

Погляди, концепції та дискусії

УДК:616.31-002.3-001.4-085.03.1

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ ТА Zn-КАРНОЗИНУ ЗА УМОВ IN VITRO ТА IN VIVO

Р.З. Огоновський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кафедра хірургічної стоматології та щелепово-лицевої хірургії (зав. - проф. Я.Е. Варес)

Реферат

Мета. Встановити у порівняльному аспекті величину антимікробної активності досліджуваної композиційної суміші в умовах *in vitro* та її здатності впливати на загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран у білих щурів.

Матеріал і методи. Антимікробну дію 2% гелю композиційної суміші за умов *in vitro* проводили методом дифузії у агар. Тест-мікроорганізми були використані еталонні штами бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* 6783, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 184. Як скринінг-препарати використовували мазі "Мірамістин-Дарниця", "Офлакаїн-Дарниця", "Левоміколь", 5% синтоміцинова емульсія та 10% метилурацилова мазь. Експериментальну рану моделювали за стандартним методом М.Д. Абдулаєва при допомозі округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм). Усі тварини (білі щурі-самців масою 180-220 г) було розділено на три групи: контрольна - тварини, яким не проводили лікування; дослідна 1 - тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили 2% гель на основі композиційної суміші; дослідна 2 - тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили мазь "Офлакаїн-Дарниця". Дослідження проводили 3, 5, 7, 10, 14 та 21 день після формування гнійної рани. Для визначення ефективності антимікробної активності досліджуваної суміші матеріал із поверхні рани забирали стерильним одноразовим тампоном. Через 24 год. інкубації підраховували кількість колоній, що вирости, і результат виражали числом колонієутворювальних одиниць на 1 см² площі рани.

Результати й обговорення. Встановлено, що досліджуваній гелю володіє високим антимікробним потенціалом: найменшу чутливість було виявлено у культури *St. aureus* із ділянкою затримки росту до 20,50±0,22 мм, а найбільшу - у культури *Bac. Subtilis* (25,33±0,42 мм). За своїм впливом на ріст мікроорганізмів досліджуваній гелю переважав такий сучасний препарат, як мазь "Мірамістин-Дарниця" та був практично однаково ефективним із маззю "Офлакаїн-Дарниця". Виявлено, що за умови застосування *in vivo* середні терміни припинення виділення чистої культури стафілококів у дослідній групі були найменшими та становили 7,9±0,73 дні. При застосуванні мазі "Офлакаїн-Дарниця" цей показник видовжувався до 9,8±0,63 дні. А у тварин контрольної групи, де рани загоювалися без будь-якого зовнішнього втручання, мікрофлора з поверхні рани зникала аж на 12,7±0,48 день.

Висновок. Встановлений та підтверджений експериментальними дослідженнями саногенний ефект цієї композиційної суміші дозволяє рекомендувати опрацювання та експериментально-клінічне дослідження нових препаратів на її основі для лікування інфекційно-механічних пошкоджень м'яких тканин й інших схожих за патогенезом захворювань.

Ключові слова: експериментальна інфікована дерматомна рана, γ -кродонолактон, Zn-карнозин

Abstract

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A COMBINED γ -CROTONOLACTONE AND Zn-CARNOZINE DERIVATIVE GEL IN VITRO AND IN VIVO

R.Z. OGONOVSKY

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim: To investigate the antimicrobial activity of a gel mixture of γ -crotonolactone and Zn-carnozine derivatives *in vitro* and *in vivo* by examining its effects on healing of experimental infected dermatome wounds in white rats.

Methods: The method of diffusion in agar was used to check the antimicrobial activity of the test mixture using standard organisms, including *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Enterococcus faecalis* (6783), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), and *Candida albicans* (ATCC 184). As screening preparations, Myramistin-Darnytsa, Oflacin-Darnytsa, Levomekol, 5% Syntomicine emulsion, and 10% methyluracil ointment were used. An experimental wound was created using the standard methods of Abdulaev with the help of a rounded stencil with a general area of 120 mm² (diameter 12.5 mm). All animals (white rats weighing 180-220 g) were divided into three groups: control animals that received no treatment; a group in which the surface of the wound was covered with the new 2% mixture gel; and another group in which the surface of the wound was treated with Oflacin-Darnytsa ointment. The wounds were evaluated at 3, 5, 7, 10, 14, and 21 days after they were created. To determine the antimicrobial activity of the treatments applied, material from the surface of the wound was removed with a sterile tampon. After 24 hours of incubation, the number of colonies was counted, and the result was the number of colony-forming units per 1 cm² of wound.

