



(51) МПК
A61K 36/80 (2006.01)
B01D 11/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 36/80 (2019.08); *B01D 11/02* (2019.08); *A61P 17/02* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018121880, 13.06.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.06.2018

Дата регистрации:
21.02.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.06.2018

(43) Дата публикации заявки: 13.12.2019 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 21.02.2020 Бюл. № 6

Адрес для переписки:

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, ФГБОУ
 ВО "Саратовский государственный
 медицинский университет им. В.И.
 Разумовского" Минздрава России, патентный
 отдел

(72) Автор(ы):

**Мыльников Артём Михайлович (RU),
 Наволокин Никита Александрович (RU),
 Мудрак Дмитрий Андреевич (RU),
 Маслякова Галина Никифоровна (RU),
 Полуконова Наталья Владимировна (RU),
 Бучарская Алла Борисовна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Саратовский государственный
 медицинский университет им. В.И.
 Разумовского" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (RU)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2535155 C1, 10.12.2014. RU
 2482863 C1, 27.05.2013. Авран лекарственный.
 Его состав, применение, польза и вред.
 Перечень данных [он-лайн] 19.07.2015.
 [Найдено 2019.05.08.]-найден из Интернет:
<https://polzaili.ru/avran-lekarstvennyj-ego-sostav-primenenie-polza-i-vred/>. US 5399349 A,
 21.03.1995. CN 10428831 A, 21.01.2015.

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к применению сухого экстракта листьев и цветков аврана лекарственного в качестве ранозаживляющего средства. Применение сухого экстракта листьев и цветков аврана лекарственного в качестве ранозаживляющего средства, полученного путем измельчения листьев и цветков аврана лекарственного, экстракции их спиртом 96% на водяной бане до кипения и кипячения в течение 14-15 минут, выпаривания при температуре 55-60°C, разведения выпаренного остатка сначала

дистиллированной водой при температуре 40-50°C, затем добавления хлороформа в пропорции 4/5 части воды и 1/5 части хлороформа, охлаждения до комнатной температуры и центрифугирования со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут с последующим отделением водной фракции и высушиванием ее. Вышеописанное применение сухого экстракта листьев и цветков аврана лекарственного позволяет существенно сократить сроки заживления инфицированных ран. 2 ил., 3 пр.



(51) Int. Cl.
A61K 36/80 (2006.01)
B01D 11/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 36/80 (2019.08); B01D 11/02 (2019.08); A61P 17/02 (2019.08)

(21)(22) Application: 2018121880, 13.06.2018

(24) Effective date for property rights:
13.06.2018Registration date:
21.02.2020

Priority:

(22) Date of filing: 13.06.2018

(43) Application published: 13.12.2019 Bull. № 35

(45) Date of publication: 21.02.2020 Bull. № 6

Mail address:

410012, g. Saratov, ul. B. Kazachya, 112, FGBOU
 VO "Saratovskij gosudarstvennyj meditsinskij
 universitet im. V.I. Razumovskogo" Minzdrava
 Rossii, patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

**Mylnikov Artem Mikhajlovich (RU),
 Navolokin Nikita Aleksandrovich (RU),
 Mudrak Dmitrij Andreevich (RU),
 Maslyakova Galina Nikiforovna (RU),
 Polukonova Natalya Vladimirovna (RU),
 Bucharskaya Alla Borisovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
 obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
 obrazovaniya "Saratovskij gosudarstvennyj
 meditsinskij universitet im. V.I. Razumovskogo"
 Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj
 Federatsii (RU)**

(54) AGENT EXHIBITING WOUND HEALING ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, namely to application of dry extract of medicinal leaves and flowers as a wound healing agent. Application of dry extract of leaves and flowers of drug hedge hyssop as a wound healing agent obtained by way of crushing leaves and flowers of medicinal drug, extraction thereof with 96 % alcohol in a water bath until boiling and boiling for 14–15 minutes, evaporation at temperature 55–60 °C, diluting the evaporated residue first with distilled water at temperature of

40–50 °C, then adding chloroform in ratio of 4/5 part of water and 1/5 part of chloroform, cooling to room temperature and centrifugation at 1500 rpm for 15 minutes, followed by separation of the aqueous fraction and drying it.

