

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-001.17-08-031.84: [615.281.9+661.882.22-14.061] 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)
doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.36.43

**БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА КСЕРОГЕЛЯ
НА ОСНОВЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ГИДРОЗОЛЯ TiO₂
ДЛЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ОЖОГОВ IN VIVO И IN VITRO**

*Василий Валентинович Виноградов¹, Иван Петрович Дуданов¹,
Владимир Владимирович Криштоп², Варвара Геннадьевна Никонорова²

¹Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия

²Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: В эру заката антибиотиков возрастает актуальность создания лекарственных форм, обладающих собственной антибактериальной активностью. Противоожоговая терапия является одним из основных потребителей соединений с местной антибактериальной активностью. Исследована безводная форма геля – ксерогель на основе нейтрального гидрозоль диоксида титана, которая является альтернативой гидрогелям при создании раневых покрытий. В качестве тестовых объектов для исследования противомикробной активности выбраны штаммы *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia coli* 292-116. Антибактериальные свойства препарата были изучены методами диффузии в агар и в суспензиях клеток. Кроме того, на 30 крысах Вистар был проведен эксперимент по формированию ожога IIIБ степени в межлопаточной области. Животные были разделены на 3 группы: контрольная – без лечения, группа сравнения – животные, получавшие аргосульфат, и экспериментальная группа, в которой на кожу животных наносили ксерогель алюминия. Количество колониеобразующих единиц в 1 мл отделяемого ран устанавливали на 1, 3, 7 и 14 сутки после моделирования подсчетом макроколоний, выросших на агаризованных и полуагаризованных питательных средах. Показано, что препарат обладает выраженными антибактериальными свойствами против грамположительных и грамотрицательных видов бактерий. Наибольшего эффекта воздействия на микроорганизмы можно достичь при разбавлении препарата не более, чем 1:1. Очевидно, бактерицидная активность базируется на фотокаталитическом эффекте, потенцируемом мезопористой структурой ксерогеля. Накожный способ применения ксерогеля нейтрального гидрозоль TiO₂ в качестве препарата для лечения ожоговых ран позволяет достичь этих концентраций в раневой поверхности и не предполагает существенного разбавления в процессе использования. Данные, полученные в эксперименте in vivo, демонстрируют пролонгированный антибактериальный эффект, нарастающий с увеличением времени лечения.

Ключевые слова: ксерогель, оксид титана, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Escherichia coli* 292-116

Для цитирования: Виноградов В. В., Дуданов И. П., Криштоп В. В., Никонорова В. Г. Бактерицидные свойства ксерогеля на основе нейтрального гидрозоль TiO₂ для местной терапии ожогов in vivo и in vitro // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 3. С. 36–43. doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.36.43.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**BACTERICIDAL PROPERTIES OF XEROGEL BASED ON NEUTRAL HYDROSOL TiO₂
FOR LOCAL THERAPY OF BURNS IN VIVO AND IN VITRO**

*© Виноградов В.В., Дуданов И.П., Криштоп В.В., Никонорова В.Г. 2022

Vasily V. Vinogradov¹, Ivan P. Dudanov¹,
Vladimir V. Chrishtop², Varvara G. Nikonorova²
¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
²ITMO University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. In the sunset era of antibiotics, the relevance of creating dosage forms that have antibacterial activity is increasing. Anti-burn therapy is one of the main consumers of compounds with local antibacterial activity. In this work, we studied the anhydrous form of the gel, a xerogel based on a neutral hydrosol of titanium dioxide, which is an alternative to hydrogels when creating wound coverings. *Staphylococcus* was selected as the test object for the study of antimicrobial activity. *Staphylococcus aureus* 209 P and *Escherichia coli* 292-116. The antibacterial properties of the drug were investigated by diffusion methods in agar and cell suspensions. In addition, an experiment was conducted on 30 Wistar rats to form an IIIB degree burn in the interscapular region. The animals were divided into 3 groups: the control group – without treatment, the comparison group – animals treated with argosulfan and the experimental group in which aluminum xerogel was applied to the animals. The number of colonies forming units (CFU) in 1 ml of separated wounds was established on days 1, 3, 7, and 14 after modelling by counting macrocolonies grown on agarized and semi-agarized growth media. It is shown that the drug has pronounced antibacterial properties against gram-positive and gram-negative types of bacteria. The greatest effect on microorganisms can be achieved by diluting the drug no more than 1:1. bactericidal activity is based on the photocatalytic effect potentiated by the mesoporous structure of the xerogel. The skin application method, the use of a xerogel based on a neutral hydrosol of titanium dioxide as preparation for treating burn wounds, allows these concentrations to be achieved on the wound surface and does not involve significant dilution during use. Measurement data in an in vivo experiment demonstrate a prolonged antibacterial effect that increases treatment time.

