

Динамика локальных изменений и скорости заживления послеоперационных ран при использовании альфа-глутамил-триптофана в комплексном лечении пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей

А.Р. Касимова^{1,2}, И.С. Петленко¹, С.А. Божкова¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России
195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8*

² *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8*

Резюме

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) занимают ведущее место в структуре хирургических заболеваний. В ряде случаев изменения местной и общей иммунореактивности способствуют хронизации процесса, что требует разработки новых подходов к ведению пациентов. Одним из вариантов комплексной терапии больных ИКМТ является применение иммуностропных средств. Целью исследования была оценка динамики локальных изменений и сроков заживления ран при использовании альфа-глутамил-триптофана (АГТ, лекарственный препарат «Тимоген») в комплексном лечении пациентов с ИКМТ. **Материал и методы.** В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование включено 77 пациентов в возрасте 18–55 лет с ИКМТ различной локализации средней степени тяжести с наличием признаков инфекционной интоксикации. Пациентов рандомизировали в основную (39 человек) и контрольную (38 человек) группы. Комплексная терапия больных основной группы включала АГТ в дозе 100 мкг внутримышечно 1 раз в сутки, пациенты контрольной группы по аналогичной схеме получали плацебо (0,9 % натрия хлорид) в течение 7 дней. **Результаты и их обсуждение.** Комплексная терапия с использованием АГТ в составе комбинированного лечения пациентов ИКМТ способствовала достоверному снижению выраженности процессов местного воспаления (интенсивности болевого синдрома, гиперемии, отека тканей ($p = 0,022$) и уменьшению инфильтрации ($p = 0,03$) в зоне поражения, а также статистически и клинически значимому уменьшению сроков заживления гнойных ран в среднем на 2 суток по сравнению с группой плацебо. Таким образом, установлено статистически и клинически значимое превосходство эффективности препарата АГТ в сравнении с плацебо в отношении сокращения сроков заживления гнойных ран пациентов с ИКМТ.

Ключевые слова: инфекции кожи и мягких тканей, иммуностропная терапия, иммуномодулятор, альфа-глутамил-триптофан, заживление послеоперационных ран.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование поддержано Медико-биологическим научно-производственным комплексом «Цитомед».

Автор для переписки: Касимова А.Р., e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Для цитирования: Касимова А.Р., Петленко И.С., Божкова С.А. Динамика локальных изменений и скорости заживления послеоперационных ран при использовании альфа-глутамил-триптофана в комплексном лечении пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 98–105. doi: 10.15372/SSMJ20200512

Dynamics of postsurgical wound local changes and healing rate during the use of alpha-glutamyl-tryptophan in combination therapy of patients with skin and soft-tissue infections

A.R. Kasimova^{1,2}, I.S. Petlenko¹, S.A. Bozhkova¹

¹ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Minzdrav of Russia 195427, Saint-Petersburg, Akademika Baikova str., 8

² Academician I.P. Pavlov First Sankt-Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia 197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

Abstract

Skin and soft-tissue infections (SSTI) take the lead in surgical disorders. Changes of local and systemic immunoreactivity highlight the SSTI and hinder treatment due to disease chronicity. The immunotropic therapy could be the useful tool in SSTI treatment. The aim of the study was to assess the dynamics of local changes and duration of wound healing during the use of alpha-glutamyl-tryptophan (AGT/Thymogen) in the combination therapy of SSTI patients. **Material and methods.** A sample of 77 individuals aged 18–55 years with moderate SSTI of different localization and with signs of infectious intoxication participated in the randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled clinical trial. The patients were divided into the main (39 people) and control (38 people) groups. The combination therapy of the main group included 100 µg of AGT by intramuscular injection daily during 7 days, whereas the control group received placebo (0,9 % sodium chloride) along the same schedule. **Results and discussion.** The combination therapy of SSTI patients with AGT significantly decreased the local inflammation, i.e. pain intensity, hyperemia, edema ($p = 0,022$), infiltration within damage area ($p = 0,03$). Besides, AGT treatment leads to statistically and clinically significant reduction in the duration of septic wound healing by an average of 2 days as compared to control group. Thus, statistically, and clinically significant superiority of efficacy of alpha-glutamyl-tryptophan in comparison with placebo in reducing the time of healing of purulent wounds of patients with SSTI has been established.