EFFECT: above described application of dry extract of leaves and flowers of drug hedge hyssop enables to significantly reduce the length of healing of infected wounds.

1 cl, 2 dwg, 3 ex

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и регенеративной медицине, а именно к созданию лекарственных средств на основе новогаленового препарата, для стимуляции процессов ранозаживления. Изобретение позволяет существенно сократить сроки заживления инфицированных ран.

Раной (*vulnus*) называют всякое механическое повреждение организма, сопровождающееся нарушением целостности покровных тканей - кожи или слизистых оболочек.

Операционные раны наносятся умышленно, с лечебной или диагностической целью, в особых асептических условиях, с минимальной травматизацией тканей, при обезболивании, с тщательным гемостазом и, как правило, с сопоставлением и соединением швами рассеченных анатомических структур. Таким образом, при операционных ранах отсутствует боль, к минимуму сведена возможность кровотечения, а зияние обычно устраняют в конце операции наложением швов, т.е. основные признаки раны искусственно устраняют. Благодаря своим особенностям операционные раны склонны к заживлению первичным натяжением. <...> Вне зависимости от характера и локализации, все случайные раны являются бактериально загрязненными. Однако, кроме первичного попадания микроорганизмов в рану, возможно и дальнейшее их проникновение с кожи больного, из окружающего воздуха, с различных предметов. (Общая хирургия: учебник / Петров С.В. - 3-е изд., перераб. и доп.- 2010. - 768 с.: ил.)

Бактериально загрязненные раны характеризуются присутствием различных микроорганизмов. Первичное микробное загрязнение возникает в момент ранения. Вторичное микробное загрязнение возникает в процессе лечения. Раневой микрофлорой в этих случаях называются микроорганизмы, вегетирующие в ране, но не вызывающие патогенного воздействия.

<...> Сложность, многофакторность этиологии и патогенеза раневой инфекции требует применения системы профилактических и лечебных мероприятий, направленных: на очищение раны от некротических и нежизнеспособных тканей; восстановление жизнеспособности тканей, окружающих зоны некроза путем устранения отека, восстановление микроциркуляции, нормализации биохимических процессов; устранение системных нарушений (микроциркуляции, протеолиза, обменных процессов, легочных, грануломонопоэза, иммуногенеза); подавление возбудителей раневой инфекции. (Бордаков, В. Н. Б82 Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран: учеб.-метод. пособие / В.Н. Бордаков. - Минск: БГМУ, 2014. - 31 с.).

Таким образом, лечение раневого процесса является сложной задачей, решаемой не только хирургическим путем, но и требующей адекватного консервативного сопровождения. Причем, препараты для лечения ран должны обладать противовоспалительным, антимикробным и ранозаживляющим свойствами.

Известно антибактериальное и регенерирующее средство, выполненное в форме маслянистого геля для наружного применения "Фузидин" (RU Патент №2512757) обладающее противовоспалительным, антибактериальным и ранозаживляющим действием.

Однако известный препарат обладает следующими недостатками: во-первых, снижает иммунную реактивность организма; во-вторых, для его получения необходимы синтетические и дорогостоящие компоненты.

Так же известен препарат подорожника (Машковский М.Д. Лекарственные средства. М. Медицина, 1993), действующей субстанцией которого является «плантаглоцид» (RU 185456), относящийся к практически нетоксичным лекарственным средствам (Соснина С.А. «Сравнительное фармакогностическое изучение, стандартизация сырья и

фитопрепаратов Видов рода *plantago* 1.» автореферат, Пермь 2009). Однако, ранозаживляющая активность данной композиции низкая. Аналог может использоваться только как противовоспалительное средство.

Указанными свойствами обладает средство "Абисил-1" (RU 2054945), к недостаткам указанного препарата стоит отнести низкую способность к стимуляции роста грануляционной ткани, а также невозможность точного дозирования действующего вещества и, как следствие, непредсказуемость максимальной фармакологической активности.

Таким образом, в настоящее время все существующие средства обладают рядом недостатков и характеризуются низкой способностью к ранозаживлению.

