

# ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. Ю. Григорьян\*, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева, М. С. Чекмарева,  
Л. В. Жиляева, Е. С. Мишина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Проблема лечения гнойных ран остро стоит перед врачами хирургического профиля, данная патология встречается у 30–35% пациентов. Кроме того, возбудители раневой инфекции все чаще проявляют резистентность к имеющимся лекарственным средствам. В связи с этим имеется необходимость поиска и разработки новых комбинаций, оказывающих разнонаправленное действие на течение раневого процесса.

**Цель исследования** — в эксперименте на модели гнойной раны оценить эффективность разработанного многокомпонентного раневого покрытия, содержащего диоксидин, метилурацил, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, иммобилизованные на основе полиэтиленоксида и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сравнении с официальным препаратом — раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь.

**Методы.** В первую очередь были исследованы спектр противомикробной активности (дискодиффузным методом) и местноанестезирующий эффект (метод Ренье) разработанного раневого покрытия. Течение раневого процесса исследовали на модели гнойной раны у 72 крыс породы Вистар, которые были разделены на 2 равные группы. Применяли следующие методы: визуальная оценка состояния раны (сроки очищения поверхности ран, отсутствие отека тканей вокруг ран, появление грануляций и эпителизации), оценка планиметрических показателей (площадь ран, скорость заживления, процент уменьшения площади ран), степень обсемененности ран, измерение pH ран, морфометрия клеточного состава на микропрепаратах ран (подсчет гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, расчет клеточного индекса). Лечение проводили в течение 15 дней с ежедневными перевязками.

**Результаты.** Исследование зон задержки роста возбудителей раневой инфекции показало высокую эффективность разработанного раневого покрытия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Был доказан местноанестезирующий эффект раневого покрытия, который достоверно превосходил официальный препарат по продолжительности действия. Процент уменьшения площади ран в опытной группе уже на 10-е сутки составлял 94,2 (93,7; 94,8)%, а в контрольной — 86 (84,2; 88,8)% (различия статистически достоверны). Максимальная скорость заживления в обеих группах была отмечена в первую фазу раневого процесса и была в 1,4 раза выше в опытной группе по сравнению с контрольной. К 8-м суткам наблюдения уровень обсемененности ран в опытной группе был достоверно ниже, чем в контрольной ( $p = 0,0075$ ). Была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем pH ран и количеством фибробластов в ране и положительная корреляционная связь между уровнем pH и обсемененностью ран.

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно заключить, что разработанное раневое покрытие обладает высокой эффективностью против возбудителей раневой инфекции и положительно влияет на течение раневого процесса, сокращая первую фазу раневого процесса и стимулируя пролиферативные процессы во второй фазе.

**Ключевые слова:** лечение раны, раневое покрытие, pH раны, морфометрия раны, модель гнойной раны, диоксидин, метронидазол, метилурацил, лидокаина гидрохлорид

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Чекмарева М.С., Жилыева Л.В., Мишина Е.С. Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 16–32. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-16-32>

Поступила 10.12.2020

Принята после доработки 04.02.2021

Опубликована 27.04.2021

## MULTICOMPONENT COATING IN PURULENT WOUND HEALING: A RANDOMISED CONTROLLED EXPERIMENTAL STUDY

Arsen Yu. Grigoryan\*, Alexander I. Bezhin, Tatiana A. Pankrusheva,  
Marina S. Chekmareva, Lyudmila V. Zhilyaeva, Ekaterina S. Mishina

*Kursk State Medical University*

*Karla Marksa str., 3, Kursk, 305041, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** Purulent wound healing is a pressing surgical challenge relevant in 30–35% of patient cases. To the more, wound infectious agents elaborate resistance to available drugs warranting the development of new drug combinations exerting a multidirectional effect on the wound process.

**Objective.** Using a purulent wound model to experimentally evaluate the efficiency of a new multicomponent wound coating comprised of polyethylene oxide and carboxymethylcellulose sodium-immobilised dioxidine, methyluracil, metronidazole and lidocaine hydrochloride in comparison with a legal approved wound coating drug preparation of beeswax and propolis-based dioxidine ointment.

**Methods.** The antimicrobial activity range (disk-diffusion method) and local anaesthetic effect (Rainier's method) of the developed wound coating have been assessed. The healing process was studied in a purulent wound model with 72 Wistar rats divided between two equal groups. The following methods were applied: visual wound inspection (wound cleansing time, absence of wound-surrounding tissue oedema, granulation and epithelisation), planimetric parameter estimation (wound area, healing rate, wound area reduction ratio), wound contamination and pH measurement, wound section cell morphometry (granulocyte, macrophage, lymphocyte and fibroblast counts, cell index estimation). Daily dressings were applied for 15 days.

**Results.** The developed wound coating exhibited high efficiency against Gram-positive and Gram-negative bacteria in the zone of inhibition tests. Its local anaesthetic effect was significantly superior to the approved drug by the duration of action. The wound area reduction was 94.2 (93.7; 94.8)% in the experimental group and 86 (84.2; 88.8)% in the control (differences statistically significant) already on day 10. A maximal healing rate in both groups was registered in phase 1 of the wound process being 1.4 times higher in experiment compared to the

control. The wound contamination was significantly lower in experiment vs. control on day 8 ( $p = 0.0075$ ). Wound pH negatively correlated with the fibroblast count and positively — with the contamination level.

**Conclusion.** The study demonstrates high efficiency of the developed wound coating against infectious agents and its positive healing impact via reducing phase 1 and stimulating proliferation in phase 2 of the wound process.

**Keywords:** wound treatment, wound dressing, wound pH, wound morphometry, purulent wound model, dioxidine, metronidazole, methyluracil, lidocaine hydrochloride

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Pankrusheva T.A., Chekmareva M.S., Zhilyaeva L.V., Mishina E.S. Multicomponent coating in purulent wound healing: A randomised controlled experimental study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(2): 16–32 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-16-32>

Submitted 10.12.2020

Revised 04.02.2021

Published 27.04.2021

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из насущных проблем в хирургии является местная медикаментозная терапия гнойно-воспалительного поражения кожи и мягких тканей [1, 2], частота которых достигает 30–35% в структуре стационаров хирургического профиля [3, 4]. Кроме того, нагноение ран после плановых операций встречается в 2–5% случаев [5, 6]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35–60% [7]. Несмотря на наличие в арсенале у врача современных способов для локального физического и механического воздействия на гнойную рану, лечение ран под повязкой является актуальной задачей, особенно на догоспитальном этапе [8–10]. В связи с увеличением резистентных штаммов микроорганизмов, которые вызывают гнойно-воспалительный процесс [11–14], следует разрабатывать новые комбинации лекарственных средств для одномоментного воздействия на различные структуры микробной клетки для ее уничтожения. Помимо бактерицидного воздействия современные многокомпонентные лекарственные композиции также должны обладать сорбционными, анальгезирующими свойствами, стимулировать регенерацию тканей [15–21]. К сожалению, в современном многообразии препаратов для лечения ран нет универсального средства, также при выборе лекарственного средства необходимо помнить о фазности течения раневого процесса. Немаловажную роль играет основа препарата, которая должна обладать сорбционными свойствами, и при этом в ране должна сохраняться влажная среда для оптимального заживления. Раневые покрытия в виде пленок и губок наиболее полно отвечают всем этим

требованиям, дополнительным плюсом служит возможность моделирования раневого покрытия в соответствии с формой раневого дефекта. Таким образом, разработка новых лекарственных комбинаций для воздействия на течение раневого процесса является приоритетной задачей в современной хирургии.