Keyword: skin and soft tissue infections, immunotropic therapy, immunomodulator, alpha-glutamyl-tryptophan, postoperative wound healing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by the Medical and biological research and production complex «Cytomed».

Correspondence author: Kasimova A.R., e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Citation: Kasimova A.R., Petlenko I.S., Bozhkova S.A. Dynamics of postsurgical wound local changes and healing rate during the use of alpha-glutamyl-tryptophan in combination therapy of patients with skin and soft-tissue infections. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 98–105. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200512

Введение

Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей занимают одно из ведущих мест в структуре хирургических инфекций. Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) охватывают различные патологические состояния, которые затрагивают кожу и нижележащие подкожные ткани, фасцию или мышцы, начиная от простых поверхностных инфекций и заканчивая тяжелыми некротическими поражениями. ИКМТ могут возникать в любой части тела и являются частой клинической проблемой в хирургических отделениях [1]. Объединение ИКМТ в одну группу, несмотря на существенные различия в клиниче-

ской картине, обусловлено их принципиальным сходством с точки зрения хирургической тактики и антибактериальной терапии [2, 3].

Большинство возбудителей ИКМТ являются представителями микробиоты неповрежденной кожи, однако инфекционный процесс может вызывать ослабление локального иммунитета при повреждении кожных покровов в совокупности с критическим повышением количественного порога бактерий [4–6]. Залогом успешного ведения пациентов с ИКМТ служит быстрая диагностика и лечение, которое в большинстве неосложненных случаев проводится по стандартной схеме, включающей этиотропную антибактериальную терапию и при необходимости своевременное

хирургическое пособие – дренирование гнойного очага или полноценную хирургическую санацию [2, 7]. Однако известно, что для ИКМТ характерны изменения местной и общей иммунореактивности, что затрудняет лечение, способствуя хронизации процесса [8–10], и требует разработки дополнительных подходов к ведению пациентов. В этой связи широко обсуждается необходимость применения лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом, что, по мнению ряда авторов, способствует благоприятному течению гнойно-воспалительного процесса и улучшению прогноза заболевания в целом [11–14].

Известно, что альфа-глутамил-триптофан (АГТ) стимулирует клеточные факторы иммунитета, пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализует соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, увеличивает концентрацию цАМФ в предшественниках Т-лимфоцитов, усиливает неспецифическую резистентность организма, способствует активации фагоцитарных функций нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, стимулирует интерфероногенез и функцию естественных киллеров (в низких дозах) [12, 15]. Указанный механизм действия АГТ предполагает его эффективность в отношении любых форм гнойно-воспалительных процессов.

Цель исследования – оценить динамику локальных изменений и сроков заживления ран при использовании АГТ в комплексном лечении пациентов с ИКМТ.

Материал и методы

Клиническое исследование проводилось как открытое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, сравнительное, в параллельных группах. В него включали госпитализированных пациентов в возрасте 18–55 лет без учета пола, расовой и этнической принадлежности, с диагностированным гнойно-воспалительным заболеванием кожи и мягких тканей (поверхностные абсцессы, флегмоны, карбункулы, гнойные нелактационные маститы) средней тяжести с наличием общих признаков инфекционной интоксикации (повышение температуры тела, лейкоцитоз, общая слабость). В исследование не включали военнослужащих, заключенных, беременных женщин и других лиц, относящихся к категории «уязвимых». Критериями исключения были развитие серьезного нежелательного явления, клинически значимые негативные изменения лабораторных показателей или результатов клинико-инструментальных исследований,

выраженное прогрессирование клиники основного или сопутствующего заболевания, развитие индивидуальной непереносимости АГТ, нарушение пациентом протокола исследования, отказ от дальнейшего участия. Исследование получило одобрение локального этического комитета ООО «Центр профессиональной медицины» и совета по этике Министерства здравоохранения РФ от 6 сентября 2016 г., все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Пациентов рандомизировали на две группы: основную и контрольную. В основной группе в комплексном лечении применяли лекарственный препарат «Тимоген®» (АГТ, «Цитомед», Россия) в дозе 100 мкг внутримышечно в первой половине дня 1 раз в сутки в течение 7 дней, в контрольной группе больные получали инъекции плацебо (0,9%-го раствора натрия хлорида) 1 раз в сутки в течение 7 дней. При выполнении процедуры рандомизации использовали метод случайных чисел. Путем компьютерного моделирования была составлена рандомизационная таблица последовательного соответствия двух параметров: код индивидуальной регистрационной карты пациента и номер серии препарата. Отклонений от протокола в ходе настоящего исследования не было. Все добровольцы соответствовали критериям включения и в плановом порядке завершили исследование по протоколу.

