

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНИРОВАННОГО РАСТВОРА НИТРАТА СЕРЕБРА В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФОРМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**Жанибеков Х.Б., Мардонов Б.А.**Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд,
Узбекистан

Аннотация. В проспективном контролируемом исследовании изучена клиническая, микробиологическая и морфологическая эффективность озонированного раствора нитрата серебра (Ag^+ 0,05%, озон 8 мкг/мл) в местном лечении 68 пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы (СДС) II-IV степени по Wagner (основная группа $n=36$, контрольная $n=32$). Разработан и внедрён дифференцированный алгоритм местного лечения с учётом фазы раневого процесса и клинической формы СДС. В основной группе купирование перифокального воспаления наступало достоверно раньше ($5,2 \pm 0,7$ vs $8,4 \pm 1,1$ суток; $p < 0,001$), первые грануляции появлялись на $8,3 \pm 1,2$ суток (контроль: $13,6 \pm 1,8$; $p < 0,001$). Эрадикация биоплёнкообразующих штаммов к 14-м суткам достигнута у 58,3% против 25,0% в контроле ($p = 0,004$). Морфологически подтверждена стимуляция ангиогенеза: плотность неоваскуляров $11,4 \pm 1,7$ против $6,2 \pm 1,3$ на 1 мм^2 ($p < 0,001$). Частота высоких ампутаций снижена с 27,3% до 11,1% ($p = 0,042$), средняя длительность стационарного лечения - с 26,8 до 19,3 суток ($p < 0,001$). Нежелательных явлений, связанных с применением препарата, зафиксировано не было.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, озонированный раствор нитрата серебра, антибиоплёночная активность, репаративные процессы, ампутация, местное лечение.

Введение. Несмотря на значительные достижения в области диабетологии и сосудистой хирургии, лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы (СДС) по-прежнему остаётся одной из наиболее сложных хирургических проблем. По данным Международной диабетической федерации (IDF), число больных сахарным диабетом в мире превышает 537 миллионов человек и к 2045 году прогнозируется его рост до 783 миллионов [2]. СДС является ведущей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей, составляя до 70% их общего числа [1, 3]. Частота высоких ампутаций при

гнойно-некротических формах СДС достигает 15-28%, летальность в послеоперационном периоде – 5 - 10%, а пятилетняя выживаемость после ампутации не превышает 50% [1, 9].

В патогенезе хронически незаживающих ран при СДС ключевую роль играют три взаимосвязанных фактора. Во-первых, диабетическая микроангиопатия обуславливает хроническую тканевую гипоксию, нарушая процессы пролиферации фибробластов и синтеза коллагена. Во-вторых, периферическая нейропатия нарушает трофику тканей и приводит к утрате защитной болевой чувствительности. В-третьих, персистирующая инфекция, вызванная биоплёнкообразующими полирезистентными микроорганизмами, поддерживает хроническое воспаление и блокирует переход раневого процесса в фазу пролиферации [3, 4]. Микроорганизмы в составе биоплёнки в 100-1000 раз устойчивее к антисептикам, чем их планктонные формы, что существенно снижает эффективность традиционных препаратов [4].

Традиционно применяемые антисептики - хлоргексидин и повидон-йод - обладают ограниченной активностью в отношении зрелых биоплёнок и нередко оказывают цитотоксическое действие на грануляционную ткань, угнетая пролиферацию фибробластов и кератиноцитов [5]. Это обуславливает необходимость разработки принципиально новых антисептических средств с доказанным антибиоплёночным и регенераторным потенциалом.

Озонированный раствор нитрата серебра представляет собой перспективную комбинацию двух синергетически действующих антисептических агентов. Ионы серебра в концентрации 0,05% оказывают пролонгированное широкоспектральное антимикробное действие, нарушая структуру клеточной стенки и ингибируя ферментные системы микроорганизмов [6]. Озон, в свою очередь, не только потенцирует пенетрацию ионов серебра в матрикс биоплёнки вследствие окислительной деструкции экзополисахаридов, но и активирует тканевые факторы репарации через механизм умеренного оксидативного стресса: стимулирует ангиогенез посредством активации HIF-1 α и выработки VEGF, улучшает оксигенацию тканей и активирует антиоксидантные ферментные системы клеток [7, 8]. Целью настоящего исследования являлась оценка клинической, микробиологической и морфологической эффективности озонированного раствора нитрата серебра в местном лечении гнойно-некротических форм СДС в сравнении с традиционными антисептиками.