**Цель исследования** — в эксперименте на модели гнойной раны оценить эффективность разработанного многокомпонентного раневого покрытия, содержащего диоксидин, метилурацил, метронидазол, лидокаина гидрохлорид, иммобилизованные на основе полиэтиленоксида и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в сравнении с официальным препаратом — раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование было проведено на 72 крысах-самцах породы Вистар, которым под ингаляционным масочным наркозом изофлураном 2,5 об.% со скоростью потока 0,8 л/мин (R540, RWD Life Sciences) по методике П. И. Толстых моделировали в области спины гнойную рану площадью 250 мм<sup>2</sup>, в полученную рану вводили марлевый шарик, пропитанный 24-часовой взвесью, содержащей в 1 мл 10<sup>9</sup> микробных тел золотистого стафилококка.

После моделирования раны животные были рандомизированы (случайным образом) на 2 группы по 36 в каждой: контрольная, в которой лечение проводили раневым покрытием

ем на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь (с целью недопущения конфликта интересов торговое название раневого покрытия не приводится); опытная — лечение проводили разработанным раневым покрытием (патент РФ № 2646462) следующего состава (массовые доли): метронидазол — 1,0, лидокаина гидрохлорид — 2,0, метилурацил — 2,0, глицерин — 1,0, полиэтиленоксид с молекулярной массой 400 — 1,0, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — 1,75, раствор диоксида (1%) — 91,25. Как видно из состава, основным компонентом является диоксидин, в связи с чем при поиске официального раневого покрытия для сравнения упор делался именно на содержание диоксида. Наиболее удовлетворяющим требованиям явилось раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь, из аннотации которого следует, что покрытие является антибактериальным препаратом широкого спектра действия: обладает высокой антимикробной активностью не только в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных, но и анаэробных микроорганизмов, и одним из показаний к применению являются гнойные раны.

До начала эксперимента *in vivo* в исследовании *in vitro* была оценена противомикробная активность исследуемых покрытий и наличие местноанестезирующего эффекта разработанного раневого покрытия.

### Критерии соответствия

Для моделирования раны были отобраны крысы-самцы без внешних признаков заболеваний, прошедшие карантин в виварии Курского государственного медицинского университета. В исследование были включены животные, у которых в процессе моделирования сформировалась гнойная рана со всеми характерными признаками (гиперемия и отек кожи вокруг дефекта, скудное гнойное отделяемое из раны).

### Условия проведения

Животные содержались в индивидуальных клетках на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. Исследование выполнялось на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Продолжительность исследования

Лечение проводили в течение 15 суток с ежедневными перевязками. Измерения и забор материала проводили на 1, 3, 5, 8, 10 и 15-е сутки.

### Описание медицинского вмешательства

При ежедневных перевязках животные контрольной группы получали лечение путем аппликации на рану раневого покрытия на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь; животным в опытной группе смену повязки производили ежедневно путем аппликации на рану разработанного раневого покрытия (патент РФ № 2646462). Предварительно форма раневых покрытий, применяемых в контрольной и опытной группах, моделировалась в соответствии с формой и размером раневого дефекта. Следует отметить, что при пропитывании раневым отделяемым разработанное раневое покрытие увеличивалось в объеме и переходило в гелеобразное состояние, при отсутствии отделяемого из раны покрытие прилипало к дну раны, и к моменту следующей смены повязки подвергалось биodeградации.

### Исходы исследования

Основным исходом исследования явилось полное закрытие раневого дефекта в обеих группах и наблюдаемые при этом различия между контрольной и опытной группой. Таким образом, было проанализировано течение раневого процесса (сокращение площади ран, скорость заживления, pH ран, обсемененность, клеточный состав раны) при применении разработанного раневого покрытия в сравнении с официальным препаратом.

Дополнительным ожидаемым результатом исследования было обнаружение корреляционной связи между уровнем pH ран и количеством фибробластов в ране и между уровнем pH и обсемененностью ран.

### Анализ в подгруппах

#### Методы регистрации исходов

В исследовании *in vitro* была оценена противомикробная активность исследуемых покрытий в отношении следующих тест-штаммов грамположительных микроорганизмов: *Bacillus cereus* ATCC 10702 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, а также грамотрицательных — *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и в отношении *Candida albicans* ATCC 885–653. Исследование было выполнено дискодиффузным методом для определения зон задержки роста вышеперечисленных возбудителей.



Для подтверждения наличия местноанестезирующего эффекта разработанного раневого покрытия применяли метод Ренье (в данном случае в качестве контроля использовали 2% лидокаиновую мазь, т.к. контрольное раневое покрытие не обладает анестезирующей активностью), для исследования разработанного раневого покрытия его предварительно смачивали 0,1 мл 0,9% водным раствором хлорида натрия для перехода в гелеобразное состояние, эксперимент был выполнен на 20 кроликах породы Шиншилла, которым в конъюнктивальный мешок глаза помещали 0,2 г исследуемого образца. Фиксировали время наступления анестезии, продолжительность полной и общей анестезии, а также рассчитывали индекс Ренье.

Визуальная оценка течения раневого процесса: регистрировали сроки очищения поверхности ран, отсутствие отека тканей вокруг ран, появление грануляций и эпителизации.

Планиметрический метод Л.Н. Поповой позволял оценить динамику таких математических показателей, как площадь раны (S), скорость заживления (СЗ) и процент уменьшения площади раны (ПУП).

Микробиологическое исследование включало количественное определение микроорганизмов в динамике в 1 г ткани инфильтрата по методике, описанной на рисунке 1 (Государственная фармакопея РФ, издание XIV, ОФС. 1.2.4.0002.18).

рН-метрический — проводили измерение рН раневой поверхности с помощью рН метра РН 98110 Kelilong (Китай).

Морфометрический — проводили подсчет клеток (гранулоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты) на срезах микропрепаратов ран, окрашенных гематоксилином и эозином. Кроме того, рассчитывали клеточный индекс (КИ): отношение клеток гистиоцитарного ряда (клеток-резидентов) к клеткам воспалительного инфильтрата (клеткам-нерезидентам). При значении клеточного индекса  $<1$  делали вывод о преобладании воспалительных изменений, характерных для первой фазы течения раневого процесса, при значении  $>1$  делали вывод о преобладании пролиферативных процессов, характерных для второй фазы.

