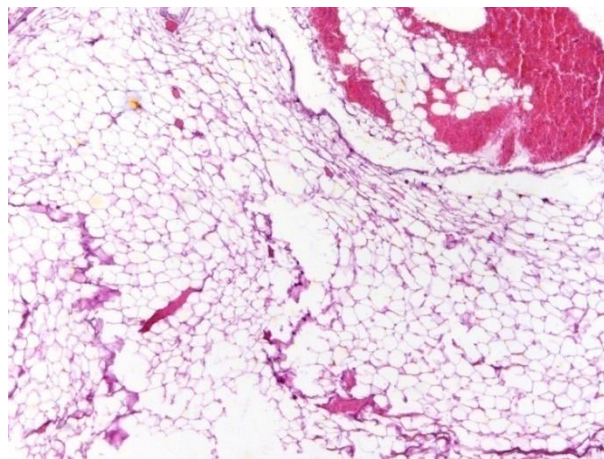


Рисунок 3.9. Подкожная жировая ткань животного, подвергнутого действию АНОГ в течение 21 дня. Сосуды микроциркуляторного русла расширены и полнокровны. Очаговые кровоизлияния.

Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 60.

В группе животных П.1, у которых образцы забирались через 2 часа от нанесения раны, определялись характерные для периода альтерации и начала экссудации полнокровные

сосуды микроциркуляторного русла (рисунок 3.10, 3.11, 3.12), в просвете которых визуализировался увеличенный пристеночный пул лейкоцитов, так называемый феномен «краевого стояния» лейкоцитов, в области, максимально приближенной к краям раны было заметно начало миграции белых кровяных телец за пределы сосудистой стенки, большое скопление последних в периваскулярных зонах (рисунок 3.11, 3.12); нарастающий перифокальный отек, сопровождающийся увеличением межклеточного пространства, в котором уже визуализировалось увеличенное число лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов (рисунок 3.10, 3.11, 3.12).

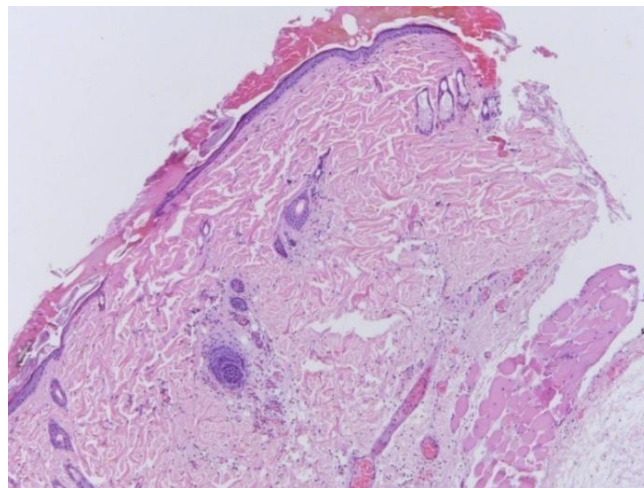


Рисунок 3.10. Кожа (эпидермис и дерма до мышечной ткани) животного, через 2 часа от начала формирования хирургической инфекции мягких тканей. Край повреждения покрытый струпом, представленным гемолизированными эритроцитами, фибрином, небольшими участками некротизированной ткани.

Выражены перифокальное полнокровие сосудов микроциркуляции и отек. Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 60.

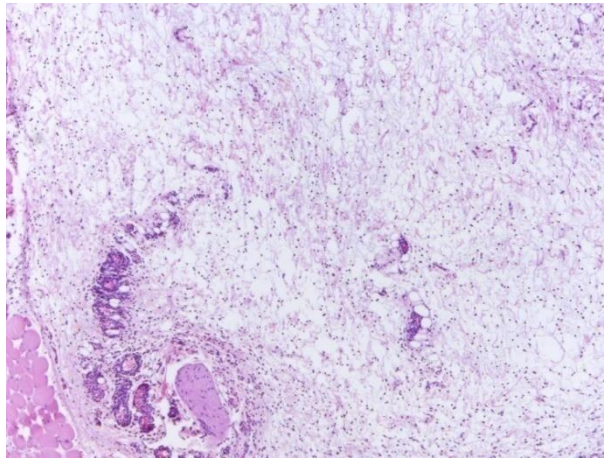


Рисунок 3.11. Подкожная жировая ткань, участок мышечной ткани животного, через 2 часа от начала формирования ХИМТ (вблизи от раны в пределах гистологического препарата размерами 0,5 см). Сосуды микроциркуляции расширены и полнокровны. В их просвете выражен феномен «краевого стояния» лейкоцитов, большое число лейкоцитов расположены уже периваскулярно. Значительно повышено число лейкоцитов, а также лимфоцитов, макрофагов в отечных соединительнотканых перегородках и между липоцитами. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 60.

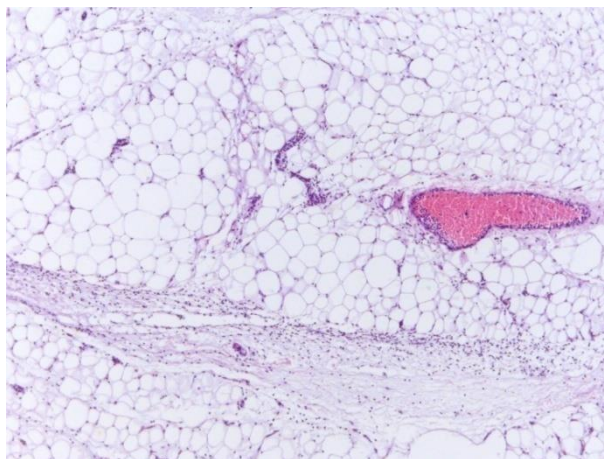


Рисунок 3.12. Подкожная жировая ткань животного, через 2 часа от начала формирования ХИМТ (вдали от раны в пределах гистологического препарата размерами 0,5 см). Дилатация сосудов, в просвете феномен «краевого стояния» лейкоцитов. Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 60.

На третьи сутки развития ХИМТ (группа II.2) в препаратах кожи и подкожной жировой клетчатки появлялись признаки продолжающейся фазы эксудации и начала пролиферации. В тканях заметно полнокровие сосудов с участками кровоизлияний, отек, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, в некоторых участках с формированием абсцессов. Наряду с этим определяются участки начала разрастания грануляционной ткани (рисунок 3.13).

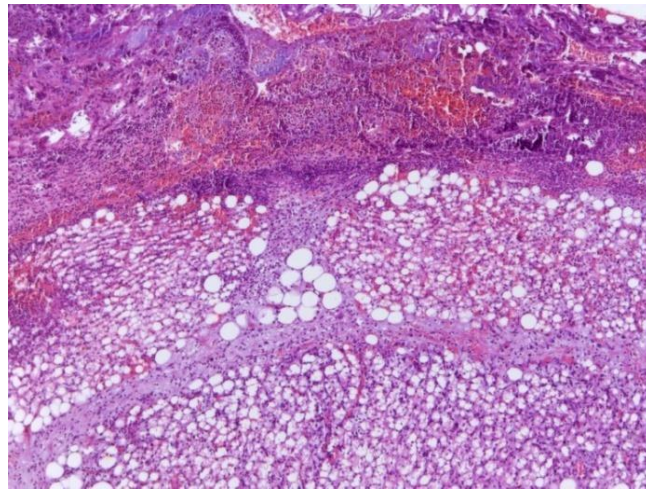


Рисунок 3.13. Кожа (эпидермис и дерма) с подкожной жировой клетчаткой животного, через 3 суток от начала формирования хирургической инфекции мягких тканей. Участок повреждения покрыт струпом, представленным некротическими массами, гемолизированными эритроцитами, пронизанными лейкоцитами, которые местами формируют абсцессы. В прилежащей дерме и жировой ткани выражены лейкоцитарная инфильтрация, полнокровие сосудов микроциркуляции, кровоизлияния и отек.

В жировой ткани разрастания грануляционной ткани.

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 60.

Через неделю от начала моделирования гнойной раны мягких тканей (группа II.3) в гистологических препаратах на фоне продолжающейся

лейкоцитарной инфильтрации тканей постепенно начинают преобладать процессы пролиферации, помимо разрастаний грануляционной ткани определяются очаги пролиферации многослойного плоского эпителия (рисунок 3.14).

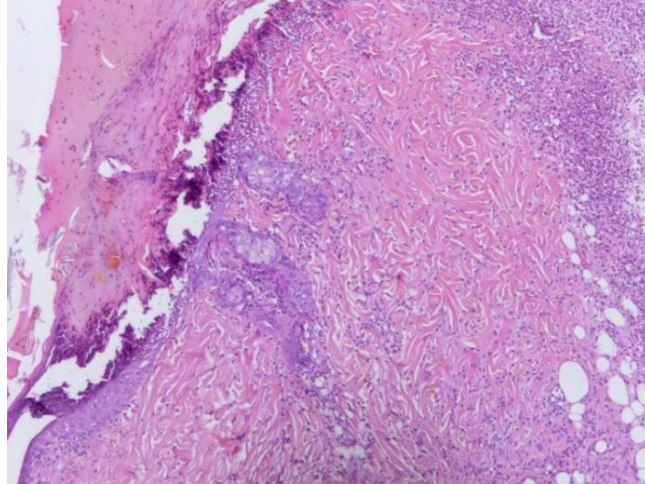


Рисунок 3.14. Кожа (эпидермис и дерма) и участок подкожной жировой ткани животного, через неделю от начала формирования ХИМТ.

Край повреждения покрыт струпом, представленным некротическими массами, гемолизированными эритроцитами, пронизанными лейкоцитами. Встречаются очаги пролиферации многослойного плоского эпителия. В прилежащей дерме и жировой ткани выражена лейкоцитарная инфильтрация, разрастания грануляционной ткани. Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 60.

У животных, моделирование хирургической раны мягких тканей которых воспроизводили в условиях АНОГ, в сравнении с животными второй группы (ХИМТ в стандартных условиях вивария) через 2 часа от нанесения раны (группа Ш.1) отмечался более выраженный отек дермы, подкожной жировой и мышечной ткани, увеличенное острое полнокровие микроциркуляторного русла и более обширные кровоизлияния, очаги некроза в краях раны с бóльшим распространением, увеличение числа лейкоцитов в краях раны и периваскулярно в дерме и подкожной жировой ткани (рисунок 3.15, 3.16).

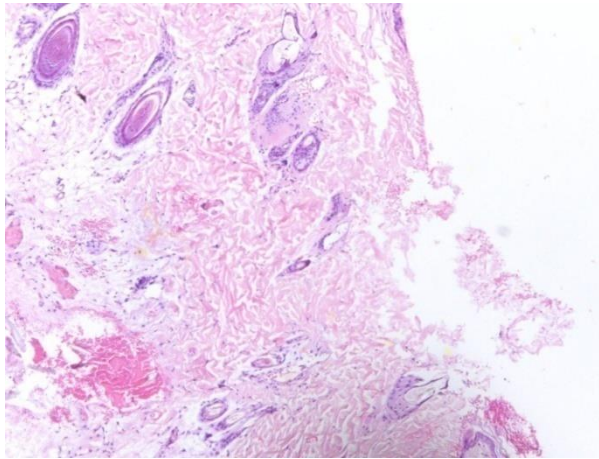


Рисунок 3.15. Кожа (эпидермис и дерма) животного в условиях АНОГ, через 2 часа от начала формирования ХИМТ. Край повреждения покрыт рыхлым струпом. Выражены перифокальное полнокровие сосудов микроциркуляции и отек. Встречаются очаги некроза в дерме рядом с раной. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа х 60.

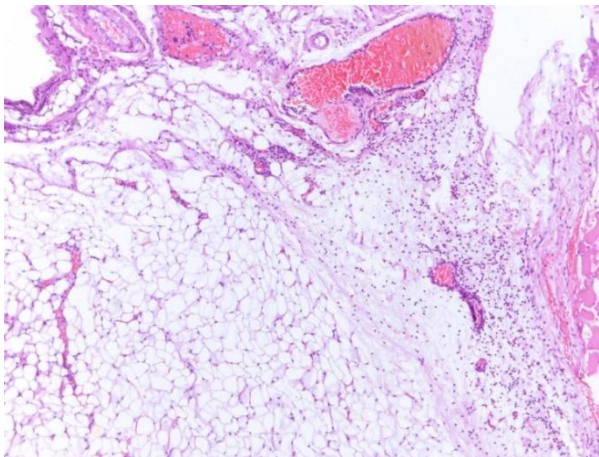


Рисунок 3.16. Подкожная жировая и мышечная ткань животного в условиях АНОГ, через 2 часа от начала формирования ХИМТ (вблизи от раны в пределах гистологического препарата размерами 0,5 см). Сосуды микроциркуляторного русла резко расширены и полнокровны. В их просвете выражен феномен «краевого стояния» лейкоцитов. Повышено число лейкоцитов, а также лимфоцитов, макрофагов в отечных соединительнотканых перегородках. Дистрофические изменения миоцитов (правый край препарата). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа х 60.

В группе Ш.2 (через 3 суток от начала формирования ХИМТ в условиях АНОГ) струп на ране плохо сформирован, рыхлый, со свежими кровоизлияниями, более выражен отек дермы и подкожной клетчатки, сильнее выражены признаки альтерации и экссудации: острое полнокровие сосудов микроциркуляции, обширные кровоизлияния, более крупные очаги некроза и абсцессы в дерме и подкожной клетчатке, выражены значительные изменения вдали от раны (в пределах гистологического препарата, размерами 0,5 см) в сравнении с аналогичными участками препаратов группы П.2. Определяется увеличенное число лейкоцитов. И в то же время отмечается снижение активности процессов пролиферации: менее выражены разрастания грануляционной ткани, уменьшено количество фибробластов, лимфоцитов и макрофагов (рисунок 3.17).

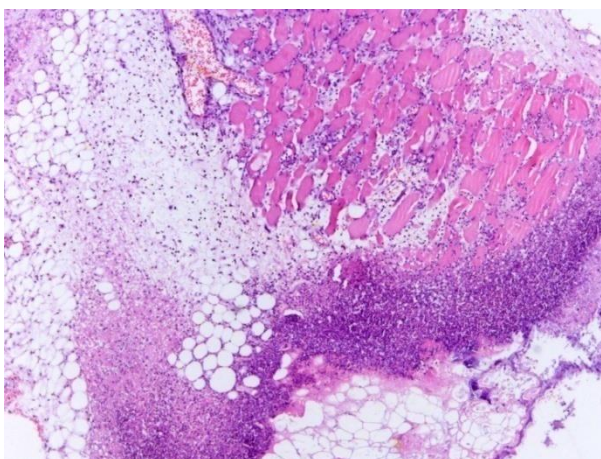


Рисунок 3.17. Подкожная жировая и мышечная ткань животного в условиях АНОГ, через 3 суток от начала формирования ХИМТ (вблизи от раны в пределах гистологического препарата размерами 0,5 см). Выраженная лейкоцитарная инфильтрация с формированием крупных абсцессов. Сосуды микроциркуляторного русла расширены и полнокровны. Очаги разрастания отечной грануляционной ткани с лейкоцитарной инфильтрацией. Дистрофия и некроз миоцитов. Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 60.

У животных, недельное развитие ХИМТ которых протекало в условиях АНОГ (группа III.3), сохраняются изменения тканей, описанные у группы III.2. В сравнении с группой изолированного моделирования гнойной раны мягких тканей в течение недели (II.3), развитие этой патологии в условиях антиортостатического положения протекает с превалирующими явлениями более продолжительного периода экссудации, и менее выраженными явлениями пролиферации (уменьшено число фибробластов, участков разрастания грануляционной ткани и репарации многослойного плоского эпителия) (рисунок 3.18).

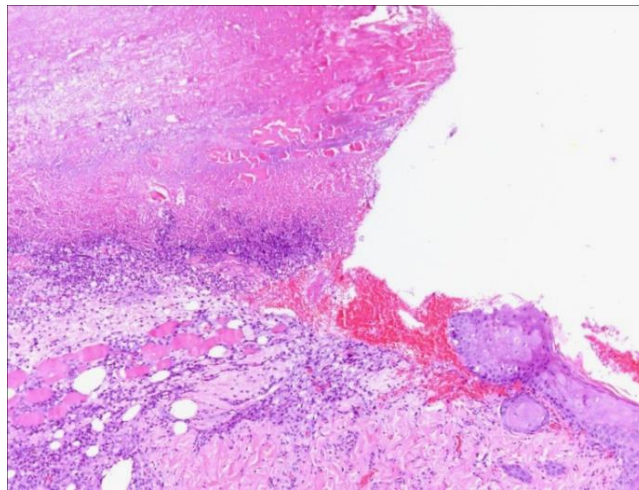


Рисунок 3.18. Кожа (эпидермис и дерма), участок подкожной жировой и мышечной ткани животного в условиях антиортостатической гипокинезии, через неделю от начала формирования хирургической инфекции мягких тканей. Край повреждения покрыт рыхлым струпом, представленным некротическими массами, свежими и гемолизированными эритроцитами, пронизанными лейкоцитами. Встречаются небольшие очаги пролиферации многослойного плоского эпителия. В прилежащей отечной дерме выражена лейкоцитарная инфильтрация. В жировой и мышечной ткани очаги некроза, разрастания грануляционной ткани, выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Окраска: гематоксилином и эозином.

Увеличение микроскопа x 60.