Results: The test mixture showed high antimicrobial potential: the least sensitivity was seen with cultures of *S. aureus*, with inhibition of growth to 20.50±0.22 mm, while the greatest sensitivity was seen with cultures of *B. subtilis* (25.33±0.42

mm). The *in vitro* testing showed that the new mixture was superior to some modern preparations, such as Myramistin-Darnytsa ointment and was practically identical in effectiveness to Oflacin-Darnytsa ointment. Under *in vivo* conditions, *Staphylococcus* organisms disappeared after 7.9 ± 0.73 days with treatment with the new gel, while they disappeared after 9.8 ± 0.63 days with Oflacin-Darnytsa ointment. In the control group, in which the wounds healed over without external interference, the microflora from the surface of wound disappeared only after 12.7 ± 0.48 days.

Conclusions: The positive results seen with this new mixture suggest the need for further development and clinical research of new preparations based on this mixture for the treatment of infectious-mechanical damage of soft tissues and other similar diseases.

Key words: experimental infectious dermatome wound, γ -crotonolaktone, Zn-carnozine

Вступ

Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг ранового процесу. Поряд із механічним пошкодженням тканин, продукти бактерійної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести специфіку в патогенезі первинних фаз загоєння [1, 7, 10].

Високий рівень бактерійної забрудненості порушує метаболічні процеси та призводить до підвищення осмотичного тиску та ацидозу у тканинах, змінює мікроциркуляцію, що призводить до розвитку вторинних некрозів [8, 11].

Закономірно, що для мікробно інфікованих ран характерним є інтенсивніший та триваліший запальний процес, наявність великої кількості некротичних тканин. Це сповільнює перехід до наступної катаболічної фази та утруднює розвиток регенераційної грануляційної тканини. Некротичні тканини є своєрідним поживним середовищем для бактерій, їх наявність сприяє розмноженню патогенів та погіршує доступ до них протимікробних середників [5, 9, 12]. Отож, це зумовило широке використання у лікуванні ран препаратів із антисептичними властивостями. Проте, формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та зумовлена цим втрата їх фармакологічної ефективності, стимулює пошук нових речовин і препаратів, здатних активно впливати на їх ріст та розвиток [2, 6, 13].

Враховуючи вже викладене, цікавим для експериментального та клінічного дослідження є комплексний препарат - композиційна суміш ефективного антибактерійного препарату та речовини, яка володіє вираженими антиоксидант-

ними і антигіпоксидними властивостями. Групою авторів було запропоновано нову композиційну суміш похідних γ -критонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозина і суміш карбонових кислот (надалі - композиційна суміш), яка є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, що мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому володіють широким спектром фармакологічної активності. У своїх дослідженнях ми застосовували 2% гелеву форму вказаної композиційної суміші, де як основу із гідрофільними властивостями було обрано метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яти перцевої, воду очищену [4].

Метою роботи було встановлення у порівняльному аспекті величини антимікробної активності досліджуваної композиційної суміші в умовах *in vitro* та її здатності впливати на загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран у білих щурів.

Матеріал і методи

Антимікробну та антифунгіцидну дії 2% гелю композиційної суміші за умов *in vitro* проводили методом дифузії у агар (метод "колодязів"). Як тест-мікроорганізми було використано еталонні штами бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* 6783, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 184.

Посів мікроорганізмів проводили на такі поживні середовища: м'ясо-пептонний агар (для бактерій) та середовище Сабуро (для грибів). Стандартизацію умов досліджень при розливі забезпечували товщиною пластинки середовища 5 мм. У пластинці стерильною скляною трубкою вирізали виїмки діаметром 5 мм, об'єм яких, відповідно, становив 0,1 мл.

Для посіву застосовували однодобові культури мікроорганізмів на рідкому середовищі, концентрація клітин за оптичним стандартом (McFarland) становила 100000 кл/мл. Після посіву в лунки вносили досліджувані препарати (наважка 50 мг) і культивували в термостаті при 37°C. Облік результатів проводили через 24 год шляхом вимірювання діаметру ділянки затримки

росту спеціальною лінійкою. Дослідження повторювали 6 разів і визначали середній діаметр ділянки затримки росту [13].

Як скринінг-препарати використовували мазі "Мірамістин-Дарниця", "Офлакаїн-Дарниця", "Левоміколь", 5% синтоміцинова емульсія та 10% метилурацилова мазь.