## Статистический анализ

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки составил 36 животных в каждой группе, в последующем на каждом этапе выводили из эксперимента по 6 крыс (данный материал направлялся для микробиологического и морфологического исследования), расчеты по-

казателей остальных методов исследования происходили по остаточному принципу, т.е. 1-е сутки — 36 измерений, 3-и сутки — 30, 5-е сутки — 24, 8-е сутки — 18, 10-е сутки — 12, 15-е сутки — 6. Учитывая анализ литературы и опыт предыдущих собственных исследований, считаем данный размер выборки достаточным для подобного рода экспериментальных исследований.

### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0, числовые признаки описывали как медиана, 25-й и 75-й перцентили (Me (25;75)). Для отражения статистически значимых различий между сравниваемыми группами применяли *U*-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ был проведен с применением коэффициента *r* Спирмена. Критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Исследование было проведено на модели гнойной раны у 72 крыс породы Вистар. После формирования гнойной раны подопытные были разделены на 2 группы по 36 особей. В опытной группе лечение проводили разработанным авторами раневым покрытием в виде пленки, которое обладает сорбционной, аналгезирующей, бактерицидной активностью и содержит компонент, стимулирующий регенерацию. В качестве контроля во второй группе использовали официальное раневое покрытие на основе пчелиного воска и прополиса, на поверхность которого нанесена диоксидиновая мазь. Перевязки проводили ежедневно в течение 15 суток. Вывод животных из эксперимента и контрольные измерения проводили на 1, 3, 5, 8, 10, 15-е сутки с последующей статистической обработкой полученных результатов (рис. 2).

### Основные результаты исследования

Результаты оценки анестезирующей активности представлены на рисунках 3 и 4. Следует отметить, что время наступления анестезии в контрольной и опытной группах было одинаковым (60,5 (60; 61) и 60 (60; 60,5) секунд соответственно,  $p = 0,341$ ). По показателям полной анестезии, общей анестезии и индексу Ренье (рис. 3 и 4) между контрольной и опытной группой наблюдалось статистически значимое различие ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о наличии анестезирующей активности у исследуемого раневого покрытия в 1,4 раза продолжительнее, чем у контрольного образца.



Рис. 1. Схема определения обсемененности ран.  
Fig. 1. Wound contamination assessment flowchart.



Рис. 2. Схема исследования.  
Fig. 2. Experimental design.

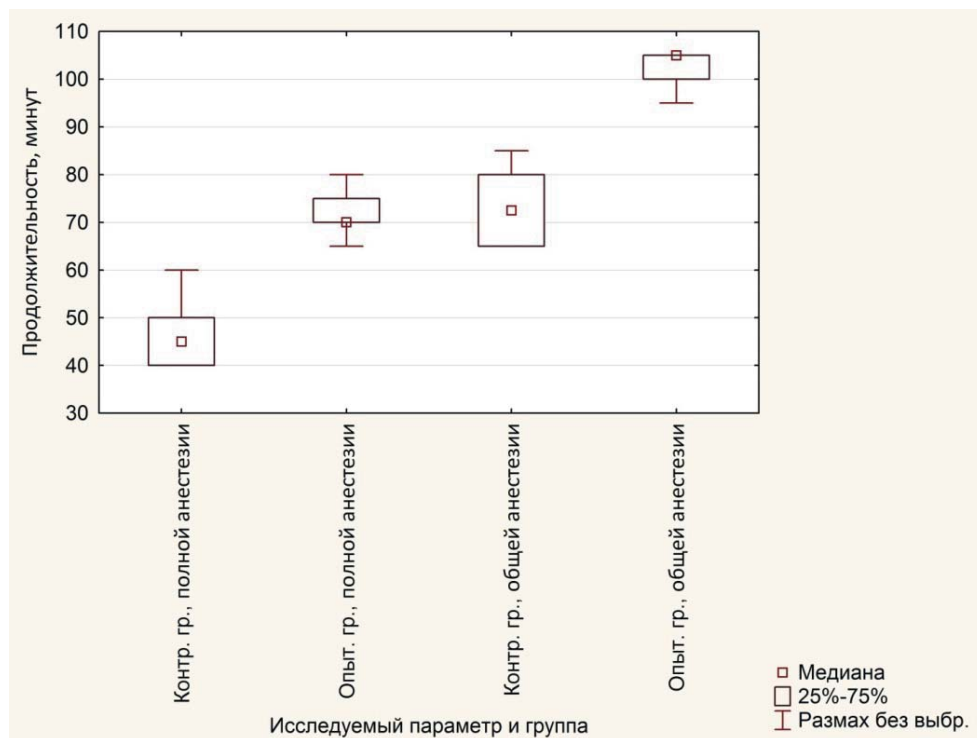


Рис. 3. Продолжительность полной и общей анестезии при применении 2% лидокаиновой мази (контр. гр.) и разработанного раневого покрытия (опыт. гр.).

Fig. 3. Total and general anaesthesia duration with 2% lidocaine ointment (control) and new wound coating (experiment).

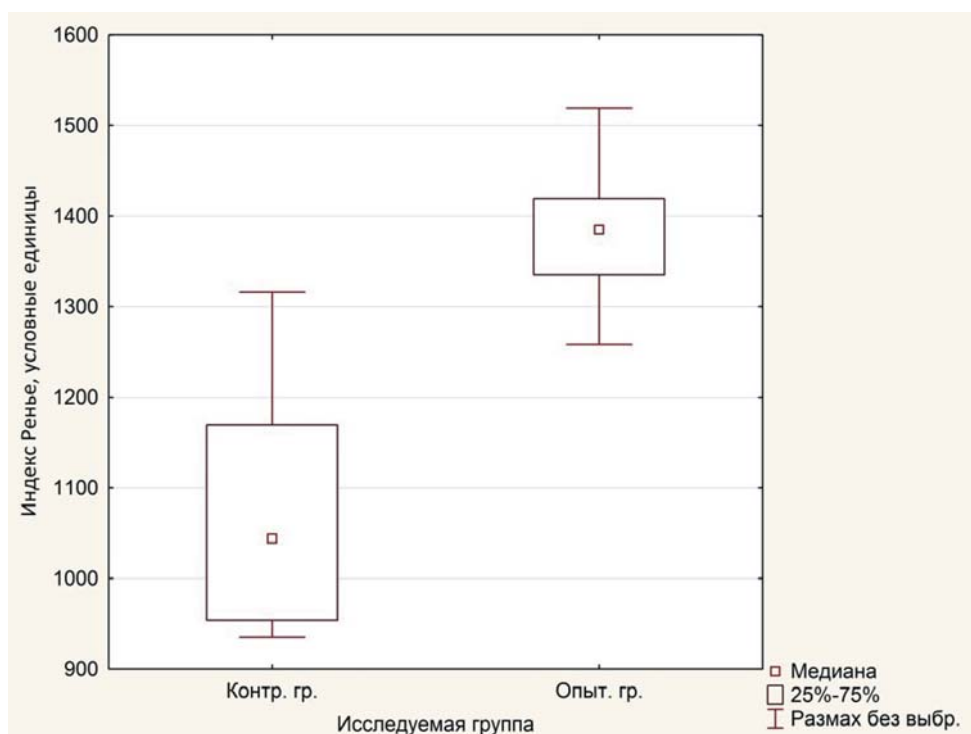


Рис. 4. Индекс Ренья при применении 2% лидокаиновой мази (контр. гр.) и разработанного раневого покрытия (опыт. гр.).

