

# ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕМО- І ПРОТЕЇНОГРАМ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМИ АСЕПТИЧНИМИ ДЕРМАТОМНИМИ РАНАМИ ТА ЛІКУВАННЯМ ЇХ МАЗЕВОЮ ФОРМОЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ $\gamma$ -КРОТОНОЛАКТОНУ Й ZN-КАРНОЗИНУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Перебіг патологічного процесу в рані, незалежно від причин, які викликали захворювання, має три послідовні фази: гнійно-некротичну (перша фаза), фазу утворення грануляцій (друга фаза) та фазу епітелізації (третья фаза) [1; 11].

Специфічність патогенезу ран потребує індивідуального підходу до вибору лікарського засобу для зовнішнього застосування залежно від фази ранового процесу. Правильний добір діючих компонентів і мазевої основи є запорукою успішного лікування та профілактики розвитку ускладнень ранового процесу [5; 12].

Проблема терапії ран ускладнюється підвищенням антибіотикорезистентності мікроорганізмів, зниженням імунологічного захисту, посиленням алергізації пацієнтів унаслідок високої хімізації народного господарства та поліпрагмазії у медичній практиці. Сьогодні необхідні удосконалення існуючих і пошук нових засобів фармакотерапії рани, перш за все, для зовнішнього застосування [10; 13].

На нашу думку, цікавим для експериментального та клінічного дослідження є комплексний засіб, а саме композиційна суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини, яка має виражені антиоксидантні й антигіпоксидні властивості. Нами запропоновано композиційну суміш похідних  $\gamma$ -кроднолактону, хелатних комплексів Zn-корнозину та суміш карбонових кислот (надалі — ком-

позиційна суміш), що є принципово новою біологічно активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, які виявляють низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності [8].

**З метою** визначення ефективності дії композиційної суміші на перебіг запального процесу та регенерації асептичної рани м'яких тканин нами було проведено низку гематологічних і біохімічних досліджень, зокрема, вивчення змін, яких зазнають показники гемо- та протеїнограми.

## Матеріали та методи дослідження

Регенераційний потенціал композиційної суміші вивчали на моделі стандартної асептичної дерматомної рани, модельованої в міжлопатковій ділянці дослідних тварин за допомогою попередньо виготовленого трафарету округлої форми загальною площею 400 мм<sup>2</sup>.

Як експериментальні тварини були використані білі нелінійні статевозрілі щури обох статей, поділені на три групи по 10 особин у кожній. Усі тварини під час експерименту перебували в однакових умовах віварію з вільним доступом до стандартного харчування та води.

Тваринам першої групи не проводилося лікування, рана

на спині впродовж усього часу була відкритою, гоїлася самостійно вторинним натягом. Білим щурам, які входили до другої та третьої груп, починаючи з наступної після поранення доби, один раз щодня наносили однакову кількість 2%-ї мазі композиційної суміші (2-га група) та 10%-ї метилурацилової мазі (3-тя група).

Ефективність лікувальної дії мазей, які досліджувалися, визначали на 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту та 21-шу добу. Евтаназію проводили шляхом передозованого внутрішньочеревного кетамінового наркозу.

Після гуманної евтаназії у вищевказані терміни дослідів та декапітації у тварин брали кров для її подальшого лабораторного дослідження.

Кількість еритроцитів визначали пробірковим методом. Для цього в пробірці ретельно перемішували 0,02 мл крові й 4 мл 0,9%-го розчину NaCl. Краплю розведеної крові наносили на край камери з сіткою Горяєва. Підрахунок проводили в 5 великих квадратах, розташованих за діагоналлю, кожний з яких було розділено на 16 малих. Кількість еритроцитів у 1 мкл периферичної крові визначали шляхом множення кількості еритроцитів, порахованих у 80 малих квадратах, на 10 000 [3; 7].