3.5. Результаты морфометрического исследования особенностей течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации

В качестве исследуемых морфометрических параметров были выбраны показатели, так или иначе отражающие выраженность гнойного воспалительного процесса мягких тканей на различных этапах его развития. В препаратах дермы подсчитывалось число раскрытых, с определяющимся просветом, сосудов микроциркуляторного русла (капилляров, артериол и венул) в поле зрения; рассчитывалась плотность пучков коллагеновых волокон (площадь в процентах пучков коллагеновых волокон по отношению к «пустому» пространству между ними) в поле зрения; определялось число фибробластов и фиброцитов (включая эндотелиоциты и перициты нераскрытых сосудов микроциркуляторного русла) в поле зрения, деленное на 100; число нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения, деленное на 100 и число мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) в поле зрения, деленное на 100. В подкожной жировой клетчатке смотрели число гистологически видимых сосудов микроциркуляторного русла в поле зрения, площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла по отношению ко всему полю зрения (в процентах), число нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения, деленное на 100 и число мононуклеарных клеток в поле зрения, деленное на 100.

Проводился статистический анализ полученных данных с вычислением критерия Крускала – Уоллиса (H) и определением статистически значимо различающихся параметров путем сравнения его с критическим значением χ^2 для степеней свободы на единицу меньше числа исследуемых групп. Вычисленные величины по исследуемым показателям приведены в сводной таблице 3.9.

Таблица 3.9. Статистическая значимость морфометрических показателей в изучаемых группах, вычисленных по критерию Крускала-Уоллиса

	k	N	H	V	критическое значение χ^2 , $\alpha=0,001$	статистическая значимость различия групп
Число сосудов дермы	10	93	81,667	9	63,243	значимо
Плотность коллагеновых пучков дермы	10	93	83,652	9	74,279	значимо
Число фибробластов дермы	10	93	76,779	9	83,016	незначимо
Число нейтрофильных лейкоцитов дермы	10	93	85,736	9	73,691	значимо
Число мононуклеаров дермы	10	93	83,521	9	73,398	значимо
Число сосудов ПЖК	10	93	56,719	9	50,358	значимо
Площадь просвета сосудов ПЖК	10	93	76,496	9	56,261	значимо
Число нейтрофильных лейкоцитов ПЖК	10	93	87,863	9	93,000	незначимо
Число мононуклеаров ПЖК	10	93	82,580	9	84,520	незначимо

k – число сравниваемых групп; N – суммарная численность групп; H – значение критерия Крускала-Уоллиса; V – число степеней свободы ($V=k-1$).

Таким образом, значения критерия Крускала-Уоллиса больше уровня критического значения по всем показателям, кроме числа фибробластов дермы, числа нейтрофильных лейкоцитов и мононуклеаров ПЖК. Это связано с минимальными показателями указанных параметров в исследуемых группах, в которых не проводилась индукция воспалительного процесса, или воспалительный процесс был индуцирован за 2 часа до забора материала. В связи с этим в 6 исследуемых группах из 10 данные были на минимальных пороговых уровнях и в общей совокупности снижали показатель критерия Крускала – Уоллиса ниже критического значения хи-квадрата Пирсона. При сравнении 5 групп, четырех групп с развившимся воспалением мягких тканей (II.2, II.3, III.2,

Ш.3) и группы виварийного контроля, данные числа фибробластов дермы, нейтрофильных лейкоцитов и мононуклеаров ПЖК различались статистически значимо.

В связи с этим с целью уточнения характера различий всех исследуемых параметров между экспериментальными группами проводилось множественное сравнение выборок с применением критерия Данна-Бонферрони Q. Были получены следующие данные.

На диаграмме обращает на себя внимание рост уровня медианы числа микрососудов дермы животных, находящихся в условиях АНОГ (I группа) со статистически значимым отличием от группы контроля в группе 3-недельного антиортостатического вывешивания. Так же отмечается статистически значимое увеличение числа «зияющих» сосудов поврежденной кожи, через 2 часа от нанесения раны в условиях АНОГ, по сравнению с раной в стандартных условиях вивария (группы II.1, III.1). И статистически значимое увеличение общего числа сосудов микроциркуляторного русла дермы в первые 3 суток сочетания АНОГ и ХИМТ (группа III.1 и III.2) в сравнении с виварийным контролем. На 7 сутки течения гнойной инфекции мягких тканей прослеживается тенденция к снижению числа сосудов дермы в сравнении с группой виварийного контроля, которая становится статистически значимой в условиях антиортостатической разгрузки задних конечностей (рисунок 3.19, таблица 3.10).

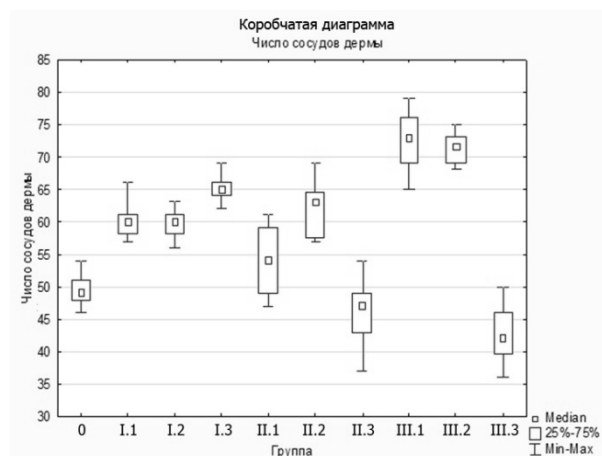


Рисунок 3.19. Число раскрытых, с определяющимся просветом, сосудов микроциркуляторного русла дермы (капилляров, артериол и венул) в поле зрения

Таблица 3.10. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число сосудов дермы

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		2,361104	2,121178	3,693583	1,006576	2,631254	0,503976	5,153006	5,032879	1,010519
I.1	2,361104		0,176952	1,395453	1,354528	0,405184	2,802106	2,791902	2,671775	3,236589
I.2	2,121178	0,176952		1,532590	1,141449	0,562857	2,558684	2,894389	2,777467	2,992195
I.3	3,693583	1,395453	1,532590		2,713854	0,923974	4,091274	1,321985	1,205062	4,479026
II.1	1,006576	1,354528	1,141449	2,713854		1,682245	1,483705	4,146430	4,026303	1,959527
II.2	2,631254	0,405184	0,562857	0,923974	1,682245		3,045144	2,227046	2,113790	3,454889
II.3	0,503976	2,802106	2,558684	4,091274	1,483705	3,045144		5,519543	5,402621	0,509907
III.1	5,153006	2,791902	2,894389	1,321985	4,146430	2,227046	5,519543		0,120126	5,868819
III.2	5,032879	2,671775	2,777467	1,205062	4,026303	2,113790	5,402621	0,120126		5,755563
III.3	1,010519	3,236589	2,992195	4,479026	1,959527	3,454889	0,509907	5,868819	5,755563	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Статистически значимые различия в количестве сосудов подкожной жировой ткани исследуемых групп в сравнении с контролем и АНОГ выявлены в группах с индуцированной ХИМТ в стандартных условиях начиная с 3 суток (II.2). Такая же тенденция сохраняется и в группе недельной гнойной инфекции мягких тканей (II.3). В группах сочетания АНОГ и ХИМТ прослеживается постепенное увеличение числа сосудов ПЖК, менее выраженное, чем в группе моделирования воспаления мягких тканей без антиорто статического вывешивания задних конечностей, и статистически значимо не отличающееся от группы контроля (рисунок 3.20, таблица 3.11).

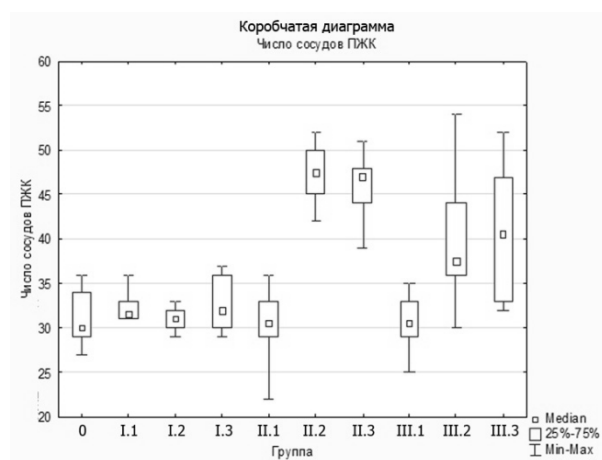


Рисунок 3.20. Число раскрытых, с определяющимся просветом, сосудов микроциркуляторного русла подкожной жировой клетчатки в поле зрения

Таблица 3.11. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число сосудов подкожной жировой клетчатки

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,927872	0,256692	0,758428	0,004142	4,269563	4,234741	0,053850	3,048724	2,961259
I.1	0,927872		0,646433	0,144697	0,932015	3,394757	3,331616	0,981722	2,120851	2,086452
I.2	0,256692	0,646433		0,489032	0,260723	3,925170	3,877323	0,309105	2,710718	2,648021
I.3	0,758428	0,144697	0,489032		0,762459	3,450740	3,388291	0,810841	2,208982	2,173590
II.1	0,004142	0,932015	0,260723	0,762459		4,273469	4,238773	0,049707	3,052866	2,965164
II.2	4,269563	3,394757	3,925170	3,450740	4,273469		0,163615	4,320333	1,395199	1,241166
II.3	4,234741	3,331616	3,877323	3,388291	4,238773	0,163615		4,287154	1,267331	1,113535
III.1	0,053850	0,981722	0,309105	0,810841	0,049707	4,320333	4,287154		3,102573	3,012029
III.2	3,048724	2,120851	2,710718	2,208982	3,052866	1,395199	1,267331	3,102573		0,086895
III.3	2,961259	2,086452	2,648021	2,173590	2,965164	1,241166	1,113535	3,012029	0,086895	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла подкожной жировой клетчатки статистически значимо увеличивалась в сравнении с контролем на 3й день индукции ХИМТ в условиях вивария (II.2) и в группе сочетания АНОГ и ХИМТ. В группе сочетания воспаления мягких тканей и антиортостатической гипокинезии эти изменения были достоверно выражены сильнее через 2 часа от начала индукции патологии и через 3 суток с постепенным уменьшением показателей в сравнении с группой АНОГ (рисунок 3.21, таблица 3.12).

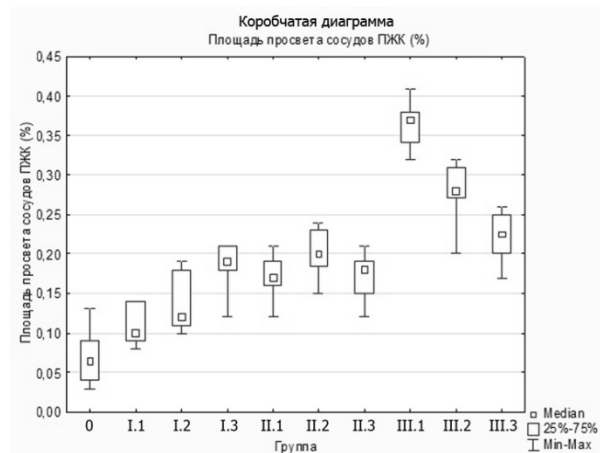


Рисунок 3.21. Площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла подкожной жировой клетчатки по отношению ко всему полю зрения

Таблица 3.12. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла подкожной жировой клетчатки по отношению ко всему полю зрения

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,654481	1,815209	3,217382	2,696629	3,726715	2,742524	6,611091	5,616942	4,307641
I.1	0,654481		1,178183	2,580356	2,042148	3,109664	2,105499	5,956609	4,962460	3,690590
I.2	1,815209	1,178183		1,366669	0,809497	1,921549	0,903835	4,619554	3,651921	2,488642
I.3	3,217382	2,580356	1,366669		0,592676	0,595686	0,462834	3,217382	2,249748	1,162778
II.1	2,696629	2,042148	0,809497	0,592676		1,184308	0,117818	3,914462	2,920313	1,765234
II.2	3,726715	3,109664	1,921549	0,595686	1,184308		1,044700	2,506281	1,568989	0,551115
II.3	2,742524	2,105499	0,903835	0,462834	0,117818	1,044700		3,692239	2,724605	1,611793
III.1	6,611091	5,956609	4,619554	3,217382	3,914462	2,506281	3,692239		0,994149	1,925355
III.2	5,616942	4,962460	3,651921	2,249748	2,920313	1,568989	2,724605	0,994149		0,988063
III.3	4,307641	3,690590	2,488642	1,162778	1,765234	0,551115	1,611793	1,925355	0,988063	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Плотность коллагеновых пучков в экспериментальных группах статистически достоверно была меньше контроля в группе трех и семисуточного воспаления (группа II.2, II.3) и группе сочетания ХИМТ и АНОГ. Причем указанная разница более выражена при течении воспалительного процесса в условиях моделированной микрогравитации (рисунок 3.22, таблица 3.13).

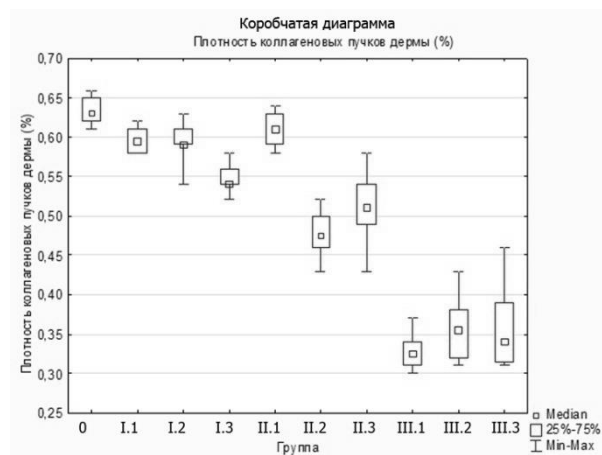


Рисунок 3.22. Плотность пучков коллагеновых волокон дермы в поле зрения

Таблица 3.13. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю плотность пучков коллагеновых волокон дермы

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		1,449801	1,483257	2,939187	1,006576	3,969825	3,552917	6,180293	5,641795	5,424581
I.1	1,449801		0,072125	1,528055	0,443225	2,602940	2,141785	4,730492	4,191995	4,057696
I.2	1,483257	0,072125		1,419065	0,503528	2,472757	2,017256	4,532198	4,008064	3,892871
I.3	2,939187	1,528055	1,419065		1,959458	1,096061	0,598191	3,076268	2,552134	2,516176
II.1	1,006576	0,443225	0,503528	1,959458		3,020816	2,573189	5,173717	4,635220	4,475572
II.2	3,969825	2,602940	2,472757	1,096061	3,020816		0,515731	1,857011	1,349311	1,380103
II.3	3,552917	2,141785	2,017256	0,598191	2,573189	0,515731		2,462538	1,938403	1,935846
III.1	6,180293	4,730492	4,532198	3,076268	5,173717	1,857011	2,462538		0,538497	0,402255
III.2	5,641795	4,191995	4,008064	2,552134	4,635220	1,349311	1,938403	0,538497		0,105445
III.3	5,424581	4,057696	3,892871	2,516176	4,475572	1,380103	1,935846	0,402255	0,105445	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Количество фибробластов кожи увеличивается в группах с хирургической инфекцией мягких тканей начиная с 3го дня (в сравнении с контролем и АНОГ статистически значимо различаются группы II.2, II.3 и III.2). В группе сочетания АНОГ и ХИМТ рост числа фибробластов менее выраженный, чем в группе воспаления мягких тканей в стандартных условиях вивария (рисунок 3.23, таблица 3.14).

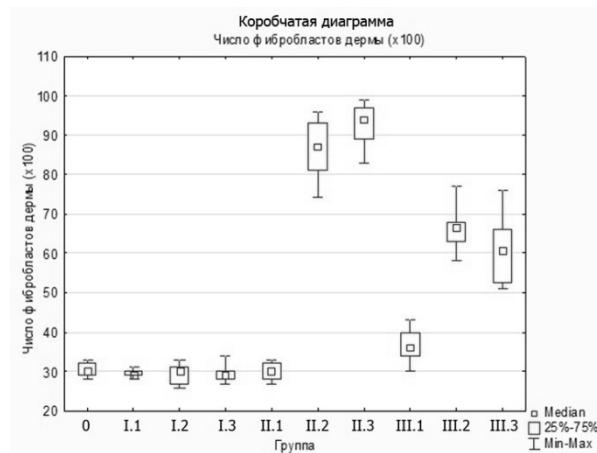


Рисунок 3.23. Число фибробластов и фиброцитов дермы в поле зрения

Таблица 3.14. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число фибробластов и фиброцитов дермы в поле зрения

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,563351	0,445291	0,570725	0,165691	4,150449	4,657184	1,764614	3,313830	2,827499
I.1	0,563351		0,103035	0,022399	0,397660	4,681581	5,205510	2,327966	3,877181	3,358632
I.2	0,445291	0,103035		0,122258	0,284018	4,472672	4,973278	2,162840	3,670736	3,181225
I.3	0,570725	0,022399	0,122258		0,409452	4,591279	5,095535	2,288274	3,796170	3,299833
II.1	0,165691	0,397660	0,284018	0,409452		4,306664	4,818457	1,930306	3,479521	2,983715
II.2	4,150449	4,681581	4,472672	4,591279	4,306664		0,352116	2,486755	1,026140	1,255060
II.3	4,657184	5,205510	4,973278	5,095535	4,818457	0,352116		2,939635	1,431739	1,643563
III.1	1,764614	2,327966	2,162840	2,288274	1,930306	2,486755	2,939635		1,549215	1,163805
III.2	3,313830	3,877181	3,670736	3,796170	3,479521	1,026140	1,431739	1,549215		0,296809
III.3	2,827499	3,358632	3,181225	3,299833	2,983715	1,255060	1,643563	1,163805	0,296809	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Количество нейтрофилов кожи статистически значимо увеличивалось на 3й и 7й день от начала моделирования хирургической инфекции мягких тканей (II.2, II.3, III.2, III.3) в сравнении с виварийным контролем и АНОГ. Выраженность роста лейкоцитов сильнее проявляется в группе сочетания ХИМТ с условиями моделирования эффектов микрогравитации (III.2, III.3) (рисунок 3.24, таблица 3.15).