Fig. 4. Rainier index for 2% lidocaine ointment (control) and new wound coating (experiment)

Таблица 1. Зона задержки роста (мм,  $n = 6$ ,  $p = 0,95$ )

Table 1. Zone of growth inhibition (mm,  $n = 6$ ,  $p = 0.95$ )

Исследуемые тест-штаммы микроорганизмов	Контрольная группа	Опытная группа	U-критерий Манна — Уитни
<i>S. aureus</i> (грам «+»)	29,5 (28; 30)	33 (32; 34)	$p = 0,005$
<i>B. cereus</i> (грам «+»)	24,5 (24; 25)	27 (26; 28)	$p = 0,008$
<i>E. coli</i> (грам «-»)	24,5 (24; 26)	30,5 (30; 31)	$p = 0,005$
<i>P. vulgaris</i> (грам «-»)	25 (24; 25)	30 (29; 30)	$p = 0,005$
<i>P. aeruginosa</i> (грам «-»)	24 (24; 25)	32,5 (32; 33)	$p = 0,005$
<i>C. albicans</i>	20,5 (20; 22)	25 (25; 25)	$p = 0,007$

Таблица 2. Динамика планиметрических показателей ( $p = 0,95$ )

Table 2. Planimetry dynamics ( $p = 0.95$ )

Группа	Контрольная		Опытная	
	S раны, мм <sup>2</sup>	ПУП, %	S раны, мм <sup>2</sup>	ПУП, %
1-е сутки ( $n = 36$ в каждой группе)	249 (248; 250)	—	252 (251; 252)	—
3-е сутки ( $n = 30$ )	187,5 (178; 202)	25,2 (19,5; 29,1)	164 (162; 166)*	34,8 (33,7; 35,6)#
5-е сутки ( $n = 24$ )	119 (114; 131,5)	52,4 (47,3; 54,6)	90 (87,5; 92,5)*	64,1 (63,4; 65,1)#
8-е сутки ( $n = 18$ )	76,5 (74; 80)	69,6 (68; 70,5)	43 (41; 46)*	83,0 (81,7; 83,6)#
10-е сутки ( $n = 12$ )	35 (28; 39,5)	86 (84,2; 88,8)	14,5 (13; 16)*	94,2 (93,7; 94,8)#
15-е сутки ( $n = 6$ )	11 (10; 13)	95,6 (94,8; 96)	1,5 (1; 3)*	99,4 (98,8; 99,6)#

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении площади ран контрольной и опытной групп; # —  $p < 0,05$  при сравнении ПУП ран контрольной и опытной групп.

Note: \* — wound area differs significantly in control vs. experiment,  $p < 0.05$ ; # — wound area reduction ratio differs significantly in control vs. experiment,  $p < 0.05$ .

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что исследуемое раневое покрытие (опытная группа) обнаружило спектр противомикробной активности в отношении как исследованных грамотрицательных, так и грамположительных штаммов, а также в отношении *Candida albicans*. Различия по зонам задержки роста между контрольной группой и опытной статистически значимы.

В исследовании *in vivo* при визуальной оценке состояния раневого дефекта было отмечено, что в опытной группе отек тканей вокруг ран исчезал на 7-е (6,5; 8) сутки, очищение поверхности наступало на 8-е (8; 9) сутки, практически в то же время наблюдалось появление грануляций — 8-е (7; 9) сутки, а начало краевой эпителизации приходилось на 9-е (8; 10) сутки, в контрольной группе показатели визуальной оценки были следующие: 7-е (6; 9), 9 (8; 9), 8-е (8; 9), 9-е (9; 10) соответственно. Статистически значимых отличий между группами не выявлено.

В таблице 2 представлены данные планиметрии ран. В течение эксперимента между опытной и контрольной группами были отмечены статистически значимые различия, которые ха-

рактеризовались уменьшением площади ран и увеличением ПУП ран. Отмечено, что закрытие раневого дефекта происходило быстрее в опытной группе ( $p < 0,05$ ).

В свою очередь, определение скорости заживления ран демонстрировало, что на отрезке 1–3-и сутки она более высокая в опытной группе (17,5 (17; 17,8)%/сутки) по сравнению с контрольной (12,4 (9,2; 14,3)%/сутки) ( $p < 0,001$ ). Помимо этого, из рисунка 5 следует, что в обеих группах максимальные значения СЗ были отмечены на 1–5-е сутки, что соответствует первой фазе раневого процесса.

Обсемененность ран в контрольной и опытной группе на первые сутки составила 14,1 (14,1; 14,2)×10<sup>7</sup> и 14,1 (14,1; 14,1)×10<sup>7</sup> соответственно (табл. 3). В процессе лечения происходило уменьшение степени обсемененности ран в обеих группах, и на 8-е сутки было отмечено статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами ( $p = 0,008$ ). К 10-м суткам степень микробной загрязненности ран в опытной группе сократилась в 2025 раз, а в контрольной — в 1860 раз при сопоставлении с первыми



Таблица 3. Динамика обсемененности ран (КОЕ/г,  $n = 6$ ,  $p = 0,95$ )Table 3. Wound contamination dynamics (CFU/g,  $n = 6$ ,  $p = 0.95$ )

Группа	Срок наблюдения, сутки			
	1	3	5	8
Контрольная	14,1 (14,1; 14,2)×10 <sup>7</sup>	6,1 (5,8; 6,4)×10 <sup>6</sup>	20,4 (20,0; 21,0)×10 <sup>5</sup>	11,0 (10,0; 11,5)×10 <sup>4</sup>
Опытная	14,1 (14,1; 14,1)×10 <sup>7</sup>	5,6 (5,0; 6,2)×10 <sup>6</sup>	16,9 (14,5; 24,5)×10 <sup>5</sup>	9,7 (9,0; 9,8)×10 <sup>4</sup>
U-критерий Манна — Уитни	$p = 0,809$	$p = 0,186$	$p = 0,383$	$p = 0,008$

