

Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Суковатых Б.С.,
Чекмарева М.С., Жилиева Л.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

РЕЗЮМЕ

Цель. Обосновать эффективность применения разработанного нами раневого покрытия, которое сочетает в себе противомикробный эффект широкого спектра, сорбционную активность, обезболивающее влияние, пролонгированное действие, на модели гнойной раны в эксперименте.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужило раневое покрытие в виде пленки, разработанное на базе Курского государственного медицинского университета (патент на изобретение РФ № 2605343). Экспериментальные животные (крысы породы Вистар) были распределены на две группы (сравнения и опытная) по 36 животных в каждой. Всем подопытным животным моделировалась гнойная рана по методике П.И. Толстых. Местно-анестезирующую активность определяли на кроликах породы шиншилла (по 20 особей в каждой группе). В ходе исследования применялись следующие методы: микробиологический (определение зон задержки роста и обсемененности ран), визуальная оценка состояния ран, планиметрический, рН-метрия ран, метод Ренье (для определения анестезирующей активности). Данные обработаны статистически, достоверность отличий определяли по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. До начала эксперимента на животных на основании микробиологического метода исследования была показана высокая эффективность разработанной пленки в отношении наиболее распространенных тест-штаммов микроорганизмов, способных вызывать раневую инфекцию. Также на основании метода Ренье показана ее способность оказывать местно-анестезирующее действие, достоверно превосходящее по эффективности 2%-ю лидокаиновую мазь. На основании визуальной оценки раны выявлено, что очищение и регенерация ран наступали раньше у животных в опытной группе. Скорость заживления ран в опытной группе была в 1,3 раза выше на сроке 1–3-и сут, а на 5–8-е сут ситуация была обратной в пользу группы сравнения. Кроме того, обсемененность ран в опытной группе была в 1,2 раза ниже на 8-е сут, нежели в группе сравнения. По результатам рН-метрии достоверные различия между группами были отмечены на 5-, 8-, 15-е сут. Приближение значений рН к значениям неповрежденной кожи также доказывала эффективность применения разработанной пленки.

Заключение. Результаты проведенных исследований подтвердили широкий спектр противомикробного действия разработанной пленки, ее местно-анестезирующую активность, эффективность при лечении экспериментальных гнойных ран, что позволяет рекомендовать ее для дальнейших доклинических испытаний.

Ключевые слова: гнойная рана, лечение ран, раневое покрытие, мирамистин, метронидазол, бензалкония хлорид.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено региональным этическим комитетом КГМУ (протокол № 2 от 05.11.2013).

Для цитирования: Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Суковатых Б.С., Чекмарева М.С., Жилиева Л.В. Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-29-36>.

УДК 616-001.47-021.6-085.281:615.47.014.7

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-29-36>

Multicomponent wound coating in treatment of an experimental, purulent wound

Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Sukovatykh B.S.,
Chekmareva M.S., Zhilyaeva L.V.

Kursk State Medical University

3, Karl Marx Str., Kursk, 305041, Russian Federation

ABSTRACT

Objectives. To substantiate the effectiveness of the wound coating developed by us, which combines broad-spectrum antimicrobial effect, sorption activity, analgesic effect and prolonged action on a purulent wound.

Materials and methods. The material for the study was wound coating in the form of a film developed at Kursk State Medical University (Russian patent number 2605343).

Experimental animals (Wistar rats) were divided into 2 groups (comparative and experimental) of 36 animals in each. In all the experimental animals a purulent wound was modeled according to the method proposed by P.I. Tolstikh. Local anesthetic activity was determined on rabbits of the Chinchilla breed (20 individuals in each group). In the course of the study, the following methods were used: microbiological method (identification of the areas of growth retardation and wound contamination), visual assessment of the wounds, planimetric method, pH evaluation of the wounds, and Renier's technique (for determination of the anesthetic activity). The data were processed statistically, and the statistical significance of the differences was determined using the nonparametric Mann – Whitney test. The differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. Before the experiment on animals, high efficacy of the developed film was proven for the most common test strains of microorganisms capable of causing wound infection, using the microbiological method of investigation. Using the Renier's method, the ability of the film to provide a local anesthetic effect was demonstrated, which was significantly higher than that of the 2% lidocaine ointment. Following visual evaluation of the wound, it was found that purification and regeneration of the wounds occurred earlier in the animals from the experimental group. The speed of wound healing in the experimental group was 1.3 times higher at 1–3 days, whereas at 5–8 days the situation was reversed in favor of the comparison group. In addition, at day 8 wound contamination in the experimental group was 1.2 times lower than in the comparison group. According to the results of the pH evaluation, significant differences between the groups were noted at days 5, 8, 15. Approximation of pH values to those of intact skin also proved the effectiveness of using the developed film.