Кількість лейкоцитів у периферичній крові також підраховували в камері Горяєва. Заздалегідь 0,02 мл крові розводили в 0,4 мл розчину Тюрка, який містить оцтову кислоту для руй-



нування еритроцитів і метиленову синь для забарвлення ядер лейкоцитів. Підрахунок проводили у 100 великих не розкреслених квадратах, зібраних разом по чотири. Використовували мале збільшення. Кількість лейкоцитів у 1 мкл визначали шляхом множення порахованої кількості лейкоцитів на 50 [3; 7].

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали мікрометодом Панченкова. Для цього кров змішували з цитратом натрію. Отриману суміш набирали в капіляр до верхньої мітки і поміщали в апарат Панченкова вертикально при температурі 18–22 °С. Через годину відмічали величину стовпчика плазми, що утворювався, у міліметрах [7].

Концентрацію гемоглобіну в крові визначали за допомогою апаратного методу. Принцип цього методу: гемоглобін у присутності окиснювача та ціаніданіонів утворюють у водному розчині ціанметгемоглобін, забарвлення якого пропорційне вмісту гемоглобіну в крові. Хід визначення гемоглобіну такий. Дослідна проба: ретельно перемішують 0,02 мл крові та 5 мл трансформуючого розчину, витримують 15 хв і фотометрують проти трансформуючого розчину. Калібрувальна проба: вимірюють оптичну густину калібрувального розчину гемоглобінціаніду проти трансформуючого розчину (оптична густина відповідає пробі крові з концентрацією гемоглобіну 150 г/л) [4; 9].

Концентрацію гемоглобіну розраховують за формулою:

$$C = \frac{E_{\text{досл}}}{E_{\text{кал}}} \cdot 150 \text{ г/л,}$$

де  $C$  — концентрація гемоглобіну в крові, г/л;

$E_{\text{досл}}$  — оптична густина дослідної проби;

$E_{\text{кал}}$  — оптична густина калібрувальної проби.

У плазмі крові визначали вміст загального білка [2; 6]. Даний метод ґрунтується на тому, що білки сироватки крові, реа-

гуючи в лужному середовищі з сульфатом міді, утворюють сполуки, забарвлені у фіолетовий колір. До 0,1 мл сироватки додають 5,0 мл робочого біуретового реактиву, змішують, уникаючи утворення піни. Через 30 хв (не пізніше ніж через 1 год) вимірюють оптичну густину на ФЕК у кюветі з товщиною шару 1 см при довжині хвилі 540–560 нм (зелений світлофільтр) і порівнюють із контролем. Контроль: до 50 мл робочого біуретового реактиву додають 0,1 мл 0,9%-го розчину хлористого натрію і потім обробляють, як дослід. Розрахунок здійснюють за калібрувальним графіком.

Фракції загального білка визначали методом електрофоретичного розділення на папері [7]. Хід визначення: камеру встановлюють строго горизонтально, кювети приладу заливають буферним розчином. На місток, що зв'язує обидві кювети, поміщають смужки хроматографічного паперу, стежачи потім, щоб вони були рівномірно натягнуті, кінці паперу мають бути занурені у буферний розчин. Потім на папір із боку катода наносять 0,005–0,01 мл сироватки і пропускають постійний електричний струм протягом 4–5 год. Прилад вимикають, смужки просушують у сушильній шафі. Сухі паперові смужки забарвлюються фарбувальним розчином, бромфеноловим синім протягом 10–15 хв. Потім стрічки висушують. Після цього фореграми відмивають від тих, що зв'язалися з білком фарби, 2%-м розчином оцтової кислоти 3–4 рази, поки смужки не стануть чистими. Потім знову сушать. Сухі електронні фореграми розрізають за числом фракцій, смужки поміщають у пробірки і заливають 3 мл розчину 0,01 N NaOH, що елює. Контролем служить ділянка фореграми, яка не містить білка. Вміст пробірок струшують і залишають на 30 хв. Потім визначають густину на ФЕК при зеленому світлофільтрі. Розрахунок: сума показників оптичної густини ста-

новить 100 %, а кожна фракція —  $X$  від 100; проводиться розрахунок кожної фракції.

### Результати дослідження та їх обговорення

На підставі базових показників периферичної крові можна скласти уяву про загальний стан організму та його неспецифічний захист. Як критерії оцінки нами було вибрано такі показники: кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, ШОЕ (табл. 1).