Keywords: xerogel, titaniumoxide, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Escherichia coli* 292-116

For citation: Vinogradov V. V., Dudanov I. P., Krishtop V. V., Nikonorova V. G. Bactericidal properties of xerogel based on neutral hydrosol TiO₂ for local therapy of burns in vivo and in vitro. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (3): 36–43. doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.36.43. (In Russ.).

Введение. Еще в прошлом веке было отмечено, что в процессе лечения ожога обязательно происходит снижение чувствительности раневой микрофлоры к антибиотикам: уже через 1–2 недели после ожога флора оказывалась устойчивой к местно применяемому пенициллину и через 2–3 недели – к синтомицину [1]. Появление устойчивых к антибиотикам патогенов сделало лечение инфицированных ожоговых ран еще более сложным [2]. В связи с этим возрастает необходимость разработки лекарственных основ для терапии ожогов с антибактериальной активностью. К сожалению, гидрогель, входящий в основу большинства перспективных раневых покрытий, сам по себе такими свойствами не обладает [3]. Кроме того, в первую фазу ожогасформировавшийся под гидрогелевой повязкой экссудат содержит высокие концентрации протеиназ и медиаторов воспаления, что приводит к мацерации кожи [4], торможению репаративных процессов и росту глубины альтерации тканей, микроклимат тканей становится благоприятным для раневых бактериальных инфекций, что формирует резервуар внутрибольничной инфекции [5].

Цель: исследовать бактерицидные свойства ксерогеля нейтрального гидрозоль TiO₂ по отношению к клиническим штаммам *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia coli* 292-116.

Материалы и методы исследования. Синтез ксерогеля был осуществлен в Международном научном центре SCAMT (Solution Chemistry of Advanced Materials and Technologies / Растворная химия передовых материалов и технологий) Национального исследовательского университета ИТМО.

Воздействие ксерогеля на основе нейтрального гидрозоль диоксида титана было исследовано *invitro* на штаммах грамположительных (*Staphylococcus aureus* 209 P) и грамотрицательных (*Escherichia coli* 292-116) культур. Антибактериальные свойства препарата были исследованы методами диффузии в агар и в суспензиях клеток [6].

Для реализации первого метода препарат наносили на предварительно засеянные бактериальные газоны на агаризованную среду Lysogeny broth (LB), которая является «золотым стандартом» для выращивания культур *Escherichia coli* 292–116, и инкубировали 24 ч при 37° С. Через сутки производили учет диаметра зон ингибирования роста вокруг участка с препаратом.

При использовании второго метода ксерогель на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана добавляли в разбавленные суточные культуры бактерий до концентрации 10^6 кл/мл в жидкой питательной среде LB в соотношениях 1:1, 1:5 и 1:10. Исследуемые образцы инкубировали в шейкере-инкубаторе при температуре 37°C при 200 об/мин на протяжении 24 ч. Оценку бактериального роста производили с использованием спектрофотометра «Cary 8454 UV-Vis» («Agilent Technologies», США) по изменению оптической плотности клеточной суспензии при длине волны 600 нм. Дополнительно полученные суспензии высевали на плотную питательную среду LB для определения количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл [7, 8]. Все исследования были проведены по 6 раз.