Conclusion. The results of the conducted studies confirmed broad-spectrum antimicrobial activity of the developed film, its local anesthetic activity and efficacy in treatment of experimental purulent wounds, which allows to recommend it for further preclinical trials.

Key words: purulent wound, wound healing, wound coating, miramistinum, metronidazolium, benzalkonium chloride.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee Kursk State Medical University (Protocol No. 2 of 05.11.2013).

For citation: Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Sukovatykh B.S., Chekmareva M.S., Zhilyaeva L.V. Multicomponent wound coating in treatment of an experimental, purulent wound. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-29-36>.

ВВЕДЕНИЕ

Бесконтрольное применение антибиотиков населением (без назначения врача) привело к распространению высоковирулентных, резистентных к антибактериальным препаратам микроорганизмов – возбудителей раневой инфекции [1–3]. Основываясь на литературных данных, можно заключить, что сегодня гнойные осложнения составляют 35–45% в структуре хирургических заболеваний, а летальность от них достигает 25% [4, 5]. Кроме того, все чаще в раневом отделяемом обнаруживается не один, а множество возбудителей (микст-инфекция). Несомненно, у современного врача в арсенале имеются различные методы лечения гнойно-воспалительного процесса мягких тканей, однако некоторые из них применимы лишь в условиях стационара, другие слишком дорогостоящие [6–8]. Для амбулаторного же применения не потеряет и никогда не утратит актуальности способ лечения ран под повязкой. Известно, что применение растворов антисептиков хоть и эффективно, но кратковременно оказывает противомикробное действие, что требует большого расхода и (или) частой смены повязки, которая травмирует раневую поверхность [9, 10]. Все вышеизложенное диктует необходимость постоянной разработки и внедрения в клиническую практику новых комбинаций антисептиков, противомикробных препаратов на основах, способных продолжительно выделять в рану активное вещество, что, в свою очередь, сократит частоту перевязок. Таким образом, сведется к минимуму травматизация раневой поверхности в процессе ее заживления.

Мы поставили цель – обосновать эффективность применения разработанного нами раневого покрытия, которое сочетает в себе противомикробный эффект широкого спектра, сорбционную активность, обезболивающее влияние, пролонгированное действие на модели гнойной раны в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явилось разработанное нами на базе Курского государствен-

ного медицинского университета раневое покрытие в виде пленки (патент на изобретение РФ № 2605343) следующего состава:

Метронидазол	1,0 г.
Лидокаина гидрохлорид	2,0 г.
Бензалкония хлорид	0,02 г.
Глицерин	1,0 г.
Диметилсульфоксид	1,0 г.
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	1,75 г.
Раствор мирамистина 0,01%	93,23 г.

В связи с тем, что основным компонентом является мирамистин, по ходу изложения материала покрытие будем именовать «Разработанная пленка с мирамистином».

В первую очередь мы провели исследование по определению спектра антимикробной активности разработанной пленки с мирамистином и для сравнения официального препарата «ГелеПран с мирамистином» с помощью метода стандартных дисков в отношении тест-штаммов микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и *Candida albicans* ATCC 885-653.

Для определения местно-анестезирующей активности разработанной пленки с мирамистином использовали метод Ренье. Исследуемое вещество вносили в конъюнктивальный мешок глаза кролика породы шиншилла (40 особей, разделенные на две группы: сравнения и опытную). Первое определение поверхностной, аппликационной анестезии проводили в течение 1-й мин и повторяли на 5-, 10-, 15-, 20-, 30-, 40-, 50-, 55-, 60-, 65-, 70-, 75-, 80-, 85-, 90-, 95-, 100-, 105-й мин опыта. Всего проводили 19 определений. Каждый раз фиксировали наименьшее число касаний одинаковой силы и частоты, вызывающих смыкание век. За индекс Ренье, который характеризует степень обезболивающего эффекта, принимали усредненную величину, которая вычислялась как сумма величин, полученных при апробации исследуемой субстанции в течение 105 мин.