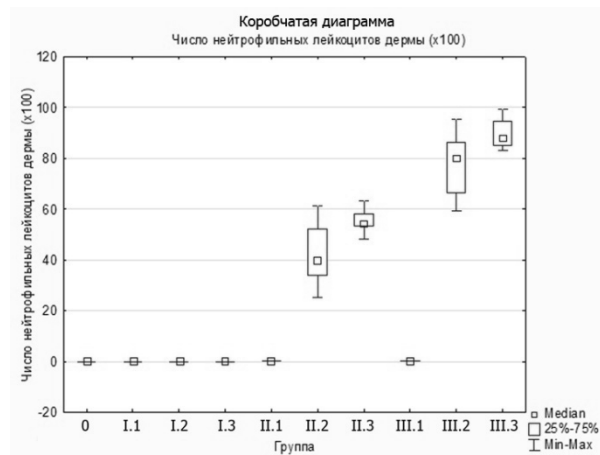


Рисунок 3.24. Число нейтрофильных лейкоцитов дермы в поле зрения

Таблица 3.15. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число нейтрофильных лейкоцитов дермы в поле зрения

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,459794	0,457386	0,049726	2,646922	3,720857	4,296562	2,646922	5,376689	5,575915
I.1	0,459794		0,009856	0,397805	2,187128	3,287359	3,849031	2,187128	4,916895	5,142417
I.2	0,457386	0,009856		0,397338	2,118938	3,199758	3,741966	2,118938	4,775899	5,010642
I.3	0,049726	0,397805	0,397338		2,526599	3,585233	4,139304	2,526599	5,183559	5,396117
II.1	2,646922	2,187128	2,118938	2,526599		1,225315	1,720237	0,000000	2,729767	3,080373
II.2	3,720857	3,287359	3,199758	3,585233	1,225315		0,430482	1,225315	1,348335	1,759863
II.3	4,296562	3,849031	3,741966	4,139304	1,720237	0,430482		1,720237	0,936723	1,380402
III.1	2,646922	2,187128	2,118938	2,526599	0,000000	1,225315	1,720237		2,729767	3,080373
III.2	5,376689	4,916895	4,775899	5,183559	2,729767	1,348335	0,936723	2,729767		0,506724
III.3	5,575915	5,142417	5,010642	5,396117	3,080373	1,759863	1,380402	3,080373	0,506724	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Изменения количества нейтрофилов в подкожной жировой клетчатке исследуемых групп аналогично таковым в тканях дермы (рисунок 3.25, таблица 3.16).

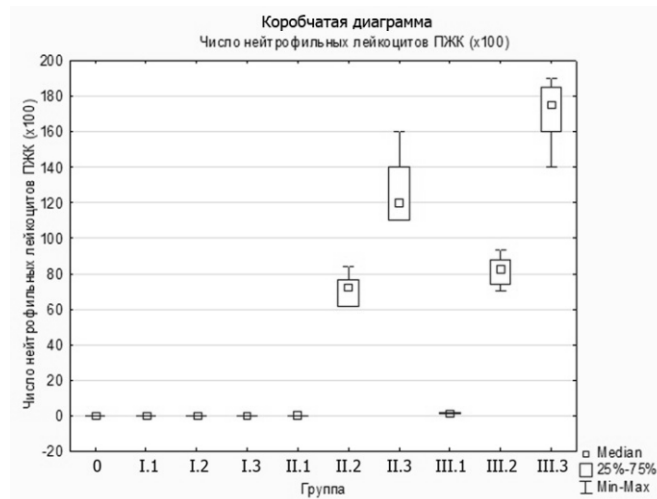


Рисунок 3.25. Число нейтрофильных лейкоцитов подкожной жировой клетчатки в поле зрения

Таблица 3.16. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число нейтрофильных лейкоцитов подкожной жировой клетчатки в поле зрения

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,787035	1,030351	1,357375	2,771190	4,281279	5,752044	3,603790	4,941749	6,180273
I.1	0,787035		0,264307	0,591332	1,984156	3,539256	4,986001	2,816755	4,154714	5,438250
I.2	1,030351	0,264307		0,318744	1,666928	3,205053	4,602137	2,477321	3,779595	5,058826
I.3	1,357375	0,591332	0,318744		1,339904	2,895826	4,283394	2,150297	3,452570	4,749599
II.1	2,771190	1,984156	1,666928	1,339904		1,668576	3,054765	0,832600	2,170559	3,567570
II.2	4,281279	3,539256	3,205053	2,895826	1,668576		1,259676	0,883594	0,377846	1,801544
II.3	5,752044	4,986001	4,602137	4,283394	3,054765	1,259676		2,244372	0,942099	0,594097
III.1	3,603790	2,816755	2,477321	2,150297	0,832600	0,883594	2,244372		1,337959	2,782588
III.2	4,941749	4,154714	3,779595	3,452570	2,170559	0,377846	0,942099	1,337959		1,521148
III.3	6,180273	5,438250	5,058826	4,749599	3,567570	1,801544	0,594097	2,782588	1,521148	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Статистически достоверно число мононуклеаров кожи увеличивалось в сравнении с контрольной группой и группой АНОГ в группах ХИМТ и сочетания ХИМТ и АНОГ на 3й и 7й день (рисунок 3.26, таблица 3.17).

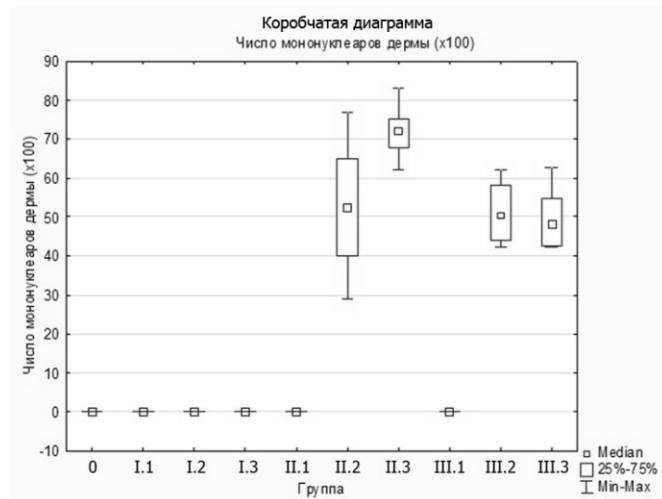


Рисунок 3.26. Число мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) дермы в поле зрения

Таблица 3.17. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) дермы в поле зрения

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,762181	1,182663	0,994512	1,603065	3,480675	4,735133	1,652773	3,645213	3,295169
I.1	0,762181		0,440811	0,252660	2,365246	4,199266	5,476985	2,414954	4,407394	4,013760
I.2	1,182663	0,440811		0,183387	2,742972	4,516090	5,767954	2,791354	4,730653	4,335002
I.3	0,994512	0,252660	0,183387		2,554821	4,338179	5,584567	2,603203	4,542502	4,157091
II.1	1,603065	2,365246	2,742972	2,554821		1,969291	3,174824	0,049707	2,042148	1,783785
II.2	3,480675	4,199266	4,516090	4,338179	1,969291		1,079647	1,922426	0,043936	0,175986
II.3	4,735133	5,476985	5,767954	5,584567	3,174824	1,079647		3,126442	1,187143	1,260735
III.1	1,652773	2,414954	2,791354	2,603203	0,049707	1,922426	3,126442		1,992440	1,736920
III.2	3,645213	4,407394	4,730653	4,542502	2,042148	0,043936	1,187143	1,992440		0,141570
III.3	3,295169	4,013760	4,335002	4,157091	1,783785	0,175986	1,260735	1,736920	0,141570	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

Статистически достоверно число мононуклеаров подкожной жировой клетчатки увеличивалось в сравнении с контрольной группой и группой АНОГ в группах ХИМТ и сочетания ХИМТ и АНОГ на 3й и 7й день. Выраженность роста мононуклеарных клеток слабее проявляется в группе сочетания ХИМТ с условиями моделирования эффектов микрогравитации (III.2, III.3) (рисунок 3.27, таблица 3.18).

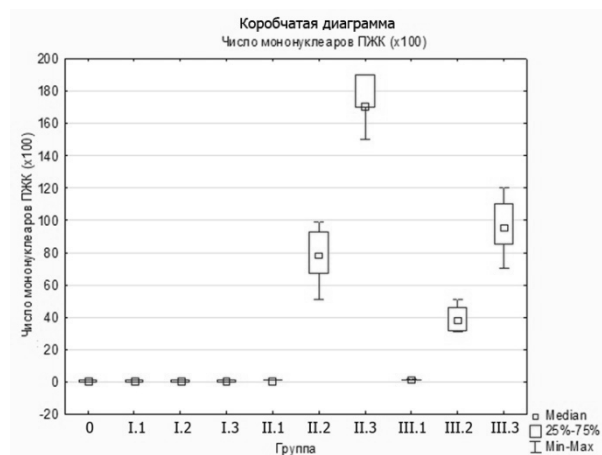


Рисунок 3.27. Число мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) подкожной жировой клетчатки в поле зрения

Таблица 3.18. Значение коэффициента Данна для сравниваемых групп по показателю число мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) подкожной жировой клетчатки в поле зрения

	0	I.1	I.2	I.3	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	III.3
0		0,219541	0,415276	0,697503	1,855745	4,498028	5,817897	2,974162	3,868896	4,815341
I.1	0,219541		0,201590	0,483817	1,636204	4,291043	5,604211	2,754621	3,649355	4,608356
I.2	0,415276	0,201590		0,275080	1,390973	3,998241	5,265823	2,479561	3,350431	4,307998
I.3	0,697503	0,483817	0,275080		1,108747	3,731374	4,990743	2,197335	3,068205	4,041131
II.1	1,855745	1,636204	1,390973	1,108747		2,748415	4,011647	1,118418	2,013152	3,065728
II.2	4,498028	4,291043	3,998241	3,731374	2,748415		1,110358	1,693961	0,850398	0,301029
II.3	5,817897	5,604211	5,265823	4,990743	4,011647	1,110358		2,923060	2,052190	0,800601
III.1	2,974162	2,754621	2,479561	2,197335	1,118418	1,693961	2,923060		0,894734	2,011274
III.2	3,868896	3,649355	3,350431	3,068205	2,013152	0,850398	2,052190	0,894734		1,167710
III.3	4,815341	4,608356	4,307998	4,041131	3,065728	0,301029	0,800601	2,011274	1,167710	

* 3,261 критическое значение Q для сравнения с контрольной группой; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

** 2,773 критическое значение Q для попарного сравнения групп; $\alpha=0,05$ для $k = 10$.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения веса животных в экспериментальных группах

Во время проведения экспериментальной части исследования наблюдалась отрицательная динамика набора массы тела крыс в группах животных, находящихся в условиях антиортостатического вывешивания задних конечностей. За период до 21 дня АНОГ лабораторные животные в редких случаях демонстрировали минимальный набор веса, в основном отмечалось снижение массы тела в сравнении с исходными показателями, колеблющееся в пределах от 5,6 до 14,4%. В известных исследованиях динамики изменений функционального состояния организма как человека, так и животных в условиях гравитационной разгрузки (экспериментальные работы на Земле и во время космических миссий) отмечалось снижение массы мышечной ткани, в основном за счет гипотрофии познотонической мускулатуры [262,277,285]. Совокупность перестройки в структуре миофибрилл поперечно-полосатой мускулатуры во время снижения или устранения гравитационной нагрузки получило название гипогравитационного мышечного синдрома [11,143,285]. Помимо этого в работах, целью которых послужило изучение изменений водно-солевого баланса организма во время космического полета, описываются явления выраженной потери жидкости (дегидратации) во время ранней адаптации к условиям микрогравитации, что в свою очередь приводит к снижению массы тела [31,32]. По мнению отечественных и зарубежных исследователей дефицит веса участников различных космических миссий составил в пределах 3-9% [66,67,125], что согласуется с показателями массы тела животных в группе АНОГ. Следует так же отметить, что условия АНОГ являются стрессогенными для животных. Хронический стресс может приводить к снижению пищевой мотивации и замедлению набора массы тела. В свою очередь сочетание условий моделированной микрогравитации с развитием хирургической инфекции мягких

тканей приводило к увеличению дефицита набора веса животными, вероятнее всего обусловленное дополнительной потерей жидкости за счет экссудативных процессов в области раны [6,9].

Результаты лабораторных исследований

Уровень лейкоцитов в периферической крови

Исследование уровня лейкоцитов в периферической крови является одним из методов, который позволяет судить о выраженности системного воспалительного ответа организма на развитие хирургической инфекции мягких тканей. Диагностированный лейкоцитоз за счет увеличения количества нейтрофилов говорит о развитии воспалительного заболевания бактериальной этиологии, а выраженность этой реакции коррелирует с тяжестью течения заболевания. В результате обработки полученных данных было определено достоверное повышение уровня лейкоцитов в группе ХИМТ и при сочетании ХИМТ с условиями АНОГ. При этом значимое увеличение уровня лейкоцитов при моделировании гнойной раны в стандартных условиях вивария в сравнении с контролем и группой АНОГ отмечалось лишь на 7-е сутки, в то время как в группе сочетания хирургической инфекции мягких тканей и моделирования условий микрогравитации указанные изменения наблюдались уже на 3-и сутки. Так же обращала на себя внимание выраженность роста уровня белых кровяных телец. Если в группе изолированной ХИМТ на 7-е сутки развития патологии показатель количества лейкоцитов периферической крови увеличился в 3 раза, по сравнению с виварийным контролем и группой АНОГ, то в группе сочетания ХИМТ и АНОГ к седьмым суткам моделирования воспаления мягких тканей этот показатель вырос более чем в 5 раз. Изменение уровня лейкоцитов крови исследуемых групп позволяет судить о более быстром развитии и более тяжелом течении хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования

эффектов микрогравитации, что согласуется с морфологическими данными, полученными в ходе эксперимента.

Уровень интегральных показателей лейкоцитограммы

Изучение уровня интегральных индексов, подсчет которых идет на основании показателей лейкоцитарной формулы периферической крови, позволяет дать оценку функционального состояния эффекторных механизмов иммунитета и оценить неспецифическую иммунную реакцию организма. При анализе полученных данных отмечалось статистически значимое увеличение индекса сдвига лейкоцитов крови в группах с ХИМТ, начиная с 3-х суток моделирования воспаления в сравнении с группой контроля. Этот индекс характеризует соотношение гранулоцитов и агранулоцитов. При увеличении показателя индекса в крови отмечается преобладание пула эозинофилов, базофилов и нейтрофилов над моноцитами и лимфоцитами [170]. Основными клетками, которые участвуют в иммунном ответе на начальных этапах развития воспаления, являются нейтрофильные лейкоциты и в меньшей степени макрофаги. Увеличение количества моноцитов и начало преобладания макрофагов в очаге воспаления приводит к переходу лейкоцитарной фазы в макрофагическую, что отражается в характерных изменениях уровня ИСЛК [78,170]. Динамика изменений индекса сдвига лейкоцитов крови отличалась в группе ХИМТ и в группе сочетания ХИМТ и АНОГ. В группе ХИМТ на 3-и сутки отмечается достоверное увеличение показателя в 4 раза по сравнению с группой контроля и в 3 раза по сравнению с группой АНОГ. На 7-е сутки изолированного моделирования гнойного воспаления мягких тканей отмечается снижение показателя на 16,6% от изначального уровня прироста, что свидетельствует об увеличении уровня агранулоцитов и начале перехода воспаления в макрофагическую стадию. В группе сочетания ХИМТ и АНОГ статистически значимо ($\alpha=0,05$) отмечается более медленный рост показателя индекса (на 3-и

сутки в 2,5 раза по сравнению с контролем, на 7-е сутки в 3.9 раз), что в прогностическом плане свидетельствует о более длительном переходе воспалительного процесса из одной стадии в другую и, в целом, о более длительном течении патологического процесса [100,111]. При исследовании уровня лимфоцитарного индекса, отражающего взаимоотношение специфического и неспецифического звеньев иммунного ответа [63,99], выявлена тенденция к его снижению в группе четырнадцатисуточного и двухчасового вывешивания животных в антиортостатическом положении и на 3-и сутки изолированного моделирования хирургической инфекции мягких тканей, которая становится статистически значимой ($\alpha=0,05$) в группе сочетания АНОГ и ХИМТ в первые 3-е суток моделирования воспаления в сравнении с группой контроля и АНОГ. Эти изменения свидетельствуют о более выраженном преобладании гуморальной иммунной реакции в начальном периоде развития хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации. Показатели ЛИИ в нашем случае существенно не различались.

Уровень СОЭ и С-реактивного белка

Изменение скорости оседания эритроцитов связано со сдвигом уровня крупнодисперсных белков и альбуминов (увеличением первых и снижением последних) в плазме. Крупные молекулы белков обладают относительно более положительным зарядом, в связи с чем, при увеличении их количества происходит их более выраженная адсорбция на отрицательно заряженной мембране эритроцитов. Это в свою очередь приводит к нейтрализации поверхностного заряда, более быстрому сближению и агрегации эритроцитов. В исследуемых группах показатели СОЭ статистически значимо не различались. В результате многочисленных исследований было установлено, что под действием гравитационной разгрузки наблюдаются явления дегидратации организма и вследствие этого снижение массы тела и сгущение крови.