Контрольную группу составили 39 пациентов, основную – 38. Пациенты в период выполнения процедуры скрининга имели субъективные и объективные клинические и лабораторные признаки гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. В контрольной группе у 30 обследованных был диагностирован абсцедирующий фурункул различных локализаций, у трех – панариций различных пальцев, у трех – абсцесс различных локализаций и еще у трех – другие ИКМТ. В основной группе у 25 пациентов был диагностирован абсцедирующий фурункул различных локализаций, у шести – гидраденит подмышечной области, у трех – панариций или паронихий различных пальцев и еще у четырех – другие ИКМТ.

Всем пациентам проводили хирургическое вмешательство (вскрытие, санацию и дренирование гнойной полости), базовую консервативную терапию в соответствии с принятыми стандартами, включавшую назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (цефтриаксон или азитромицин), а также при необходимости назначались препараты с противовоспалительным эффектом (кетонал или парацетамол).

Всего протоколом было предусмотрено 12 визитов, включая скрининг и завершение (ежеднев-

но с момента скрининга и включения пациента в исследование). В ходе скрининга проводили физикальный осмотр, лабораторные исследования, оценку локального статуса послеоперационной раны с использованием шкалы «сравнительной оценки местных признаков воспаления», а также измерение площади раны. Выполняли назначения базовой терапии. Далее осуществляли рандомизацию.

В шкале «сравнительной оценки местных признаков воспаления» оценивали гиперемию, отечность, инфильтрацию, боль в области раны, фиксировали максимальную суточную температуру тела. Каждому из признаков (за исключением последнего) присваивали определенный балл, от 0 до 3, в зависимости от его выраженности.

В дальнейшем при каждом визите исследователь фиксировал жалобы пациента и проводил физикальное обследование с регистрацией показателей основных витальных функций (частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление). Дважды измеряли температуру тела. Исследователь оценивал локальный статус послеоперационной раны с использованием шкалы «сравнительной оценки местных признаков воспаления». При 2–8 визитах вводили АГТ или плацебо, выполняли назначения базовой терапии. Во время 4-го, 6-го и 8-го визитов дополнительно проводили планиметрию (измерение скорости заживления раны путем регистрации ее площади). После окончания курса введения АГТ при 9-м визите выполняли такие же исследования, как при скрининге. Дальнейшие визиты (10-й и 11-й) назначались только при сохранении клинических признаков гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей после окончания курса применения исследуемых препаратов, 12-й визит не потребовался ни одному из пациентов.

За основной (первичный) критерий эффективности было принято сокращение срока заживления гнойных ран на двое и более суток в сравнении с группой плацебо. Также в качестве параметров эффективности рассматривали сроки заживления гнойных ран, скорость редукции местных признаков воспаления и отделяемого из раны. Количество отделяемого из гнойной раны в

процессе исследования оценивали на основе заключения врача-исследователя в соответствии с тремя градациями: 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – значительное.

Для определения степени отличия распределения от нормального использовали критерий Лиллиефорса. Достоверность различий между показателями независимых групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, в случае отличия распределения от нормального – с помощью критерия Манна – Уитни; количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Различия частотных показателей определяли с использованием точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Всего в исследовании приняли участие 77 пациентов с ИКМТ (23 мужчины и 54 женщины). Основные характеристики пациентов представлены в таблице, существенных различий указанных в ней параметров между группами не выявлено.

Средний срок заживления гнойных ран по данным планиметрии в основной группе составил $9,05 \pm 0,17$ дня, в контрольной группе – $11,07 \pm 0,59$ дня. Разница средних сроков заживления, таким образом, составила 2,02 дня ($p = 0,0027$), что соответствует первичному критерию эффективности препарата, принятому в данном исследовании на основании анализа данных современной научной литературы и мнения экспертов. Минимальный срок заживления ран в основной группе был меньше, чем в контрольной (соответственно 8 и 9 дней), так же как и максимальный (соответственно 15 и 22 дня).