При дослідженні антимікробної активності композиційної суміші за умов *in vivo* як об'єкт дослідження було обрано змодельовані у лабораторних умовах інфіковані рани білих щурів-самців масою 180-220 г. Тварин зі сформованими ранами поділено на три групи, у кожній було 10 осіб обох статей: 1-а група (контрольна) - тварини, яким не проводили лікування; 2-а група (дослідна 1) - тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили 2% гель на основі композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину; 3-а група (дослідна 2) - тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили мазь "Офлакаїн-Дарниця", що містить протимікробний препарат офлоксацин.

Експериментальну рану моделювали за стандартним методом М.Д. Абдулаєва [3] за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм), проводячи розтин його краєм на глибину рівня поверхневої фасції; тканини висікали зі забором вказаної фасції, дно рани формували м'язовий шар; утворену поверхню двічі зрощували попередньо підготовленою суспензією *S. aureus*, яка містила 10¹² кл/мл фізіологічного розчину.

Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, її обробляли мазевими формами досліджуваних речовин один раз на добу. Одна група, яка була контрольною, залишалася без лікування рани. Дослідження проводили 3, 5, 7, 10, 14 та 21 день після формування гнійної рани.

Для визначення ефективності антимікробної активності досліджуваної суміші матеріал із поверхні рани забирали стерильним одноразовим тампоном фірми "ВіоМегіеух". Тампон поміщали у 1 мл 0,1% розчину тритону X-100 у фосфатному буфері, молярна концентрація якого 0,075 моль/л, старанно струшували 10-15 хвилин. Готували десятикратні розведення матеріалу, засівали його мірно на елективне поживне

середовище для стафілококів (ЖСА - жовтково-сольовий агар) та середовище АГВ (із метою встановлення ЗМЧ - загального мікробного числа), інкубували при температурі 37°C. Через 24 год. інкубації підраховували кількість колоній, що вирости, і результат виражали числом колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 см² площі рани. При цьому порівнювали кількість КУО, що вирости на обох середовищах. При збігу кількості КУО вважали, що всі виділені мікроби належать до стафілококів.

Математично-статистичне опрацювання отриманих результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютера з програмним пакетом "Statistica 7". При аналізі статистичної характеристики окремих груп застосовували загальноприйняті показники описової статистики із визначенням величин у вигляді: середня величина (M)±стандартна помилка (m). Порівняння середніх величин у різних групах здійснювали за допомогою класичного параметричного t-критерію. При зіставленні результатів використовували оцінку розходжень за методом, адекватним для малих вибірок, використовуючи таблицю критерію Стьюдента. Розходження приймали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати й обговорення

На першому етапі вивчали антимікробну та антифунгіцидну активність досліджуваного гелю у дослідах *in vitro* методом дифузії в агар (метод "колодязів"), що вважається найоптимальнішою моделлю для оцінки дифузії протимікробних речовин та проводили її порівняння із результатами, отриманими за аналогічних умов при дії скринінг-препаратів. Отримані результати подано у табл. 1.

При лабораторних дослідженнях із культурою *St. aureus* встановлено, що ділянка затримки росту за умови дії 2% гелю вірогідно переважала у 2,84 та 2,89 рази при порівнянні із впливом 5% синтоміцинової емульсії та 10% метилурацилової мазі. Незначна перевага досліджуваного препарату (у 1,12 рази при $p=0,395$) виявлялася і над маззю "Мірамістин-Дарниця". Також, у цьому випадку, ефект дії досліджуваного гелю вірогідно поступався у 1,53 рази впливу мазі "Офлакаїн-Дарниця" та у 1,37 рази мазі "Левоміколь".

У дослідах із тест-культурою *Ent. faecalis* отримано схожі результати: ділянка затримки рос-

Порівняльна антибактерійна активність гелю композиційної суміші, ($M \pm t$, $n=6$)

Препарат	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>St. aureus</i>	<i>Ent. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Bac. subtilis</i>	<i>Candida albicus</i>
Дослід. гель	23,66±0,21	20,50±0,22	22,50±0,72	24,50±0,56	25,33±0,42	21,50±0,34
Мазь "Мірамістин"	21,00±0,51*	18,00±0,51*	13,50±0,72*	9,83±0,54*	15,66±0,33*	21,33±0,67
Мазь "Офлакаїн-Дарниця"	36,33±0,33*	19,33±0,84	26,00±0,63*	33,83±0,40*	33,16±0,54*	20,83±0,83
5% синтоміцинова емульсія	8,33±0,21*	8,16±0,16*	10,33±0,33*	7,16±0,16*	11,66±0,33*	6,66±0,21*
Мазь "Левоміколь"	32,50±0,34*	30,66±0,42*	30,00±0,51*	23,16±0,65	27,66±0,33*	6,33±0,21*
10% метилурацилова мазь	8,16±0,16*	7,66±0,21*	7,50±0,22*	8,00±0,01*	7,33±0,21*	7,50±0,22*