[66,67,112,138,249]. Так же известным является тот факт, что даже после коротких сроков воздействия условий микрогравитации и в непродолжительных экспериментах с антиортостатическим вавешиванием отмечается снижение скорости синтеза белка, что приводит к диспротеинемии, на фоне снижения белково-синтетической функции печени [8,11,31,79]. Изменения протеинограммы наряду со сгущением крови при выраженной дегидратации могут существенно влиять на показатель СОЭ и объяснить отсутствие ее увеличения в группах с АНОГ. Статистически значимых колебаний уровня С-реактивного белка в исследуемых группах выявлено не было. Вероятно, для определения изменений уровня СРБ у крыс с воспалительными заболеваниями необходимо использование высокочувствительных методов, позволяющих отследить концентрации вещества в нг на мл.

Результаты морфологических и морфометрических исследований

При гравитационной разгрузке во время космических полетов или в условиях моделирования эффектов микрогравитации наблюдаются процессы адаптации к новым условиям среды. В ходе многочисленных исследований состояния организма членов экипажей орбитальных станций «Салют –5, -6, -7», «Скайлэб», «Мир», «Спейс шаттл» [59,125,129,143,227,279], и в наземных экспериментах в условиях антиортостатической гипокинезии и иммерсии [14,23,35,54,218] было определено, что в мягких тканях изменения в первую очередь затрагивают систему микрососудистого русла, которая адаптируется к изменившимся показателям гидростатического давления и, как следствие, возникающему перераспределению жидких сред организма. В условиях Земной гравитации основная часть жидкости в организме депонируется ниже так называемой гидростатически индифферентной точки – условном участке сосудистого русла, где наблюдается постоянный уровень гидростатического давления при различных положениях тела в нормальном гравитационном поле Земли. Переход в условия микрогравитации или антиортостатической

гипокинезии приводит к перемещению жидкости в краниальном направлении (выше ГИТ), что в свою очередь сопровождается расширением просвета сосудов микроциркуляторного русла, уменьшением линейного кровотока, развитием венозного застоя и переходом жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Вследствие чего формируется отек мягких тканей и условия для развития тканевой гипоксии в области головы и груди. Противоположные изменения наблюдаются ниже ГИТ: в поясничной области и области живота, нижних конечностях, где в мягких тканях наблюдается снижение объема интерстициальной жидкости, за счет преобладания перехода жидкости из межклеточного в интравазальное пространство, с последующим уменьшением сосудистого объема и венозного давления. Описанные изменения обусловлены не только увеличением притока жидкости в краниальном направлении, но и в результате затруднения венозного оттока из верхней части туловища [54, 79,80,81,82,105,114,127,128].

В результате сравнительного морфологического исследования мягких тканей (кожи и подкожной жировой ткани) животных 4 основных групп нами выявлены следующие закономерности.

Морфологические изменения мягких тканей

Изменения в дерме и подкожной жировой клетчатке животных, находящихся в условиях антиортостатического вывешивания, были достаточно заметны в сравнении с контрольной группой и нарастали по мере увеличения срока АНОГ. Отмечалось полнокровие микрососудов и выраженный отек тканей с увеличением межклеточного пространства, не редкими были периваскулярные диapedезные кровоизлияния, увеличивалось число лейкоцитов, фибробластов, лимфоцитов и макрофагов в тканях. Указанные отличия согласуются с исследованиями мягких тканей во время космических полетов и наземных экспериментов по моделированию эффектов микрогравитации [5,7,14,23,112].

Развитие хирургической инфекции мягких тканей сопровождалось сменой реакций в зависимости от стадии патологического процесса. В группе животных, у которых образцы забирались через 2 часа от нанесения раны, определялись характерные для периода альтерации и начала экссудации полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, в просвете которых визуализировался увеличенный пристеночный пул лейкоцитов, так называемый феномен «краевого стояния» лейкоцитов, в области, максимально приближенной к краям раны было заметно начало миграции белых кровяных телец за пределы сосудистой стенки и большое скопление последних в периваскулярных зонах; нарастающий перифокальный отек, сопровождающийся увеличением межклеточного пространства, в котором уже визуализировалось увеличенное число лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов. На третьи сутки развития ХИМТ в препаратах кожи и подкожной жировой клетчатки появлялись признаки продолжающейся фазы экссудации и начала пролиферации. В тканях заметно полнокровие сосудов с участками кровоизлияний, отек, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, в некоторых участках с формированием абсцессов. Наряду с этим определяются участки начала разрастания грануляционной ткани. Через неделю от начала моделирования гнойной раны мягких тканей в гистологических препаратах на фоне продолжающейся лейкоцитарной инфильтрации тканей постепенно начинают преобладать процессы пролиферации, помимо разрастаний грануляционной ткани начинают определяются очаги пролиферации многослойного плоского эпителия.

Воспроизведение хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации, в сравнении с группой изолированного воспроизведения ХИМТ, характеризовалось признаками воспалительного процесса более тяжелого течения. Через 2 часа от нанесения раны отмечался сильнее выраженный отек дермы, подкожной жировой и мышечной ткани, увеличенное острое полнокровие микроциркуляторного русла и более обширные кровоизлияния, очаги некроза в краях раны с бóльшим распространением, увеличение числа лейкоцитов в краях раны и периваскулярно

в дерме и подкожной жировой ткани. Через 3 суток развития инфекции в условиях АНОГ было заметно ухудшение формирования струпа на ране (рыхлый, со свежими кровоизлияниями). Определялся значительный отек дермы и подкожной клетчатки, сильнее выражены признаки альтерации и экссудации: острое полнокровие сосудов микроциркуляции, обширные кровоизлияния, более крупные очаги некроза и абсцессы в дерме и подкожной клетчатке, выражены значительнее изменения в перераневой области (в пределах гистологического препарата, размерами 0,5 см) в сравнении с аналогичными участками препаратов группы изолированного воспаления. Определялось увеличенное число лейкоцитов. И в то же время отмечалось снижение активности процессов пролиферации: менее выражены разрастания грануляционной ткани, уменьшено количество фибробластов, лимфоцитов и макрофагов. Через 7 суток развития воспаления мягких тканей в условия антиортостатического вывешивания сохраняются процессы, описанные на 3-е сутки. В сравнении с группой изолированного моделирования ХИМТ в течение 7 суток, развитие этой патологии в условиях антиортостатического положения протекает с превалирующими явлениями более продолжительного периода экссудации, и менее выраженными явлениями пролиферации (уменьшено число фибробластов, участков разрастания грануляционной ткани и репарации многослойного плоского эпителия).

Изменения морфометрических показателей

В ходе оценки изменений морфометрических показателей исследуемых групп были выявлены следующие закономерности.

В препаратах дермы и ПЖК подсчитывалось число раскрытых, с определяющимся просветом, сосудов микроциркуляторного русла (капилляров, артериол и венул) в поле зрения.

Обращал на себя внимание рост уровня медианы числа микрососудов дермы животных, находящихся в условиях АНОГ, со статистически значимым ($\alpha=0,05$) увеличением среднего показателя на 32,65% через 3 недели антиортоstaticеского вывешивания в сравнении с группой контроля. Так же отмечалось достоверное увеличение числа «зияющих» сосудов поврежденной кожи, через 2 часа от нанесения раны в условиях АНОГ на 35%, по сравнению с раной в стандартных условиях вивария и на 21,7% по сравнению с группой АНОГ. На 3-е сутки сочетания АНОГ и ХИМТ определялось сохраняющееся значимое увеличение показателя на 19% по сравнению с группой АНОГ и на 46% по сравнению с группой виварийного контроля, в то время как при изолированном моделировании ХИМТ увеличение числа сосудов дермы в первые 3 суток было менее выраженное и статистически значимо не отличалось от группы контроля. Описанная динамика изменений числа раскрытых сосудов кожи говорит о более выраженных и более длительных процессах вазодилатации при развитии воспаления мягких тканей в условиях антиортоstaticеского вывешивания в сравнении с группой АНОГ и изолированного моделирования ХИМТ. На 7-е сутки течения гнойной инфекции мягких тканей прослеживается тенденция к снижению числа сосудов дермы в сравнении с группой виварийного контроля, которая становится статистически значимой в условиях антиортоstaticеской разгрузки задних конечностей в сравнении с группой изолированной АНОГ и составляет 35,4%.

Однако при исследовании числа раскрытых сосудов микроциркуляторного русла ПЖК отмечается другая закономерность. Статистически значимые различия в количестве сосудов подкожной жировой ткани исследуемых групп в сравнении с контролем и АНОГ выявлены в группах с индуцированной ХИМТ в стандартных условиях начиная с 3-х суток. Такая же тенденция сохраняется и в группе недельной гнойной инфекции мягких тканей. В группах сочетания АНОГ и ХИМТ прослеживается постепенное увеличение числа сосудов ПЖК, менее выраженное, чем в группе моделирования воспаления мягких тканей без

антиортоstaticкого вывешивания задних конечностей. Уровня значимости ($\alpha=0,05$) в сравнении с группой контроля показатели третьей группы не достигли.

Площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла подкожной жировой клетчатки статистически значимо увеличивалась в сравнении с контролем в группе сочетания АНОГ и ХИМТ (в 5,7 раз, в 4,3 раза и в 3,5 раза соответственно подгруппам) и на 3й день индукции ХИМТ в условиях вивария (в 2,8 раз). В группе сочетания воспаления мягких тканей и антиортоstaticской гипокинезии эти изменения были достоверно выражены сильнее. Через 2 часа от начала индукции патологии показатель вырос в 3,7 раз и в 2,3 раза через 3 суток с последующим постепенным уменьшением в сравнении с группой АНОГ. Описанные изменения объясняют динамику разброса показателей числа сосудов ПЖК. Сочетание ХИМТ и АНОГ приводит к изменению адаптивной реакции организма со стороны подкожной жировой ткани, развивающейся на повреждение в первые несколько суток моделирования хирургической инфекции мягких тканей и сопровождается увеличением притока крови не за счет увеличения числа зияющих сосудов и усиления коллатерального кровообращения (как наблюдается в группе изолированной ХИМТ), а за счет более выраженной дилатации сосудов ПЖК.

Подсчет изменений площади пучков коллагеновых волокон дермы по отношению к «пустому» пространству между ними в поле зрения, выраженный в процентах (плотности пучков коллагеновых волокон), в экспериментальных группах статистически достоверно был меньше контроля в группе трех и семисуточного воспаления (на 24,6% и 19% соответственно) и группе сочетания ХИМТ и АНОГ (на 48,4%, 43,7% и 46% соответственно подгруппам). Указанная разница более выражена при течении воспалительного процесса в условиях моделированной микрогравитации, где снижение площади пучков коллагеновых волокон достоверно прослеживается уже через 2 часа от начала моделирования патологии (практически в 2 раза) в сравнении с группой АНОГ. Описанные изменения свидетельствуют о более выраженном отеке кожи при сочетании

ХИМТ с условиями моделирования эффектов микрогравитации. Увеличение показателя на 5,6% в группе изолированного воспроизведения патологии с третьих по седьмые сутки и всего на 2,3% в группе сочетания ХИМТ и АНОГ косвенно свидетельствует о менее выраженных процессах пролиферации при сочетании патологии с антиортостатическим вывешиванием, что сопоставляется с данными, полученными при морфологическом исследовании.

Количество фибробластов и фиброцитов кожи значимо увеличивалось в группах с изолированной хирургической инфекцией мягких тканей начиная с 3-го дня в сравнении с контролем (в 2,9 раз на 3-и сутки, и в 3,1 раз на 7-е сутки). В группе сочетания АНОГ и ХИМТ число фибробластов дермы на 3-и сутки увеличилось только в 2,2 раза по сравнению с контролем. На 7-е сутки наблюдалось некоторое снижение числа клеток и разброс показателя не достиг статистической значимости в сравнении с контрольной группой. Указанные колебания показателя числа фибробластов дермы подтверждают выявленное снижение выраженности процессов пролиферации в области развития ХИМТ при сочетании ее с антиортостатическим вывешиванием.

Изучение динамики изменения количества нейтрофилов кожи позволило установить статистически значимое увеличение показателя на 3-й и 7-й день от начала моделирования хирургической инфекции мягких тканей в сравнении с виварийным контролем и АНОГ. В группе изолированного моделирования инфекции мягких тканей этот показатель достоверно увеличился в 39,5 раза на 3-и сутки и в 54 раза на 7-е сутки в сравнении с контролем. В группе сочетания ХИМТ с АНОГ в сравнении с контрольной группой на 3-и сутки моделирования патологии количество лейкоцитов достоверно увеличилось в 80 раз, на 7-е сутки - в 88 раз. Изменения количества нейтрофилов в подкожной жировой клетчатке исследуемых групп было аналогично таковым в тканях дермы. В группе ХИМТ показатель значимо увеличился по сравнению с контролем в 7,2 раза на 3-и сутки и в 12 раз - на 7-е сутки, в группе сочетания ХИМТ и АНОГ в 8,3 раза - на 3-и сутки и в 17,5 раз - на 7-е сутки. Более выраженная лейкоцитарная инфильтрация

тканей в группе сочетания хирургической инфекции мягких тканей с антиортоstaticической гипокинезией свидетельствует о более тяжелом течении модельной патологии в условиях моделирования эффектов микрогравитации.

Подсчет числа мононуклеарных клеток кожи (лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) в поле зрения в экспериментальных группах выявил статистически значимое увеличение показателя в сравнении с контрольной группой и группой АНОГ в группах ХИМТ и сочетания ХИМТ и АНОГ на 3-й и 7-й день. Динамика изменений распределилась следующим образом: в сравнении с контролем в группе изолированного моделирования ХИМТ на 3-й день число мононуклеаров увеличилось в 1312,5 раз, на 7-е сутки - в 1800 раз; в группе сочетания ХИМТ и АНОГ показатель вырос в сравнении с контрольной группой в 1262,5 раза на 3-й день и в 1200 раз - на 7-й день. Отсутствие прироста числа мононуклеарных клеток на 7-е сутки в группе сочетания инфекции и антиортоstaticической разгрузки задних конечностей свидетельствует о затянувшейся лейкоцитарной фазе воспаления, что, в свою очередь, отсрочит процесс пролиферации и регенерации и приведет к более длительному течению патологии.

Изменение количества мононуклеарных клеток в подкожной жировой ткани наблюдалось так же в группах с 3-мя и 7-ми суточным моделирование ХИМТ в сравнении с группой контроля и АНОГ. В группе изолированного моделирования инфекции мягких тканей на 3-и сутки показатель статистически значимо вырос в 260 раз, через неделю- в 567 раз, в сравнении с группой контроля. В группе сочетания ХИМТ с условиями АНОГ динамика увеличения числа мононуклеаров была выражена меньше. Через 3-е суток показатель вырос в 127 раз, через неделю – в 317 раз, в сравнении с виварийным контролем. Уменьшение скорости миграции лимфоцитов и макрофагов в область воспаления в группе ХИМТ в условиях АНОГ практически в 2 раза свидетельствует о более длительном течении лейкоцитарной фазы. Учитывая тот факт, что мононуклеары, в частности макрофаги, модулируют функциональную активность клеток, участвующих в процессах регенерации, и, таким образом, значительно влияют на активацию и

развитие различных этапов заживления, можно предположить, что течение модельного заболевания в условиях микрогравитации будет более пролонгировано, чем в условиях Земной гравитации.

Таким образом, в результате проведенной экспериментальной работы, мы получили данные, которые подтверждают предположение о том, что антиортостатическая гипокинезия оказывает влияние на течение хирургической инфекции мягких тканей. Перераспределение жидких сред организма в сторону верхней половины тела, верхних конечностей и головы оказало значимое влияние на развитие модельного заболевания. АНОГ вызывает венозную застой, расширение сосудов микроциркуляторного русла и переход жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство выше гидростатически индифферентной точки. Развитие хирургической инфекции мягких тканей в период альтерации сопровождается непродолжительным спазмом сосудов микроциркуляторного русла с последующей вазодилатацией. Повреждение клеток тканей приводит к высвобождению большого числа медиаторов воспаления, обеспечивающих увеличение сосудистой проницаемости и начало периода экссудации. Нарушение проницаемости сосудистой стенки способствует формированию интерстициального отека, который уменьшает плотность межклеточного вещества, что, в свою очередь, стимулирует миграцию нейтрофильных лейкоцитов. ХИМТ в условиях АНОГ сопровождается более выраженной системной воспалительной реакцией. Морфологические и морфометрические данные свидетельствуют об увеличении очага инфекции в тканях с измененной под действием антиортостаза микроциркуляцией. Усугубляется вазодилатация микрососудов, что дополнительно снижает скорость линейного кровотока. Эти изменения усиливают краевое стояние лейкоцитов, что способствует увеличению миграции нейтрофильных лейкоцитов. Сформировавшийся отек мягких тканей под действием АНОГ становится более выраженным в процессе развития инфекции мягких тканей, это дополнительно стимулирует выход клеток крови, участвующих в воспалении, из сосудистого

русла. Все это приводит к более тяжелому и затяжному течению хирургической инфекции мягких тканей в условиях АНОГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью нашей работы являлось изучить особенности развития и течения хирургической инфекции мягких тканей под влиянием эффектов моделированной микрогравитации. Несмотря на то, что уже более полувека реализуется активное развитие космонавтики, выполнено множество работ по изучению влияния факторов космического полета на организм, основная их масса направлена на определение физиологических адаптационных механизмов и изменений, наблюдающихся в системах и органах в космосе. Исследования течения патологических процессов в условиях микрогравитации практически не встречаются. Накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что большинство систем организма относятся к зависимым от гравитационной нагрузки, и при переходе в условия микрогравитации проходят через значимые функциональные перестройки. При этом все разнообразие физиологических реакций, носящих адаптационный характер, в своих крайних проявлениях не редко граничит с патологией.

