

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГИДРОГЕЛЕВОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ С КОМПЛЕКСОМ ПРИРОДНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ FLIP7 И АЛЛАНТОИНОМ ПРИ ДЕРМАЛЬНЫХ ОЖОГАХ

Костяков Д.В.* , Зиновьев Е.В., Крылов К.М., Крылов П.К., Орлова О.В., Солошенко В.В.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.44.44.012

Резюме. Решение проблемы оказания помощи пострадавшим с инфицированными ранами и ожогами различной этиологии является одной из ведущих задач хирургии. В свете активного применения системной антибактериальной терапии и средств для местного лечения, обладающих противомикробным действием, специалисты все чаще сталкиваются с полирезистентными штаммами. Эволюционно сформировавшиеся механизмы защиты/агрессии микроорганизмов, характеризующиеся формированием биологических пленок, позволяют нивелировать действие ряда известных ранозаживляющих препаратов. Это обуславливает необходимость в разработке нового поколения антибактериальных средств. Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование природных антимикробных пептидов, которые были открыты на рубеже XX века. Природные пептиды являются естественными продуктами жизнедеятельности насекомых, земноводных, растений в т.ч. человека (нейтрофилы). Современные разработки позволили выделить и объединить в одном препарате несколько видов природных антимикробных пептидов. Одним из них является комплекс FLIP7, включающий дефензины, цекропины, диптерерины, пролин-богатые пептиды. Экспериментальные исследования продемонстрировали высокую эффективность пептидов FLIP7 в отношении большинства микроорганизмов, в т.ч. полирезистентных штаммов, грибов, вирусов и простейших. Данный комплекс активно разрушает и способствует замедлению формирования биологических пленок. Внедрение новой группы ранозаживляющих препаратов позволит повысить эффективность лечения пострадавших с инфицированными ранами и ожогами.

Цель исследования. Оценить эффективность гидрогелевого покрытия на основе комплекса природных антимикробных пептидов FLIP7 при лечении пострадавших с ожогами кожи II-IIIa степени.

Материалы и методы. Работа выполнена в рамках клинического исследования с участием 20 пострадавших с пограничными (дермальными) ожогами. В ходе наблюдения оценивалась динамика местного статуса ран, общего состояния пациентов, лабораторные и планиметрические показатели. Выполнено микроскопическое исследование мазков-отпечатков с поверхности раны.

Результаты. Установлено, что применение гидрогелевого раневого покрытия на основе комплекса пептидов FLIP7 позволило уже к 4 суткам исследования сократить площадь ожоговой раны на 69,6% ($p < 0,05$), а к исходу недели добиться окончательной эпителизации ожоговых ран у 80% пострадавших. К пятым суткам исследования на фоне аппликации покрытия удалось обеспечить полный регресс признаков воспаления в области раны. Продемонстрировано, что к 7 суткам наблюдения в анализируемой группе пациентов абсолютный уровень лейкоцитов и нейтрофилов уменьшился на 26,2% ($p < 0,05$) и 19,1% ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с исходными значениями. Результаты микробиологического исследования свидетельствуют, что к исходу первой недели наблюдения аппликация покрытия с комплексом природных антимикробных пептидов FLIP7 обеспечило полную элиминацию патогенной микрофлоры с поверхности раны. В ходе исследования не было отмечено ни одного случая побочного эффекта или нежелательного явления.

Вывод. Гидрогелевое раневое покрытие на основе комплекса природных антимикробных пептидов FLIP7 является эффективным средством для местного лечения ожогов кожи II-IIIa степени. Оно позволяет оптимизировать течение раневого процесса, оказывает выраженный антибактериальный эффект.

Ключевые слова: ожог кожи, дермальные поражения, влажная среда, природные антимикробные пептиды, FLIP7.

CLINICAL EVALUATION OF A HYDROGEL WELL COVERING WITH THE COMPLEX OF NATURAL ANTIMICROBE PEPTIDES FLIP7 AND ALLANTOIN IN DERMAL BURNS

Kostyakov D.V.*, Zinoviev E.V., Krylov K.M., Krylov P.K., Orlova O.V., Soloshenko V.V.

Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint-Petersburg

Abstract. Introduction. Solving the problem of assisting victims with infected wounds and burns of various etiologies is one of the leading tasks of surgery. In light of the active use of systemic antibacterial therapy and topical antimicrobial agents for local treatment, specialists are increasingly faced with multiresistant strains. The evolutionarily formed mechanisms of defense / aggression of microorganisms, characterized by the formation of biological films, make it possible to level the effect of a number of well-known wound healing preparations. This necessitates the development of a new generation of antibacterial agents. One possible way to solve this problem is to use natural antimicrobial peptides that were discovered at the turn of the 20th century. Natural peptides are natural waste products of insects, amphibians, plants, including human (neutrophils). Modern developments have made it possible to isolate and combine several types of natural antimicrobial peptides in one preparation. One of them is the FLIP7 complex, which includes defensins, cecropins, dipterocins, proline-rich peptides. Experimental studies have shown that FLIP7 peptides are highly effective against most microorganisms, including multiresistant strains, fungi, viruses and protozoa. This complex actively destroys and helps to slow down the formation of biological films. The introduction of a new group of wound healing drugs will increase the effectiveness of the treatment of patients with infected wounds and burns.

Objective. To evaluate the effectiveness of hydrogel coating based on a complex of natural antimicrobial peptides FLIP7 in the treatment of patients with skin burns of the II-IIIa degree.

Materials and methods. The work was performed as part of a clinical study involving 20 patients with borderline (dermal) burns. During the observation, the dynamics of the local status of the wounds, the general condition of the patients, laboratory and planimetric indicators were evaluated. A microscopic examination of smears from the surface of the wound was performed.

Results. It was found that the use of a hydrogel wound dressing based on a complex of peptides FLIP7 made it possible to reduce the burn wound area by 69.6% ($p < 0.05$) by 4 days of the study, and by the end of the week to achieve the final epithelization of burn wounds in 80% of patients. By the fifth day of the study, on the background of the application of the coating, a complete regression of signs of inflammation in the wound area was achieved. It was demonstrated that by 7 days of observation in the analyzed group of patients, the absolute level of leukocytes and neutrophils decreased by 26.2% ($p < 0.05$) and 19.1% ($p < 0.05$), respectively, compared with the initial values. The results of microbiological studies indicate that by the end of the first week of observation, application of the coating with a complex of natural antimicrobial peptides FLIP7 ensured the complete elimination of pathogenic microflora from the surface of the wound. During the study, not a single case of a side effect or an adverse event was noted.

Conclusion. Hydrogel wound dressing based on a complex of natural antimicrobial peptides FLIP7 is an effective tool for topical treatment of skin burns of the II-IIIa degree. It allows you to optimize the course of the wound process, has a pronounced antibacterial effect.

Keywords: skin burn, dermal lesions, moist environment, natural antimicrobial peptides, FLIP7.

* e-mail: kosdv@list.ru

Введение

Соблюдение правил асептики является основополагающими элементами хирургической деятельности. Предупреждение контаминации раны патогенной микрофлорой способствует ускорению процессов её заживления и снижению частоты инфекционных осложнений. Одним из основателей асептики является немецкий хирург Эрнст фон Бергманн, который в 1890 г. предложил различные механические способы стерилизации [1]. Впервые стерилизованные повязки при операциях были применены Н.В. Склифосовским ещё в 1880 г. [2]. В реальных условиях стерильную рану мы можем наблюдать только во время проведения ряда плановых хирургических вмешательств. Во всех остальных случаях специалисты сталкиваются в своей практике с инфицированными дефектами различного уровня контаминации.

Ожоги — одно из самых распространённых в мире травматических поражений. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире происходит до 180 000 случаев смерти, вызванных ожогами. Особенность ожоговой раны — разрушение структуры покровных тканей (кожи) [3]. Это во многом определяет тяжесть травмы и неизбежность инфицирования, а присутствие в ране клеточного детрита и хорошая аэрация формируют среду, благоприятную для развития бактерий [4]. Поиск средств для местного лечения, позволяющих не только эффективно элиминировать патогенную микрофлору, но и стимулировать заживление является актуальной задачей медицины [5].

В настоящее время с этой целью активно применяются галогены и галогенсодержащие соединения (повидон-йод, йодиол хлоргексидин), окислители (перекись водорода), кислоты и щелочи (борная кислота), соли металлов (нитрат серебра), детергенты (мирамистин) и т.д.