Анализ динамики площади ран в группах сравнения показал (рис. 1), что если до 6-го визита скорость заживления примерно одинаковая, то к 8-му визиту (день введения последней инъекции АГТ или плацебо) тенденция резко меняется: средняя площадь гнойной раны в основной

Таблица. Основные характеристики пациентов

Table. The main characteristics of the patients

Показатель	Группа 1, n = 39	Группа 2, n = 38	p
Возраст, полных лет	36,15 ± 9,80	37,68 ± 10,74	0,516
Индекс массы тела, кг/м ²	24,67 ± 3,78	24,23 ± 4,06	0,624
Количество женщин, n (%)	27 (71)	27 (69)	1,0
Площадь раны, мм ²	288,0 ± 27,1	313,0 ± 32,3	0,834

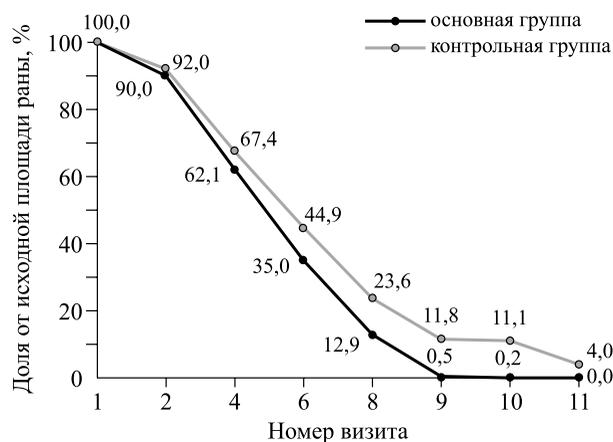


Рис. 1. Динамика площади гнойных ран относительно исходного уровня в основной и контрольной группах

Fig. 1. Dynamics of purulent wound area relative to the initial in the main and control groups

и контрольной группах составила $37,1 \pm 5,01$ и $74 \pm 11,23$ мм² соответственно ($p = 0,019$). Такая тенденция сохранялась до конца исследования. При 11-м визите средняя площадь гнойной раны

в контрольной группе составляла $12,5 \pm 6,58$ мм², в то время как в основной группе последние пациенты завершили исследование еще на 10-м визите. Таким образом, применение иммуномодулирующего препарата АГТ позволило статистически значимо сократить площадь гнойных ран с 8-х суток лечения в 2 раза и более по сравнению с группой плацебо.

По-видимому, одним из механизмов уменьшения сроков заживления гнойных ран и более быстрого сокращения их площади является ингибирование действия матриксных металлопротеаз лекарственным средством АГТ, что препятствует чрезмерному разрушению мягких тканей раны при резорбции поврежденной ткани посредством данных ферментов и было ранее подтверждено на экспериментальных моделях *in vivo* [13].

Анализ показателей шкалы оценки местных признаков воспаления показал, что на фоне приема АГТ по сравнению с плацебо отмечено клинически значимое снижение выраженности болевого синдрома начиная с 5-го визита (рис. 2, а) и сохраняющееся до конца применения лекарственного средства при 8-м визите ($p = 0,049$). Также в