Авран лекарственный (*Gratiola officinalis* L.), собранный в экологически чистом районе, на острове Чардым Саратовской области. Экстракт был получен нами авторским способом (Патент РФ 2482863), позволяющим существенно повысить выход биофлавоноидов и предусматривающим минимальный выход токсичных соединений (алкалоидов, гликозидов и др.), что особенно актуально при получении нетоксичных экстрактов ядовитых растений, к которым относится авран лекарственный. Ранее в составе травы аврана была описана бетулиновая кислота, обладающая противоопухолевой активностью, но использованная нами технология получения экстракта исключала выход данного соединения. Экстракт, полученный данным способом из аврана лекарственного имеет следующий химический состав: 4-винил-2-метоксифенол; 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он; 2,3-дигидробензофуран; 3-фуранкарбоновая кислота; 5-гидроксиметил-2-фуральдегид; этил- α -D-рибозид; 4-пропилфенол; пирокатехин; L-луксоза (пентоза); 6-деоксигексоза L-галактоза; бензоиллуксусной кислоты этиловый эфир; гексадекановая кислота (пальмитиновая кислота); гомованилиновая кислота; глюкоза; 1,4-ангидро-D-маннитол; бензойная кислота; кверцетин. Среднее значение кверцетина в данном экстракте с использованием градуировочного графика стандартного образца кверцетина (98%) Sigma, составляет 0,66%. Установленное нами методом жидкостной хроматографии количество кверцетина в сухом остатке экстрактивных веществ (получаемого из 10 г сухой травы аврана) составило 350 мкг. Экстракт получен на Кафедре общей биологии, фармакогнозии и ботаники СГМУ им В.И. Разумовского, вводили животным в виде водного раствора (концентрация экстракта 100 мг/мл). В экспериментах на крысах установлено влияние водного экстракта аврана лекарственного на уровень индуцированного диоксидином перекисного окисления липидов в крови. Выявлена способность экстракта аврана снижать содержание молекул средней массы на 18% (МСМ) и малонового диальдегида на 49% (МДА) только при внутримышечном введении.

Эти данные свидетельствуют о снижении перекисного окисления под действием внешнего фактора (Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, №2. С. 213-220).

Ранее нами была установлена противовоспалительная и противомикробная активность аврана при внутримышечном введении (Противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность флаваноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*gratiola officinalis* L.), Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А., Шуб Г.М., Экспериментальная и клиническая фармакология т. 78, с. 34-38, 2015).

Технической задачей настоящего изобретения является расширение арсенала

отечественных средств на основе природного растительного сырья комплексного действия, обладающих ранозаживляющей активностью.

Преимуществами предлагаемого нового ранозаживляющего лекарственного средства, созданного на основе экстракта аврана, служат низкая токсичность, доступность сырья, из которого получают средство, а также широкий спектр положительных эффектов.

Так, препарат обладает собственным противовоспалительным действием и способностью снижать уровень эндогенной интоксикации. Патогенетическим механизмом лечебного эффекта является снижение выраженности местного воспаления и снижение эндогенной интоксикации, что подтверждается уменьшением уровней малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов (ГПЛ), молекул средней массы (МСМ), накапливающихся в крови при гибели клеток ткани. В работе продемонстрированы возможности как перорального, внутримышечного и местного способов применения препарата.

Нами впервые установлено новое ранозаживляющее свойство средства. Новое ранозаживляющее лекарственное средство представляет собой упаренный экстракт листьев аврана лекарственного, полученный путем их измельчения, экстракцией спиртом 96%, выпариванием экстракта, добавлением хлороформа, центрифугированием и разделением на водную и хлороформную фракции, с последующим удалением хлороформной фракции. Экстракцию спиртом проводят на водяной бане до кипения и кипятят в течение 14-15 минут, выпаривают при температуре 55-60°C. Выпаренный экстракт разводят сначала дистиллированной водой 40-50°C, затем добавляют хлороформ в пропорции 4/5 части воды и 1/5 части хлороформа, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут, далее отделяют водную фракцию и высушивают ее (RU 2482863).

Средство представляет собой упаренный вязкий прозрачный экстракт с приятным терпким резким запахом, светло желтого цвета, смешивается с водой и спиртом этиловым в любых соотношениях.