Материал и методы. Проведено проспективное контролируемое исследование, включавшее 68 пациентов с гнойно-некротическими формами СДС II-IV степени по Wagner, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета в период 2021-2024 гг. Все пациенты имели верифицированный диагноз сахарного диабета 2-го типа. Включение в исследование осуществлялось последовательно; распределение по группам - методом простой случайной выборки: основная группа (n=36) - местное лечение с применением озонированного раствора нитрата серебра; контрольная группа (n=32) - традиционные антисептики (0,02% хлоргексидин, 1% повидон-йод). Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп (n=68)

Показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=32)
Возраст, лет (M±SD)	59,8±8,7	61,3±9,2
Пол (муж. / жен.), n	21 / 15	19 / 13
Длительность СД, лет (M±SD)	13,1±4,0	13,8±4,4
HbA1c, % (M±SD)	10,1±1,5	10,3±1,4
Wagner II / III / IV, n	9 / 17 / 10	9 / 14 / 9
Нейропатическая форма, n (%)	21 (58,3%)	18 (56,3%)
Нейроишемическая форма, n (%)	15 (41,7%)	14 (43,7%)
TcpO ₂ , мм рт.ст. (M±SD)	31,4±7,2	30,8±6,9

СРБ, мг/л ($M \pm SD$)	94,2 $\pm$ 18,3	97,1 $\pm$ 19,6
--------------------------	-----------------	-----------------

Примечание: $M \pm SD$ - среднее $\pm$ стандартное отклонение; различия между группами по всем показателям $p > 0,05$ (t-критерий Стьюдента, χ^2).

Как следует из таблицы 1, обе группы были полностью сопоставимы по возрасту, половому составу, длительности сахарного диабета, уровню гликированного гемоглобина, степени поражения по Wagner, клинической форме СДС и показателям транскутанной оксиметрии. Нейроишемическая форма, при которой тяжесть тканевой ишемии ($TcpO_2 < 30$ мм рт.ст.) существенно ухудшает прогноз заживления ран, составляла около 42% в обеих группах. Отсутствие статистически значимых различий по исходным параметрам обеспечивает корректность последующего сравнения результатов лечения.

Озонированный раствор нитрата серебра готовили ex tempore непосредственно перед применением путём барботирования озон-кислородной смеси через 0,05% раствор нитрата серебра в течение 15 минут с использованием озонатора типа «Медозон-254/18» (концентрация озона на выходе - 8 мкг/мл). Препарат применяли в виде орошений раневой поверхности и влажно-высыхающих повязок, а при глубоких полостных дефектах - в виде ирригации через дренаж. В фазе воспаления орошение проводилось 2 раза в сутки, в фазе пролиферации - 1 раз в сутки. При нейроишемической форме СДС с $TcpO_2$ ниже 25 мм рт.ст. процедуру дополняли перифокальными инъекциями озонированного физиологического раствора (8 мкг/мл, 5-10 мл) для улучшения тканевой оксигенации.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: планиметрия ран (сроки купирования перифокального воспаления, очищения от некрозов, появления грануляций, 50% уменьшения площади раны, полной эпителизации или готовности к оперативному закрытию); бактериологический посев раневого отделяемого с количественной оценкой микробной обсеменённости и выявлением биоплёнкообразующих штаммов на 1-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки; цитологическое исследование методом мазка-отпечатка по Покровской-Макарову с определением типа цитограммы; морфологическое исследование биоптатов краёв раны с окраской гематоксилин-эозином (H&E) и по Ван-Гизону на 1-е и 14-е сутки; частота высоких и малых ампутаций; длительность стационарного лечения. Статистическая обработка данных проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнения

непрерывных переменных применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения частот - критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ клинических показателей раневого процесса и хирургических исходов в основной и контрольной группах представлен в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2

Динамика клинических показателей раневого процесса и хирургические исходы в основной и контрольной группах (n=68)

Показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=32)
Купирование перифокального воспаления, сутки	5,2±0,7	8,4±1,1
Очищение раны от некрозов, сутки	6,8±0,9	11,3±1,4
Появление грануляций, сутки	8,3±1,2	13,6±1,8
50% уменьшения площади раны, сутки	16,4±2,1	24,7±3,2
Полная эпителизация / готовность к закрытию, сутки	23,1±3,4	34,6±4,8
Длительность стационарного лечения, сутки	19,3±3,1	26,8±4,2
Малые ампутации / некрэктомия, n (%)	14 (38,9%)	17 (53,1%)
Высокая ампутация, n (%)	4 (11,1%)	9 (27,3%)
Закрытие раны / аутодермопластика, n (%)	18 (50,0%)	6 (18,8%)

Примечание: Все различия между группами статистически значимы: $p < 0,001$ для временных показателей (t-критерий Стьюдента), $p = 0,042$ для частоты высоких ампутаций (χ^2).

Как следует из данных таблицы 2, применение озонированного раствора нитрата серебра обеспечило достоверное ускорение всех фаз раневого процесса по сравнению с традиционными антисептиками. Купирование перифокального воспаления - отёка, гиперемии, болезненности при пальпации и серозно-гнойного отделяемого - в основной группе наступало в среднем на $5,2 \pm 0,7$ суток, что почти на 3,2 суток раньше, чем в группе контроля ($8,4 \pm 1,1$; $p < 0,001$). Очищение раны от некротических масс - важнейший этап подготовки раневого ложа - происходило в основной группе на $6,8 \pm 0,9$ суток против $11,3 \pm 1,4$ суток в контроле ($p < 0,001$). Первые признаки грануляции раневой поверхности - появление ярко-красных мелкозернистых грануляций с равномерным капиллярным рисунком - в основной группе регистрировались на $8,3 \pm 1,2$ суток, тогда как в контрольной группе этот же этап достигался в среднем лишь на $13,6 \pm 1,8$ суток ($p < 0,001$).

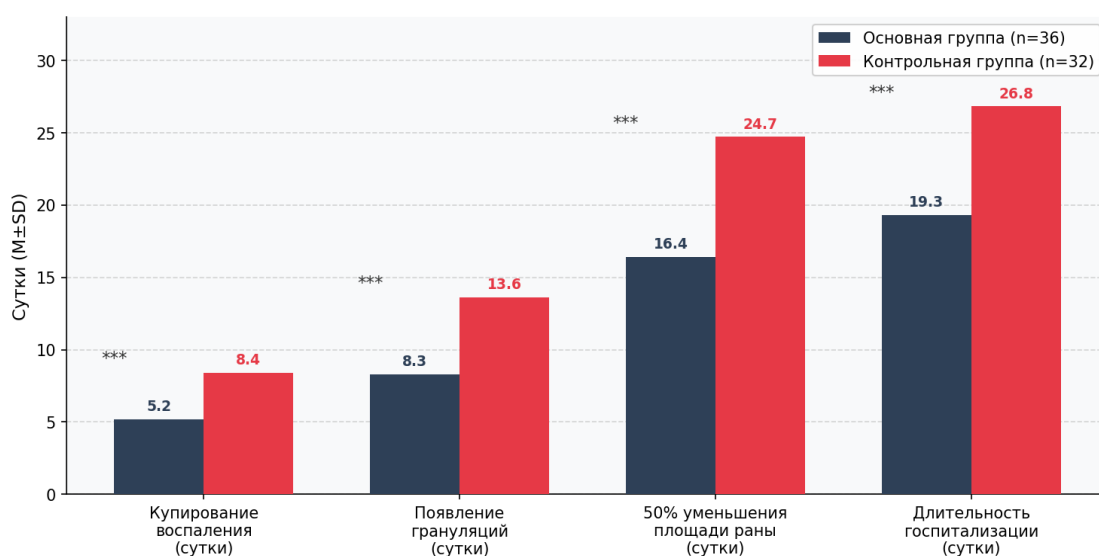


Рисунок 1. Динамика клинических показателей раневого процесса в основной и контрольной группах (сутки, $M \pm SD$; *** $p < 0,001$ для всех показателей)

На рисунке 1 наглядно отражено равномерное и достоверное превосходство основной группы по всем временным показателям. Особого внимания заслуживает то, что разрыв между группами нарастает по мере прогрессирования фаз раневого процесса: если при купировании воспаления разница составляет около 3 суток, то при оценке сроков 50% уменьшения площади раны этот разрыв достигает уже 8,3 суток, а по срокам полной готовности раны к закрытию - 11,5 суток. Это свидетельствует о

накапливаемом синергетическом эффекте озонированного раствора нитрата серебра на каждой последующей фазе репарации.