Проведенное в ходе работы сравнение лабораторных показателей экспериментальных групп позволило определить достоверное изменение уровня лейкоцитов периферической крови и интегральных показателей лейкоцитограммы (индекса сдвига лейкоцитов крови и лимфоцитарного индекса). Увеличение уровня лейкоцитов отмечалось при изолированном моделировании ХИМТ и носило более выраженный характер при сочетании ХИМТ с АНОГ. Диагностированный лейкоцитоз за счет роста числа нейтрофилов говорит о развитии воспалительного заболевания бактериальной этиологии, а выраженность этой реакции коррелирует с тяжестью течения заболевания. Динамика изменения уровня лейкоцитов крови исследуемых групп позволяет судить о более быстром развитии и более тяжелом течении хирургической инфекции мягких тканей межлопаточной области в условиях моделирования эффектов микрогравитации.

Колебания индекса сдвига лейкоцитов крови, характеризующего соотношение гранулоцитов и агранулоцитов, в сравнении группы ХИМТ и ХИМТ в условиях АНОГ, имели общий вектор направленности изменений, но с некоторыми отличиями по интенсивности и срокам реализации. Если в группе изолированного моделирования воспаления мягких тканей прослеживался интенсивный рост показателя на 3-и сутки (что свидетельствовало о преобладании в крови пула нейтрофилов, эозинофилов и базофилов над моноцитами и лимфоцитами) с последующим постепенным его снижением на 7-е сутки. То в группе воспроизведения хирургической инфекции в условиях антиортостатического вывешивания интенсивность роста показателя была менее выражена. На 7-е сутки, в отличие от группы ХИМТ, отмечалось продолженное увеличение значений ИСЛК. Основными клетками, которые участвуют в иммунном ответе на начальных этапах развития воспаления, являются нейтрофильные лейкоциты и в меньшей степени макрофаги. Увеличение количества моноцитов и начало преобладания макрофагов в очаге воспаления приводит к переходу лейкоцитарной фазы в макрофагическую, что отражается в характерных изменениях уровня ИСЛК. Исходя из этого, характер изменений ИСЛК исследуемых групп свидетельствует о более длительном переходе воспалительного процесса из одной стадии в другую при сочетании воспалительного процесса с эффектами АНОГ и, в целом, о более длительном течении патологии в условиях антиортостаза. Анализ динамики изменений лимфоцитарного индекса, отражающего взаимоотношение специфического и неспецифического звеньев иммунного ответа, позволил судить о более выраженном преобладании гуморальной иммунной реакции в начальном периоде развития хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации.

В результате эксперимента так же были выявлены изменения морфологических и морфометрических показателей, которые развиваются под влиянием эффектов моделированной микрогравитации и являются потенциально

значимыми для ухудшения течения хирургической инфекции мягких тканей. Динамика этих изменений совпадала с закономерностями, определенными на этапе анализа лабораторных показателей. Переход в условия микрогравитации или антиортостатической гипокинезии приводит к перемещению жидкости в краниальном направлении, что в свою очередь сопровождается расширением просвета сосудов микроциркуляторного русла, уменьшением линейного кровотока, развитием венозного застоя и переходом жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство (выше ГИТ). Вследствие чего формируется отек мягких тканей. Развитие хирургической инфекции мягких тканей в период альтерации сопровождается непродолжительным спазмом сосудов микроциркуляторного русла с последующей вазодилатацией, повреждение клеток тканей приводит к высвобождению большого числа медиаторов воспаления, обеспечивающих увеличение сосудистой проницаемости и началу периода экссудации. Нарушение проницаемости сосудистой стенки способствует формированию интерстициального отека, который уменьшает плотность межклеточного вещества, что, в свою очередь, стимулирует миграцию нейтрофильных лейкоцитов. ХИМТ в условиях АНОГ сопровождается более выраженной системной воспалительной реакцией. Морфологические и морфометрические данные свидетельствуют об увеличении очага инфекции в тканях с измененной под действием антиортостаза микроциркуляцией. Усугубляется вазодилатация микрососудов, что дополнительно снижает скорость линейного кровотока. Эти изменения усиливают краевое стояние лейкоцитов, что способствует увеличению миграции нейтрофильных лейкоцитов. Сформировавшийся отек мягких тканей под действием АНОГ становится более выраженным в процессе развития инфекции мягких тканей, это дополнительно стимулирует выход клеток крови, участвующих в воспалении, из сосудистого русла, что способствует расширению зоны демаркационного вала от края раны. Все это приводит к более тяжелому и затяжному течению хирургической инфекции мягких тканей, развивающейся в условиях АНОГ выше ГИТ.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлен ряд лабораторных, морфологических и морфометрических параметров потенциально значимых для развития и течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации. Сочетание АНОГ и ХИМТ приводило к взаимному отягощению и усиливало тяжесть течения хирургической инфекции мягких тканей.

ВЫВОДЫ

1. Нанесение лоскутной раны в межлопаточной области с дополнительным механическим повреждением тканей перед внесением культуры микроорганизма является оптимальной моделью хирургической инфекции мягких тканей, применимой к условиям моделированной микрогравитации.

2. При сочетании хирургической инфекции мягких тканей с антиортостатической гипокинезией медиана уровня лейкоцитов периферической крови на 7-е сутки моделирования выросла с $8,0 \times 10^9/\text{л}$ до $24,65 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в группе изолированного воспроизведения гнойного воспаления через неделю этот показатель увеличился с $5,23 \times 10^9/\text{л}$ до $16,94 \times 10^9/\text{л}$, что указывает на более интенсивное течение воспалительного процесса в группе сочетания модельного заболевания с антиортостазом по сравнению с контрольными группами.

3. По результатам гистологического анализа изменения мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии характеризуются нарушением микроциркуляции (полнокровие микрососудистого русла, развитие петехиальных кровоизлияний), отеком дермы и подкожной жировой ткани, что приводит к усилению процессов альтерации и экссудации и замедлению репарации при моделировании хирургической инфекции мягких тканей.

4. Анализ морфометрических данных выявил изменения адаптивной реакции организма со стороны подкожной жировой ткани, развивающейся на повреждение в первые несколько суток моделирования хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии и проявляющейся резкой вазодилатацией с первых часов повреждения (площадь просвета сосудов больше в 5,7 раз) с последующим снижением к 3-й неделе антиортостаза (показатель выше в 3,5 раза) и отсутствием статистически значимого прироста числа сосудов в сравнении с контролем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанную модель хирургической инфекции мягких тканей необходимо использовать для изучения развития воспалительных процессов в условиях микрогравитации.

2. В схемы лечения хирургической инфекции мягких тканей в условиях космического полета следует внести терапию препаратами, уменьшающими явления альтерации в очаге воспаления.

3. Терапию хирургической инфекции мягких тканей в условиях невесомости необходимо дополнить препаратами, улучшающими коллатеральное кровоснабжение мягких тканей, для ускорения элиминации очага воспаления и улучшения процессов репарации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНОГ	Антиортостатическая гипокинезия
ГИТ	Гидростатически индифферентная точка
ГЛП-1	Глюкагоноподобный пептид – 1
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	Интерлейкины
ИСЛК	Индекс сдвига лейкоцитов крови
ЛИ	Лимфоцитарный индекс
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ПЖК	Подкожная жировая клетчатка
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ФНО- α	Фактор некроза опухоли – альфа
ХИМТ	Хирургическая инфекция мягких тканей
МНС-II	Главный комплекс гистосовместимости класс II
NLR	Nod-подобные рецепторы
PTX3	Пентраксин 3
SIS	Общество хирургических инфекций
TLR	Toll-подобные рецепторы
U.S. FDA	Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3а. Протеины NLR семейства, участвующие в активации ASC-ассоциированного пути возбуждения. Инфламмосомы / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш //Здоровье ребенка. – 2013. – Т. 46. - №. 3. С. - 135-143.
2. Алексеева, Н.Т. Морфологическая оценка репаративной регенерации кожи / Н.Т. Алексеева, Д.Б. Никитюк, С.В. Ключкова // Морфология - науке и практической медицине. – 2018. – С. 13-18.
3. Алистратова, Ф.И. Диагностическое значение механизмов регуляции микроциркуляции кожи при воздействии гипоксии у крыс / Ф.И. Алистратова //Труды международной научной онлайн-конференции «АгроНаука-2020». – 2020. – С. 137-141.
4. Аль-Канани, Э.С. Лечение гнойной инфекции мягких тканей: от истории к настоящему / Э.С. Аль-Канани //Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43. – №. 1. – С. 155-164.
5. Андреев-Андриевский, А.А. Экспериментальные исследования на мышах по программе полета биоспутника «БИОН-М1» / А.А. Андреев-Андриевский, Б.С. Шенкман, А.С. Попова, О.Н. Долгов, К.В. Анохин, П.Э. Солдатов, О.Л. Виноградова, Е.А. Ильин, В.Н. Сычев // Авиакосмическая и экологическая медицина - 2014. - Т. 48 - № 1 - С.14-27.
6. Архипов, Д.В. Раны мягких тканей: современное состояние проблемы / Д.В.Архипов // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6. – №. 2. – С. 186-191.
7. Астахов, Д.А. Особенности течения перитонита в условиях моделирования эффектов микрогравитации (экспериментальное исследование) :

дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17, 14.03.08 / Дмитрий Анатольевич Астахов; – М., 2013. – 115 с.

8. Астахов, Д.А. Особенности течения хирургических заболеваний в условиях моделированной микрогравитации / Д.А. Астахов, Д.Н. Панченков, Р.В. Лискевич, М.В. Баранов // Медицина экстремальных ситуаций. - 2016. - № 1. - С. 90-98.

9. Бабушкина, И.В. Обоснование комплексного подхода к местному лечению гнойно-воспалительных осложнений / И.В.Бабушкина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №. 4-3. – С. 501-505.

10. Баевский, Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине / Р.М. Баевский // Успехи физиологических наук.- 2006.- Т.37.- № 3.- С. 13-25.

11. Балаховский, И.С. Обмен веществ в экстремальных условиях космического полета и при его имитации / И.С. Балаховский, Ю.В. Наточин.- М.: Наука, 1973. - 212 с.

12. Баранов, В.М. Вызовы космической медицине при освоении человеком Луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность / В.М. Баранов, В.П. Катунцев, М.В. Баранов // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2018. — №3. — С. 108-122.

13. Баранов, В.М. Газоэнергообмен человека в космическом полете и модельных исследованиях / В. М. Баранов; ред.: А. Уголев, И. Пестов.– М.: Наука, 1993. - 126 с.

14. Баранов, М.В. Метод наземного моделирования физиологических эффектов пребывания человека в условиях гипогравитации / М.В. Баранов, В.П. Катунцев, А.В. Шпаков, В.М. Баранов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2015. — Т. 160. — №9. — С. 392-396.

15. Башкина, О.А. Нейроиммуноэндокринная регуляция физиологических и патофизиологических процессов в коже / О.А. Башкина, М.А. Самотруева, А.К.

Ажикова, Л.Р. Пахнова // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – №. 5. – С. 807-820.

16. Белова, С.В. Возможность репарации мягких тканей в условиях экспериментальной гнойной раны / С.В. Белова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79. – №. 7. – С. 35-38.

17. Беляева, О.А. Микробиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование) / О.А. Беляева // Экстренная медицина. – 2018. – Т. 7. – №. 2. – С. 173-183.

18. Беседин, А.М. Повышение эффективности микробиологической диагностики у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей / А.М. Беседин Л.Н. Сторубель, О.В. Евтушенко, К.А. Беседина //Медичні перспективи. – 2020. – Т. 25. – №. 1. – С. 122-127.

19. Благосклонная, Я. Эндокринология. / Я.Благосклонная, Е. Шляхто, А. Бабенко.– Спб.: Спец.Лит, 2017.

20. Блинова, Е.А. Поддержание CD4+ центральных и эффекторных клеток памяти в норме и в модели воспаления *invitro* / Е.А. Блинова //Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22. – №. 5. – С. 837-846.

21. Блинова, Н.П. Морфологические изменения при контаминированных ранах / Н.П. Блинова // Политравма. – 2018. – №. 1.

22. Бугаев, Г.А. Клиническое применение обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении длительно незаживающих свищевых ран / Г.А. Бугаев // «Advances in Science and Technology» XV Международная научно-практическая конференция. – 2018. – С. 42 - 45.

23. Бурцева, Н.Л. Сухая иммерсия / Н.Л. Бурцева // Воздушно-космическая сфера. – 2018. – №. 2 (95).

24. Вартбаронов, Р.А. История развития проблемы влияния космических длительных перегрузок на организм космонавта / Р.А. Вартбаронов, И.М. Жданько, М.Н. Хоменко //Научное наследие и развитие идей КЭ Циолковского. – 2019. – С. 45-55.

25. Варюшина, Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации / Е.А. Варюшина // Иммунология. – 2012. – С. 46-58.
26. Васильев, А.Г. Нарушения микроциркуляции, тромбоз, воспаление. / А.Г. Васильев. Спб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации– 2019. - 28 с.
27. Васильева, А.М. Прогностическая значимость лейкоцитарных индексов и блеббинга лейкоцитов в оценке эндогенной интоксикации у хирургических больных / А.М. Васильева // Университетская медицина Урала. – 2020. – Т. 6. – №. 1. – С. 12-13.
28. Васильева, Г.Ю. Роль наземных модельных экспериментов в изучении гомеостатических реакций организма человека при действии факторов космического полёта *role of ground-based model experiments in* / Г.Ю. Васильева, М.С. Белаковский, Д.П. Афанасьева // Научное значение трудов К.Э. Циолковского: история и современность. – 2020. – С. 300-304.
29. Винник, Ю.С. Функциональная активность клеток гранулоцитарного звена больных с длительно незаживающими ранами на фоне хронической венозной недостаточности / Ю.С. Винник // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №. 1. – С. 37-42.
30. Власов, А.П. Расстройства трофики тканей регенерирующих структур в отягощенных условиях / А.П. Власов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 1. – С. 61-61.
31. Воробьев, В.Е. Изменение метаболизма при моделированной невесомости / В.Е. Воробьев, Л.Л. Стажадзе, А.С. Разин, В.Ф. Ивченко // Анестезиология и реаниматология.- 1990.- № 3.- С. 38-40.
32. Газенко, О.Г. Водно-солевой гомеостаз и космический полет / О. Г. Газенко, А. И. Григорьев, Ю. В. Наточин.- М., 2006.
33. Гаин, Ю.М. Вакуум-терапия ран при хирургической инфекции мягких тканей / Ю. М. Гаин // Военная медицина. - 2016. - № 4. - С. 64-72.

34. Гайдуль, К.В. Раневая инфекция. Этиология, диагностика и антимикробная терапия: краткое информационное пособие для практических врачей / К.В. Гайдуль, А.А. Муконин. – Новосибирск: Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед», 2005. – 31 с.

35. Генин, А.М. Эксперимент с моделированием физиологических эффектов невесомости / А.М. Генин, Л.И. Какурин // Космическая биология и медицина.- 1972.- Т. 2.- С. 26-28.

36. Глухов, А.А. Патологическая физиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А.А. Глухов, М.В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – №. 6.

37. Голева, О.П. Медицинская статистика в общественном здоровье и здравоохранении: учебное пособие для студентов / О.П. Голева, Г.В. Федорова, Д.В. Щербаков. – Омск: [Б.и.], 2018. – 365 с.

38. Гончаров, И.Б. Анализ заболеваемости в космическом полете / И.Б. Гончаров, И.В. Ковачевич, А.Ф. Жерनावков // Космическая биология и медицина.- 2001.- Т.4.- С.145-164

39. Гостищев, В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 768 с.

40. Грамкова, И.И. Регенерация кожи / И.И. Грамкова, Е.Р. Максимова //Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью Наука и инновации.- 2017.– Т. 7.– №. 1.– С.266-266.

41. Григорьев, А.И. Космическая физиология-новая ветвь общей физиологии / А.И. Григорьев, И.Б. Козловская, А.Н. Потапов //Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. ИП Павлова с международным участием.– 2017. – С.2413-2415.

42. Григорьев, А.И. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы / А.И. Григорьев, И.Б. Козловская, Б.С. Шенкман //Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2004. – Т. 90. – №. 5. – С. 507-521.

43. Григорьян, А.Ю. Лечение гнойных ран оригинальной комбинацией с мирамистином и метронидазолом / А.Ю. Григорьян, С.И. Тиганов, А.И. Бежин, Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, Т.А. Панкрушева, Л.В. Жилаева // Вестник новых медицинских технологий.- 2020.- Т.27.- №3.- С.42-46.

44. Григорьян, А.Ю. Новые способы местного медикаментозного лечения гнойных ран / А.Ю. Григорьян // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7. – №. 2. - С.56-63.

45. Гуликян, Г.Н. Показатели микроциркуляции в области трофических язв венозной этиологии при применении метода аутотрансплантации жировой ткани в клинике / Г.Н. Гуликян // Хирургическая практика. – 2017. – №. 1. – С. 38-41.