Полученный таким образом экстракт представляет собой биологически активную композицию, с новыми фармакологическими свойствами, а именно наряду с противовоспалительным, противомикробным и ранее не известными как для растения аврана лекарственного, так и для описанного выше средства ранозаживляющим эффектом.

Параметры подлинности и качества средства. Сбор материала. Материалом служило сырье аврана лекарственного, собранное в Воскресенском районе Саратовской области в окрестностях с. Чардым в июле 2016 г. Высушенные листья аврана лекарственного предварительно измельчали для более полной экстракции.

Полученный патентованным способом (Патент РФ 2482863), упаренный экстракт цветков и листьев аврана нетоксичен, что обусловлено химическим составом и подтверждено ранее на крысах [Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., 2013, 2014].

Нами впервые была проведена экспериментальная работа по установлению ранозаживляющего эффекта.

В эксперименте, проводимом в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Под ред. А.Н. Миронова. - М.: ГрифиК, 2012. - 944 с.], использовано 40 самцов белых лабораторных крыс массой 150±50 гр, которым в состоянии наркоза в межлопаточной области в нестерильных условиях были нанесены одинаковые раны, по специальному трафарету. Животные с экспериментальными нестерильными ранами методом случайной

выборки были разделены на четыре группы по 10 крыс - первую, вторую и третью опытные, получавшие экстракт аврана местно, внутримышечно и перорально в дозировке 1 г/кг и четвертую - группу сравнения, животные с нестерильной раной, ежедневно обрабатываемой 3% раствором перекиси водорода. В опытных группах крысам раствор вводили местно(в первой группе), внутримышечно (во второй группе) и перорально (в третьей группе), ежедневно, до тех пор, пока раны окончательно не зажили.

Динамику заживления раны оценивали по изменению ее площади по формуле: $S = A * B * \pi / 4$ (мм²), где А- ширина, В - длина раны в мм (Медиана размеров раны по всем группам составила 374 мм²). Измерения проводили электронным штангенциркулем один раз в два дня от начала эксперимента. Высчитывали долю заживления раны по формуле $C = (S_{нач} - S_1 / S_{нач}) * 100\%$, где $S_{нач}$ - начальная площадь раны, S_1 - площадь раны на текущий день измерения.

Изменение динамики заживления раны.

На Фигуре 1 отражена динамика изменения морфологии раневых дефектов. Оценка изменения морфологии ран на 3 сутки эксперимента, позволила установить, что в ранах животных всех групп микробных осложнений не наблюдалось. Средняя площадь ран животных группы сравнения составляла $379,68 \pm 26,5$ мм², в группе с местным воздействием экстракта аврана $354,55 \pm 31,5$ мм², с внутримышечным введением - $339,7 \pm 42$ мм², с пероральным введением - $352,5 \pm 43$ мм².

На 7 день от начала эксперимента в ранах животных группы сравнения с отсутствовали гиперемия и отек, раны были покрыты сухим струпом и их средняя площадь составляла $297,9 \pm 20,4$, В ранах экспериментальных групп животных наблюдалось отхождение струпа, происходила интенсивная эпителизация, гиперемия, отек и нагноение ран отсутствовали, средняя площадь в группе с местным воздействием экстракта аврана $286 \pm 18,1$ мм², с внутримышечным введением - $268,9 \pm 36$ мм², с пероральным введением - $283,3 \pm 28$ мм². (Фигура 1)

Начиная с И дня, произошло значительное ускорение заживление раны в группе с внутримышечным введением экстракта аврана (доля заживления раны - 82,4%), по сравнению с группой сравнения (доля заживления раны - 51,1%). На 13 сутки наблюдалось ускорение заживления раны в группе с местным воздействием (доля заживления раны - 82,3%) по сравнению с группой сравнения (доля заживления раны - 51,6%). На 15 сутки наблюдалось ускорение заживления раны в группе с местным воздействием (доля заживления раны - 82,3%) по сравнению с группой сравнения (доля заживления раны - 51,6%). При пероральном ведении экстракта аврана наблюдали значительное ускорение заживления с 15 дня эксперимента (84,8%) в экспериментальной группе против 57,9% в группе сравнения. Данные по динамике изменения площади ран у крыс в процессе лечения были систематизированы и отражены в Фигуре 2.