Отсутствие мигания в течение 1 мин (100 прикосновений) расценивали как признак полной анестезии. Максимально возможный индекс Ренне 1 900, минимальный 19. Исходя из полученных данных, отражающих изменение чувствительности роговицы глаза кролика, определяли начало (для активных веществ с 1-й мин введения вещества), длительность полной (100%-й анестезии), общую длительность анестезии.

В связи с тем, что «ГелеПран с мирамистином» не обладает анестезирующей активностью, в данном эксперименте в качестве сравнения использовалась 2%-я лидокаиновая мазь.

В эксперименте животным (крысы породы Вистар) в межлопаточной области под наркозом в стерильных условиях моделировался гнойно-воспалительный процесс мягких тканей (рана размером около 250 мм²) по методике П.И. Толстых в нашей модификации [11], обсемененная *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р. Протокол экспериментов был составлен в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Экспериментальные животные были разделены на две группы (сравнения и опытная) по 36 в каждой. В группе сравнения лечение проводилось «ГелеПраном с мирамистином», в опытной группе – разработанной пленкой с мирамистином. Перевязки производили 1 раз в день, ежедневно в течение 14 сут.

При визуальной оценке ран фиксировали сроки: исчезновения отека тканей вокруг раневого дефекта, момент наступления полного очищения раны, начала образования грануляций и эпителизации. Планиметрические характеристики высчитывали по методу Л.Н. Поповой (площадь ран, процент уменьшения площади ран (ПУП), скорость заживления).

Бактериологическое исследование проводилось путем посева суспензированного участка раны на плотной питательной среде газонным способом, после чего проводили подсчет выросших колоний (предварительно посева 20 ч инкубировали в термостате при 37 °С и 1 сут при комнатной температуре).

Также проводилась рН-метрия ран с помощью прибора РН-98110 (цена деления шкалы 0,01). Следует отметить, что рН неповрежденной кожи подопытных животных (крыс) составила $5,41 \pm 0,08$.

Результаты обработаны статистически с помощью пакета Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0. Количественные признаки представляли в виде медианы, 25- и 75-го перцентилей ($Me (Q_1; Q_3)$). При сравнении двух независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принят $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты, отражающие силу и спектр противомикробной активности изучаемых средств.

Таблица 1
Table 1

Зона задержки роста, мм, n = 6 Growth retardation zone, mm, n = 6		
Исследуемый состав The tested composition	«ГелеПран с мирамистином» "GelePran with Miramistin"	Разработанная пленка с мирамистином The developed film with Miramistin
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-Р	32; 31; 31; 28; 30; 31	34; 33; 36; 34; 34; 34 $p = 0,003$
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702	30; 32; 28; 29; 33; 30	32; 35; 27; 32; 32; 35 $p = 0,22$
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27; 29; 30; 31; 30; 30	33; 25; 35; 31; 28; 34 $p = 0,29$
<i>Proteus vulgaris</i>	27; 30; 28; 28; 28; 27	31; 32; 33; 34; 26; 32 $p = 0,052$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	20; 22; 21; 19; 19; 22	30; 22; 24; 24; 22; 22 $p = 0,01$
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	22; 21; 24; 25; 22; 28	28; 35; 35; 35; 33; 33 $p = 0,005$

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что разработанная пленка с мирамистином проявляла высокую активность в отношении всех исследуемых тест-штаммов микроорганизмов и по зонам задержки роста не уступала, а по некото-

рым параметрам даже превосходила результаты группы сравнения.

При изучении местно-анестезирующей активности пленки с мирамистином в опыте на кроликах выявлено, что она статистически значимо

превосходила результаты препарата сравнения по трем из четырех параметров (табл. 2). Индекс Ренье в 1,3 раза выше у разработанной пленки с

мирамистином, чем у 2%-й лидокаиновой мази, а длительность общей анестезии почти на 30% дольше.