Препараты йода эффективны в отношении большинства микроорганизмов, к ним не развивается резистентность, однако антимикробная активность сохраняется лишь в течение 30 минут, а также имеется риск развития сенсibilизации и нежелательных неаллергических явлений. Соединения серебра способны подавлять патогенную микрофлору в области инфицированного раневого дефекта более длительное время (более суток), однако, по сравнению с предыдущей группой, к серебросодержащим препаратам возможно развитие резистентности. Необходимо отметить, что йодо- и серебросодержащие препараты, а также окислители могут оказывать ингибирующее (цитотоксическое) воздействие на процесс репаративной регенерации. Хлоргексидин, относящийся к галогенам, является одним из наиболее известных и активно применяющихся антисептических препаратов как в быту, так и медицинских учреждениях. Однако к его достоинствам можно отнести только отсутствие влияния на процесс заживления. Длительность антимикробного эффекта нестабильна (в пределах от трех до 10 часов), доказана возможность развития аллергических/неаллергических нежелательных реакций, а глубина воздействия ограничена поверхностными белками [6].

Активное применение антисептиков и антибиотиков при лечении инфицированных ожогов способствует развитию устойчивости патогенной микрофлоры. Особую роль при этом играет образование микробным сообществом раны биоплёнок [7]. Согласно исследованиям, последние способствуют снижению, а иногда и полной потере эффективности антибиотических препаратов и антисептиков. В настоящее время ведётся активный поиск средств, препятствующих переходу бактерий к этой форме устойчивости.

Одним из возможных путей решения проблемы выбора средства для местного лечения инфицированных ран и ожогов, в т.ч. способного активно ингибировать процесс формирования биопленок, является применение препаратов на основе природных антимикробных пептидов (дефензины, цекропины, диптерицины и т.д.), в частности гидрогелевого раневого покрытия основе белкового комплекса FLIP7. В его состав также входит аллантиин (продукт метаболизма пуринов у млекопитающих — стимулятор заживления, анальгетик) и карбопол — редкосшитый сополимер акриловой кислоты, который является гелеобразующим агентом данного изделия [8]. Электростатическое взаимодействие положительно заряженных групп катионных пептидов FLIP7 и отрицательно заряженных групп карбопола создает интегрированное раневое покрытие, которое обеспечивает механическую защиту поврежденной поверхности и оптимальный микроклимат для активной репаративной регенерации, а также подавляет патогенную микрофлору.

Основным действующим веществом гидрогелевого покрытия является комплекс FLIP7, содержащий пептиды природного происхождения: дефензины, цекропины, диптерицины, пролин-богатые пептиды. Он обладает широким спектром антибактериальной активности, эффективен в отношении многих штаммов с приобретенной и природной устойчивостью к антибиотикам. Помимо прямого бактерицидного действия, FLIP7 разрушает защитный матрикс бактериальной биопленки, обеспечивая прямой доступ лекарственных веществ и фагоцитов к микроорганизмам [9]. При этом восстанавливается эффективность антибиотиков, теряющих активность при переходе микроорганизмов в состояние биологической пленки [10]. Доказано, что бактерии не вырабатывают устойчивость к компонентам FLIP7 [11].

Вопрос местного лечения инфицированных ран и ожогов в настоящее время остается предметом дискуссий. Доступные антисептические средства в большинстве случаев не способны воздействовать на весь перечень микроорганизмов, вегетирующих в гнойной ране, в т.ч. ожоговой, период их действия весьма ограничен, а зачастую, они оказывают ингибирующее воздействие на процесс репаративной регенерации. Поиск оптимальной рецептуры антисептического средства, отвечающего всем требованиям гнойной хирургии и комбустиологии, является актуальной задачей медицины. Результаты настоящего клинического исследования демонстрируют, что одной

из них может стать гидрогелевое раневое покрытие на основе природного пептидного комплекса FLIP7.

Материалы и методы

Клиническое исследование гидрогелевого раневого покрытия с природными антимикробными пептидами выполнено с участием 20 пациентов с дермальными ожогами кожи II-IIIa степени (согласно классификации, принятой XXVII съезде хирургов СССР), включение которых осуществлялось в соответствии с критериям включения/исключения после подписания добровольного информированного согласия. Согласно гендерному анализу все испытуемые относились к мужскому полу, возрастом от 19 до 60 лет (средний 42,2 года) и давностью ожога от 4 до 6 суток (в среднем нанесение препарата начинали на 5 сутки, после развития в ней микробного воспаления).