* - вірогідність у порівнянні з досліджуваним телем

ту у випадку дії гелю, що вірогідно у 2,46 рази переважала результат 5% синтоміцинової емульсії, у 2,67 рази - метилурацилової мазі, у 1,13 рази - мазі "Мірамістин-Дарниця" та у 1,06 рази - мазі "Офлакаїн-Дарниця", проте помітно, у 1,58 рази поступалася мазі "Левоміколь".

Аналогічне виявлено при дослідіах із культурою *E. Coli*. Ділянка затримки росту мікроорганізмів за умов дії досліджуваного гелю вірогідно у 1,67, 2,17 та 3 рази була більшою, відповідно, за ділянку дії мазі "Мірамістин-Дарниця", 5% синтоміцинової емульсії та 10% метилурацилової мазі, та у 1,15 та 1,33 рази поступалися ефекту дії мазі "Офлакаїн-Дарниця" і мазі "Левоміколь".

Дослідження із культурою *Ps. aeruginosa* виявили найефективнішу антимікробну дію у мазі "Офлакаїн-Дарниця" із ділянкою затримки, яка вірогідно у 1,38 рази переважала ділянку дії гелю композиційної суміші. При порівнянні із ефектом дії мазі "Левоміколь" отримано практично однакові висліди із незначною перевагою гелю (у 1,05 рази при $p=0,153$). Показники інших тест-препаратів суттєво та вірогідно поступалися, а перевага гелю була більшою у 2,49 рази у випадку мазі "Мірамістин-Дарниця", у 3,42 рази - 5% синтоміцинової емульсії та в 3,06 рази - 10% метилурацилової мазі.

Схожа тенденція зберігалася у наступному спостереженні із культурою *Bac. subtilis*: найбільшу антимікробну активність виявлено у мазей "Офлакаїн-Дарниця" та "Левоміколь", які вірогідно у 1,19 та 1,09 рази переважали ефективність дії досліджуваного гелю. Та навпаки, у випадках мазі "Мірамістин-Дарниця", 5% синтоміцинової емульсії та 10% метилурацилової мазі, відповідно, у 1,61, 2,17 та 3,45 рази визначалася вірогідна перевага антимікробної дії досліджуваного гелю.

При лабораторних дослідіах із культурою

грибків *Candida albicus* виявлено, що такі препарати, як 5% синтоміцинова емульсія, мазь "Левоміколь" та 10% метилурацилової мазь практично не виявляли будь-якої активності. Водночас, ефект дії інших препаратів був практично ідентичним: у досліджуваного гелю ділянка затримки росту невірогідно була більшою за аналогічну в мазі "Мірамістин-Дарниця" та у 1,03 рази - у мазі "Офлакаїн-Дарниця".

Аналізуючи отримані висліди, необхідно відмітити важливу особливість, що відрізняє досліджуваний гель від інших тест-препаратів - рівномірну антимікробну активність до усіх культур, які ми вивчали у цих лабораторних дослідіах.

В оцінці величини дії було використано шкалу, прийняту при визначенні чутливості мікроорганізмів до антибіотиків методом дифузії в агарі з використанням стандартних дисків - при діаметрі ділянки затримки 10-12 мм штамп характеризується як резистентний до препарату; діаметр 12-17 мм свідчить про помірну чутливість; діаметри більшого розміру вказують на високу чутливість мікроорганізмів до фармакологічного препарату [14].

Використавши цю шкалу чутливості, ми констатували, що досліджуваний гель володів високим антимікробним потенціалом: найменшу чутливість було виявлено у культури *St. aureus* із ділянкою затримки росту до 20,50±0,22 мм, а найбільшу - у культури *Bac. Subtilis* (25,33±0,42 мм).

За своїм впливом на ріст мікроорганізмів 2% гель переважав такий сучасний та широко стосований у медичній практиці препарат, як мазь "Мірамістин-Дарниця" та був практично однаково ефективним із маззю "Офлакаїн-Дарниця".