На 21 день после операции происходило дальнейшее сокращение средней площади ран во всех группах животных: в группе сравнения она составила $90,5 \pm 3,4$ мм², средняя площадь в группе с местным воздействием экстракта аврана $1 \pm 0,5$ мм², с внутримышечным введением - $1,3 \pm 0,4$ мм², с пероральным введением - $9 \pm 4,2$ мм².

При местном применении к 19 дню эксперимента, при внутримышечном и пероральном введении экстракта заживление полностью завершено к 21 дню эксперимента.

Пример 1.

Для эксперимента была взята белая лабораторная крыса-самец, которой в межлопаточной области нанесена нестерильная рана площадью 361,1 мм². Ежедневно до заживления раны животному наносили салфетку, пропитанную 10% раствором экстракта аврана лекарственного на поверхность раны.

Динамику заживления раны оценивали по изменению ее площади по формуле: $S = A * V * \pi / 4$ (мм²), где А- ширина, В - длина раны в мм (Медиана размеров раны по всем группам составила 374 мм²). Измерения проводили электронным штангенциркулем один раз в два дня от начала эксперимента. Вычисляли долю заживления раны по формуле $C = (S_{нач} - S_1 / S_{нач}) * 100\%$, где $S_{нач}$ - начальная площадь раны, S_1 - площадь раны на текущий день измерения.

Были получены следующие данные:

Динамика площади раны (мм²): 1 день - 361,1; 3 день - 314; 5 день - 290,4; 7 день - 270,3; 9 день - 241,8; 11 день - 113,1; 13 день - 87,9; 15 день - 39,7; 17 день - 16,2; 19 день - 0. В результате отметили сокращение сроков заживления раны на 8 дней, по сравнению с группой сравнения.

Пример 2.

Для эксперимента была взята белая лабораторная крыса-самец, которой в межлопаточной области нанесена нестерильная рана площадью 402,7 мм². Ежедневно до заживления раны животному внутримышечно вводили водный раствор экстракта аврана лекарственного в дозировке 1 г/кг.

Динамику заживления раны оценивали по изменению ее площади по формуле: $S = A * V * \pi / 4$ (мм²), где А- ширина, В - длина раны в мм (Медиана размеров раны по всем группам составила 374 мм²). Измерения проводили электронным штангенциркулем один раз в два дня от начала эксперимента. Вычисляли долю заживления раны по формуле $C = (S_{нач} - S_1 / S_{нач}) * 100\%$, где $S_{нач}$ - начальная площадь раны, S_1 - площадь раны на текущий день измерения.

Были получены следующие данные:

Динамика площади раны (мм²): 1 день - 402,7; 3 день - 345,4; 5 день - 309,3; 7 день - 251,2; 9 день - 241,8; 11 день - 153,3; 13 день - 89,9; 15 день - 37,7; 17 день - 28,3; 19 день - 9,42; 21 день - 0. В результате отметили сокращение сроков заживления раны на 6 дней, по сравнению с группой сравнения.

Пример 3.

Для эксперимента была взята белая лабораторная крыса-самец, которой в межлопаточной области нанесена нестерильная рана площадью 397,2 мм². Ежедневно до заживления раны животному перорально вводили водный раствор экстракта аврана лекарственного в дозировке 1 г/кг.

Динамику заживления раны оценивали по изменению ее площади по формуле: $S = A * V * \pi / 4$ (мм²), где А- ширина, В - длина раны в мм (Медиана размеров раны по всем группам составила 374 мм²). Измерения проводили электронным штангенциркулем один раз в два дня от начала эксперимента. Вычисляли долю заживления раны по формуле $C = (S_{нач} - S_1 / S_{нач}) * 100\%$, где $S_{нач}$ - начальная площадь раны, S_1 - площадь раны на текущий день измерения.