46. Гуменюк, С.Е. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии / С.Е. Гуменюк // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – №. 2. - С.18-25.

47. Дейл, М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейл, Дж.К. Формен.- М.: Медицина, 1998. – 332 с.

48. Денисенко, К. Современные методы лечения гнойных ран мягких тканей / К. Денисенко, К. Пелин, А.М. Морозов // Молодежь, наука, медицина. – 2019. – С. 303-305.

49. Деркач, А.А. Характеристика понятия «воспаление». Этиология патогенез воспаления. Признаки воспаления. Значение воспалительного процесса / А.А. Деркач // EUROPEAN RESEARCH. – 2020. – С. 186-188.

50. Джумашалиева, А.У. Современные подходы к выбору метода лечения гнойных ран / А.У. Джумашалиева , Р.Б. Мамедов // Вестник хирургии Казахстана. – 2017. – №. 3 (52).

51. Динлосан, О.Р. Моделирование гнойной раны мягких тканей «кожно-лоскутным» методом в эксперименте / О.Р. Динлосан // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 79. – №. 6.1. – С. 165-171.

52. Довнар, Р.И. Нюансы выбора экспериментального животного для моделирования процесса заживления кожной раны / Р.И. Довнар // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18. – №. 4.

53. Дони́на, Ж.А. Нормобарическая периодическая гипоксия повышает ортостатическую резистентность крыс после моделированной невесомости / Ж.А. Дони́на // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2018. – Т. 104. – №. 11. – С. 1301—1312.

54. Дони́на, Ж.А. Роль гипоксического воздействия в снижении ортостатических расстройств после пребывания в условиях моделированной невесомости / Ж.А. Дони́на // Медицина экстремальных ситуаций. - 2016. - Т. 1. - № 55. - С. 64-73.

55. Дуванский, В.А. Оценка микроциркуляции гнойных ран / В.А. Дуванский, В.С. Овсянников, А.Ю. Бирюков // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – №. 3. – С. 102.

56. Ерофеева, Л.М. Гистофизиологическая характеристика популяции тучных клеток в легких крыс при длительном воздействии микрогравитации / Л.М. Ерофеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25. – №. 3.

57. Затолокина, М.А. Морфологическое обоснование применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в комплексном лечении раневого дефекта кожного покрова / М.А. Затолокина // Региональный вестник. – 2020. – №. 7. – С. 3-4.

58. Зотов, Д.С. Местное лечение гнойных ран оригинальной комбинацией / Д.С. Зотов, А.Г. Терехов // Эксперимент в хирургии и онкологии. – 2020. – С. 15-17.

59. Ильичева, Н.А. Научные исследования на международных космических станциях и медицина 21 века / Н.А. Ильичева, И.М. Устинова // XIV Областной фестиваль “Молодые ученые-развитию Ивановской области”. – 2018. – С. 463-465.

60. Калашников, И.В. Применение пролонгированной амбулаторной электромиостимуляции в комплексном лечении ран мягких тканей / И.В. Калашников, Т.С. Ларина // Многопрофильный стационар. – 2017. – Т. 4. – №. 2. – С. 93-95.

61. Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – Т. 1. – С. 31-35.

62. Кананыхина, Е.Ю. Морфофункциональные особенности формирования рубцовой ткани при заживлении ран различной локализации у крыс / Е.Ю. Кананыхина, Ф.С. Русанов, Г.Б. Большакова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – №. 4. – С. 44-51.

63. Капитаненко, А.М. Клинический анализ лабораторных исследований / А.М. Капитаненко, И.И. Дочкин.- М.: Воениздат. – 1988.

64. Катунцев, В.П. Российский опыт медицинского обеспечения внекорабельной деятельности космонавтов, проведенной с борта международной космической станции, в 2001-2015гг. / В.П. Катунцев, Ю.Ю. Осипов, С.Н. Филипенков // Медицина экстремальных ситуаций. — 2016. — №1. — С. 8-18.

65. Каширина, Д.Н. Белки мочи, функционально связанные с эндотелием, и их связь с биохимическими показателями крови у здорового человека в 21-суточной антиортостатической гипокинезии / Д.Н. Каширина, Л.Х. Пастушкова, М. Кусто и др. // Материалы XVI Конференции по космической биологии и медицине с международным участием. — 2016. — С. 100-101.

66. Каширина, Д.Н. Влияние антиортостатической гипокинезии на белковый состав плазмы крови здорового человека: исследование методами протеомики / Д.Н. Каширина //II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ. VI съезд биохимиков России. IX российский симпозиум «Белки и Пептиды». – 2019. – С. 150-151.

67. Каширина, Д.Н. Полуколичественное исследование белкового профиля плазмы методом протеомики и анализ биохимических параметров крови

добровольцев в 21-суточной антиортостатической гипокинезии / Д.Н. Каширина // XLIV Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика СП Королёва и других выдающихся отечественных ученых-пионеров освоения космического пространства. – 2020. – С. 482-487.

68. Кенжекулов, К.К. Новые подходы к лечению гнойных ран / К.К. Кенжекулов // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – №. 4-5 (47).

69. Козлов, В.А. Клиническая иммунология / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, И.Г. Козлов, Д.А. Кудлай, А.П. Продеус, А.Г. Борисов.– Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с.

70. Костоломова, Е.Г. Взаимодействие иммуноцитов кожи в процессе репаративной регенерации в ране / Е.Г. Костоломова // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11. – №. 2. – С. 148-150.

71. Котовская, А.Р. Изменения основных показателей состояния вен нижних конечностей космонавтов в ходе годовых космических полетов / А.Р. Котовская, Г.А. Фомина // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2016. — Т. 50. — № 6. — С. 5-10.

72. Краснолобова, Е.П. Диагностическое значение лейкоцитарных индексов у животных / Е.П. Краснолобова, Н.А. Череменина, С.П. Ковалев // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – №. 4. – С. 140-143.

73. Краснолуцкая, В.Н. Современные подходы к лечению гнойных ран / В.Н. Краснолуцкая, Д.В. Сесерова //Центральный научный вестник. – 2017. – Т. 2. – №. 5.- С.- 10-12.

74. Кузичкин, Д.С. Влияние средств профилактики неблагоприятных эффектов космического полета на плазменный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови человека / Д.С. Кузичкин, А.Ю. Кочергин // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60. – №. 11. – С. 818-820.

75. Курбонов, О.М. Особенности течения гнойных хирургических заболеваний при сахарном диабете / О.М. Курбонов // Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 167-170.

76. Курлаев, П.П. Предикторы неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими осложнениями нейрпатической и нейроишемической форм синдрома диабетической стопы / П.П. Курлаев, В.А. Гриценко, Ю.П. Белозерцева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – №. 4. – С. 4-10.

77. Ларина, И.М. Обмен кальция и марсианская экспедиция: новые проблемы / И. М. Ларина, В. В. Вериги // Физиология человека.- 2003.- Т. 29, № 4.- С. 91-97.

78. Липатов, В.А. Лейкоцитарный индекс как критерий оценки активности иммунной активности организма / В.А. Липатов, А.А. Денисов //Эксперимент в хирургии и онкологии. – 2020. – С. 43-44.

79. Лискевич, Р.В. Моделирование хирургической инфекции мягких тканей с целью изучения особенностей течения данной патологии в условиях микрогравитации / Р.В. Лискевич, Д.Н. Панченков // Материалы Международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых», посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. - 2017. - С. 152-154.

80. Лискевич, Р.В. Оптимальные модели хирургической инфекции мягких тканей для работ, посвященных изучению особенностей течения данной патологии в условиях микрогравитации / Р.В. Лискевич, Д.Н. Панченков // Сборник научных трудов XI межрегиональной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова «Актуальные проблемы хирургии». - 2017. - С. 118-119.

81. Лискевич, Р.В. Особенности течения хирургических заболеваний в условиях моделирования эффектов микрогравитации / Р.В. Лискевич, Д.Н. Панченков, Д.А. Астахов // Сборник материалов XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. - 2016. - С. 241-242.

82. Лискевич, С.Е. Особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации / С.Е. Лискевич, К.И. Небесная, Д.Н. Панченков, Р.В. Лискевич // Сборник материалов 67- й Итоговой студенческой научной конференции СНО МГМСУ имени А.И. Евдокимова. - 2019. - С. 94-95.

83. Литвинова, Т.Н. Математическая статистика как необходимый компонент профессиональной подготовки студентов медицинского вуза / Т.Н. Литвинова, Е.И. Панченко // Общество: социология, психология, педагогика. – 2018. – №. 4.

84. Литвицкий, П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П.Ф. Литвицкий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 82-92.

85. Максимов, М.Л. Оптимизация дифференцированной иммунокоррекции гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / М.Л. Максимов, В.В. Яснецов, Е.П. Мелихова // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 81. – №. 2.1. – С. 142-147.

86. Маркин, А.А. Референтные значения биохимических показателей крови у российских космонавтов / А.А. Маркин, О.А. Журавлева, Б.В. Моруков, Д.С. Кузичкин, И.В. Заболотская, Л.В. Вострикова // Физиология человека. – 2013. - Т.39. - № 2. - С. 79-84.

87. Маскин, С.С. Экспериментальное моделирование гнойного процесса в мягких тканях: сравнение методов инфицированной раны и подкожного абсцесса / С.С. Маскин // Международный журнал экспериментального образования. – 2017. – №. 4-2. – С. 165-167.

88. Меламед, В.Д. Моделирование первично-контаминированной экспериментальной кожной раны. / В. Д. Меламед, Ю. В. Петельский, М. В. Ершова, Н. Н. Чернова, А. Л. Валентюкевич, Н. А. Тарасова, К. Д. Лапчук // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (26-27 января 2017 г.).– Гродно, 2017. – С. 637-640.

89. Мелконян, Г.Г. Клинические особенности искусственных гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, инициированных наиболее часто применяемыми нестерильными биологическими жидкостями / Г.Г. Мелконян // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №. 2.- С. 68-71.

90. Мельников, В.В. Современные технологии при комплексном лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом / В.В. Мельников // VII съезд хирургов Сибири. – 2019. – С. 308-315.

91. Минченко, А.Н. Раны. Лечение и профилактика осложнений: Учеб. пособие / Под ред. Н.В. Рухляды. — СПб.: СпецЛит, 2003. — 207 с.

92. Мишина, Е.С. Многоуровневый морфологический анализ структурных компонентов кожи крысы в норме / Е.С. Мишина // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12. – №. 3. – С. 165-165

93. Морозов, А.М. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А.М. Морозов // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №. 3 (123).- С. 54-60.

94. Москалёв, А.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в иммуновоспалительном процессе / А.В. Москалёв // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – №. 4. – С. 191-195.

95. Набиев, М.Х. Особенности диагностики, хирургической тактики и восстановительных операций при некротизирующей инфекции мягких тканей / М.Х. Набиев // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20. – №. 1.- С. 97-102.

96. Наумов, И.А. Состояние вестибулярной функции после повторных космических полетов / И.А. Наумов, Л.Н. Корнилова, Д.О. Глухих, А.С. Павлова, Е.В. Хабарова, Г.А. Екимовский, А.В. Васин // Авиакосмическая и экологическая медицина - 2015. - Т. 49 - С.33-40.

97. Никогосян, В.В. Клеточно-дифферонный состав грануляционной ткани в репаративном гистогенезе / В.В. Никогосян, А.В. Горбулич // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 2. – №. S1. – С. 118-120.

98. Ниязов, Б.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез раневого процесса (обзор литературы) / Б.С. Ниязов // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – №. 12.- С. 176-190.

99. Новикова И. Клиническая лабораторная диагностика. / И. Новикова. - Минск: Вышэйшая школа, 2020. - 209 с.

100. Новицкий, В.В. Патофизиология: учебник в 2-х томах. 1 том / В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг, О.И. Уразова - Москва: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – С. 848.

101. Носков, В.Б. Состав тела человека при длительном пребывании в невесомости / В.Б. Носков, И.А. Ничипорук, Г.Ю. Васильева, Ю.И. Смирнов // Авиакосмическая и экологическая медицина - 2015. - Т. 49 - С.19-25.

102. Нузова, О.Б. Экспериментально-микробиологическое обоснование нового способа лечения гнойных ран / О.Б. Нузова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2017. – №. 1 (63). - С. 191-193.

103. Нурмаков, Д.А. Лечение гнойных ран (обзор литературы) / Д.А. Нурмаков // Вестник КазНМУ. – 2016. – Т. 1. – №. 3. – С. 134-137.

104. Образцова, А.Е. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы) / А.Е. Образцова, А.А. Ноздреватых // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – Т. 15. – №. 1.

105. Огнева, И.В. Структура кортикального цитоскелета кардиомиоцитов левого желудочка и волокон камбаловидной мышцы крысы после кратковременного антиортостатического вывешивания / И.В. Огнева, Н.С. Бирюков, Т.А. Лейнсоо, И.М. Ларина // Авиакосмическая и экологическая медицина - 2014. - Т. 48 - № 4 - С.37-45.

106. Огнева, И.В. Содержание цитохрома с и функциональная активность митохондрий в клетках сердечной и скелетной мышц крысы в течение 3 суток гравитационной разгрузки / И.В. Огнева, Н.С. Бирюков, О.М. Веселова, И.М.

Ларина // Авиакосмическая и экологическая медицина - 2014. - Т. 48 - № 6 - С.23-29.

107. Олифирова, О.С. Современный комплексный подход к лечению обширных длительно незаживающих ран / О.С. Олифирова, А.А. Козка // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №. 3 (105). - С. 21-25.

108. Орлов, О.И. Отчет о научно-исследовательской работе по теме: «Роль интеграции механизмов деятельности основных систем организма и их регуляции в сохранении гомеостаза у человека и животных в экстремальных условиях и условиях микрогравитации». Этап 4 (промежуточный) / под руководством О.И. Орлова // М. — 2016. — 305 с.

109. Ославский, А.И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) / А.И. Ославский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №. 3 (55). - С. 30-37.

110. Охунов, А.О. Клинико-лабораторная характеристика течения раневого процесса мягких тканей / Охунов А.О., Пулатов У.И., Охунова Д.А. // Вестник науки и образования. – 2018. – №. 9 (45). - С. 104-110.

111. Пальцева, М.А. Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 960 с.

112. Панченков, Д.Н. Лабораторные особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации / Д.Н. Панченков, М.В. Баранов, О.В. Зайратьянц, Д.А. Астахов, С.Е. Лискевич, Р.В. Лискевич // Инфекции в хирургии. - 2019. - Т.17. - № 2-3. - С. 17-21.

113. Пасечник, И.Н. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: каковы возможности фармакотерапии? / И.Н. Пасечник, В.Ю. Рыбинцев // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. – 2019. – №. 2. – С. 48-52.

114. Пастушкова, Л.Х. Изменения протеома мочи здорового человека во время 21-суточной антиортостатической гипокинезии / Л.Х. Пастушкова, А.С.

Кононихин, А.Г. Бржозовский, Л.Е. Дмитриева, И.В. Доброхотов, Е.С. Тийс, И.М. Ларина // *Авиакосмическая и экологическая медицина* - 2015. - Т. 49. -С. 11-6.

115. Патент № 2672122 С2, Российская Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01). Способ моделирования послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в эксперименте / П.В. Попов, Б.Я. Сыропятов, А.Ю. Турьшев, Н.В. Дозморова // Заявка: № 2016143493; 03.11.2016; Оpubл. 12.11.2018., Бюллетень. - № 32. - 5 с.

116. Патент № 2684415 С1, Российская Федерация, МПК А61К 31/717 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01), А61К 38/39 (2006.01), А61К 36/04 (2006.01), А61К 31/4164 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01). Способ лечения гнойных ран / О.А. Парамонова, Т.В. Гайворонская, Ю.П. Савченко, С.К. Шафранова, А.Г. Уварова, Е.А. Иванов // Заявка: № 2018114375; 18.04.2018; Оpubл. 09.04.2019., Бюллетень. - № 10. - 22 с.

117. Патент № 2703709 С1, Российская Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01), А61В 17/00 (2006.01). Способ моделирования экспериментальной раны мягких тканей у крыс для разработки тактики лечения / С.Е. Гуменюк, Д.И. А.С. Гуменюк, Д.Р. Исянова, И.С. Гуменюк, М.А. Джопуа // Заявка: № 2018130684; 23.08.2018; Оpubл. 21.10.2019., Бюллетень. - № 30. - 13 с.

118. Петров, М.С. Оценка качества жизни больных с гнойными ранами у больных с сахарным диабетом / М.С. Петров // *Молодежная наука и современность*. – 2020. – С. 389-391.

119. Печатников, Л. Зачем нужна медицинская статистика? / Л. Печатников // *Московская медицина*. – 2017. – №. 1. – С. 5-7.

120. Плечева, Д.В. Улучшение репаративной регенерации в хирургии / Д.В. Плечева // *Пермский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 35. – №. 3. - С. 32-38.

121. Пономарев, В.Н. Сравнительная оценка хирургического и медикаментозного лечения гнойных ран по данным парциального давления кислорода в тканях / В.Н. Пономарев, В.М. Бенсман // *Современные проблемы медицины и естественных наук*. – 2019. – С. 38-39.

122. Потапнёв, М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления / М.П.Потапнёв // Иммунология. –2015. –Т. 36 - №5. – С. 312-318.

123. Привольнев, В.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России / В.В. Привольнев, Ю.С. Пасхалова, А.В. Родин, В.А. Митиш // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора БМ Костючёнка. – 2016. – №. 1. – С. 19-24.