Таблица 2
Table 2

Результаты местно-анестезирующей активности по методу Ренье, $Me(Q_1; Q_3)$, $n = 20$ Results of local anesthetic activity according to the Renier's method, $Me(Q_1; Q_3)$, $n = 20$		
Исследуемый состав The tested composition	2%-я лидокаиновая мазь 2% Lidocaine ointment	Разработанная пленка с мирамистином The developed film with Miramistin
Время наступления анестезии, с Anesthesia onset time, seconds	60,5 (60; 61)	60 (58,5; 61) $p = 0,58$
Индекс Ренье, усл. ед. Renier's index, conditional units	1,044 (954; 1,169)	1,331 (1,278; 1,403) $p = 0,001$
Длительность полной анестезии, мин Duration of total anesthesia, minutes	45 (40; 50)	67,5 (65; 72,5) $p = 0,001$
Длительность общей анестезии, мин Duration of general anesthesia, minutes	72,5 (65; 80)	105 (103; 105) $p = 0,001$

При наблюдении за течением заживления ран у экспериментальных животных отмечено, что статистически значимых отличий между сравниваемыми группами нет.

В обеих группах площадь ран на 1-е сут составила 250 мм². С течением времени в процессе лечения происходило уменьшение площади ран (рис. 1, *a*) и, соответственно, увеличение ПУП (рис. 1, *b*). Статистически значимые различия по ПУП ран были отмечены на 3–8-е сут наблюдения в пользу опытной группы (максимальная разница

составила 1,3 раза на 3-и сут). По площади ран отличия были статистически значимы вплоть до 15-х сут (максимальная разница составила 1,4 раза на 5-е сут наблюдения). При этом максимальные различия по скорости заживления (табл. 3) отмечены на 1–3-и сут в пользу опытной группы, а на 5–8-е сут в пользу группы сравнения (отличия статистически значимы). Данные планиметрического исследования указывают на большую эффективность разработанной пленки с мирамистином в первую фазу раневого процесса.

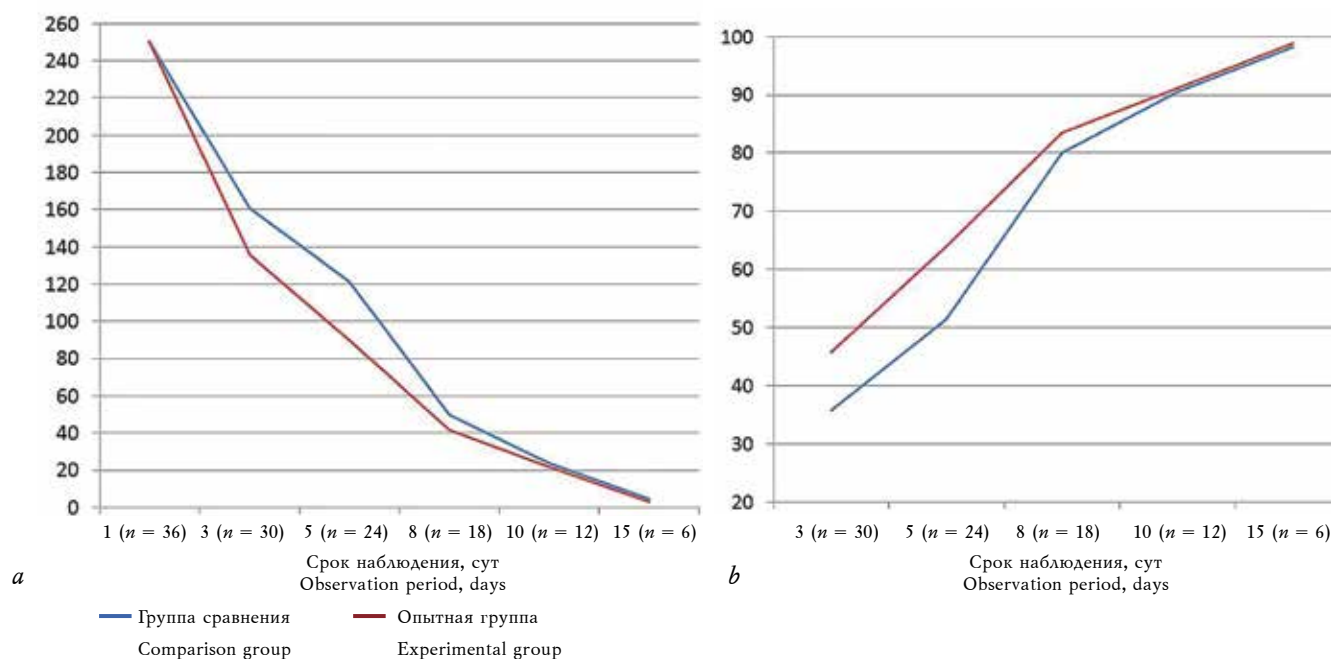


Рис. 1. Раны у экспериментальных животных в процессе лечения: *a* – изменение площади, мм; *b* – процент уменьшения площади, %