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що динаміка зміни кількості еритроцитів у всіх групах дослідних тварин залишається однаковою та не виходить за межі статистично вірогідних результатів. Така ж тенденція є характерною і для гемоглобіну в крові.

У всіх групах відмічене незначне зниження показників на 5-ту–7-му добу з подальшим підвищенням їх до норми наприкінці експерименту, що є характерним для перебігу загоєння ран. Також відмічається більш плавна крива цих змін у дослідній групі. Відсутність статистично вірогідної різниці між показниками у тварин контрольної групи і щурів, яким проводили мазеве лікування ран, можна трактувати як відсутність токсичної дії застосованих лікарських засобів на організм загалом.

Картина «білої» крові характеризується такими змінами. У всіх групах тварин динаміка залишається сталою: відмічається лейкоцитоз у перші дні ранового процесу, коли домінують явища катаболізму й асептичного запалення, а потім повільна нормалізація до закінчення експерименту.

Хоча всі отримані результати після їх обробки не є статистично вірогідними, слід зауважити, що менші показники зареєстровані у дослідній групі — (5,62±2,10) Г/л порівняно з контрольними: (5,70±0,32) — у 1-й та (6,10±0,83) Г/л — у 2-й; а також менші показники на піку



Показники периферичної крові у лабораторних тварин з асептичними дерматомними ранами м'яких тканин,  $M \pm m$ ,  $n=10$

Група тварин	Термін спостереження					
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	10-та доба	14-та доба	21-ша доба
Еритроцити, Т/л						
К	4,6±0,4	4,55±0,60	4,20±0,39	5,0±0,8	5,10±0,25	6,00±0,46
Д	4,7±0,5	4,6±0,3	4,10±0,35	4,55±0,56	4,96±0,63	5,90±0,39
М	4,40±0,65	4,20±0,25	4,30±0,48	4,35±0,43	4,67±0,34	5,7±0,3
Гемоглобін, г/л						
К	114,9±4,9	111,3±16,6	109,8±9,5	123,6±13,4	133,7±11,2	135,3±7,6
Д	110,9±18,0	110,2±4,2	110,1±7,1	123,9±8,9	130,0±8,3	134,8±6,3
М	109,5±10,3	108,1±8,2	107,9±8,2	121,2±7,7	128,2±7,8	134,4±8,8
Лейкоцити, Г/л						
К	5,70±0,32	7,7±2,6	8,6±0,4	11,1±3,0	7,4±2,5	7,30±1,48
Д	5,62±2,10	6,30±0,58	7,30±0,69	8,80±0,52	6,20±0,19	7,1±0,9
М	6,10±0,83	7,10±2,56	8,80±0,69	10,00±2,84	8,2±1,2	7,50±0,23
ШОЕ, мм/год						
К	21,4±2,5	19,7±1,6	17,5±1,7	17,0±1,5	15,6±1,5	12,9±1,0
Д	15,5±2,2*	14,8±1,5*	13,9±1,7*	12,4±1,2*	10,4±1,4*	6,2±1,1*
М	19,1±1,9	17,9±1,3	16,3±1,6	14,5±0,8*	12,9±1,0*	7,4±0,8*

Примітка. У табл. 1 і 2: К — контроль (загоєння ран без лікування); Д — дослід (загоєння ран із використанням композиційної суміші); М — контроль (лікування ран із використанням 10%-ї мазі метилурацилу): \* — показники статистично вірогідні ( $P \leq 0,05$ ) відносно контролю.

лейкоцитозу на 10-ту добу експерименту: від (8,80±0,52) Г/л до (11,1±3,0) та (10,00±2,84) Г/л відповідно. У день закінчення дослідів кількість лейкоцитів у тварин усіх груп виявилася практично однаковою.