Нанесения исследуемого гидрогелевого покрытия осуществляли на раневую поверхность площадью около 200 см², ежедневно. Методика аппликации препарата заключалась в предварительной обработке раны нейтральным раствором (физиологическим раствором) с последующим её высушиванием стерильной салфеткой и поверхностной аппликацией тонким слоем гидрогелевого покрытия, содержащего пептидный комплекс FLIP7.

Длительность наблюдения составила 7 дней, в течение которых оценивались данные общего состояния (температура, АД), результаты лабораторных (общий анализ крови) исследований. Местный статус течения раневого процесса анализировался с использованием разработанной бальной шкалы (табл. 1) и планиметрических показателей ежедневно, в течение 7 дней. Динамику репаративной регенерации также оценивали по индексу заживления, расчет которого осуществлялся по формуле:

$$\frac{(S - S_n) \times 100}{S \times T}$$

где: S — площадь раны при предыдущем измерении, мм²; S_n — площадь раны при данном измерении, мм²; T — интервал между измерениями, сутки.

Микробиологические исследования предусматривали посев раневого отделяемого на питательные среды с последующим подсчетом числа колониобразующих единиц (КОЕ). Клеточный состав на поверхности раны оценивался путем цитологического исследования мазков-отпечатков, результаты которого фиксировались с использованием бальной системы. Она основывалась на количестве клеточных элементов в поле зрения: 0 — нет, 1 — единично, 2 — умеренно, 3 — неравномерно, 4 — обильно.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программ Excel и SPSS Statistics 17.0. Для анализа достоверности полученных результатов, в связи с отсутствием группы сравнения, использовался непараметрический критерий для связанных

Табл. 1. Бальная шкала оценки местного статуса

Оценка течения раневого процесса (баллы):			
характер отделяемого		количество отделяемого	
нет	0	скудное	0
серозное	1	умеренное	1
серозно-гнойное	2	обильное	3
гнойное	3		
характер некроза		перифокальное воспаление	
нет	0	нет	0
сухой	1	умеренные	2
смешанный	2	выраженное	4
влажный	3		
выраженность болевого синдрома		локальный отек	
нет	0	нет	0
умеренная	1	умеренный	1
значительная	2	выраженный	3
кровоточивость раны			
нет	0		
умеренная	1		
значительная	2		
ИТОГО:			
Оценка эпителизации (баллы)			
Активность		Характер	
Нет	0	Нет	0
Вялая	1	Краевая	1
Умеренная	2	Островковая	2
Активная	3	Смешанная	3
ИТОГО:			

выборок Т-Вилкоксона. Нулевая гипотеза опровергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Ведение ран в условиях влажной среды является одной из основных и наиболее эффективных методик лечения ран, в т.ч. дермальных ожогов. Установлено, что гидрогелевое раневое покрытие обладает способностью оказывать комплексное воздействие на раневой процесс, обеспечивая течение последнего в условиях влажной среды без пересыхания тканей. Углубленная характеристика раневого процесса приведена в таблице 2.

Данные, приведенные в таблице 2, позволяют заключить, что после начала применения покрытия в течение нескольких суток констатированы явления купирования воспалительного процесса, в т.ч. болевого синдрома, отека и кровоточивости раны, которые полностью исчезали к 5-му дню исследования. Характер отделяемого изменялся от гнойно-серозного до серозного уже после первых суток применения. О положительном влиянии на раневой процесс свидетельствуют бальные критерии оценки. На 0-е сутки наблюдения общий балл по принятой системе в среднем составлял 9 единиц, тогда как уже через три и семь суток применения гидрогелевого покрытия удалось его снизить до 3 и 0 единиц, соответственно.