В основной группе высокая ампутация выполнена лишь у 4 (11,1%) пациентов - в сравнении с 9 (27,3%) пациентами контрольной группы ($p=0,042$). При этом в основной группе в 2,7 раза чаще удавалось добиться закрытия раны или выполнить аутодермопластику - 18 (50,0%) против 6 (18,8%). Малые ампутации и некрэктомии применялись реже в основной группе (38,9% vs 53,1%), что свидетельствует о более эффективном контроле инфекционного процесса и лучшем сохранении жизнеспособных тканей стопы.

Динамика микробиологических показателей на фоне применения озонированного раствора нитрата серебра представлена в таблице 3 и на рисунке 2.

Таблица 3

**Динамика микробной обсеменённости ран и эрадикации
биоплёнообразующих штаммов по суткам лечения (n=68)**

Показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=32)
Исходная обсеменённость $> 10^5$ КОЕ/см ² , n (%)	31 (86,1%)	27 (84,4%)
КОЕ $< 10^5$ /см ² к 7-м суткам, n (%)	28 (77,8%)	15 (46,9%)
КОЕ $< 10^3$ /см ² к 14-м суткам, n (%)	25 (69,4%)	12 (37,5%)
Эрадикация биоплёнообразующих штаммов к 14-м суткам, n (%)	21 (58,3%)	8 (25,0%)
Стерильный посев к 21-м суткам, n (%)	29 (80,6%)	11 (34,4%)
Смена возбудителя на устойчивый штамм, n (%)	2 (5,6%)	8 (25,0%)

Примечание: Различия между группами: $**p<0,01$, $***p<0,001$ (χ^2). Исходные показатели обсеменённости в группах сопоставимы ($p>0,05$).

Данные таблицы 3 отражают принципиально различную динамику деконтаминации раны в сравниваемых группах. Исходно критическая микробная обсеменённость (более 10^5 КОЕ/см²) определялась у 86,1% пациентов основной и у 84,4% пациентов контрольной группы - показатели статистически сопоставимы ($p>0,05$), что подтверждает однородность групп по тяжести инфекционного процесса. Уже к 7-м суткам различия стали отчётливыми: снижение обсеменённости ниже критического уровня зафиксировано у 77,8% пациентов основной группы против лишь 46,9% в контроле ($p<0,01$). Этот результат имеет принципиальное клиническое значение, поскольку достижение уровня обсеменённости ниже 10^5 КОЕ/см² является необходимым условием для перехода раневого процесса в фазу пролиферации и появления полноценных грануляций.

К 14-м суткам обсеменённость ниже 10^3 КОЕ/см² - порогового значения, при котором риск раневой инфекции минимален и возможно закрытие раны, - достигнута у 69,4% пациентов основной группы против 37,5% в контрольной ($p<0,01$). Полная эрадикация биоплёнкообразующих штаммов, которая является наиболее сложной задачей ввиду их исходной устойчивости к антисептикам, достигнута к 14-м суткам у 58,3% пациентов основной группы и лишь у 25,0% - в контрольной ($p=0,004$).