Fig. 1. Wounds in the experimental animals during treatment: *a* – changes in the wound surface area; *b* – percentage of wound surface area reduction

Таблица 3
Table 3

Скорость заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, мм ² /сут, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃) Speed of wound healing in the experimental animals during treatment, mm ² /day, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)		
Срок заживления, сут Time of healing, day	Группа сравнения Comparison group	Опытная группа Experimental group
1-3, <i>n</i> = 30 1-3, <i>n</i> = 30	17,8 (17,1; 18,2)	22,8 (19,2; 25,5) <i>p</i> = 0,001
3-5, <i>n</i> = 24 3-5, <i>n</i> = 24	8 (6,3; 8,6)	9,7 (6,2; 12,7) <i>p</i> = 0,06
5-8, <i>n</i> = 18 5-8, <i>n</i> = 18	9,6 (9,2; 10,1)	6,8 (5,3; 7,6) <i>p</i> = 0,001
8-10, <i>n</i> = 12 8-10, <i>n</i> = 12	5,2 (4,4; 6,1)	4,3 (1,9; 5,1) <i>p</i> = 0,13
10-15, <i>n</i> = 6 10-15, <i>n</i> = 6	1,6 (1,3; 1,7)	1,3 (1,1; 2,2) <i>p</i> = 0,63

При измерении на 1-е сут обсемененность ран составляла $14,1 \times 10^7$ КОЕ/г (табл. 4). В группе сравнения и опытной происходило постепенное уменьшение микробной обсемененности ран. Между группами статистически значимые различия отмечались на 8-е сут наблюдения.

При рН-метрии выявлено то, что изначальная среда ран была слабощелочная, в процессе заживления происходил переход рН в кислую сторону и к 15-м сут приближался к нормальному значению неповрежденной кожи (рис. 2).

Более того, между группами наблюдались статистически значимые отличия по уровню рН на 5-, 8- и 15-е сут наблюдения (в пользу опытной группы). Данное обстоятельство подтверждает эффективность разработанной пленки с мирамистином (так же, как и препарата сравнения) в лечении гнойно-воспалительного процесса мягких тканей.

Таблица 4
Table 4

Динамика обсемененности ран, КОЕ/г, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃), <i>n</i> = 6 Dynamics of wound contamination, CFU/g, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃), <i>n</i> = 6					
Группа Group	Срок наблюдения, сут Observation period, days				
	1	3	5	8	10
Сравнения Comparison group	$14,1 (14,1; 14,2) \times 10^7$	$6,2 (6,1; 6,3) \times 10^6$	$19,3 (18,5; 20) \times 10^5$	$11,3 (10; 13,7) \times 10^4$	$6,9 (6,6; 7) \times 10^4$
Опытная Experimental	$14,1 (13,9; 14,1) \times 10^7$ <i>p</i> = 0,52	$5,8 (5; 6,1) \times 10^6$ <i>p</i> = 0,07	$15,8 (10,5; 23,2) \times 10^5$ <i>p</i> = 0,34	$9,7 (9,1; 10,2) \times 10^4$ <i>p</i> = 0,048	$6 (5,9; 6,5) \times 10^4$ <i>p</i> = 0,052