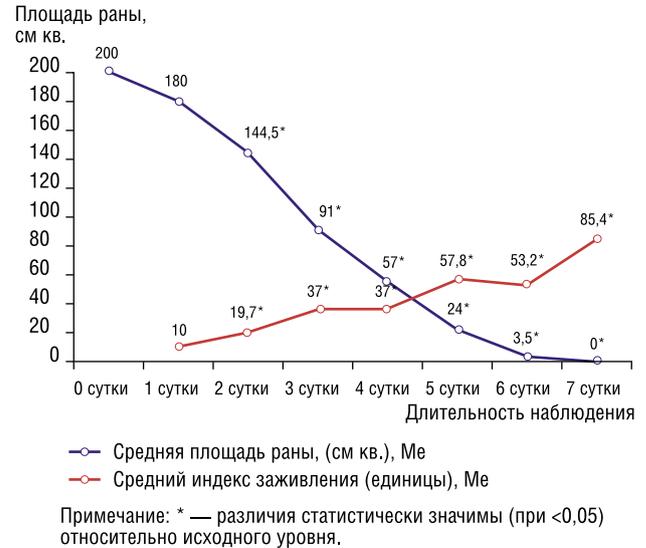
Согласно научной гипотезе, применение гидрогелевого покрытия на основе комплекса пептидов FLIP7

Табл. 2. Результаты клинической оценки раневого процесса в зависимости от сроков лечения

Анализируемый показатель	Длительность наблюдения							
	0	1	2	3	4	5	6	7
	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки	сутки
Средний балл, Ме								
характер отделяемого	2	2	1	1	1	1	1	0
кол-во отделяемого	1	1	1	1	1	0	0	0
характер некроза	0	0	0	0	0	0	0	0
перифокальное воспаление	2	1	1	1	0	0	0	0
боль	2	2	1	1	1	0	0	0
отёк	1	1	0	0	0	0	0	0
кровоточивость	1	1	1	1	0	0	0	0
итого	9	8	5	5	3	1	1	0

позволит оптимизировать течение раневого процесса и ускорить процесс репаративной регенерации дермального ожога. Динамика заживления ожоговой раны в анализируемой группе пациентов представлена на рисунке 1.

Данные рисунка 1 позволяют заключить, что на фоне применения гидрогелевого раневого покрытия на основе природного пептидного комплекса FLIP7 площадь раны на протяжении 7 суток имела отчетливую тенденцию к сокращению. По сравнению с исходным размером, на вторые сутки исследования площадь ран сократилась

**Рис. 1.** Планиметрическая оценка регенерации ожоговой раны.

на 27,5% ($p < 0,05$), а к 4-м уже на 69,6% ($p < 0,05$). К исходу 7-х суток у 16 из 20 (80%) пациентов ожоговая рана полностью эпителизовалась.

Анализ динамики индекса заживления также свидетельствует о нарастающей интенсивности репаративной регенерации ожоговой раны на фоне применения исследуемого препарата. На 1-е сутки наблюдения анализируемый показатель составлял лишь 10 единиц, однако к исходу исследования его величина увеличивалась до 85,4 единиц, что в 8,5 раз больше ($p < 0,05$) начального значения (Рис. 2).

**Рис. 2.** Пациент А., 46 лет. Результаты лечения гидрогелевым раневым покрытием на основе комплекса природных пептидов FLIP7. А — внешний вид раны в начале исследования. Б — 4 сутки лечения. В — 7 сутки наблюдения, полная эпителизация ожога.

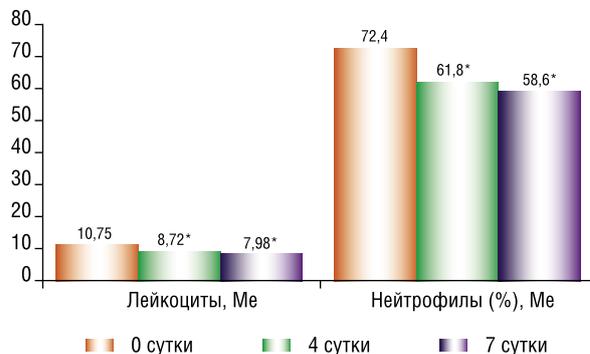
Инфекционный процесс, развивающийся в организме в условиях нормальной резистентности и реактивности организма, в большинстве случаев сопровождается повышением значений лабораторных показателей — увеличением абсолютного уровня лейкоцитов и нейтрофилов, характеризующих иммунный ответ без явлений декомпенсации и системного воспаления. Их динамика в анализируемой группе больных представлена на рисунке 3.