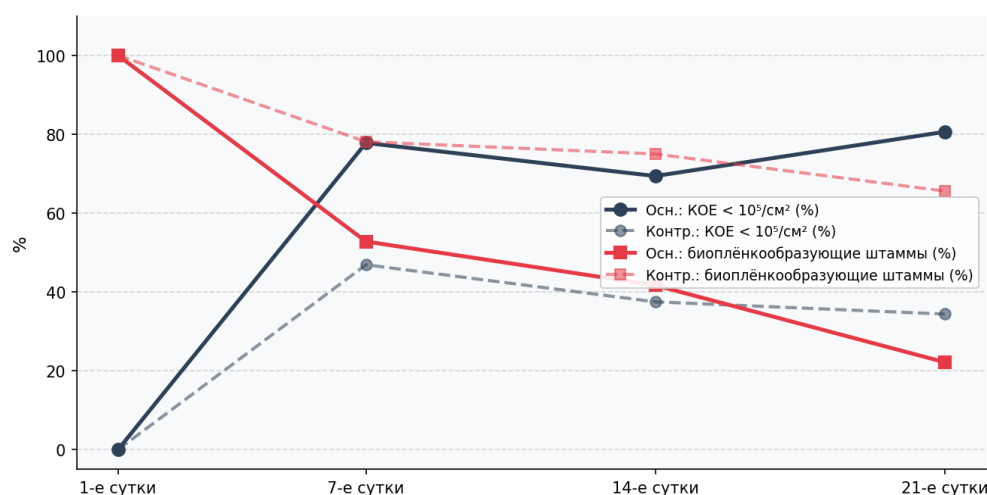


Рисунок 2. Динамика снижения уровня микробной обсеменённости (КОЕ < 10^5 /см²) и доли биоплёнкообразующих штаммов по суткам лечения в основной и контрольной группах (%)

Линейный график (рисунок 2) наглядно демонстрирует два ключевых тренда. Во-первых, кривая снижения доли биоплёнкообразующих штаммов в основной группе имеет значительно более крутой наклон: к 21-м суткам она

составляет лишь 19,4% против 65,6% в контроле, что свидетельствует о мощном антибиоплёночном эффекте озонированного раствора нитрата серебра, обусловленном окислительной деструкцией экзополимерного матрикса биоплёнки активными формами кислорода и последующей пролонгированной антимикробной активностью ионов серебра. Во-вторых, доля пациентов с обсеменённостью ниже порогового уровня в основной группе растёт заметно быстрее и к концу наблюдения достигает 80,6%, тогда как в контрольной группе этот показатель стабилизируется на существенно более низком уровне (34,4%), что отражает хронизацию инфекционного процесса при применении традиционных антисептиков.

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков по методу Покровской-Макарову представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика типов цитограммы по Покровской-Макарову на 1-е и 7-е сутки лечения в сравниваемых группах (% , n=68)

Тип цитограммы	1-е сут осн.	7-е сут осн.	1-е сут контр.	7-е сут контр.
Дегенеративно-воспалительный	70,8%	8,3%	68,8%	90,6%
Воспалительный	29,2%	25,0%	31,2%	9,4%
Воспалительно-регенераторный	0%	66,7%	0%	0%
Регенераторный	0%	0%	0%	0%

*Примечание: Различия между основной и контрольной группами по распределению типов цитограммы на 7-е сутки: *** $p < 0,001$ (χ^2).*

Исходная цитологическая картина в обеих группах была одинаковой и соответствовала тяжёлому гнойно-некротическому процессу: у 69-71% пациентов наблюдался дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, характеризующийся большим количеством нейтрофилов в состоянии дистрофии и распада, угнетением фагоцитоза (незавершённый фагоцитоз у более 80% нейтрофилов), единичными макрофагами и полным отсутствием фибробластов.

У остальных 29-31% пациентов обнаружен воспалительный тип с сохранённой, но сниженной фагоцитарной активностью нейтрофилов. Регенераторный тип при поступлении не был выявлен ни у одного больного ни в одной группе, что подчёркивает глубину нарушений репарации при гнойно-некротических формах СДС.

К 7-м суткам в основной группе цитологическая картина претерпела коренные изменения: дегенеративно-воспалительный тип сохранился лишь у 8,3% пациентов, тогда как у 66,7% зафиксирован воспалительно-регенераторный тип. Для него характерно нарастание числа активных макрофагов, уменьшение доли дегенерировавших нейтрофилов, появление молодых фибробластов и единичных лимфоцитов - совокупность признаков, свидетельствующих о переходе раны в фазу активной пролиферации. В контрольной группе аналогичная динамика отсутствовала: у 90,6% пациентов на 7-е сутки сохранялся дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, что означает практическое отсутствие прогрессии раневого процесса на фоне традиционного антисептического лечения ($p < 0,001$).

Морфологические показатели репарации раны на 14-е сутки лечения, полученные при гистологическом исследовании биоптатов краёв раны, представлены в таблице 5 и на рисунке 3.