Эксперимент, одобренный Этическим комитетом (протокол № 4 от 25.10.17 г.) и выполненный в соответствии с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», *in vivo* проводили на 30 крысах-самцах Вистар массой 200–220 г.

За 3 суток до моделирования ожоговой травмы соответствующий участок кожи в области спины крысы выбривали машинкой для стрижки животных. Термические ожоги моделировали при помощи медного диска, нагретого до температуры 200°C , диаметром 2 см². Последний помещали на кожу межлопаточной области анестезированного золетилом животного на 10 с. Анестезию выполняли в дозе 15 мг/кг живого веса. Через сутки на месте ожогов формировалась раневая поверхность в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами, что соответствует IIIБ степени ожога у человека. Экспериментальных крыс выводили из исследования внутримышечной передозировкой золетила.

Всех животных, участвовавших в эксперименте, разделили на 3 группы по 10 особей в каждой:

1 группа – контрольная. Заживление ожогового дефекта у этой группы животных происходило без участия каких-либо препаратов;

2 группа – препарата сравнения. После моделирования патологии особям данной группы с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносили препарат сравнения аргосульфат как достаточно изученный при моделировании ожогов [9];

3 группа – экспериментальная. После моделирования патологии с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносили ксерогель оксида титана в дозе 0,2 мл / 100 г массы тела животного.

Степень обсемененности определяли стандартными методами через 1, 7, 14 и 21 сутки после начала эксперимента: микроскопирование окрашенных по Граму мазков; посев и культивирование на питательных средах (культуральные и фенотипические признаки). Количество КОЕ в 1 мл, отделяемого ран устанавливали на 1, 3, 7 и 14 сутки после моделирования подсчетом макроколоний, выросших на агаризованных и полуагаризованных питательных средах [7].

На основании первичных данных определяли среднее, среднее квадратичное отклонение, статистическую значимость различия данных – при помощи U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о выраженной антибактериальной активности ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана. На рисунке 1 видно, что при увеличении концентрации препарата количество живых клеток падает. Результаты высева на плотную среду суспензий на 90 % подтвердили результаты спектрофотометрического анализа. В отличие от контроля и образцов 1:10 и 1:5, небольшие показания оптической плотности клеточных суспензий после инкубации с препаратом в соотношении 1:1 не подтвердились результатами высева на плотную питательную среду. Таким образом, в соотношении 1:1 к суспензии клеток ксерогель на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана полностью подавляет жизнедеятельность бактерий. В этом соотношении активное вещество препарата оксида титана присутствует в растворе в концентрации не более 5 %.

Результаты анализа антибактериальной активности препарата методом диффузии в агар также подтвердили полученные результаты: в концентрации ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана наблюдаются обширные зоны ингибирования роста бактериальных газонов *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia coli* 292-116, составляющие в среднем 3–4 мм (рис. 2).