Проведені дослідіах за умови *in vivo* вказали, що на початку експерименту бактерійне обсіменіння чистою культурою стафілококу ран у всіх групах тварин в середньому становило

1291±8,7 КУО/см². Надалі ці показники помітно відрізнялися залежно від способу впливу на інфіковану рану (табл. 2). Сторонньої мікрофлори у інфікованих ранах не спостерігали, про що свідчив той факт, що кількість стафілококів, які висівали з рани, була аналогічна загальному мікробному обсіменінню рани.

Чітку відмінність результатів спостерігали вже на першому терміні дослідження (3 доба), коли у контрольній групі показник бактерійного обсіменіння чистою культурою стафілококу практично не змінився від вихідних даних і був у межах 1085±24,1 КУО/см², а в дослідній групі 1 та 2 виявлено статистично вірогідну відмінність зі зменшенням до 674±5,1 та 851±8,7 КУО/см², відповідно.

Вказана тенденція зберігалася й у наступних термінах спостереження. Треба також зауважити, що найдинамічніше зменшення кількості стафілококів на одиницю площі рани спостерігали у тварин, де проводили лікування запропонованою гелю композиційної суміші. Завдяки виразним антибактерійним властивостям на 5-ту добу спостереження показник у дослідній групі 1 був 356±26,3 КУО/см² до 742±28,2 КУО/см² у дослідній групі 2 та 915±38,9 КУО/см² у контролі.

На 10 добу у тварин дослідної групи 1 бактерійного росту чистої культури стафілококів із мазків з поверхні рани не виявлено, водночас, як у контрольній групі показник росту становив 122,6±4,7 КУО/см² та у групі, де лікування проводили маззю "Офлакаїн-Дарниця" - 13,6±3,2 КУО/см² (для усіх результатів характерним є статистично вірогідна відмінність).

Отож, середні терміни припинення виділення чистої культури стафілококів у дослідній групі 1 були найменшими та становили 7,9±0,73 дні. При застосуванні мазі "Офлакаїн-Дарниця" цей показник видовжувався до 9,8±0,63 дні. У

тварин контрольної групи, де рани загоювалися без будь-якого зовнішнього втручання, мікрофлора з поверхні рани зникала аж на 12,7±0,48 день.

Висновки

1. Аналіз результатів свідчить, що досліджуваний 2% гелю композиційної суміші володіє антимікробними та антифунгіцидними властивостями, у всіх тест-культурах ділянка затримки росту перевищувала 20 мм, що згідно із прийнятою шкалою, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до запропонованого фармакологічного засобу.
2. Отримані висліди при порівняльному дослідженні вказали, що за своєю активністю 2% гелю композиційної суміші не поступався, а в окремих випадках перевищував потенціал таких препаратів, як мазі "Мірамістин-Дарниця" та "Офлакаїн-Дарниця", які на сьогодні найчастіше застосовують у клінічній практиці для лікуванні інфікованих та асептичних ран м'яких тканин у ранніх термінах їх перебігу.
3. 2% гелю композиційна суміш володіє виразними антисептичними властивостями при застосуванні її за умов in vivo та сприяє очищенню від мікроорганізмів ранової поверхні на 8 добу, водночас, коли у тварин, яких лікували препаратом порівняння (маззю "Офлакаїн-Дарниця") цей термін становив 10 діб, а у тварин контрольної групи - 13 діб.

Перспективи подальших досліджень

Встановлений та підтверджений експериментальними дослідженнями саногенний ефект цієї композиційної суміші дозволяє рекомендувати опрацювання та експериментально-клінічне дослідження нових препаратів на її основі для лікування інфекційно-механічних пошкоджень м'яких тканин й інших схожих за патогенезом захворювань.

Таблиця 2

Динаміка мікробного обсіменіння (КУО/см²) при застосуванні 2% гелю композиційної суміші, M±m (n=10)

Терміни досліджень, доби	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Початкові дані	1291±8,7	1291±8,7	1291±8,7
3	1085±24,1	674±5,1* ¹ ,* ²	851±8,7* ¹
5	915±38,9	356±26,3* ¹ ,* ²	742±28,2* ¹
7	520±16,3	30±2,1* ¹ ,* ²	263±30,9* ¹
10	122,6±4,7	0* ¹ ,* ²	13,6±3,2* ¹
14	0	0	0

*¹ - статистично вірогідний показник за відношенням до контрольної групи

*² - статистично вірогідний показник за відношенням між дослідною групою та групою із застосуванням мазі "Офлакаїн-Дарниця"