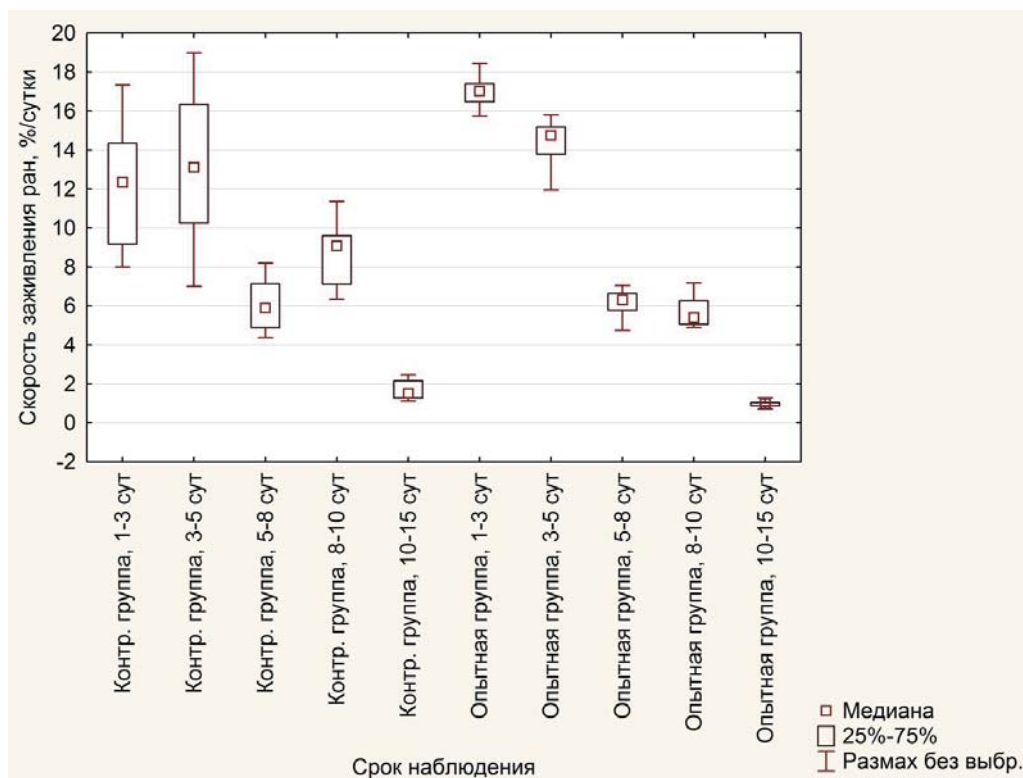


Рис. 5. Динамика скорости заживления ран в контрольной и опытной группах.

Fig. 5. Wound healing rate dynamics in control and experiment.

сутками, что говорит о положительном ранозаживляющем эффекте разработанного нами покрытия при воздействии на гнойно-воспалительный процесс мягких тканей.

После формирования гнойно-воспалительного процесса показатель pH в центре раны составил в обеих группах в среднем около 7,93 (рис. 6). В процессе эксперимента происходило заживление ран и изменение показателя pH к нейтральным значениям во второй фазе (3–5-е сутки), достоверные отличия между группами наблюдались на 5-е и 15-е сутки ( $p = 0,009$  и  $p = 0,045$  соответственно). Изменение pH раны в кислую сторону способствовало торможению роста микроорганизмов и стимулировало пролиферацию фибробластов.

Анализ морфометрии микропрепаратов ран показал (рис. 7), что на 3-и сутки в ранах обеих групп преобладали гранулоциты, количество которых снижалось в процессе заживления ран и к 15-м суткам достигало 1–2% от общего объ-

ема клеточных элементов. Противоположная ситуация наблюдалась в отношении фибробластов, их количество росло и достигало 83 (79; 85)% в опытной группе и 78,5 (76; 80)% в контрольной группе ( $p = 0,036$ ). На рубеже 5-х и 8-х суток происходило уменьшение количества макрофагов и увеличение количества лимфоцитов, значимых различий между опытной и контрольной группой отмечено не было.

КИ в опытной группе уже на 5-е сутки был 1,2 (1,2; 1,3), а в контрольной — 0,9 (0,9; 1) ( $p = 0,002$ ), что говорило о преобладании в опытной группе по сравнению с контрольной пролиферативных процессов, характерных для второй фазы раневого процесса.

#### Дополнительные результаты исследования

При проведении корреляционного анализа с применением коэффициента  $r$  Спирмена между уровнем pH и количеством фибробластов (при морфометрии микропрепаратов ран) была

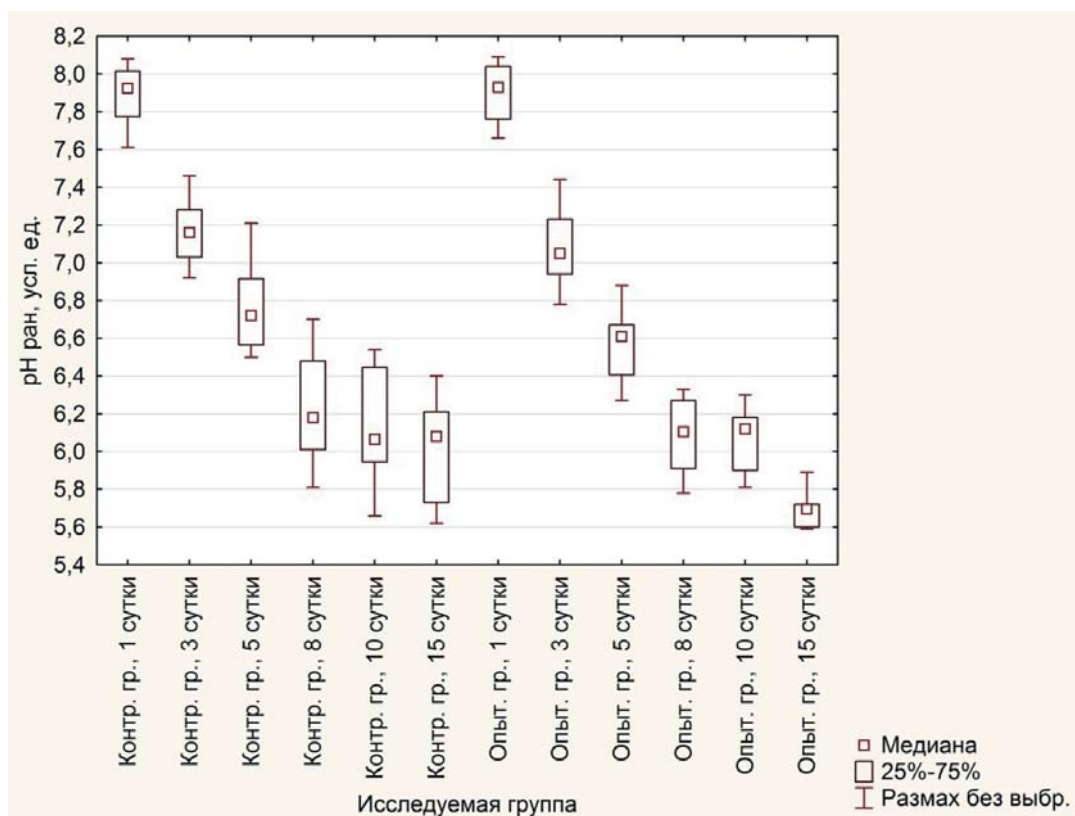
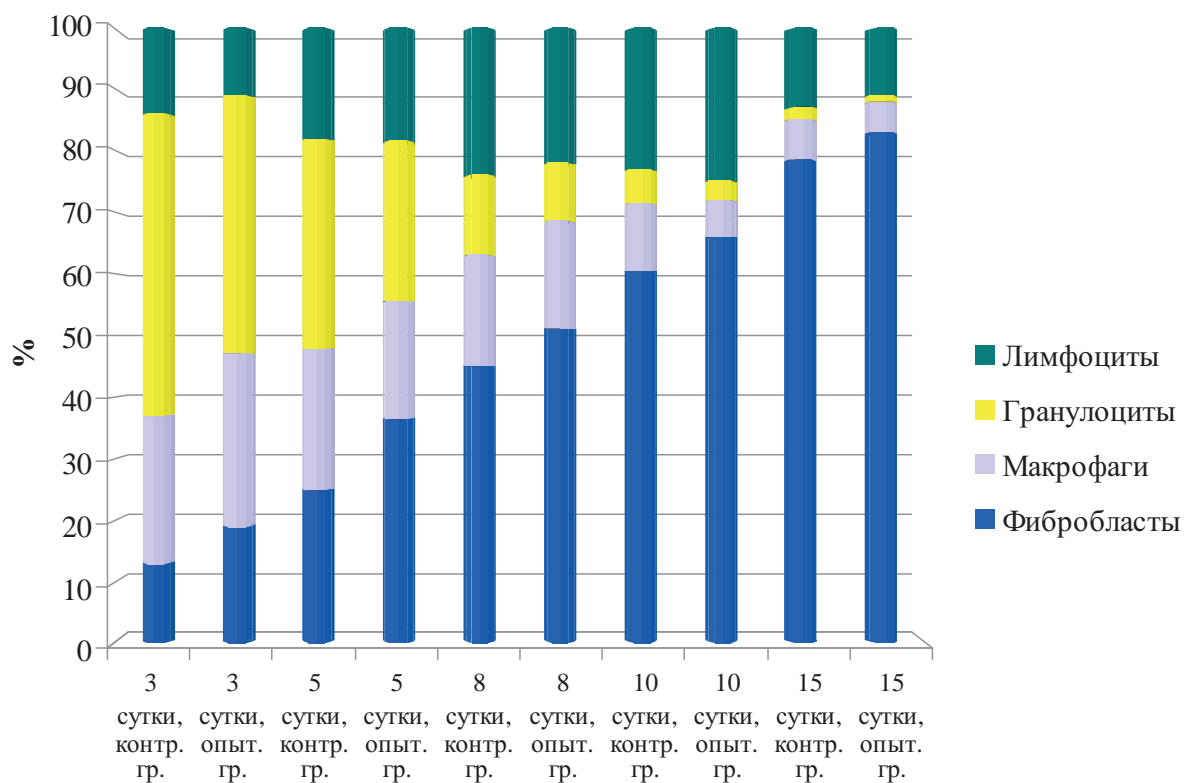