Анализ результатов, представленных на рисунке 3, позволяет заключить, что использованием природного антимикробного пептидного комплекса FLIP7 позволило достоверно снизить выраженность микробного воспаления, что сопровождалось снижением абсолютного числа лейкоцитов и нейтрофилов. К исходу исследования первый уменьшился на 26,2% (с $10,75 \times 10^9/\text{л}$ до $7,98 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$). Количество нейтрофилов в крови при этом также снизилось на 19,1% (с 72,4% до 58,6%) ($p < 0,05$). Клинически значимых отклонений в лабораторных показателях крови, интерпретируемых как побочное действие или нежелательное явление, в ответ на применение исследуемого препарата отмечено не было.

Данные субъективных (балльная оценка) и объективных (лабораторные показатели, планиметрия) методов исследования подтверждались результатами цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности ожоговой раны. Установлено, что до начала лечения гидрогелевым покрытием при микроскопии мазка-отпечатка с ожоговой раны визуализировалось обильное количество лейкоцитов при полном отсутствии фибробластов. К 4-5 суткам наблюдения отмечено снижение интенсивности воспалительного процесса (уменьшение общего количества лейкоцитов в поле зрения) с интенсификацией регенераторного потенциала, характеризующегося умеренным увеличением фибробластов. В связи с полной эпителизацией ожоговой раны у большинства пациентов до окончания исследования оценка анализируемых показателей на 7 сутки не выполнялась.

Активность FLIP7 в отношении бактерий обеспечивают 4 семейства антимикробных пептидов — дефензины, цекропины, диптерицины и пролинбогатые пептиды. Исследование антибактериального эффекта осуществлялось путем подсчета количества видов микроорганизмов в ожоговой ране и измерением их концентрации. Установлено, что в ожоговых ранах на 0 сутки наблюдения было верифицировано в среднем по 2 вида микроорганизмов, преимущественно *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативный стафилококк и *Enterococcus spp.* в концентрации, в среднем, 2×10^3 КОЕ. Применение гидрогелевого покрытия на основании FLIP7 позволило к 4-м суткам сократить анализируемые показатели практически в 2 раза ($p < 0,05$), а к исходу недели полностью элиминировать патогенную микрофлору (табл. 3).

В соответствии с данными, представленными в таблице 3, у 95% пострадавших с дермальными ожогами, включенных в исследование, констатируется наличие



Примечание: * — различия статистически значимы (при $< 0,05$) относительно исходного уровня.

Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов и нейтрофилов на фоне применения FLIP7.

Табл. 3. Микробная обсемененность ран на фоне применения природного комплекса пептидов FLIP7

	Сутки с начала лечения		
	0	4	7
Количество пациентов с развитием микробного воспаления	19 = 95%	12 = 60%	2* = 10%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	3	2*
Coagulase negative staphylococcus	7	3	0
<i>Enterococcus spp.</i>	3	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2	0
<i>Corynebacterium spp</i>	1	2	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1	0

Примечание: * — два пациента с вторичной инфекцией *S. aureus* на 7-е сутки с начала лечения (в период с 0 по 4-е сутки инфекция отсутствовала).

патогенной микрофлоры с области ран с преобладанием стафилококковой инфекции. Аппликация раневого покрытия на основе FLIP7 позволила к 4-м суткам наблюдения снизить число пациентов с контаминированной ожоговой раной до 60% (12 пострадавших), а к завершению исследования полностью элиминировать патогенные штаммы у 90% испытуемых. К 7-м суткам у 2 из 20 (10%) пострадавших в посевах с поверхности ран был верифицирован полирезистентный *Staphylococcus aureus*, который у них отсутствовал на 0 и 4 сутки исследования. Оба факта были расценены, как следствие вторичного инфицирования, и не учитывались в заключительных результатах.