Динаміка реакції ШОЕ відповідала змінам в інших системах крові. Спочатку відмічене значне зростання цих показників у всіх експериментальних групах тварин, хоча у дослідній групі вони статистично вірогідно є меншими: (15,5±2,2) і (21,4±2,5) мм/г у першій контрольній та (19,1±1,9) мм/г — у другій контрольній групах. У подальшому спостереженні зареєстровано повільне зменшення показників ШОЕ, хоча в усі терміни у дослідній групі вони залишалися найменшими відносно контролю. Починаючи з 7–10-ї доби, спостерігалось наближення показників у другій контрольній групі, де лікування проводилось 10%-ю метилурациловою маззю, до даних дослідної групи.

Застосування 2%-ї мазевої форми композиційної суміші при лікуванні асептичної рани сприяло нормалізації показників крові. На початку дослідів всі показники свідчили про меншу інтенсивність запального процесу та швидшу регенерацію у тварин дослідної групи. Починаючи з 10-ї доби, коли у рані домінують анаболічні процеси, кращі результати відмічено у другій контрольній групі, в якій лікування проводили 10%-ю метилурациловою маззю. Показники інтенсивності регенеративного процесу у дослідній групі, хоча і незначно, але все ж таки поступаються їм.

Другим етапом наших досліджень було вивчення впливу композиційної суміші на білковий метаболізм при загоєнні асептичної дерматомної рани м'яких тканин.

Дане дослідження проводили з урахуванням того, що одним із визначальних факторів репаративної регенерації пошкоджених тканин є стан білко-

вого обміну, зумовлений як протеїнсинтетичною функцією печінки, так і протекторним впливом на білковий метаболізм. Цей показник оцінювали за вмістом білка у плазмі крові (загальний білок) та його фракцій (альбумін, глобуліни  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ).

Проведене дослідження показало, що експериментальна асептична дерматомна рана у щурів супроводжується значними змінами рівня загального білка у сироватці крові (табл. 2).

На початку дослідів у тварин усіх груп відмічено гіпопротеїнемію. Найнижчі показники виявлено у першій контрольній групі, тварини якої не отримували лікування — (51,0±2,6) г/л, а найменше зниження концентрації білка спостерігалось у дослідній групі, лікованій препаратом композиційної суміші — (58,4±1,4) г/л; ці дані статистично вірогідні.

У подальші терміни дослідження відзначалось повільне зростання цих показників до



**Вплив 2%-ї мазі композиційної суміші на вміст білків  
у сироватці крові щурів з асептичною раною м'яких тканин,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Група тварин	Терміни спостереження					
	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба	10-та доба	14-та доба	21-ша доба
Загальний білок, г/л						
К	51,0±2,6	53,0±2,7	55,1±4,5	61,6±2,1	65,3±2,4	70,0±1,5
Д	58,4±2,9*	60,2±2,4*	63,4±3,5*	66,4±2,0*	69,7±0,7*	72,4±4,2
М	54,0±1,4	57,3±2,4	60,5±5,3	64,7±1,5	70,2±1,7*	72,9±6,3
Альбумін, %						
К	31,6±0,6	32,6±0,9	33,1±0,5	34,5±0,9	36,4±1,7	38,5±1,4
Д	37,9±0,7*	38,8±1,0*	39,3±0,2*	41,0±0,3*	41,9±0,4*	42,5±0,4*
М	32,0±1,6	33,9±0,5	34,9±0,4	37,5±0,9*	40,4±0,7*	41,6±0,4*
Глобуліни $\alpha_1$ та $\alpha_2$ , %						
К	26,6±0,9	26,9±1,1	27,0±0,9	27,3±0,9	26,6±1,2	26,2±1,1
Д	24,2±1,5	24,8±1,0	25,6±0,8	26,1±0,7	25,9±1,1	25,5±0,9
М	26,4±1,1	26,7±0,8	26,9±1,0	26,4±1,0	25,8±1,3	25,4±1,2
Глобуліни $\beta$ , %						
К	14,6±0,2	15,0±0,4	14,7±1,1	14,2±0,1	14,1±0,6	13,9±0,6
Д	13,5±0,9	14,9±0,5	13,6±0,7	12,8±0,3	12,5±1,1	11,9±1,3
М	15,3±1,1	16,2±1,6	15,7±1,2	15,0±1,1	13,2±1,5	12,7±1,2
Глобуліни $\gamma$ , %						
К	28,6±1,1	27,7±1,3	25,2±1,3	24,0±0,9	22,9±0,1	20,8±0,4
Д	24,0±0,7*	23,9±0,9*	22,5±0,5*	20,1±1,5*	19,9±1,1*	19,2±0,5*
М	26,0±1,4	25,0±1,0	24,1±1,6	22,1±1,6*	20,6±1,5*	19,0±0,4*