Рис. 6. Изменение показателя pH ран в контрольной и опытной группах.  
Fig. 6. Wound pH dynamics in control and experiment.



Ри. 7. Динамика морфометрии ран в контрольной и опытной группах.  
Fig. 7. Wound morphometry dynamics in control and experiment.

обнаружена отрицательная (обратная) корреляционная связь, которая составила в опытной и контрольной группах ( $r = -0,878$  и  $r = -0,837$  соответственно при  $p < 0,05$ ), а также положительная (прямая) корреляционная связь между уровнем pH и обсемененностью ран ( $r = 0,915$  и  $r = 0,888$  соответственно при  $p < 0,05$ ).

### Нежелательные явления

В ходе экспериментального исследования нежелательных явлений отмечено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование обнаружило, что разработанное раневое покрытие обладает выраженным противомикробным действием, местноанальгезирующей активностью и превосходит препарат сравнения по ряду показателей в эффективности воздействия на течение раневого процесса. Применение опытного раневого покрытия приводило к достоверно более быстрому закрытию раны, снижению обсемененности раневой поверхности, ранней смене клеточных элементов воспалительного инфильтрата на клетки гистиоцитарного ряда.

### Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время неудовлетворительные результаты лечения гнойных ран связаны со снижением восприимчивости микроорганизмов к современным антибактериальным препаратам, что обусловлено образованием на поверхности раны микробной биопленки [22, 23], которая создает надежную защиту от воздействия на микроорганизмы антибиотиков, антисептиков, факторов иммунной системы организма. Поэтому эффективность современных лекарственных средств связана с их возможностью разрушать биопленку [12, 24, 25].

Следует отметить, что полученные нами результаты исследования разработанного многокомпонентного раневого покрытия с диоксидом в сочетании с анестетиком (лидокаина гидрохлорид), стимулятором регенерации тканей (метилурацил) и противомикробным препаратом (метронидазол) соотносятся с данными

литературы в части спектра противомикробной активности и эффективности экспериментального и клинического применения препаратов с диоксидом<sup>1 2 3 4</sup>. Также в работах Н.Д. Олтаржевской и соавт. [26] указывается на эффективность применения в первую фазу раневого процесса комбинации полисахаридов с диоксидом и лидокаином, применение данной комбинации в клинической практике приводило к сокращению срока пребывания пациентов в стационаре. Применение pH-метрии ран в процессе лечения показало, что заживление гнойных ран оптимально протекало при значениях, близких к нейтральным, что также нашло отражение в работах других авторов [27].

При сравнении разработанного раневого покрытия с официальным препаратом было показано, что площадь ран на десятые сутки была в 2 раза меньше в опытной группе, чем в контрольной. Скорость заживления была в 1,4 раза выше в опытной группе в первую фазу раневого процесса по сравнению с контрольной группой. Уже на 5-е сутки клеточный индекс в опытной группе был больше 1, а в контрольной — меньше 1, данное обстоятельство говорило о том, что переход во вторую фазу раневого процесса в опытной группе наступал раньше, чем в контрольной.

### Ограничения исследования

Ограничением исследования является размер выборки, использованные методы исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило широкий спектр противомикробной активности разработанного нами раневого покрытия, наличие у него анальгезирующей активности. В эксперименте *in vivo* была отмечена выраженная ранозаживляющая активность в сравнении с официальным препаратом, что было достоверно подтверждено на основании планиметрического, микробиологического, pH-метрического и морфометрического методов исследования. В дальнейших исследованиях необходимо расширить размер выборки, оценить токсические эффекты опытного раневого покрытия на внутренние органы, кроме того, апробировать раневое покрытие на модели чистой раны, инфицированной раны,

<sup>1</sup> Алексеева И.В., Рюмина Т.Е. Обоснование состава и технологии пленок лекарственных с анилокаином. *Фундаментальные исследования*. 2014; (12–1): 158–163.

<sup>2</sup> Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В., Александрова И.А., Пхакадзе Т.Я., Богомолова Н.С., Терехова Л.П. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013; 58 (3–4): 37–42.

<sup>3</sup> Лапенко В.Л., Сливкин А.И., Беленова А.С., Сливкин Д.А., Суслина С.Н. Получение антибактериального комплекса на основе сукцинатахитозана. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2013; (2): 195–198.

<sup>4</sup> Булынин В.В., Сырецких В.А., Бондаренко Е.В., Дементьева Л.М. Влияние различных вариантов хлоргексидин–диоксиновой смеси на патогенную микрофлору. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2015; (61): 98–101.