124. Пронина, Е.А. Особенности ангиогенеза при регенерации тканей кожи / Е.А. Пронина, Т.В. Степанова, Т.С. Кириязи, В.В. Масляков, А.Н. Иванов //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15. – №. 1. – С. 104-107.

125. Пул, С.Л. Результаты медико-биологических исследований в испытательных орбитальных полетах по программе “СпейсШаттл” / С.Л. Пул, А. Никогосян // Космическая биология и авиакосмическая медицина.- 1984.- Т. 18, № 1.- С. 45-57.

126. Раджабов, А.А. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей / А.А. Раджабов //Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21. – №. 2. – С. 46-49.

127. Руденко, Е.А. Исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии / Е.А. Руденко, А.Б. Черепов, М.В. Баранов, М.А. Лебедева, Н.Н. Хлебникова //Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54. – №. 1. – С. 31-37.

128. Руденко, Е.А. Исследование состояния периферической микроциркуляции при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии / Е.А. Руденко, А.А. Пучкова, М.В. Баранов // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2017. — Т. 51. — № 7 (спецвыпуск). — С. 67-70.

129. Рудный, Н.М. Основные результаты медицинских исследований, проведенных при полете двух экипажей на орбитальной станции «Салют-5» / Н.М. Рудный //Космическая биология и медицина. – 1977. – Т. 11. – №. 5. – С. 33.

130. Савельев, В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева. - М., 2015. – 111 с.
131. Салмаси, Ж.М. Ведущие механизмы иммунопатогенеза при различных видах воспаления (инфекционном, аутоиммунном, атопическом) / Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин, А.Н. Казимирский // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 22. – №. 2-1. – С. 518-520.
132. Самсон, А. А. Местная лекарственная терапия гнойных ран / А.А. Самсон, Ю.В. Кузьмин // Военная медицина. - 2018. - № 4. - С. 35-41.
133. Саруханова, Л.Е. Общая микробиология, вирусология и прикладная иммунология: учебное пособие / Л.Е. Саруханова, Е.Г. Волина, Н.В. Яшина. – Изд. 2-е, испр. – Москва: РУДН, 2019. – 172с.
134. Светухин, А.М. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы / Пятьдесят лекций по хирургии / Под ред. Савельева В.С.- М.: Медиа Медика, 2003. – 408 с.
135. Семикина, Е.В. Лечение гнойных ран в эксперименте / Е.В. Семикина // Ответственный редактор. – 2016. – С. 120.
136. Семикина, Е.В. Экспериментальное лечение гнойных ран / Е.В. Семикина // Инновации в медицине: материалы седьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета. - 2016. – С. 115-117.
137. Серебряная, Н.Б. Патогенетическое и прогностическое значение тромбоцитопении у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей / Н.Б. Серебряная // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 17. – №. 1. – С. 34-45.
138. Серебряная, Н.Б. Эритроциты как бактерицидные клетки, участники и регуляторы воспаления / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – №. 5. – С. 458-469.

139. Славников, И.А. Клинико-морфологические особенности острых и хронических ран / И.А. Славников, З.А. Дундаров, Ю.И. Ярец // Журнал ГрГМУ. – 2020. – Т. 19. - №. 1. – С. 55-63.

140. Слесаренко, Н.А. Заживление индуцированного раневого повреждения кожи под влиянием аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции / Н.А. Слесаренко, Е.Н. Борхунова, Н.В. Вологжанина // Российская сельскохозяйственная наука. – 2019. – №. 4. – С. 59-62.

141. Степанова, Г.П. Влияние 520-суточной изоляции на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы / Г.П. Степанова, С.П. Буйлов, А.И. Ещенко, М.А. Скедина, Ю.И. Воронков // Авиакосмическая и экологическая медицина - 2014. - Т. 48 - С.23-27.

142. Супильников, А.А. Особенности математического моделирования заживления послеоперационной раны в эксперименте / А.А. Супильников, В.Н. Шабалин, Л.В. Лиманова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – №. 3 (39). – С. 212-219.

143. Талавринов, В.А. Антропометрические исследования / В.А. Талавринов // Орбитальная станция «Мир» – 2001. – С. 258.

144. Терехов, А.Г. Применение комбинации антисептиков в местном лечении гнойных ран / А.Г. Терехов, Д.С. Зотов // Эксперимент в хирургии и онкологии. – 2020. – С. 17-18.

145. Толкачёв, В.А. Клинический статус животных на фоне лечения гнойных ран антисептической пастой на гидрофильной основе / В.А. Толкачёв, С.М. Коломийцев // Современные научно-практические решения XXI века. – 2016. – С. 225-227.

146. Троянов, А.А. Экспериментальное и клиническое обоснование применения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, для лечения длительно незаживающих ран при сахарном диабете / А.А. Троянов // Медицинский журнал. - 2018. - № 2. - С. 112-117.

147. Турчанинова, В.Ф. Многолетний опыт мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы космонавтов в кратковременных и длительных полетах / В.Ф. Турчанинова, И.В. Алферова, В.В. Криволапов // Пилотируемые полеты в космос. — 2016. — 3(20). — С. 112-125.

148. Угольник, Т.С. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции. Воспаление: учебно-методическое пособие для студентов 3 курса всех факультетов учреждений высшего медицинского образования. / Т.С. Угольник, И.А. Атаманенко, Е.В. Тимошкова. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — 80 с.

149. Ульянкин, И.М. Исследование воздействия негативных факторов невесомости на организм человека / И.М. Ульянкин, И.В. Хромова // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. - 2017. - Т. 2. - С. 753-754.

150. Урузбаев, Р.М. Регенеративные свойства тканей и органов, факторы ускорения репаративных процессов (обзор литературы) / Р.М. Урузбаев // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 171-178.

151. Уськов, К.В. Сравнительный анализ эффективности средств профилактики негативных влияний сниженного уровня двигательной активности на физическую работоспособность человека в эксперименте с 520-суточной изоляцией / К.В. Уськов, Е.В. Фомина // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2018. - Т. 52. - № 5. - С. 39-46.

152. Федоров, В.Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / Под ред. В.Д. Федорова, А.М. Светухина. - М.: Миклош, 2007. – 365 с.

153. Федянин, С.Д. Мониторинг резистентности грамотрицательной микрофлоры, выделенной у пациентов с гнойными ранами / С.Д. Федянин, В.К. Окулич // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19. – №. 5. – С.59-65.

154. Филатова, И.А. Оценка диагностической значимости реакции торможения миграции лейкоцитов в прогнозировании риска развития симпатического воспаления в результате травмы глаза / И.А. Филатова, И.М.

Мохаммад, В.О. Денисюк // Точка зрения. Восток–Запад. – 2019. – №. 3. – С. 33-35.

155. Фомина, Г.А. Изменения сердечно-сосудистой системы человека в невесомости / Г.А. Фомина // Материалы XVI Конференции по космической биологии и медицине с международным участием. — 2016. — С. 245-247.

156. Хараева З.Ф. Микробиологические особенности хирургической инфекции мягких тканей / З.Ф. Хараева, З.А. Камбачокова, Д.Х. Шорова // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – №. 1. – С. 27-30.

157. Харитонов, Д.Ю. Моделирование гнойной раны у крыс / Д.Ю. Харитонов, А.Ю. Коваленко // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – №. 69. – С. 57-60.

158. Цепколенко, А.В. Иммунная система и регенеративный потенциал кожи / А.В. Цепколенко // Дерматология та венерология. – 2017. – №. 3. – С. 27-37.

159. Цыган, В.Н. Патофизиология обмена веществ: учебное пособие. / В.Н. Цыган. - СПб.: СпецЛит, 2013. - 335 с.

160. Чепурная, Ю.Л. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти / Ю.Л. Чепурная // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 13-20.

161. Чернух, А.М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии / А.М. Чернух. - М.: Медицина, 1979. – С. 448.

162. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. - М.: Медицина, 1984.

163. Чурилов, Л.П. Краткая история иммунологии глазами патофизиологов / Л.П. Чурилов, А.Г. Васильев, В.И. Утехин // Здоровье-основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12. – №. 2. – С. 824-875.

164. Шестакова, В.Г. Стимулированный ангиогенез и его роль в репаративной регенерации кожи / В.Г. Шестакова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7. – №. 3. – С. 117-124.

165. Шляпников, С.А. Хирургические инфекции мягких тканей. Подходы к диагностике и принципы терапии / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14, № 28. – С. 2009-2013.

166. Щебляков, Д.В. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии / Д.В. Щебляков // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2010. – Т. 2. – №. 3. – С. 28-37.

167. Щербакова, Е.С. Хирургическая инфекция / Е.С. Щербакова, А.И. Лусевич // Аллея науки. – 2020. – Т. 2. – №. 6. – С. 370-373.

168. Юсупов, Ж.К. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии длительно незаживающих гнойных ран мягких тканей (обзор литературы) / Ж.К. Юсупов, Б.Р. Абдуллажанов // Re-health journal. – 2020. – №. 1 (9). - С. 181-186

169. Юшков, Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации / Б.Г. Юшков // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – №. 4. – С. 94-105.

170. Яблучанский, Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении / Н.И. Яблучанский, В.А. Пилипенко, П.Г. Кондратенко // Лабораторное дело. – 1983. – Т. 1. – С. 60-61.

171. Ярец, Ю.И. Информативность цитологического и гистологического методов исследования для оценки состояния воспалительной и пролиферативной фаз репарации гранулирующей раны / Ю.И. Ярец // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2018. - №1(19). – С. 86-94.

172. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.

173. Acres, J.M. The influence of spaceflight and simulated microgravity on bacterial motility and chemotaxis / J.M. Acres, M.J. Youngapelian, J. Nadeau //npj Microgravity. – 2020. – Т. 7. – №. 1. – P. 1-11.

174. Ahrenholz, D.H. Necrotizing fastitis and other infections / Intensive Care Medicine // J.M. Rippe, R.S. Irwin, J.C. Al-per, M.Q. Fink. — 2nded Boston: Little, Brown, 1991. — P. 1334.
175. Ahrenholz, D.H. Necrotizing soft-tissue infections / D.H Ahrenholz // Surgical Clinics of North America. –1988. – Vol. 68. - №. 1. – P. 199-214.
176. Allen, D.L. Effects of spaceflight on murine skeletal muscle gene expression / D.L. Allen //Journal of Applied Physiology. – 2009. – Vol. 106. – №. 2. – P. 582-595.
177. Alwood, J.S. Dose- and ion-dependent effects in the oxidative stress response to space-like radiation exposure in the skeletal system / J.S. Alwood, L.H. Tran, A.S. Schreurs, Y. Shirazi-Fard, A. Kumar, D. Hilton, C.G.T. Tahimic, R.K. Globus // International Journal of Molecular Sciences - 2017. - Vol. 18 - № 10 - P.1-17.
178. Anselm, V. Re-adaption on earth after spaceflights affects the mouse liver proteome / V. Anselm, S. Novikova, V. Zgoda // International Journal of Molecular Sciences - 2017. - Vol. 18 - № 8 - P.1-12.
179. Artiles, A.D. Effects of artificial gravity on the cardiovascular system: Computational approach / A.D. Artiles, T. Heldt, L.R. Young // Acta Astronautica. - 2016. - Vol. 126. - P. 395-410.
180. Ban, K.A. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: surgical site infection guidelines, 2016 update / K.A. Ban // Journal of the American College of Surgeons. – 2017. – Vol. 224. – №. 1. – P. 59-74.
181. Bimpong-Buta, N.-Y. Analysis of human microcirculation in weightlessness: Study protocol and pre-study experiments / N.-Y. Bimpong-Buta // Clinical Hemorheology and Microcirculation. - 2018. - P. 1-9.
182. Blaber, E.A. Spaceflight activates autophagy programs and the proteasome in mouse liver / E.A. Blaber, M.J. Pecaut, K.R. Jonscher // International Journal of Molecular Sciences - 2017. - Vol. 18 - № 10.
183. Blandino-Rosano M. Anti-proliferative effect of pro-inflammatory cytokines in cultured b cells is associated with extracellular signal-regulated kinase 1/2

pathway inhibition: protective role of glucagon-like peptide-1 / M. Blandino-Rosano // *Journal of molecular endocrinology*. – 2008. – Vol. 41. – №. 1. – P. 35.

184. Boelen, A. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection / A. Boelen, J. Kwakkel, E. Fliers // *Endocrine reviews*. – 2011. – Vol. 32. – №. 5. – P. 670-693.

185. Boerma, M. Space radiation and cardiovascular disease risk / M. Boerma // *World Journal of Cardiology* - 2015. - Vol. 7 - № 12 - P.882.

186. Bonne, S.L. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections / S.L. Bonne, S.S. Kadri // *Infectious Disease Clinics*. – 2017. – Vol. 31. – №. 3. – P. 497-511.

187. Bottinelli, R. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity / R. Bottinelli, C. Reggiani // *Progress in Biophysics & Molecular Biology*.- 2000. - Vol. 73. - № 2-4. – P. 195-262.

188. Braun, W. Mars Project / W. Braun. University of Illinois Press.- Urbana, 1953.

189. Brook, I. Spectrum and treatment of anaerobic infections / I. Brook // *Journal of Infection and Chemotherapy*.-2016. -Vol. 22. - № 1. - P. 1-13.

190. Buken, C. Morphological and molecular changes in juvenile normal human fibroblasts exposed to simulated microgravity / C. Buken // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-22.

191. Bureau, L. Blood flow and microgravity / L. Bureau // *Comptes Rendus - Mecanique*. - 2017. - Vol. 345. - № 1. - P. 78-85.

192. Burnham, J.P., Kollef M.H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review / J.P. Burnham, M.H. Kollef // *Current opinion in infectious diseases*. – 2018. – Vol. 31. – №. 2. – P. 113.

193. Campbell, M.R. Historical Review of Lower Body Negative Pressure Research in Space Medicine / M.R. Campbell, J.B. Charles // *Aerospace Medicine and Human Performance*. - 2015. - Vol. 86. - № 7. - P. 633-640.

194. Cohnheim, J. Ueberentzündung und eiterung / J. Cohnheim // Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. – 1867. – Vol. 40. – №. 1-2. – P. 1-79
195. Costa, M.L. Effect of negative pressure wound therapy vs standard wound management on 12-month disability among adults with severe open fracture of the lower limb: the WOLFF randomized clinical trial. / M.L. Costa, J. Achten, J. Bruce, E. Tutton, S. Petrou, S.E. Lamb, N.R. Parsons // Jama. – 2018. - Vol. 319. - № 22. P. 2280-2288.
196. Crucian, B.E. Immune system dysregulation following short vs long-duration spaceflight / B.E. Crucian // Aviation, space, and environmental medicine. – 2008. – Vol. 79. – №. 9. – P. 835-843.
197. Crucian, B. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight / B. Crucian // npj Microgravity. – 2015. – Vol. 1. – P. 15013
198. Delp, M.D. Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium / M.D. Delp, J.M. Charvat, C.L. Limoli, R.K. Globus, P. Ghosh // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-11.
199. Demontis, G.C. Human pathophysiological adaptations to the space environment / G.C. Demontis, M.M. Germani, E.G. Caiani, I. Barravecchia, C. Passino, D. Angeloni // Frontiers in Physiology - 2017. - Vol. 8 - № AUG - P.1-17
200. Eckmann, C. Severe skin and soft tissue infections / C. Eckmann // Intensivmed. – 2009. – Vol. 46. – P. 480-485.
201. Eckmann, C. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin / C. Eckmann, M. Dryden // European journal of medical research. – 2010. –Vol. 15. – №. 12. – P. 554.
202. Ellis, S. Immunology of wound healing / S. Ellis, E.J. Lin, D. Tartar // Current dermatology reports. – 2018. – Vol. 7. – №. 4. – P. 350-358.

203. Eming, S.A. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration / S.A. Eming, T.A. Wynn, P. Martin // *Science*. – 2017. – Vol. 356. – №. 6342. – P. 1026-1030.

204. Esposito, S. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update / S. Esposito // *Journal of Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 29. – №. 4. – P. 197-214.

205. Fedorchenko K.Y. The effect of space flight on the protein composition of the exhaled breath condensate of cosmonauts / K.Y. Fedorchenko, A.M. Ryabokon', A.S. Kononikhin, S.I. Mitrofanov, E.A. Mikhant'eva, A.I. Spasskii, I.R. Sukhodolov, I.A. Popov, A.V. Polyakov, I.M. Larina, E.N. Nikolaev, S.D. Varfolomeev // *Russian Chemical Bulletin* - 2016. - Vol. 65 - № 11 - P.2745-2750.

206. Fernando, S.M. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINEC score: a systematic review and meta-analysis / S.M. Fernando // *Annals of surgery*. – 2019. – Vol. 269. – №. 1. – P. 58-65.

207. Finkelstein, H. Spaceflight alters the migratory ability of stem cell derived keratinocytes resulting in decreased wound healing potential / H. Finkelstein // *Molecular biology of the cell*. – USA: amer soc cell biology, 2011. – Vol. 22.

208. Finkelstein, H. Spaceflight reduces the tissue regenerative potential of stem cells by decreasing proliferation and increasing early differentiation / H. Finkelstein // *Stem Cells Biology Poster Session. 50th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, Philadelphia, PA*. – 2010

209. Fischer, C. L. Red blood cell mass and plasma volume changes in manned space flight / C.L. Fischer, P.C. Johnson, C.A. Berry // *JAMA*.- 1967.- Vol. 200.- P. 579-583.