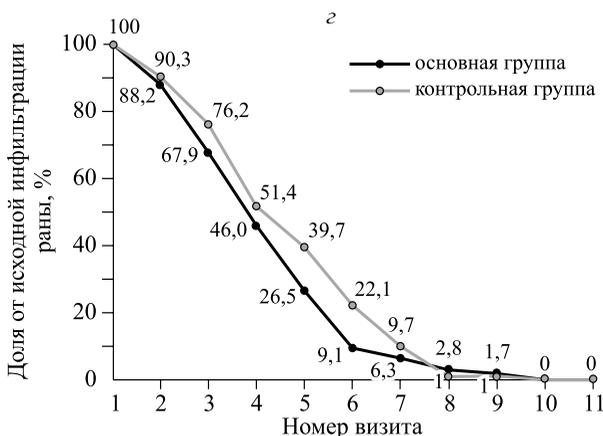
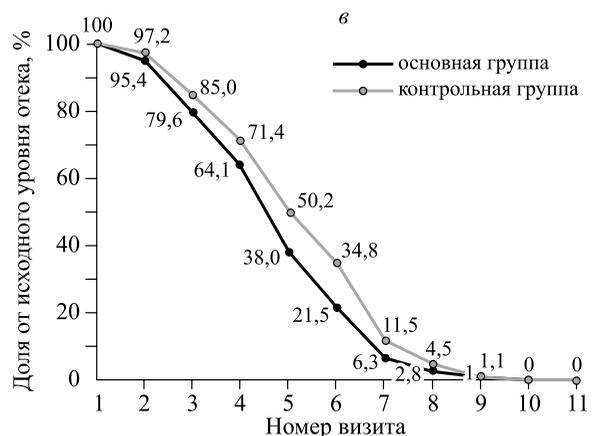
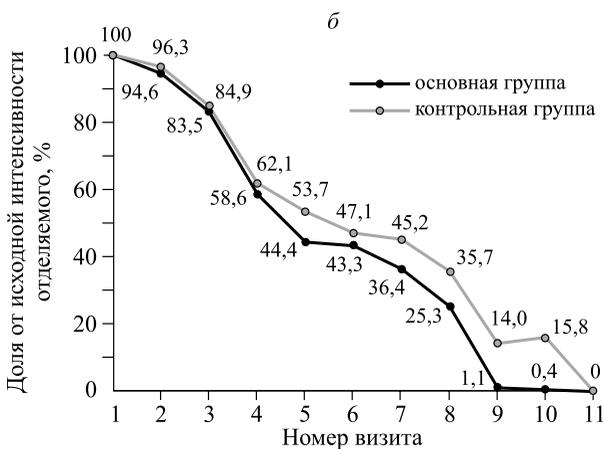
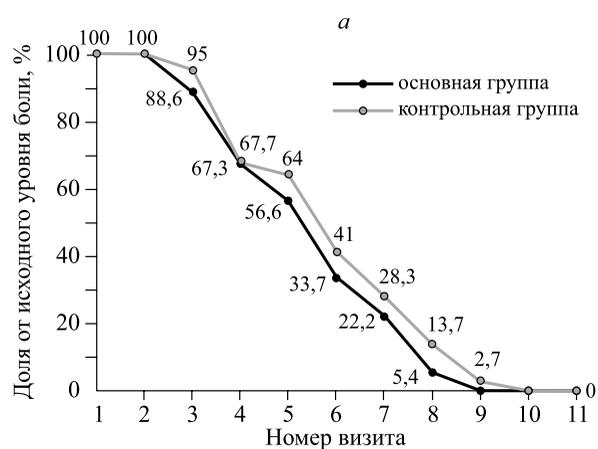


Рис. 2. Динамика выраженности местных признаков воспаления относительно исходного уровня: а – боль, б – гиперемия, в – отек, г – инфильтрация

Fig. 2. Dynamics of local signs of inflammation relative to their initial intensity: а – pain, б – hyperemia, в – edema, г – infiltration

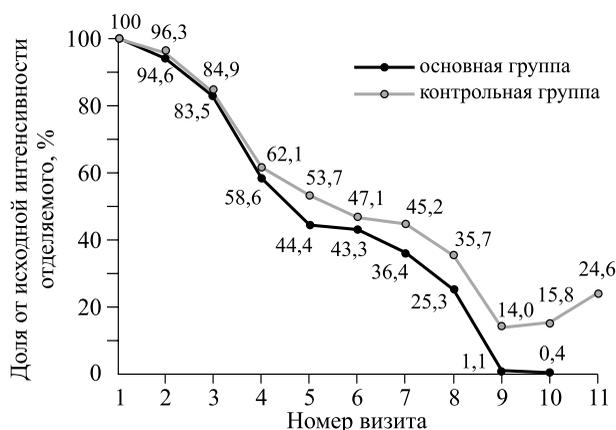


Рис. 3. Динамика интенсивности раневого отделяемого относительно исходного уровня в основной и контрольной группах

Fig. 3. Dynamics of wound discharge relative to the initial one in the main and control groups

основной группе наблюдалась существенно меньшая ($p = 0,023$) выраженность гиперемии начиная с 5-го визита (рис. 2, б). К окончанию приема лекарственного средства гиперемия оценивалась в 0,24 балла в группе АГТ и в 0,69 балла в группе плацебо ($p = 0,0005$). Аналогичные изменения выявлены в динамике отека тканей (рис. 2, в), который исследователи оценили в основной и контрольной группах при 6-м визите соответственно в 0,61 и 1,0 балла ($p = 0,018$), а при 7-м визите – в 0,18 и 0,33 балла ($p = 0,015$). Инфильтрация в области гнойных ран у пациентов основной группы также была значимо меньше, чем в группе сравнения, и при 5-м визите составила соответственно 0,76 и 1,15 балла ($p = 0,039$), при 6-м – соответственно 0,26 и 0,64 ($p = 0,04$).