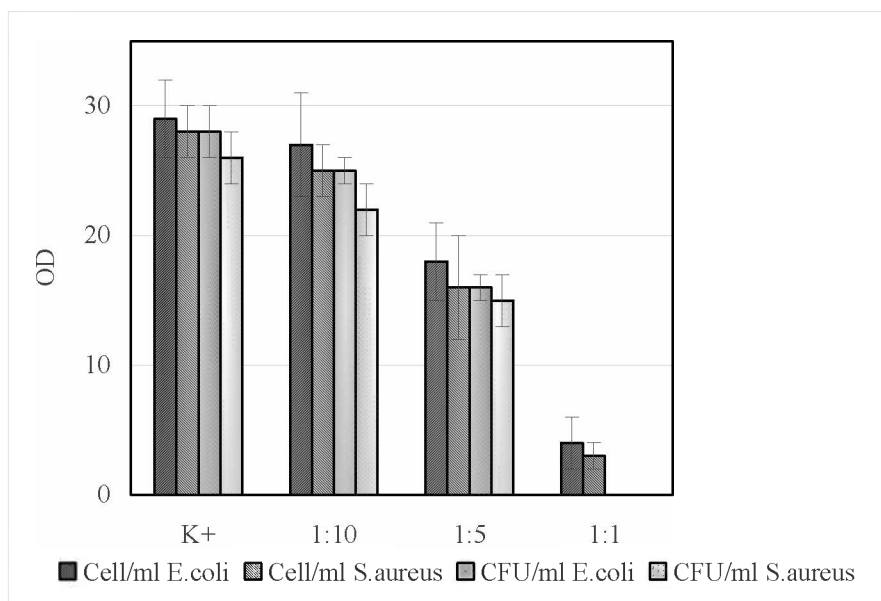


Рис. 1. Антибактериальная активность ксерогеля на основе нейтрального гидрозольа диоксида титана Против *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia coli* 292-116: Оптическая плотность бактериальных суспензий (кл/мл при оптической плотности образца, измеренной на длине волны 600 нм) и КОЕ/мл
Fig. 1. Antibacterial activity of a xerogel based on neutral titanium dioxide hydrosol against *Staphylococcus aureus* 209 P and *Escherichia coli* 292-116: optical density of bacterial suspensions (cells/ml at optical density of the sample, measured at a wavelength of 600 nm) and CFU/ml

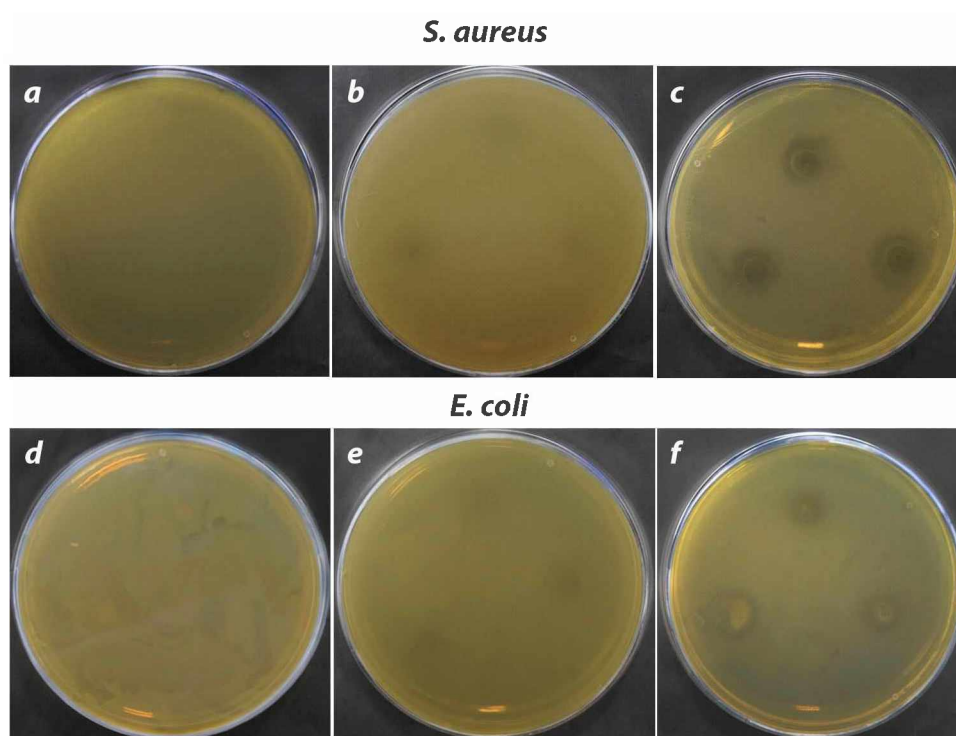


Рис. 2. Результаты анализа антибактериальной активности препарата методом диффузии в агар: зоны ингибирования на бактериальных газонах *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia coli* 292-116. Разбавление препарата: a, d – 1:10, b, e – 1:5, c, f – 1:1
Fig. 2. Results of the analysis of the antibacterial activity of the preparation by the agar diffusion method: zones of inhibition on bacterial lawns *Staphylococcus aureus* 209 P and *Escherichia coli* 292-116. Dilution of the drug: a, d – 1:10, b, e – 1:5, c, f – 1:1