Література

1. Beresyakov A.V. Experimental reparative activity research of ointment of "Glitsyt" at the aseptic and infected wounds of skin / A.V. Beresyakov, S.V. Popov, O.A. Ruban // Ukrainian biopharmaceutical magazine. - 2010. - №6 (11). - С. 42-44. Ukrainian: (Березняков А.В. Експериментальне дослідження репаративної активності мазі "Глітацид" на асептичні та інфіковані рани шкіри / А.В. Березняков, С.В. Попов, О.А. Рубан // Український біофармацевтичний журнал - 2010. - №6 (11). - С. 42-44.)
2. Treatment of the infected wounds and wound infection. Train aid. / F.V. Galimsianov // Ekaterinburg: USMA, 2012. - 88 с. Russian: (Галимзянов Ф.В. Лечение инфицированных ран и раневой инфекции. Учебное пособие. / Ф.В. Галимзянов // Екатеринбург: УГМА, 2012. - 88 с.)
3. Kon'kov D.G. Pharmatherapeutical efficiency of ointments which contain vybrion at experimental wounds: aftoref. dis. on the receipt of sciences degree of kand.med.science: special.14.03.05 "Pharmacology"/ D.G.Kon'kov. - Odessa, 2009. - 20 p. Ukrainian: (Коньков Д.Г. Фармакотерапевтична ефективність мазей, що містять відборон, при експериментальних ранах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец.14.03.05 "Фармакологія"/ Д.Г.Коньков. - Одеса, 2009. - 20 с.)
4. Ogonovsky R.Z. Phase speed of the experimental infected wound healing on a background an adrenalin damage myocardium and her correction / R.Z. Ogonovsky, M.S. Regeda, Yu.B. Pasternak // Achievement of biology and medicine. - 2012. - № 3. - С. 16-19. Ukrainian: (Огоновський Р. З. Пофазна швидкість загоєння експериментальної інфікованої рани на тлі адреналінового пошкодження міокарді та її корекції / Р. З. Огоновський, М.С. Регеда, Ю. Б. Пастернак // Досягнення біології та медицини. - 2012. - № 3. - С. 16-19.)
5. Tsyganenko A. Ja. Etiology of festering-inflammatory diseases of skin and soft tissues and sensitiveness to the antibiotics of basic causative agents / A.Ja. Tsyganenko, E.V.Gyrych, O.A.Golovina // Experimental and clinical medicine. - 2008. - № 1. - С. 66-68. Russian: (Цыганенко А. Я. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей / А. Я. Цыганенко, Е. В. Гирич, О. А. Головина // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2008. - № 1. - С. 66-68.)
6. Shalimov O.O. Modern medicinal treatment of wounds : department instruction / O.O. Shalimov. - К., 2002. - 35 с. Ukrainian: (Шалімов О. О. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / О. О. Шалімов. - К., 2002. - 35 с.)
7. Development of a Bayesian model to estimate health care outcomes in the severely wounded / A. Stojadinovic, J. Eberhardt, T. S. Brown [et al.] // J. Multidiscip. Healthc. - 2010. - Vol. 6, № 3. - P. 125-135.
8. Hindhede A. A clinical case-series evaluation of a superabsorbent dressing on exuding wounds / A. Hindhede, F. Meuleneire // Journal of Wound Care. - 2012. - № 11. - P. 576-580.
9. Kieser D. C. Leading wound care technology : The ARANZ medical silhouette / D. C. Kieser, C. Hammond // Adv. Skin Wound Care. - 2011. - № 2. - P. 68-70.
10. Lees P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutics of pradofloxacin in the dog and cat / P. Lees / Journal of Veterinary Pharmacological Therapy. - 2012. - № 12. - P. 111-116.
11. Nanoengineering a biocompatible inorganic scaffold for skin wound healing / G. E. Poinern, D. Fawcett, R. K. Brundavanam [et al.] // J. Biomed. Nanotechnol. - 2010. - Vol. 6, № 5. - P. 497-510.
12. Pastar I. Micro-RNAs: New Regulators of Wound Healing / I. Pastar, H. Ramirez, O. Stojadinovic and oth. // Surgical Technology International. - 2011. - №12. - P. 51-60.
13. Thomson Ch. Yakult: a role in combating multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa? / Ch. Thomson, I. Hassan, K. Dunn // Journal of Wound Care. - 2012. - №11. - P. 568-569.
14. White R. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials/ R. White, R. Cooper, A. Kingsley // British Journal Nursery. - 2011. - Vol. 10, № 9. - P. 563-578.