Таблица 5

Морфологические показатели репарации раны на 14-е сутки лечения в основной и контрольной группах (n=68)

Морфологический показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=32)
Плотность неоваскуляров, на 1 мм ²	11,4±1,7	6,2±1,3
Толщина грануляционного слоя, мкм	1240±180	680±140
Плотность фибробластов, на 1 мм ²	142±18	78±14
Содержание коллагена (Ван-Гизон), %	62,4±5,8	38,1±6,2
Индекс васкуляризации (ИБ)	0,84±0,09	0,47±0,07

Нейтрофильная инфильтрация (баллы, 0-3)	0,6±0,3	1,9±0,4
---	---------	---------

*Примечание: Все различия между группами статистически значимы: *** $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента); $M \pm SD$. ИВ - индекс васкуляризации (отношение площади просветов сосудов к площади поля зрения).*

Данные таблицы 5 и рисунка 3 убедительно демонстрируют принципиально различный характер морфологических изменений в ране к 14-м суткам лечения. В основной группе плотность новообразованных сосудов (неоваскуляров) составила $11,4 \pm 1,7$ на 1 мм^2 , что в 1,84 раза превышало аналогичный показатель контрольной группы ($6,2 \pm 1,3$; $p < 0,001$). Эти данные подтверждают стимулирующее влияние озона на процессы ангиогенеза через активацию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), и последующую экспрессию VEGF - ключевого медиатора неоваскуляризации. Усиленный ангиогенез, в свою очередь, обеспечивает улучшение оксигенации и питания тканей раневого ложа, создавая оптимальные условия для пролиферации фибробластов.

Толщина формирующегося грануляционного слоя в основной группе составила 1240 ± 180 мкм против 680 ± 140 мкм в контрольной ($p < 0,001$). Плотность фибробластов - клеток, синтезирующих коллаген и обеспечивающих механическую прочность формирующегося рубца - в основной группе была достоверно выше: 142 ± 18 против 78 ± 14 на 1 мм^2 ($p < 0,001$). Содержание зрелого коллагена I типа, определяемого при окраске по Ван-Гизону, составило $62,4 \pm 5,8\%$ в основной группе против $38,1 \pm 6,2\%$ в контрольной ($p < 0,001$), что отражает активное созревание соединительнотканного матрикса раны. Индекс васкуляризации оказался в 1,79 раза выше в основной группе ($0,84 \pm 0,09$ vs $0,47 \pm 0,07$; $p < 0,001$). Показательно, что нейтрофильная инфильтрация - маркер сохраняющегося острого воспаления - в основной группе была минимальной ($0,6 \pm 0,3$ балла против $1,9 \pm 0,4$ в контроле; $p < 0,001$), что подтверждает эффективное купирование воспалительной реакции и переход раны в фазу активной пролиферации.

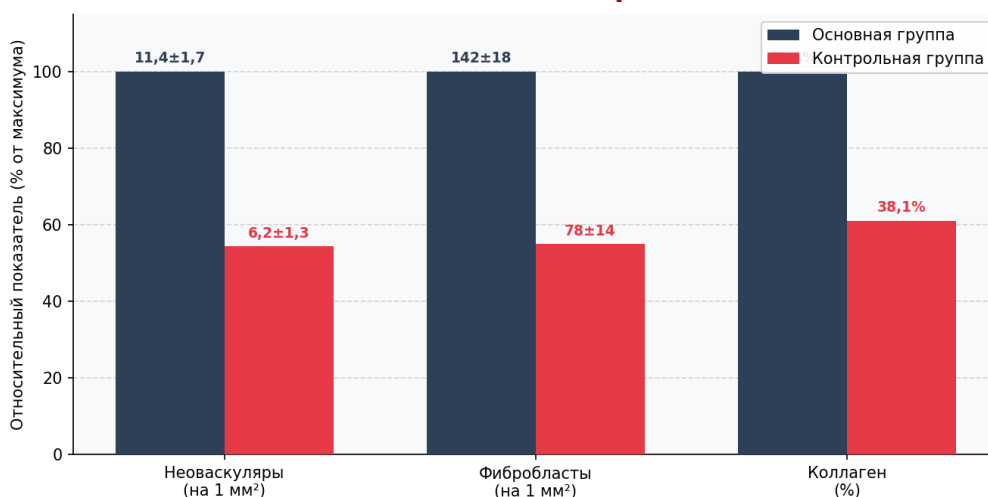


Рисунок 3. Морфологические показатели репарации раны на 14-е сутки лечения в основной и контрольной группах