Отличительной особенностью ксерогеля является основа из сшитых полимеров, из которых удалена водная фаза, что отличает его от гидрогеля, это приводит к снижению пористости, давления внутри ксерогеля и снижению вязкости. Поверхностное натяжение в ксерогеле исчезает, а коэффициент диффузии при этом получает очень высокое значение. Это формирует целый ряд особенностей, отличающих ксерогели от гидрогелей, что вызывает интерес исследователей биомедицинской сферы применения [10]. Бактерицидная активность пленок оксида титана объясняется фотокаталитическим эффектом, который значительно усиливается в форме ксерогеля [11, 12] за счет вышеописанных свойств последнего. Благодаря этому ксерогели получают важное преимущество – возможность использовать для достижения бактерицидных эффектов *in vivo* видимое излучение вместо химических реагентов [13], что снижает метаболическую нагрузку на организм ожогового пациента. Рассмотренные в работе в качестве тестового объекта *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia coli* 292-116 являются наиболее характерными и типичными грамположительными и грамотрицательными представителями микробиоты кожи, инфицирующими раневую поверхность.

При исследовании обсемененности раневых поверхностей обращает на себя внимание значительное снижение КОЕ по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы животных, получавших препарат сравнения аргосульфат на 3 сутки после эксперимента (табл.). Показатели экспериментальных групп также были ниже данных группы контроля. В дальнейшем наибольшее снижение КОЕ в 1 мл смыва с раневой поверхности отмечалось у животных экспериментальной группы. Разница постепенно нарастала с увеличением времени после операции и к 14 суткам в экспериментальных группах достигала более чем 3-кратного снижения по сравнению с аналогичными значениями группы контроля. Также показатели экспериментальных групп были достоверно ниже показателей животных, получавших препарат сравнения аргосульфат. Вышеописанные изменения могут характеризовать постепенное нарастание защитного эффекта ксерогеля титана, которое, вероятно, имеет в своей основе не только непосредственный бактерицидный эффект (он проявляется на 3 сутки после моделирования ожогового дефекта), но и постепенный рост собственных защитных свойств раневой поверхности, включающих в себя барьерные, бактерицидные и иммунные компоненты, что проявляется в более интенсивном снижении степени обсемененности раневой поверхности в экспериментальных группах по сравнению с группой животных, получавших аргосульфат на 7 и 14 сутки эксперимента.

Таблица. Зависимости степени обсемененности раневой поверхности от времени (количество КОЕ в 1 мл)
Table. Dependences of the degree of seeding of the wound surface on time (Number of CFU in 1 ml)

Группа животных	Сутки эксперимента			
	1	3	7	14
Контрольная группа	99 ± 6	180 ± 9	410 ± 8	380 ± 6
Группа сравнения	104 ± 6	10 ± 12*	280 ± 11*	180 ± 7*
Экспериментальная группа	97 ± 6	50 ± 14 [#]	240 ± 6 [#]	110 ± 6 [#]

Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$); [#] различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$)

Notes: * – Differences with the control group are significant ($p < 0,05$); [#] differences with the comparison group are significant ($p < 0,05$)