трофической язвы. Таким образом, можно рекомендовать данное раневое покрытие для дальнейшего проведения доклинического исследования, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Региональным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия) протокол № 2 от 05.11.2013 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Regional Ethics Committee of the Kursk State Medical University (3 Karl Marx street., Kursk, 305041, Russia), Protocol No. 2 dated 05.11.2013. The study was approved by the Regional Ethics Committee of the Kursk State Medical University (3 Karl Marx street., Kursk, 305041, Russia), Protocol No. 2 dated 05.11.2013. The conditions for keeping experimental animals and working with them were in accordance with the principles of the Helsinki Declaration on the humane treatment of animals, the Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63 /EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific research, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice" approved by the Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology No. 1700-st of November 20, 2014.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орлов А.Г., Липин А.Н., Козлов К.Л. Лечение хронических ран — взгляд через века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 5: 147–153. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-147-153
- Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv. Ther.* 2017; 34(3): 599–610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y
- Burnham J.P., Kollef M.H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018; 31(2): 113–119. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000431
- Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(Suppl 3): S206–S212. DOI: 10.1093/cid/ciz004
- Гидирим Г.П., Присэкару И.В., Богян Г.В., Главан Н.А. Клинические результаты лечения гнойных ран кожи и мягких тканей антисептиком «Изофурал» (раствор). *Медицинский альманах*. 2018; 4(55): 114–116. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-114-116
- Балин В.Н., Каршиев Х.К., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование). *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017; (1): 77–80. DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/14
- Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Амбулаторная хирургия*. 2019; 1–2: 146–152. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152
- Архипов Д.В., Андреев А.А., Атяшкин Д.А., Глухов А.А., Остроушко А.П. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020; 13(1): 41–45. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45
- Размахнин Е.В., Шангин В.А., Кудрявцева О.Г., Охлопков Д.Ю. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(6): 153–156. DOI: 10.12737/article\_5a0a8e0d03dc42.56682733
- Kamamoto F., Lima A.L.M., Rezende M.R., Mattar-Junior R., Leonhardt M.C., Kojima K.E., Santos C.C.D. A new low-cost negative-pressure wound therapy versus a commercially available therapy device widely used to treat complex traumatic injuries: a prospective, randomized, non-inferiority trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72(12): 737–742. DOI: 10.6061/clinics/2017(12)04
- Shukla S.K., Sharma A.K., Gupta V., Yashavardhan M.H. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J. Tissue Viability*. 2019; 28(4): 218–222. DOI: 10.1016/j.jtv.2019.09.002
- Neff J.A., Bayramov D.F., Patel E.A., Miao J. Novel antimicrobial peptides formulated in chitosan matrices are effective against biofilms of multidrug-resis-



- tant wound pathogens. *Mil. Med.* 2020; 185(Suppl 1): 637–643. DOI: 10.1093/milmed/usz222
13. Hoffmann J.P., Friedman J.K., Wang Y., McLachlan J.B., Sammarco M.C., Morici L.A., Roy C.J. In situ treatment with novel microbicide inhibits methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine wound infection model. *Front. Microbiol.* 2020; 10: 3106. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03106
  14. Starr C.G., Ghimire J., Guha S., Hoffmann J.P., Wang Y., Sun L., Landreneau B.N., Kolansky Z.D., Kilanowski-Doroh I.M., Sammarco M.C., Morici L.A., Wimley W.C. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(15): 8437–8448. DOI: 10.1073/pnas.1918427117
  15. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights. *Dermatology.* 2020; 236(6): 593–600. DOI: 10.1159/000505291
  16. Nethi S.K., Das S., Patra C.R., Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater. Sci.* 2019; 7(7): 2652–2674. DOI: 10.1039/c9bm00423h
  17. Silina E.V., Manturova N.E., Vasin V.I., Artyushkova E.B., Khokhlov N.V., Ivanov A.V., Stupin V.A. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug In The Treatment Of Experimental Wounds In Rats. *Polymers (Basel).* 2020; 12(5): 1126. DOI: 10.3390/polym12051126
  18. Fakayode O.J., Tsolekile N., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophys. Rev.* 2018; 10(1): 49–67. DOI: 10.1007/s12551-017-0383-2
  19. Быстров С.А., Безбородов А.И., Каторкин С.Е. Лечение гнойных ран с применением раневых покрытий на пенной основе с технологией гидрофайбер. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017; (7): 49–53. DOI: 10.17116/hirurgia2017749-53
  20. Abrahamian F.M., Sakoulas G., Tzanis E., Manley A., Steenbergen J., Das A.F., Eckburg P.B., McGovern P.C. Omadacycline for acute bacterial skin and skin structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(Suppl 1): S23–S32. DOI: 10.1093/cid/ciz396
  21. De Silva C.C., Israni N., Zanwar A., Jagtap A., Leophairatana P., Koberstein J.T., Modak S.M. “Smart” polymer enhances the efficacy of topical antimicrobial agents. *Burns.* 2019; 45(6): 1418–1429. DOI: 10.1016/j.burns.2019.04.013
  22. Schilcher K., Horswill A.R. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84(3): e00026–19. DOI: 10.1128/MMBR.00026-19
  23. Li T., Wang G., Yin P., Li Z., Zhang L., Tang P. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of *Staphylococcus aureus* during acute wound infection under the treatment of negative pressure wound therapy in vivo. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(1): 512–520.
  24. Shevelev A.B., La Porta N., Isakova E.P., Martens S., Biryukova Y.K., Belous A.S., Sivokhin D.A., Trubnikova E.V., Zylkova M.V., Belyakova A.V., Smirnova M.S., Deryabina Y.I. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*. *Pathogens.* 2020; 9(4): 296. DOI: 10.3390/pathogens9040296
  25. Lindsay S., Oates A., Bourdillon K. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing. *Int. Wound J.* 2017; 14(6): 1237–1247. DOI: 10.1111/iwj.12790
  26. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка.* 2019; 6(2): 24–31. DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
  27. Андреев А.А., Глухов А.А., Остроушко А.П., Карпатьян А.Р., Чуян А.О. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 10(1): 64–71. DOI: 10.18499/2070-478X2017-10-1-64-71

## REFERENCES

1. Orlov A.G., Lipin A.N., Kozlov K.L. Treatment of chronic wounds — literature review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016; (5): 147–153 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-147-153
2. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv. Ther.* 2017; 34(3): 599–610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y
3. Burnham J.P., Kollef M.H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018; 31(2): 113–119. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000431
4. Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(Suppl 3): S206–S212. DOI: 10.1093/cid/ciz004
5. Gidirim G., Prisekaru I., Bogyan G., Glavan N. Clinical results of treatment of purulent wounds of skin and soft tissues with the antiseptic “Isofuril” (solution). *Medical almanac.* 2018; 4(55): 114–116 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2499-9954-2018-4-114-116
6. Balin V.N., Karshiyev H.K., Muzykin M.I., Iordanishvili A.K. Endogenic intoxication in various methods of managing widespread phlegmons (pre-clinical trial). *Kurskii Nauchno-Prakticheskii Vestnik “Chelovek i Ego Zdorov’e”.* 2017; 1: 77–80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/14
7. Katorkin S.E., Bystrov S.A., Lisin O.E., Rozanova A.A., Bezborodov A. I. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treat-