В основной группе в сравнении с контрольной статистически значимое уменьшение количества гнойного и серозно-гнойного отделяемого из ран отмечено на 5-е сутки ($p = 0,022$) (рис. 3). Обнаружено незначительное ускорение процесса формирования и сокращение сроков существования грануляционной ткани. Так, у получавших АГТ пациентов ее формирование отмечено уже при 4-м визите. При этом различие между группами в формировании грануляционной ткани по результатам 5-го визита было на уровне статистической тенденции ($p = 0,068$), что, возможно, обусловлено небольшим количеством наблюдений в группах.

С учетом того, что бактериальные и грибковые инфекции кожи и мягких тканей до настоящего времени могут вызывать тяжелые состояния, которые приводят к значительной заболеваемости и смертности [16], применение иммуномодулирующего препарата АГТ можно рассматривать как

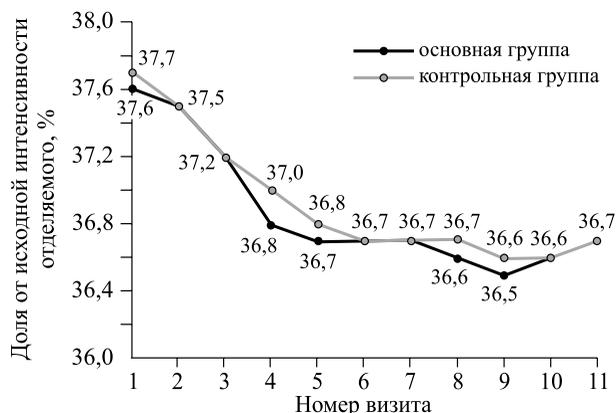


Рис. 4. Сравнительная динамика усредненной температуры тела, измеренной в вечернее время

Fig. 4. Comparative dynamics of the average body temperature measured in the evening

дополнительную опцию к терапии, позволяющую сократить сроки лечения профильных пациентов. В ходе исследования установлено, что у пациентов основной группы несколько быстрее происходила нормализация температуры тела (рис. 4), которая к 4-му визиту статистически значимо отличалась от величины показателя группы плацебо: медиана и межквартильный интервал соответственно 36,8 (36,7–36,9) и 37,0 (36,9–37,2) °C ($p = 0,016$).

Относительно клинической значимости данных различий убедительный вывод сделать затруднительно в связи с их небольшой величиной. Однако установленный в ходе исследования более быстрый регресс локальных признаков инфекционно-воспалительного процесса может сопровождаться и более ранним снижением системных признаков воспаления, что требует дальнейших исследований. Кроме того, улучшение физического и психического самочувствия при применении АГТ в комплексном лечении пациентов пожилого и старческого возраста с переломом проксимального отдела бедра на фоне вторичного иммунодефицита [17] свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния данного иммуномодулятора и на психосоматический статус пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей.

Заключение

Результаты проспективного рандомизированного исследования продемонстрировали статистически и клинически значимое превосходство эффективности препарата АГТ в сравнении с плацебо в отношении сокращения сроков заживления гнойных ран. Анализ показателей шкалы

оценки местных признаков воспаления показал, что на фоне приема препарата «Тимоген®» при плацебо контроле отмечено статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома (к 8-му визиту), уменьшение гиперемии (в процессе 5–8-го визитов), выраженности отека тканей (в процессе 6-го и 7-го визитов), уменьшение инфильтрации в зоне гнойных ран (в процессе 5-го и 6-го визитов). Иммунокорректирующая терапия в составе комплексного лечения пациентов с ИКМТ способствовала снижению выраженности гнойно-воспалительных процессов в зоне поражения мягких тканей и статистически значимому уменьшению сроков заживления гнойных ран в среднем на двое суток. Таким образом, представляется перспективным применение препарата с иммуномодулирующим действием АГТ в составе комплексной терапии ИКМТ.