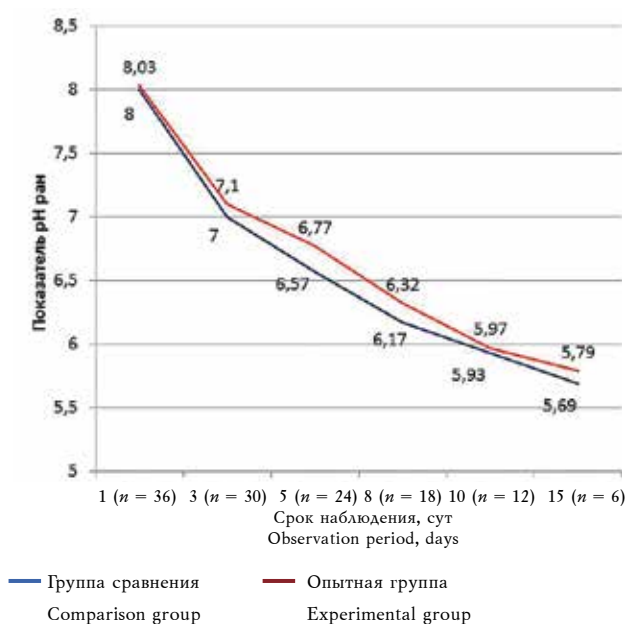


Рис. 2. Результаты рН-метрии ран в процессе лечения
Fig. 2. The results of pH evaluation of the wounds during treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

В современном обществе заболевание с временной утратой трудоспособности равняется значительным финансовым потерям как следствие ухудшение благосостояния каждого человека. Более того, в стационарах стремятся сократить срок пребывания больных, отправляя их на долечивание в амбулаторных условиях. Именно на данном этапе необходимы современные эффективные средства для лечения ран. В нашем исследовании разработанная пленка (раневое покрытие) содержит различные антисептики и противомикробные вещества (мирамистин, метронидазол, бензалкония хлорид, диметилсульфоксид), которые перекрывают практически весь спектр возможных возбудителей раневой инфекции. Они действуют на разные структуры микробной клетки, разрушая ее (гидрофобное взаимодействие с мембранами микроорганизмов, денатурация белков клетки, дезорганизация процессов обмена в клетках, что в конечном итоге приводит к гибели микроорганизмов). В литературе описаны слу-

чай их успешного изолированного применения в офтальмологической, урологической, гинекологической и хирургической практике [12–14]. Результаты нашего исследования, представленные в данной статье, подтверждают эффективность разработанной нами пленки в лечении гнойно-воспалительного процесса мягких тканей, что было доказано на основании приведенных методов исследования. Кроме того, наличие обезболивающего компонента позволяет сделать перевязку менее болезненной, что облегчает данную процедуру даже в домашних условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанное нами раневое покрытие в виде пленки с мирамистином обладает высокой противомикробной активностью и местно-анестезирующим действием, купирует воспалительный процесс на ранних сроках и стимулирует грануляцию и эпителизацию ран. Применение разработанной нами пленки статистически значимо ускоряло процесс заживления ран в 1,3 раза на сроке 1–3-и сут, а на 5–8-е сут ситуация была обратной в пользу группы сравнения. В опытной группе отмечено статистически значимое снижение обсемененности ран в 1,2 раза на 8-е сут наблюдения. Значения рН приближались к значениям неповрежденной кожи, что также доказывает эффективность применения разработанной пленки. Таким образом, разработанное нами раневое покрытие для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей можно рекомендовать для дальнейших доклинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 4: 51–59. [Blatun L.A. Local drug treatment of wounds. *Surgery*. 2011; (4): 51–59 (in Russ.)].
2. George K. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J. Clin. Microbiol.* 2014; (52): 2753–2756.
3. Плотников Ф.В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку. *Новости хирургии*. 2014; 22 (5): 575–582. [Plotnikov F.V. Integrated treatment of patients with purulent wounds, depending on the ability of pathogens to form a biofilm. *News of Surgery*. 2014; 22 (5): 575–582 (in Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.5.575.
4. Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009; 3: 31–37. [Khalilov M.A. Issues of optimizing localized treatment of purulent wounds. *Kursk Scientific-Practical Herald “The Man and His Health”*. 2009; (3): 31–37 (in Russ.)].
5. Carlos J.S. D-amino acids enhance the activity of antimicrobials against biofilms of clinical wound isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; (58): 4353–4361.
6. Чекмарева И.А., Блатун Л.А., Терехова Р.П., Захарова О.А., Кочергина Е.В., Агафонов В.А. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2014; 1: 54–58. [Chekmareva I.A., Blatun L.A., Terekhova R.P., Zakharova O.A., Kochergina E.V., Agafonov V.A. Morphofunctional aspects of wound regeneration in treatment with iodine-containing ointments. *Surgery*. 2014; (1): 54–58 (in Russ.)].
7. Бабушкина И.В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 530–533. [Babushkina I.V. Nanoparticles of metals in treatment of experimental purulent wounds. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7 (2): 530–533 (in Russ.)].
8. Tanaka K. Lipid-colloid dressing shows improved reepithelialization, pain relief, and corneal barrier function in split-thickness skin-graft donor wound healing. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2014; (13): 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544.
9. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. *CONSILIUM medicum: Хирургия (прилож.)*. 2006; 2: 39–46. [Kuznetsov N.A., Nikitin V.G. Gentle surgical interventions and interactive dressings in treatment of infected wounds. *CONSILIUM medicum: Surgery (application)*. 2006; (2): 39–46 (in Russ.)].
10. Юшков А.Г., Шульгина Н.А., Гущина А.А., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Бенеманский В.В. К возможности выявления побочных явлений препарата «Метронидазол» (раствор для инфузий 0,5% 100 мл) в условиях эксперимента. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 4–2 (86): 216–219. [Jushkov A.G., Shul'gina N.A., Gushchina A.A., Jushkov G.G., Rasulov M.M., Benemanskiy V.V. To the possibility of detecting side effects of Metronidazole (solution for infusions 0.5%, 100 ml) under the experimental conditions. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 4–2 (86): 216–219 (in Russ.)].
11. Суковатых Б.С., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Григорьян А.Ю., Жилыева Л.В., Кобзарева Е.В., Андриянина Е.Г., Мишина Е.С. Лечение гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков. *Врач*. 2016; (3): 16–20. [Sukovatykh B.S., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Grigoryan A.Yu., Zhilyaeva L.V., Kobzareva E.V., Andryukhina E.G., Mishina E.S. Purulent wound treatment with immobilized antiseptic formulations. *Doctor*. 2016; (3): 16–20 (in Russ.)].