Хотя полученные данные о собственной антимикробной эффективности ксерогеля оксида титана не позволяют отнести его к антисептикам, необходимо учитывать доказанный синергетический эффект наноматериалов оксида титана в сочетании с антибиотиками на *Pseudomonas aeruginosa* как пример антибиотикорезистентного микроорганизма [14]. Полученные результаты о росте эффективности ксерогеля титана с увеличением времени эксперимента согласуются с исследованиями [15], демонстрирующими стимуляцию ангиогенеза, пролиферацию фибробластов и образование грануляционной ткани под влиянием наночастиц диоксида титана у животных с ожоговой раной. Об особом влиянии наночастиц оксида титана на формирование коллагеновых волокон, приводящее к появлению более полноценного рубца, указано в исследовании A. Nikrasand, R.P. Mohammad [16]. Большую роль в этом играет мезопористая структура поверхности этого класса соединений [15]. Именно эти механизмы отмечены авторами в качестве преимущества исследуемого наноматериала по отношению к группе животных, получавших сульфадиазин серебра [17]. Ранее с использованием аналогичной животной модели термического ожога ШБ степени была показана более интенсивная активация базальных клеток эпидермиса, а также более полноценное восстановление ангиоархитектоники раневого дефекта при ежедневном нанесении ксерогеля оксида титана на раневой дефект по отношению

к структурным изменениям в тканях раны животных, получавших аргосульфат [18].

Заключение. Исходя из полученных результатов исследования антимикробных свойств ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля оксида титана, можно заключить, что препарат обладает выраженными антибактериальными свойствами против грамположительных и грамотрицательных видов бактерий. Наибольший эффект на микроорганизмы может быть достигнут при разбавлении не более, чем 1:1. Способ применения ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля оксида титана позволяет достичь этих концентраций в раневой поверхности и не предполагает существенного разбавления в процессе использования. Данные, полученные в эксперименте *in vivo*, демонстрируют пролонгированный антибактериальный эффект, выраженность которого нарастает по мере увеличения срока лечения препаратом.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Крутиков М. Г. Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых ран // Комбустиология. (электронный журнал). 2011. № 45. URL: <http://combustiology.ru/journal/mestnoe-ispol-zovanie-antimikrobny-h-sredstv-dlya-lecheniya-ozhogovy-h-ran/>.
2. Kaur P., Gondil V. S., Chhibber S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics // International journal of pharmaceutics. 2019. Vol. 572. 118779. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118779.
3. Ковальчук А. О. Морфометрические показатели кожи животных с экспериментальной ожоговой травмой при проведении раннего хирургического лечения с использованием гидрогелевых повязок и полиуретановых адсорбентов. // Новости хирургии. 2016. Т. 24, № 2. С. 109–119.
4. Rizk A. H., El-Shishtawy M., Al-Kholy A. F. Tissue Extract Fluid Cytokine Levels as Markers for Wound Vitality: An Experimental Comparative study // Journal of American Science. 2013. Vol. 9, № 1. P. 188–193.
5. Алмазов А. И. Патогенетическое обоснование выполнения хирургической дермабразии при ожогах: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 160 с.
6. Кулешова С. И. Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 3. С. 13–17
7. Федота Н. В., Лукьянова Д. А. Влияние мазей на основе серебра и цинка на регенерацию кожи при моделировании термических ожогов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2014. № 6 (50). С. 77–78.
8. Краснолуцкая В. Н., Сесерова Д. В. Современные подходы к лечению гнойных ран // Центральный научный вестник. 2017. Т. 2, № 5. С. 10–12.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А. Н. Часть первая. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.
10. Pramanik R., Ganivada B., Ram F., Shanmuganathan K., Arockiarajan A. Influence of nanocellulose on mechanics and morphology of polyvinyl alcohol xerogels // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2018. Vol. 90. P. 275–283. doi:10.1016/j.jmbbm.2018.10.024.
11. Bonnefond A., González E., Asua J. M., Leiza J. R., Kiwi J., Pulgarin C., Rtimi S. New evidence for hybrid acrylic TiO₂ films inducing bacterial inactivation under low intensity simulated sunlight // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2015. Vol. 135. P. 1–7.
12. Rtimi S., Pulgarin C., Sanjines R., Nadochenko V., Lavanchy J. C., Kiwi J. Preparation and mechanism of Cu-decorated TiO₂-ZrO₂ films showing accelerated bacterial inactivation // ACS Applied Materials & Interfaces. 2015. Vol. 7. P. 12832–12839.
13. Dunnill C. W., Ansari Z., Kafizas A., Perni S., Morgan D. J., Wilson M., Parkin I. P. Visible light photocatalysts-N-doped TiO₂ by sol-gel, enhanced with surface bound silver nanoparticle islands // Journal of Materials Chemistry. 2011. Vol. 21 (32). P. 11854–11861.