меж норми. Впродовж усього експерименту різниця між контрольною та дослідною групою була статистично вірогідною. На 14-ту добу виявлено практично однакові результати протеїнограми у дослідній групі та другій контрольній, в якій лікування проводилося 10%-ю метилурациловою маззю.

Аналіз фракційного складу виявив, що гіпопротеїнемія в усіх групах тварин виникала внаслідок зниження рівня альбуміну в сироватці крові, що пов'язане як із втратами через опікову поверхню, так і зі зменшенням синтезу альбуміну в печінці в результаті впливу ендотоксинів.

Динаміка зміни альбумінової фракції ідентична загальній протеїнограмі: на початкових термінах дослідження спостерігається різке їх падіння до (31,6±0,6) % у контрольній групі та (37,0±0,7) % — у дослідній (статистично вірогідна різниця); потім повільно збільшується вміст

альбумінів у всіх групах, хоча різниця наприкінці досліду між контрольною та дослідною групами залишається статистично вірогідною: відповідно (38,5±1,4) і (42,5±0,4) %. У другій контрольній групі, лікованій 10%-ю метилурациловою маззю, вірогідна різниця відзначається, починаючи з 10-ї доби, коли у рані інтенсифікуються анаболічні процеси.

Водночас протилежна ситуація спостерігається щодо  $\gamma$ -глобулінової фракції білка: на початку дослідження в усіх групах показники найвищі, а згодом протягом загоєння рани плавно повертаються до норми. Також необхідно відмітити, що найменше зростання вмісту білків цієї фракції виявлено у тварин дослідної групи — (24,0±1,1) % (статистично вірогідна різниця). Далі слідує показники тварин другої контрольної групи, в якій лікування проводилося 10%-ю метилурациловою маззю — (26,0±1,4) %. Та найбіль-

ше зростання, що свідчить про агресивнішу запальну реакцію, зареєстровано у першій контрольній групі — (28,6±1,1) %.

У ході експерименту виявлено, що починаючи із 10-ї доби, різниця між показниками в обох контрольних групах також стає статистично вірогідною. На момент загоєння рани найменшими є показники у дослідній групі — (19,2±0,5) %, а найбільшими — у першій контрольній групі — (20,8±0,4) %.

У крові щурів на початку дослідження спостерігалася підвищення вмісту  $\alpha$ - та  $\beta$ -фракцій. До них належать білки гострої фази, які синтезуються у печінці. Факторами, які індукують синтез вказаних білків, є продукти розпаду ушкоджених тканин і цитокіни, синтезовані лімфоцитами, які активуються під час запальних процесів.

Між 5–7-ю добою відмічено найвищий рівень лейкоцитозу, а також найбільший процентний вміст  $\alpha$ -глобулінів у сироватці





крові щурів усіх груп, хоча різниця між ними не є статистично вірогідною. На 21-шу добу вміст  $\alpha$ -глобулінів був також незначно підвищеним, їх загальний відсоток знижувався.

Щодо білків  $\beta$ -фракції, то найвищий їх рівень спостерігався на 5-ту–7-му добу експерименту, а починаючи з 10-ї доби їх процентний вміст повертався до меж норми. Високий (більше 20 %) вміст білків  $\beta$ -фракції може свідчити про підвищений рівень у сироватці крові С-реактивного білка, що трапляється при великих травмах і бактеріальних або некротичних процесах.

### Висновки

Проведені у порівняльному аспекті дослідження впливу 2%-ї мазі на основі композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину на функціональний стан організму білих щурів, на яких моделювалась асептична рана м'яких тканин, вказали на ефективність застосування запропонованого препарату.