Список литературы / References

1. May A.K. Skin and soft tissue infections. *Surg. Clin. North Am.* 2009; 89: 403–420. doi: 10.1016/j.suc.2008.09.006
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015; 109 с.
Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd revised and updated edition. Moscow, 2015; 109 p. [In Russian].
3. Sorg H., Tilkorn D.J., Hager S., Hauser J., Miratschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur. Surg. Res.* 2017; 58: 81–94. doi: 10.1159/000454919
4. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14: 244–269. doi: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001
5. Ovington L. Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage.* 2003; 49 (7A): 8–12.
6. Ustin J.S., Malangoni M.A. Necrotizing soft-tissue infections. *Crit. Care Med.* 2011; 39: 2156–2162. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821cb24
7. Enoch S., Leaper D.J. Basic science of wound healing. *Surgery.* 2008; 26: 31–37. doi: 10.1016/j.mp-sur.2007.11.005
8. Файзуллина Г.А., Мирсаева Ф.З. Этиопатогенетические особенности фурункула челюстно-лицевой области. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2018; 3 (1.1): 38–41. doi: 10.14300/mnnc.2018.13011
Faizullina G.A., Mirsaeva F.Z. Etiopathogenetic features of the boil of the maxillofacial area. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2018; 3 (1-1): 38–41. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13011
9. El-Gilany A.H., Fathy H. Risk factors of recurrent furunculosis. *Dermatol. Online J.* 2009; 15 (1): 16.
10. van Koppen C.J., Hartmann R.W. Advances in the treatment of chronic wounds: A patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2015; 25: 931–937. doi: 10.1517/13543776.2015.1045879
11. Грицюк Т.Л., Запорожец Т.С. Иммунопрофилактика и иммунотерапия гнойно-септических осложнений хирургических вмешательств. *Дальневост. мед. журн.* 2006; (1): 116–120.
Gritsyuk T.L., Zaporozhets T.S. Immunoprophylaxis and immunotherapy of purulent-septic complications of surgical interventions. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal.* 2006; (1): 116–120. [In Russian].
12. Петленко И.С., Егорова Т.Ю., Петленко С.В., Безгодков Ю.А., Воронцова Т.Н. Экспериментальное изучение специфической активности L-глутамил-L-триптофана. *Соврем. проблемы науки и образования.* 2019; (3): 175–183.
Petlenko I.S., Egorova T.Yu., Petlenko S.V., Bezgodkov Yu.A., Vorontsova T.N. An experimental study of the specific activity of L-glutamyl-L-tryptophan. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2019; (3): 175. [In Russian].
13. Shevtsov M.A., Smagina L.V., Kudriavtseva T.A., Petlenko S.V., Voronkina I.V. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-TrpONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 1717–1727. doi: 10.2147/DDDT.S79665
14. Garraud O., Hozzein W.N., Badr G. Wound healing: Time to look for intelligent, 'natural' immunological approaches? *BMC Immunol.* 2017; 18 (1): 23. doi: 10.1186/s12865-017-0207-y
15. Инструкция по медицинскому применению препарата «Тимоген®», раствор для внутримышечного применения 100 мкг. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d969a9fa-4a1b-4e57-91af-d906d04bd40d&t
Instructions for medical use of the drug «Timo-gen®», a solution for intramuscular use of 100 mcg. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d969a9fa-4a1b-4e57-91af-d906d04bd40d&t. [In Russian].
16. Cardona A.F., Wilson S.E. Skin and soft-tissue infections. A critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61: 69–78. doi: 10.1093/cid/civ528
17. Воробьев А.С., Овденко А.Г., Малинин В.В., Богданов А.Н. Оптимизация тактики общего и хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с переломом проксимального отдела бедра на фоне вторичного иммунодефицита. *Соврем. проблемы науки и образования.* 2020; (1): 59–70. doi: 10.17513/spno.29487

Vorob'ev A.S., Ovdenko A.G., Malinin V.V., Bogdanov A.N. Optimization of tactics for general and surgical treatment of elderly and senile patients with a fracture of the proximal femur against the background of secondary immunodeficiency. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020; (1): 59–70. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.29487

Сведения об авторах:

Алина Рашидовна Касимова, ORCID: 0000-0001-6284-7133, e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Ирина Сергеевна Петленко, ORCID: 0000-0002-3600-3583, e-mail: petlenko1995@yandex.ru

Светлана Анатольевна Божкова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2083-2424, e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Information about the authors:

Alina R. Kasimova, ORCID: 0000-0001-6284-7133, e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Irina S. Petlenko, ORCID: 0000-0002-3600-3583, e-mail: petlenko1995@yandex.ru

Svetlana A. Bozhkova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2083-2424, e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.05.2020

После доработки 24.08.2020

Принята к публикации 29.09.2020

Received 10.05.2020

Revision received 24.08.2020

Accepted 29.09.2020