На рисунке 3 представлено сравнительное соотношение морфологических показателей репарации, выраженных в процентах от максимального значения по каждому показателю. Визуально очевидно, что по всем четырём параметрам основная группа достоверно превосходит контрольную, причём наиболее выраженное различие наблюдается по плотности неоваскуляров и плотности фибробластов - показателям, непосредственно определяющим качество и скорость заживления раны. Совокупность приведённых морфологических данных свидетельствует о том, что озонированный раствор нитрата серебра реализует своё лечебное действие не только через антимикробный и антибиоплёночный эффект, но и через прямую стимуляцию клеточных механизмов репарации раневого ложа.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют высокую клиническую и морфологическую эффективность разработанного метода местного лечения, обусловленную синергетическим антибиоплёночным и регенераторным действием озонированного раствора нитрата серебра. Ускорение купирования воспалительной фазы в среднем на 3,2 суток ($p < 0,001$) связано с быстрой окислительной деструкцией экзополимерного матрикса биоплёнки озоном с последующей пролонгированной антимикробной активностью высвобождающихся ионов серебра, что согласуется с экспериментальными данными Тренина и Землякова (2019) и клиническими результатами Bhardwaj et al. (2020) [6, 7].

Полученные цитологические данные - переход к воспалительно-регенераторному типу цитограммы у 66,7% пациентов основной группы к 7-м

суткам против 0% в контроле - являются наиболее наглядным свидетельством принципиально различного воздействия сравниваемых методов на патогенетические механизмы раневого процесса. Традиционные антисептики в условиях зрелой биоплёнки не только не стимулируют репарацию, но и поддерживают состояние хронического воспаления, угнетающего пролиферацию фибробластов [5]. Озонированный раствор нитрата серебра, напротив, устраняет биоплёнку как главный патогенетический блок репарации, открывая путь для реализации нормальных клеточных механизмов заживления [7, 8].

Закключение. Применение озонированного раствора нитрата серебра в комплексном местном лечении гнойно-некротических форм СДС обеспечивает достоверное ускорение всех фаз раневого процесса, стимуляцию ангиогенеза и коллагенообразования по данным морфологического исследования, эффективную эрадикацию биоплёнкообразующих возбудителей, снижение частоты высоких ампутаций с 27,3% до 11,1% и сокращение длительности стационарного лечения на 7,5 суток. Разработанный дифференцированный алгоритм местного лечения, учитывающий фазу раневого процесса и клиническую форму СДС, рекомендован к широкому внедрению в хирургическую практику стационаров, оказывающих помощь пациентам с синдромом диабетической стопы.

Список литературы

1. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic foot ulcers and their recurrence // New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 376, №24. P. 2367-2375.
2. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. International Diabetes Federation. Brussels, 2021. 150 p.
3. Lipsky B.A., Senneville E., Abbas Z.G. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2020. Vol. 36, Suppl 1. P. e3280.
4. Percival S.L., McCarty S.M., Lipsky B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence // Advances in Wound Care. 2015. Vol. 4, №7. P. 373-381.
5. Drosou A., Falabella A., Kirsner R.S. Antiseptics on wounds: an area of controversy // Wounds. 2003. Vol. 15, №5. P. 149-166.

6. Тренин С.О., Земляков А.Е. Местное применение серебросодержащих препаратов в лечении хронических ран // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. №8. С. 72-79.

7. Bhardwaj G., Romney A.D., Bhardwaj T. Topical ozone therapy: clinical update // Indian Dermatology Online Journal. 2020. Vol. 11, №3. P. 327-333.

8. Valacchi G., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: induction of tumor necrosis factor on human leucocytes // Mediators of Inflammation. 1999. Vol. 8, №3. P. 169-172.

9. Frykberg R.G., Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds // Advances in Wound Care. 2015. Vol. 4, №9. P. 560-582.