За оцінкою гематологічних показників крові (еритроцитів і гемоглобіну), суттєвих змін у всіх досліджуваних групах не виявлено. Отже, запропонований препарат не чинить виразних токсичних впливів на організм тварин.

Аналіз показників неспецифічного імунітетного захисту (кількість лейкоцитів, ШОЕ) показав найбільші зміни на початку дослідження (3–5 діб). Відмічено менший рівень лейкоцитозу та швидше його зниження до показників норми, ніж у величину ШОЕ у дослідній групі. Отже, запропонована суміш має виразні протизапальні властивості, що сприяє швидшому переходу катаболічної фази загоєння в анаболічну.

Оцінка протеїнограми крові досліджуваних тварин вказує на те, що композиційна суміш виявляє також протекторні властивості, сприяє нормалізації показників білкового й азотного об-

міну, пригнічує розвиток токсемії, позитивно впливає на енергетичне забезпечення ранового процесу завдяки своїм антиоксидантним властивостям, що особливо виражене на ранніх етапах загоєння асептичної рани.

Інтенсивність нормалізації досліджуваних показників після 7-ї доби загоєння рани (у початковому періоді анаболічної фази) в дослідній групі зменшується та наближується до показників у тварин, лікування яких проводилося 10%-ю метилурациловою маззю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Андрющенко В. П. Оцінка рано загоювальної дії нового вітчизняного медикаментозного засобу флумексиду / В. П. Андрющенко, В. В. Куновський // Клін. хірургія. — 2002. — № 11-12. — С. 3-4.
2. Базарнова С. А. Клінічна лабораторна діагностика : практичні заняття з клінічною біохімією / С. А. Базарнова, З. П. Гетте. — К. : Вища школа, 1994. — 432 с.
3. Клиническая лабораторная диагностика / сост. В. Н. Ослопов, А. Р. Садыкова, Р. А. Абдулхаков. — М. : МЕДпресс, 2001. — 64 с.
4. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. — Элиста : АПП «Джангар», 1998. — 250 с.
5. Кризина П. С. Морфофункциональна оцінка перебігу ранового процесу при застосуванні ксенопротекторів, антимікробних середників та біостимуляторів при місцевому лікуванні інфікованих ран та локальних гнійно-запальних захворювань : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.01 / П. С. Кризина ; Нац. мед. академія післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. — К., 2006. — 28 с.
6. Кушманова О. Д. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии / О. Д. Кушманова, Г. И. Ивченко. — М. : Медицина, 1983. — 272 с.
7. Лабораторные исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.
8. Пат. № 22612 Україна на рисунку модель, МПК (2006), А61К 31/19, А61К 31/34, А61Р 31/00. Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних  $\gamma$ -кротонолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри

/ Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регада М. С. та ін. ; заявник і патенто-власник Львів. нац. мед. ун-т /UA/. — № у 2006 12726 ; заявл. 04.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5. — 4 с.

9. Сравнительная характеристика противовоспалительного, анальгетического действия вольтарена, индометацина и бензофуорокаина при адьювантной болезни у крыс / Степанюк Г. И., Столярчук А. А., Луцюк Н. Б. и др. // Патол. физиология. — 1986. — Вып. 5. — С. 78-82.

10. Федорчук Ю. В. Дослідження впливу мазі «Мірамеф-Дарниця» на морфогенез ранового процесу в експерименті / Ю. В. Федорчук, Ю. Б. Лар'яновська // Клін. фармація. — 2006. — № 1. — С. 55-60.

11. The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model / Price R. D., Das-Gupta V., Harris P. A. et al. // Plastic Reconstructive Surgery. — 2004. — N 113 (6). — P. 1719-1729.

12. Topical application of cod liver oil ointment accelerates wound healing: an experimental study in wounds in the ears of hairless mice / Terkelsen L. H., Eskild-Jensen A., Kjeldsen H. et al. // Scandinavian Journal of Plastic Reconstructive Surgery. — 2004. — N 34 (1). — P. 15-20.

13. White R. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials / R. White, R. Cooper, A. Kingsley // British Journal Nursing. — 2003. — Vol. 10, N 9. — P. 563-578.