- ment of purulent wounds. *Ambulatoynaya Khirurgiya*. 2019; 1–2: 146–152 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152
8. Arkhipov D.V., Andreev A.A., Atyakshin D.A., Glukhov A.A., Ostroushko A.P. Inkjet oxygen-sorption treatment in local treatment purulent soft tissue wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020; 13(1): 41–45 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45
9. Razmakhnin E.V., Shangin V.A., Kudryavtseva O.G., Okhlopkov D.Y. Possibilities of vacuum-instillation therapy with dimexidum and betadine in the treatment of purulent wounds. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(6): 153–156 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/article\_5a0a8e0d03dc42.56682733
10. Kamamoto F., Lima A.L.M., Rezende M.R., Mattar-Junior R., Leonhardt M.C., Kojima K.E., Santos C.C.D. A new low-cost negative-pressure wound therapy versus a commercially available therapy device widely used to treat complex traumatic injuries: a prospective, randomized, non-inferiority trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72(12): 737–742. DOI: 10.6061/clinics/2017(12)04
11. Shukla S.K., Sharma A.K., Gupta V., Yashavardhan M.H. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J. Tissue Viability*. 2019; 28(4): 218–222. DOI: 10.1016/j.jtv.2019.09.002
12. Neff J.A., Bayramov D.F., Patel E.A., Miao J. Novel antimicrobial peptides formulated in chitosan matrices are effective against biofilms of multidrug-resistant wound pathogens. *Mil. Med.* 2020; 185(Suppl 1): 637–643. DOI: 10.1093/milmed/usz222
13. Hoffmann J.P., Friedman J.K., Wang Y., McLachlan J.B., Sammarco M.C., Morici L.A., Roy C.J. In situ treatment with novel microbicide inhibits methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine wound infection model. *Front. Microbiol.* 2020; 10: 3106. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03106
14. Starr C.G., Ghimire J., Guha S., Hoffmann J.P., Wang Y., Sun L., Landreneau B.N., Kolansky Z.D., Kilanowski-Doroh I.M., Sammarco M.C., Morici L.A., Wimley W.C. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117(15): 8437–8448. DOI: 10.1073/pnas.1918427117
15. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights. *Dermatology*. 2020; 236(6): 593–600. DOI: 10.1159/000505291
16. Nethi S.K., Das S., Patra C.R., Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater. Sci.* 2019; 7(7): 2652–2674. DOI: 10.1039/c9bm00423h
17. Silina E.V., Manturova N.E., Vasin V.I., Artyushkova E.B., Khokhlov N.V., Ivanov A.V., Stupin V.A. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug In The Treatment Of Experimental Wounds In Rats. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(5): 1126. DOI: 10.3390/polym12051126
18. Fakayode O.J., Tsolekile N., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophys. Rev.* 2018; 10(1): 49–67. DOI: 10.1007/s12551-017-0383-2
19. Bystrov S.A., Bezborodov A.I., Katorkin S.E. Treatment of purulent wounds with wound dressing on a foamy basis with hydrofiber technology. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017; 7: 49–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia2017749-53
20. Abrahamian F.M., Sakoulas G., Tzanis E., Manley A., Steenbergen J., Das A.F., Eckburg P.B., McGovern P.C. Omadacycline for acute bacterial skin and skin structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(Suppl 1): S23–S32. DOI: 10.1093/cid/ciz396
21. De Silva C.C., Israni N., Zanwar A., Jagtap A., Leophairatana P., Koberstein J.T., Modak S.M. “Smart” polymer enhances the efficacy of topical antimicrobial agents. *Burns*. 2019; 45(6): 1418–1429. DOI: 10.1016/j.burns.2019.04.013
22. Schilcher K., Horswill A.R. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84(3): e00026–19. DOI: 10.1128/MMBR.00026-19
23. Li T., Wang G., Yin P., Li Z., Zhang L., Tang P. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of *Staphylococcus aureus* during acute wound infection under the treatment of negative pressure wound therapy in vivo. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(1): 512–520.
24. Shevelev A.B., La Porta N., Isakova E.P., Martens S., Biryukova Y.K., Belous A.S., Sivokhin D.A., Trubnikova E.V., Zylkova M.V., Belyakova A.V., Smirnova M.S., Deryabina Y.I. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*. *Pathogens*. 2020; 9(4): 296. DOI: 10.3390/pathogens9040296
25. Lindsay S., Oates A., Bourdillon K. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing. *Int. Wound J.* 2017; 14(6): 1237–1247. DOI: 10.1111/iwj.12790
26. Oltarzhevskaya N.D., Korovina M.A., Krichevsky G.E., Shchedrina M.A., Egorova E.A. The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment. *Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2019; 6(2): 24–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
27. Zakurdaev E.I., Chernyh A.V., Cherednikov E.F., Zakurdaeva M.P. Topographic-anatomic justification of various methods reducing tissue tension at prosthetic incisional hernia repair by “Sublay”. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017; 10(1): 64–71. DOI: 10.18499/207-478X2017-10-1-64-71

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Григорьян А.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии, создание моделей.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных животных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

### Бежин А.И.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии, создание моделей.

### Панкрушева Т.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Чекмарева М.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов.

### Жилыева Л.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

### Мишина Е.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение экспериментов и сбор данных, доказательств.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### **Grigoryan A.Yu.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, including experiments, data and evidence collection, data analysing and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation, creation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design, model development.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Resource support of research — provision of experimental animals.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

### **Bezgin A.I.**

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design, model development.

### **Pankrusheva T.A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

### **Chekmareva M.S.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, experimental work.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of reagents and materials.

### **Zhilyaeva L.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, including experiments, data and evidence collection.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of laboratory samples.

### **Mishina E.S.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, including experiments, data and evidence collection.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of measuring equipment.

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Григорьян Арсен Юрьевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Контактная информация: e-mail: [arsgrigorian@mail.ru](mailto:arsgrigorian@mail.ru); тел.: +7 (471) 258-81-42, +7 (920) 267-51-97;

ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

**Бежин Александр Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>

**Панкрушева Татьяна Александровна** — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-1693-1892>

**Чекмарева Марина Семеновна** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0001-5519-3709>

**Жилыева Людмила Владимировна** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0003-0390-4155>

**Мишина Екатерина Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия.

<https://orcid.org/0000-0001-8195-7901>

**Arsen Yu. Grigoryan\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Contact information e-mail: [arsgrigorian@mail.ru](mailto:arsgrigorian@mail.ru); tel.: +7 (471) 258-81-42, +7 (920) 267-51-97;

Karla Marksa str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation

**Alexander I. Bezhin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>

**Tatiana A. Pankrusheva** — Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1693-1892>

**Marina S. Chekmareva** — Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Chair of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5519-3709>

**Lyudmila V. Zhilyaeva** — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0390-4155>

**Ekaterina S. Mishina** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Histology, Embryology and Cytology, Kursk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8195-7901>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author