Выводы

Гидрогелевое раневое покрытие на основе комплекса природных антимикробных пептидов FLIP7 является эффективным средством для местного лечения дермальных ожогов, которое позволяет не только стимулировать репаративную регенерацию в ране, но и эффективно элиминировать патогенную микрофлору. Рецепт медицинский изделия способствует оптимизации тече-

ния раневого процесса, которая отражается в изменении таких показателей как отек, перифокальное воспаление, характер отделяемого, кровоточивость и т.д. Гель легко наносится на раневую поверхность и предотвращает адгезию перевязочного материала. После смены повязок и повторном нанесении покрытия испытуемые отмечали субъективное снижение интенсивности болевого синдрома в области ожога, а сам процесс перевязки не доставлял дискомфорта. При этом необходимо отметить, что в ходе исследования. Ни одного случая или эпизода побочного действия и нежелательного явления аллергической/неаллергической этиологии в ходе исследования не выявлено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чернядьев С.А. Хирургические болезни. Организация работы в операционной. Асептика и антисептика: методические указания к практическим занятиям. — Екатеринбург, 2019. [Chernyad'ev SA. *Khirurgicheskie bolezni. Organizatsiya raboty v operatsionnoi. Aseptika i antiseptika: metodicheskie ukazaniya k prakticheskim zanyatiyam*. Ekaterinburg; 2019. (In Russ).]
2. Кованов В.В. Н.В. *Склифосовский (1836—1904)*. — М.: Квартет, 1993. [Kovanov VV. N.V. *Sklyfosovsky (1836-1904)*. Moscow: Kvartet; 1993. (In Russ).]
3. Сидельников В.О., Фисун А.Я., Цыган В.Н., и др. *Боевые ожоговые поражения* / Под ред. Гайдара Б.В. — СПб.: СпецЛит, 2019. [Sidel'nikov VO, Fisun AY, Tsygan VN, et al. *Boevye ozhogovye porazheniya*. Ed by Gaidara BV. Saint Petersburg: SpecLit; 2019. (In Russ).]
4. Зиновьев Е.В., Крайнюков П.Е., Асадулаев М.С., и др. Клиническая оценка эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток при термических ожогах // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — Т. 13. — №4. — С. 62–67. [Zinov'ev EV, Krainyukov PE, Asadulaev MS, et al. *Klinicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok pri termicheskikh ozhogakh*. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2018;13(4):62–67. (In Russ).] Doi: 10.25881/BP-NMSC.2018.88.91.011.
5. Османов К.Ф., Мовчан К.Н., Зиновьев Е.В., и др. Результаты экспериментального применения низкотемпературной воздушной плазмы коронного разряда при обработке ожоговых ран // *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. — 2019. — Т. 4. — №2. — С. 78–83. [Osmanov KF, Movchan KN, Zinov'ev EV, et al. *Rezultaty eksperimental'nogo primeneniya nizkotemperaturnoi vozduшной plazmy koronnogo razryada pri obrabotke ozhogovykh ran*. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii*. 2019;4(2):78–83. (In Russ).]
6. Родин А.В. Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции // *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. — 2019. — №3-4. — С. 47–57. [Rodin AV. *The choice of a local antiseptic for the treatment and prevention of wound infection*. *Inpatient Technology: Ambulatoreynaya khirurgiya*. 2019;(3-4):47–57. (In Russ).] Doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56.
7. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса // *Травматология и ортопедия России*. — 2011. — №3. — С. 119–125. [Afinogenova AG, Darovskaya EN *Microbial biofilms of wounds: state of the art*. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2011;(3):119–125. (In Russ).]
8. Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Цветкова А.А., и др. Экспериментальная оценка эффективности ранозаживляющих средств при лечении ран, причиненных укусами собак // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №5. — С. 250–250. [Zinoviev EV, Kostyakov DV, Tsvetkova AA, et al. *Experimental evaluation of the effectiveness of wound healing agents in the treatment of wounds caused by dog bites*. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):250–250. (In Russ).]
9. Gordya N, Yakovlev A, Kruglikova A, et al. Natural antimicrobial peptide complexes in the fighting of antibiotic resistant biofilms: Calliphora vicina medicinal maggots. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173559. Doi:10.1371/journal.pone.0173559.
10. Chernysh S, Gordya N, Tulin D, Yakovlev A. Biofilm infections between Scylla and Charybdis: interplay of host antimicrobial peptides and antibiotics. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:501–514. Doi: 10.2147/IDR.S157847.
11. Chernysh S, Gordya N, Suborova T. Insect Antimicrobial Peptide Complexes Prevent Resistance Development in Bacteria. *PLoS ONE*. 2015;10(7): e0130788. Doi:10.1371/journal.pone.0130788.