210. Fortrat, J.O. Altered venous function during long-duration spaceflights / J.O. Fortrat // *Frontiers in Physiology*. - 2017. - Vol. 8. - P. 1-6.

211. Fowler, J.F. Physiological changes during space flight / J.F. Fowler // *Cutis*.- 1991.- Vol. 48.- P. 291-295.

212. Gaffney, L. Macrophages' role in tissue disease and regeneration / L. Gaffney // *Macrophages*. – 2017. – P. 245-271.
213. Garrett-Bakelman, F.E. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight / F.E. Garrett-Bakelman, M. Darshi, S.J. Green, R.C. Gur, L. Lin, B.R. Macias, M.J. McKenna, C. Meydan, T. Mishra, J. Nasrini, B.D. Piening, L.F. Rizzardi, K. Sharma, F.W. Turek // *Human Physiology* - 2019. - Vol. 144 - № April - P.1-20.
214. Garwood, C.S. What's new in wound treatment: a critical appraisal / C.S. Garwood, J.S. Steinberg // *Diabetes metabolism research and reviews*. - 2016. - Vol. 32. - P. 268-274.
215. Grigorieva, O. Cell interactions in microgravity: cytotoxic effects of natural killer cells in vitro / O. Grigorieva // *Journal of Gravitational Physiology*. - 2004. - Vol. 11, № 2. - P. 177-180.
216. Hamada, Y. In vitro pharmacodynamics of vancomycin against methicillin-susceptible and-resistant *Staphylococcus aureus*: considering the variability in observed tissue exposure / Y. Hamada, J.L. Kuti, D.P. Nicolau // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. - Vol. 60. - № 2. – P. 955-961.
217. Han, G. Chronic wound healing: a review of current management and treatments / G. Han, R. Ceilley // *Advances in therapy*. – 2017. – Vol. 34. – №. 3. – P. 599-610.
218. Hargens, A.R. Fluid shifts in vascular and extravascular spaces during and after simulated weightlessness / A.R. Hargens // *Medicine and science in sports and exercise*. – 1983. – Vol. 15. – №. 5. – P. 421-427
219. Henle, F.G.J. *Pathologische Untersuchungen* / F.G.J. Henle. – Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1840. – P. 273.
220. Hodkinson, P.D. An overview of space medicine / P.D. Hodkinson // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 119. – №. suppl_1. – P. i143-i153

221. Hong-zhi, S.H.I. Evaluation of the Health Status of Six Volunteers from the Mars 500 Project Using Pulse Analysis / S.H.I. Hong-zhi // Chinese Journal of Integrative Medicine. -2017. - Vol. 23. - № 8. - P. 574-580.
222. Hughson, R.L. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system / R.L. Hughson, A. Helm, M. Durante // Nature Reviews. - 2017. - P. 1-14.
223. Iwase, S. Effects of Microgravity on Human Physiology / S. Iwase // Beyond LEO-Human Health Issues for Deep Space Exploration. – IntechOpen. - 2020.
224. Kandarpa, K. Human health during space travel: An overview / K. Kandarpa //Neurology India. – 2019. Vol. 67. – №. 8. – P. 176.
225. Kany, S. Cytokines in inflammatory disease / S. Kany, J.T. Vollrath, B. Relja //International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – №. 23. – P. 6008.
226. Karin, M. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration / M. Karin, H. Clevers // Nature. – 2016. – Vol. 529. – №. 7586. – P. 307.
227. Kirsch, K.A. Fluid shifts into and out of superficial tissues under microgravity and terrestrial conditions / K.A. Kirsch // The clinical investigator. – 1993. – Vol. 71. – №. 9. – P. 687-689.
228. Kirsner, R.S. Human acellular dermal wound matrix: evidence and experience / R.S. Kirsner // International Wound Journal. – 2013. – P. 101–111.
229. Larina, I.M. Permanent proteins in the urine of healthy humans during the Mars-500 experiment / I.M. Larina, L.K. Pastushkova, E.S. Tiys, K.S. Kireev, A.S. Kononikhin, N.L. Starodubtseva, I.A. Popov, M.A. Custaud, I.V. Dobrokhotov, E.N. Nikolaev, N.A. Kolchano, V.A. Ivanisenko // Journal of Bioinformatics and Computational Biology - 2015. - Vol. 13 - № 1 - P.1-17.
230. Larina, I.M. Protein expression changes caused by spaceflight as measured for 18 Russian cosmonauts / I.M. Larina, A.J. Percy, J. Yang, C.H. Borchers, A.M. Nosovsky, A.I. Grigoriev, E.N. Nikolaev // Scientific Reports - 2017. - Vol. 7 - № 1 - P.1-7.

231. Leach, C.S. Endocrine, electrolyte and fluid volume changes associated with Apollo missions / C.S. Leach, P.C. Johnson, W.C. Alexander // Biomedical results of Apollo.- Wash. (D.S.): NASA. - 1975. - P. 163-285.

232. Lee, T. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation / T. Lee // Molecular and cellular endocrinology. – 2019. – Vol. 486. – P. 96-104.

233. Leong, H.N. Management of complicated skin and soft tissue infections with a special focus on the role of newer antibiotics / H.N. Leong // Infection and drug resistance. – 2018. – Vol. 11. – P. 1959.

234. Lewis, M.L. Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat) / M.L. Lewis // The FASEB Journal. – 1998. – Vol. 12. – №. 11. – P. 1007-1018.

235. Linossier, M.T. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers , insulin and adipokines / M.T. Linossier, L.E. Amirova, M. Thomas, M. Normand, M. Bareille, G. Gauquelin-koch, A. Beck, C. Bonneau, C. Gharib, M. Custaud, L. Vico // PLoS ONE - 2017. - P.1-17.

236. Liu, H. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules / H. Liu //Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 201. – №. 1. – P. 59.

237. Low, L.A. Tissue chips in space: modeling human diseases in microgravity / L.A. Low, M.A. Giulianotti //Pharmaceutical research. – 2020. – Vol. 37. – №. 1. – P. 1-6.

238. Lucas, T. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair / T. Lucas // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, N 67. – P. 3964–3977.

239. Markin, A. The dynamics of blood biochemical parameters in cosmonauts during long-term space flights / A. Markin // Acta Astronaut.- 1998.- Jan.-Apr.; Vol. 42. - № 1-8.

240. Marques, C. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals / Marques C. // *Mediators of inflammation*. – 2014.
241. May, A.K. Skin and soft tissue infections: the new surgical infection society guidelines / A.K. May // *Surgical infections*. – 2011. – Vol. 12. – №. 3. – P. 179-184.
242. Mescher, A.L. Macrophages and fibroblasts during inflammation and tissue repair in models of organ regeneration / A.L. Mescher // *Regeneration*. – 2017. – Vol. 4. – №. 2. – P. 39-53.
243. Michaletti, A. Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: a proteomic and metabolomics profile / A. Michaletti // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 1-12.
244. Morgan, E.E. Simulating Long Duration Deep Space Missions / E.E. Morgan // *AIAA SPACE*. - Long Beach, 2016. - P. 1-17.
245. Nguyen, N. Effects of Microgravity on Human Physiology / N. Nguyen, G. Kim, K.S. Kim // *항공우주의학회지*. – 2020. – Vol. 30. – №. 1. – P. 25-29.
246. Nolff, M.C. Assessment of wound bio-burden and prevalence of multi-drug resistant bacteria during open wound management / M.C. Nolff, S. Reese, M. Fehr, R. Dening, A. Meyer-Lindenberg // *Journal of Small Animal Practice*. 2016. Vol. 57. - №5. - P. 255-259.
247. Nors, P. Volume-homeostatic mechanisms in humans during a 12-h posture change / P. Nors // *J. Appl. Physiol.*- 1993.- Vol. 175, №. 1.- P. 349-356.
248. Oishi, Y. Macrophages in inflammation, repair and regeneration / Y. Oishi, I. Manabe // *International immunology*. – 2018. – Vol. 30. – №. 11. – P. 511-528.
249. Ovadia-Blechman, Z. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes / Z. Ovadia-Blechman // *Clinical Biomechanics*. - 2018. - Vol. 57. - P. 19-25.
250. Panesar, S.S. Surgery in space / S.S. Panesar, K. Ashkan // *British Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 105. – №. 10. – P. 1234-1243.

251. Parthasarathy, V. The type 2 diabetes drug liraglutide reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain / V. Parthasarathy, C. Hölscher // *European journal of pharmacology*. – 2013. – Vol. 700. – №. 1-3. – P. 42-50.

252. Patel, Z.S. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars / Z.S. Patel, T.J. Brunstetter, W.J. Tarver, A.M. Whitmire, S.R. Zwart, S.M. Smith, J.L. Huff // *npj Microgravity*. – 2020. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-13.

253. Peacock, E. *Wound Repair* / E. Peacock, W. van Winkle. — Philadelphia — London — Toronto: W. B. Saunders, 1976. — 699 p.

254. Pereira, R.F. Traditional therapies for skin wound healing / R.F. Pereira, P.J. Bartolo // *Advances in wound care*. – 2016. - Vol. 5. - № 5. - P. 208-229.

255. Ploegmakers, I.B.M. Alternatives to antibiotics for prevention of surgical infection / I.B.M. Ploegmakers, S.W.M. OldeDamink, S.O. Breukink // *Journal of British Surgery*. – 2017. – Vol. 104. – №. 2. – P. e24-e33.

256. Poulakou, G. What's new in the epidemiology of skin and soft tissue infections in 2018? / G. Poulakou, S. Lagou, S. Tsiodras // *Current opinion in infectious diseases*. – 2019. – Vol. 32. – №. 2. – P. 77-86.

257. Ratushnyy, A. Angiogenic activity of human adipose - derived mesenchymal stem cells under simulated microgravity / A. Ratushnyy, M. Ezdakova, D. Yakubets, L. Buravkova, C. Physiology, B. Problems, R. Academy // *Stem Cells and Development* - 2017. - № 499 - P.1-21.

258. Rea, G. Microgravity-driven remodeling of the proteome reveals insights into molecular mechanisms and signal networks involved in response to the space flight environment / G. Rea, F. Cristofaro, G. Pani, B. Pascucci, S.A. Ghuge, P. Antonia, M. Imbriani, L. Visai, A.M. Rizzo // *Journal of Proteomics* - 2015.

259. Rezvani Ghomi, E. Wound dressings: Current advances and future directions / E. Rezvani Ghomi // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2019. – Vol. 136. – №. 27. – P. 47738.

260. Rykova, M.P. Effect of spaceflight on natural killer cell activity / M.P. Rykova // *J Appl Physiol.* - 1992.- Vol. 73.- P.196-200.
261. Schmidt, M.A. Incorporation of omics analyses into artificial gravity research for space exploration countermeasure development / M.A. Schmidt, T.J. Goodwin, R. Pelligra // *Metabolomics* - 2016. - Vol. 12 - № 2 - P.1-15.
262. Shen, H. Effects of spaceflight on the muscles of the murine shoulder / H. Shen // *The FASEB Journal.* – 2017. – Vol. 31. – №. 12. – P. 5466-5477.
263. Shi, L. Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NFκB and metabolic pathways / L. Shi // *Cellular & molecular immunology.* – 2020. – P. 1-14.
264. Shiba, D. Development of new experimental platform ‘MARS’—Multiple Artificial-gravity Research System—To elucidate the impacts of micro/partial gravity on mice / D. Shiba // *Scientific reports.* – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 1-10.
265. Shin, K.J. Cerebral hemodynamics in orthostatic intolerance with normal head-up tilt test / K.J. Shin // *Acta Neurologica Scandinavica.* - 2015. - P. 1-8.
266. Singh, S. The physiology of wound healing / S. Singh, A. Young, C.E. McNaught // *Surgery (Oxford).* – 2017. – Vol. 35. – №. 9. – P. 473-477.
267. Stepanek, J. Space medicine in the era of civilian spaceflight / J. Stepanek, R.S. Blue, S. Parazynski // *New England Journal of Medicine.* – 2019. – Vol. 380. – №. 11. – P. 1053-1060.
268. Stevens, D.L. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America / D.L. Stevens // *Clinical infectious diseases.* – 2014. – Vol. 59. – №. 2. – P. e10-e52.
269. Stowe, R.P. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight / R.P. Stowe // *Journal of leukocyte biology.* – 1999. – Vol. 65. – №. 2. – P. 179-186.
270. Stollo, F. Body composition and metabolic changes during a 520-day mission simulation to Mars / F. Stollo, C. Macchi, I. Eberini, M.A. Masini, M. Botta,

G. Vassilieva, I. Nichiporuk, M. Monici, D. Santucci, F. Celotti, P. Magni, M. Ruscica // *Journal of Endocrinological Investigation* - 2018. - Vol. 41 - № 11 - P.1267-1273.

271. Swain, D. Mechanochemical aspects of skin wound healing in microgravity / D. Swain, A. Gupta // *Mechanics Research Communications*. – 2019. – Vol. 96. – P. 87-93.

272. Taddeo, T.A. Spaceflight medical systems / T.A. Taddeo, S. Gilmore, C.W. Armstrong // *Principles of Clinical Medicine for Space Flight*. – Springer, New York, NY, 2019. – P. 201-231.

273. Tauber, S. Cytoskeletal stability and metabolic alterations in primary human macrophages in long-term microgravity / S. Tauber // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12. – №. 4. – P. e0175599.

274. Tavassoli, M. Anemia of space flight /M. Tavassoli // *J Am Soc Hematol.*- 1982.- Vol. 60.- P. 1059-1067

275. Taylor, G.R. Human cellular immune responsiveness following space flight / G.R. Taylor, J.R. Dardano // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1983. – Vol. 54. – №. 12 Pt 2. – P. 55-9.

276. Taylor, G.R. In vivo testing confirms a blunting of the human cell-mediated immune mechanism during space flight / G.R. Taylor, R.P. Janney // *J Leukoc Biol.*- 1992.- Vol. 51.- P. 129-132.

277. Teodori, L. Skeletal muscle atrophy in simulated microgravity might be triggered by immune-related microRNAs / L. Teodori // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1926.

278. Thirsk, R. The space-flight environment: the International Space Station and beyond / R. Thirsk // *CMAJ.*- 2009.- Vol. 180.- P. 1216-1220.

279. Thornton, W.E. Fluid shifts in weightlessness / W.E. Thornton, T.P. Moore, S.L. Pool // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1987. – Vol. 58. – №. 9 Pt 2. – P. A86-90.

280. Tipton, C.M. Neuroendocrine and immune system responses with spaceflights / C.M. Tipton, J.E. Greenleaf, C.G. Jackson // *Medicine and science in sports and exercise*. – 1996. – Vol. 28. – №. 8. – P. 988-998.

281. Tomilovskaya, E. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects / E. Tomilovskaya // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 284.

282. Udden, M.M. Decreased production of red blood cells in human subjects exposed to microgravity / M.M. Udden // *J Lab Clin Med.* - 1995.- Vol. 125.- P. 442-449.

283. Ulbrich C. Characterization of human chondrocytes exposed to simulated microgravity / C. Ulbrich, K. Westphal, J. Pietsch, H.D.F. Winkler, A. Leder, J. Bauer, P. Kossmehl, J. Grosse, J. Schoenberger, M. Infanger, M. Egli, D. Grimm // *Cellular Physiology and Biochemistry* - 2010. - Vol. 25 - № 4-5 - P.551-560.

284. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. / Silver Spring (MD): US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2013. – 13p.

285. Vandeburgh, H. Space travel directly induces skeletal muscle atrophy / H. Vandeburgh // *The FASEB Journal*. – 1999. – Vol. 13. – №. 9. – P. 1031-1038.

286. Vizioli, M.R. Alkaline phosphatase activity and the development of rat sponge-induced granulation tissue / M.R. Vizioli, L. Bozzo, L. Valdrighi // *Cells Tissues Organs*. – 1972. – Vol. 83. – №. 1. – P. 60-69.

287. Wang, J. Simulated microgravity suppresses MAPK pathway-mediated innate immune response to bacterial infection and induces gut microbiota dysbiosis / J. Wang // *The FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34. – №. 11. – P. 14631-14644.

288. Whedon G. D. et al. Mineral and nitrogen metabolic studies, experiment M071. – 1977.

289. Willenborg S. Macrophages – sensors and effectors coordinating skin damage and repair / S. Willenborg, S. A. Eming // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2014. – Vol. 12. – P. 214–221.
290. Williams, D. Acclimation during space flight: effects on human physiology / D. Williams // CMAJ.- 2009.- Vol. 180.- P. 1317-1323.
291. Wong, C.H. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections / C.H. Wong // Critical care medicine. – 2004. – Vol. 32. – №. 7. – P. 1535-1541.
292. Wu, S.C. Wound care: the role of advanced wound healing technologies / S. C. Wu, W. Marston, D. G. Armstrong // J Vasc Surg. – 2010 Sep. – Vol. 52, N 3. – Suppl. – P. 59S–68S.
293. Yang, W. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation / W. Yang, P. Hu // Journal of orthopaedic translation. – 2018. – Vol. 13. – P. 25-32.
294. Yarmanova, E.N. Evolution of Russian Microgravity Countermeasures / E.N. Yarmanova // Aerospace Medicine and Human Performance. - 2015. - Vol. 86. - № 12. - P. 32-37.
295. Zalavras, C.G. Prevention of infection in open fractures / C.G. Zalavras // Infectious Disease Clinics. – 2017. – Vol. 31. – №. 2. – P. 339-352.
296. Zubrin, R. The Mars direct plan / R. Zubrin // Scientific American – 2000. – Vol. 282.- P. 34–37.