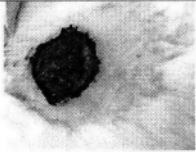
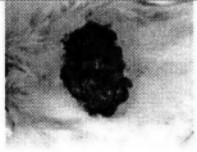
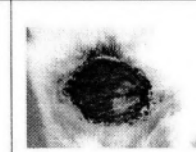
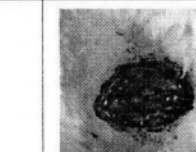

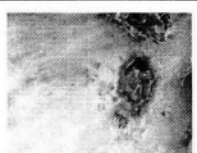



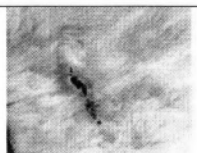

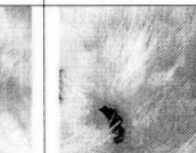
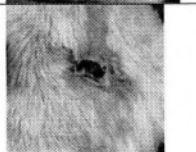

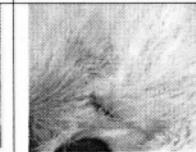

Были получены следующие данные:

Динамика площади раны (мм²): 1 день - 413,3; 3 день - 379,9; 5 день - 343,1; 7 день - 282,6; 9 день - 241,8; 11 день - 184,7; 13 день - 101,3; 15 день - 77,7; 17 день - 57,3; 19 день - 18,84; 21 день - 0. В результате отметили сокращение сроков заживления раны на 6 дней, по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, как видно из описания и примеров, средство, представляющее собой сухой экстракт листьев аврана лекарственного, полученного вышеописанным способом обладает ранозаживляющим свойством. Применение экстракта вне зависимости от пути введения сокращали сроки заживления ран на срок от 8 до 6 дней.

(57) Формула изобретения

Применение сухого экстракта листьев и цветков аврана лекарственного в качестве ранозаживляющего средства, полученного путем измельчения листьев и цветков аврана лекарственного, экстракции их спиртом 96% на водяной бане до кипения и кипячения в течение 14-15 минут, выпаривания при температуре 55-60°C, разведения выпаренного остатка сначала дистиллированной водой при температуре 40-50°C, затем добавления хлороформа в пропорции 4/5 части воды и 1/5 части хлороформа, охлаждения до комнатной температуры и центрифугирования со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут с последующим отделением водной фракции и высушиванием ее.

	Группа сравнения	местное воздействие экстракта	внутримышечное введение экстракта	пероральное введение экстракта
1 сутки				
7 сутки				
21 сутки				
27 сутки				

Фигура 1

Динамика уменьшения площади ран у крыс в процессе лечения экстрактом аврана лекарственного (M±m)											
Группа	Показатель	Сутки эксперимента									
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	21
Группа сравнения	S раны мм ²	413,3±33,8	379,6±26,5	361,7±19,3	297,9±20,4	279,8±17,7	202,7±12,4	200,2±13	174±8,9	120,51±5,6	90,5±3,4
	доля заж. %		8,23±6,33	12,6±7,57	28,1±8,36	32,4±1,7	51,1±3,79	51,6±2,5	57,9±3,4	70,9±2,6	78,2±2,1
Местное воздействие	S раны мм ²	401,8±32,2	354,5±31,5	301,6±18,4	286±18,1	222,9±20,3	84,3±13,6	71,1±12*	42,2±2,3*	12,56±1,3*	1±0,5*
	доля заж. %		11,7±2,6	24,9±6	28,7±3,2	44,4±7,8	78,8±6,5	82,3±3,7	89,5±11,3	96,8±3,9	99,7±4
Внутримыш. воздействие	S раны мм ²	359±38,4	339,7±42	302,6±28,6	268,9±36	195,5±24,5	63,6±8,8*	58,1±8,7*	54±9,4*	9,68±4,4*	1,3±0,4*
	доля заж. %		5,5±4,4	10,3±4,8	25,3±3,2	45,7±6,3	82,4±8,9	83,8±8,3	85±4,96	97,3±1,6	99±1,2
Пероральное воздействие	S раны мм ²	356,4±45,6	352,5±43	320,2±51	283,3±28	190,4±27,3	78,6±23,8	72,7±18,7	54±5,13*	37,4±7,78*	9±4,2*
	доля заж. %		1,5±3,4	10,16±4,8	20,7±3,2	46,6±6,3	78,3±8,9	79,7,8±8,3	84,8±4,96	89,6±1,6	97,4±1,2*

Примечание: * - p<0,05

Фигура 2