12. Epstein S., Ahdo M., Marcus E., Asbell P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25 (5): 415–424. DOI: 10.1089/jor.2008.0140.
13. Миронова А.В. Возможности применения препарата мирамистин® в практике детского гинеколога (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия.* 2016; 14: 42–46. [Mironova A.V. Possibilities of using Miramistin® in the practice of a children's gynecologist (review of the literature). *Effective Pharmacotherapy.* 2016; (14): 42–46 (in Russ.)].
14. Яремчук А.А., Хишова О.М., Половко Н.П. Микробиологическое обоснование использования бензалкония хлорида в мягкой лекарственной форме для наружного применения. *Вестник фармации.* 2012; 2 (56): 39–45. [Jaremchuk A.A., Hishova O.M., Polovko N.P. Microbiological substantiation for the use of benzalkonium chloride in a soft dosage form for external use. *Bulletin of Pharmacy.* 2012; 2 (56): 39–45 (in Russ.)].

Вклад авторов

Григорьян А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Бежин А.И. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Панкрушева Т.А. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Суковатых Б.С. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Чекмарева М.С. – анализ и интерпретация данных. Жилыева Л.В. – анализ и интерпретация данных.

Authors contribution

Grigoryan A.Yu. – conception and design, analysis and interpretation of the data, justification of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Bezhin A.I. – justification of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Pankrusheva T.A. – justification of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Sukovatykh B.S. – justification of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Chekmareva M.S. – analysis and interpretation of the data. Zhilyaeva L.V. – analysis and interpretation of the data.

Сведения об авторах

Григорьян Арсен Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, КГМУ, г. Курск.

Бежин Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, КГМУ, г. Курск.

Панкрушева Татьяна Александровна, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии, КГМУ, г. Курск.

Суковатых Борис Семенович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, КГМУ, г. Курск.

Чекмарева Марина Семеновна, канд. мед. наук, ст. преподаватель, кафедра фармацевтической технологии, КГМУ, г. Курск.

Жилыева Людмила Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск.

(✉) Григорьян Арсен Юрьевич, e-mail: arsgrigorian@mail.ru.

Authors information

Grigoryan Arsen Yu., PhD, Associate Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Bezhin Alexander I., DM, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Pankrusheva Tatyana A., DPhSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Sukovatykh Boris S., DM, Professor, Head of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Chekmareva Marina S., PhD, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Zhilyaeva Ludmila V., PhD, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

(✉) Grigoryan Arsen Yu., e-mail: arsgrigorian@mail.ru.

Поступила в редакцию 08.02.2018
Подписана в печать 27.03.2019

Received 08.02.2018
Accepted 27.03.2019