14. Ahmed F. Y. Farghaly Aly U., Abd El-Baky R. M., Waly N. G. F. M. Comparative Study of Antibacterial Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Alone and in Combination with Antibiotics on MDR *Pseudomonas aeruginosa* Strains // *International journal of nanomedicine*. 2020. Vol. 15. P. 3393–3404. doi:10.2147/IJN.S246310.
15. Javanmardi S., Ghojghi A., Divband B., Ashrafi J. Titanium Dioxide Nanoparticle/Gelatin: A Potential Burn Wound Healing Biomaterial // *Wounds*. 2018. Vol. 30 (12). P. 372–379.
16. Nikpasand A., Parvizi M. R. Evaluation of the Effect of Titanium Dioxide Nanoparticles/Gelatin Composite on Infected Skin Wound Healing; An Animal Model Study // *Bulletin of emergency and trauma*. 2019. Vol. 7, no. 4. P. 366–372. doi: 10.29252/beat-070405.
17. Iglin V. A., Sokolovskaya O. A., Morozova S. M., Kuchur O. A., Nikonorova V. G., Sharsheeva A., Chrish-top V. V., Vinogradov A. V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells // *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2020. Vol. 6. P. 4397–4400. doi 10.1021/acsbiomaterials.0c00721
18. Дуданов И. П., Виноградов В. В., Криштоп В. В., Никонорова В. Г. Сравнительная характеристика ранозаживляющего эффекта ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана для терапии ожоговых ран // *Исследования и практика в медицине*. 2021. Т. 8, № 1. С. 30–39. doi: 10.17709/2409-2231-2021-8-1-3.

References

1. Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Krutikov M. G. Topical use of antimicrobial agents for the treatment of burn wounds. *Kombustologiya = Combustiology*. 2011; (45). URL: <http://combustolog.ru/journal/mestnoe-ispolzovanie-antimikrobnny-h-sredstv-dlya-lecheniya-ozhogovy-h-ran/>. (In Russ.).
2. Kaur P., Gondil V. S., Chhibber S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *International journal of pharmaceutics*. 2019; 572: 118779. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118779.
3. Kovalchuk A. O. Morphometric parameters of the skin of animals with experimental burn injury during early surgical treatment using hydrogel dressings and polyurethane adsorbents. *Novosti khirurgii = News of surgery*. 2016; 24 (2): 109–119. (In Russ.).
4. Rizk A. H., El- Shishtawy M., Al-Kholy A. F. Tissue Extract Fluid Cytokine Levels as Markers for Wound Vitality: An Experimental Comparative study. *Journal of American Science*. 2013; 9 (1): 188–193.
5. Almazov A. I. Pathogenetic substantiation of surgical dermabrasion in case of burns. Thesis of Candidate of Medical Sciences. Saint Petersburg; 2017. 160 p. (In Russ.).
6. Kuleshova S. I. Determination of the activity of antibiotics by diffusion into the agar / S. I. Kuleshova. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medicinal Products*. 2015; (3): 13–17. (In Russ.).
7. Fedota N. V. Influence of ointments based on silver and zinc on skin regeneration in the simulation of thermal burns. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Proceedings of the Orenburg State Agrarian University*. 2014; (6 (50)): 77–78. (In Russ.).
8. Krasnolutsкая V. N., Seserova D. V. Modern approaches to the treatment of purulent wounds. *Tsentral'nyy nauchnyy vestnik = Central Scientific Herald*. 2017; 2 (5): 10–12. (In Russ.).
9. Mironov A. N., eds. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. Moscow: Grif and K; 2013. 944 p. (In Russ.).
10. Pramanik R., Ganivada B., Ram F., Shanmuganathan K., Arockiarajan A. Influence of nanocellulose on mechanics and morphology of polyvinyl alcohol xerogels. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2018; 90: 275–283 doi:10.1016/j.jmbbm.2018.10.024.
11. Bonnefond A, Gonzalez E., Asua J. M., Leiza J. R., Kiwi J., Pulgarin C., Rtimi S. New evidence for hybrid acrylic TiO₂ films inducing bacterial inactivation under low intensity simulated sunlight. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015; 135: 1–7.
12. Rtimi S., Pulgarin S., Sanjines R., Nadtochenko V., Lavanchy J. C., Kiwi J. Preparation and mechanism of Cu-decorated TiO₂-ZrO₂ films showing accelerated bacterial inactivation. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015; 7: 12832–12839.
13. Dunnill C. W., Ansari Z., Kafizas A., Perni S., Morgan D. J., Wilson M., Parkin I. P. Visible light photocatalysts-N-doped TiO₂ by sol-gel, enhanced with surface bound silver nanoparticle islands. *Journal of Materials Chemistry*. 2011; 21 (32): 11854–11861.
14. Ahmed F. Y. Farghaly Aly U., Abd El-Baky R. M., Waly N. G. F. M. Comparative Study of Antibacterial Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Alone and in Combination with Antibiotics on MDR *Pseudomonas aeruginosa* Strains. *International journal of nanomedicine*. 2020; 15: 3393–3404. doi:10.2147/IJN.S246310.
15. Javanmardi S., Ghojghi A., Divband B., Ashrafi J. Titanium Dioxide Nanoparticle/Gelatin: A Potential Burn Wound Healing Biomaterial. *Wounds*. 2018; 30 (12): 372–379.
16. Nikpasand A., Parvizi M. R. Evaluation of the Effect of Titanium Dioxide Nanoparticles/Gelatin Composite on Infected Skin Wound Healing; An Animal Model Study. *Bulletin of emergency and trauma*. 2019; 7 (4): 366–372. doi: 10.29252/beat-070405.

17. Iglin V. A., Sokolovskaya O. A., Morozova S. M., Kuchur O. A., Nikonorova V. G., Sharsheeva A., Chrishtop V. V., Vinogradov A. V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2020; 6: 4397–4400. doi: 10.1021/acsbmaterials.0c00721.

18. Dudanov I. P., Vinogradov V. V., Chrishtop V. V., Nikonorova V. G. Comparative characteristics of the wound healing effect of xerogel based on neutral titanium dioxide hydrosol for the treatment of burn wounds. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and practice in medicine*. 2021; 8 (1): 30–39. doi: 10.17709 / 2409-2231-2021-8-1-3. (In Russ.).

Информация об авторах

В.В. Виноградов, аспирант кафедры общей и факультетской хирургии, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия, e-mail: ortoped.ivanovo@rambler.ru.

И.П. Дуданов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия, e-mail: ipdudanov@gmail.com.

В.В. Криштон, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chrishtop@scamt-itmo.ru.

В.Г. Никонорова, преподаватель, Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bgnikon@gmail.com.

Information about the authors

V.V. Vinogradov, post-graduate student, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia, e-mail: ortoped.ivanovo@rambler.ru.

I.P. Dudanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia, e-mail: ipdudanov@gmail.com.

V.V. Chrishtop, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, ITMO University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: chrishtop@scamt-itmo.ru.

V.G. Nikonorova, lecturer, ITMO University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bgnikon@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 17.02.2022; одобрена после рецензирования 01.09.2022; принята к публикации 22.09.2022.

The article was submitted 17.02.2022; approved after reviewing 01.09.2022; accepted for publication 22.09.2022.