

Grin I. V., Zvyagintseva T. V., Naumova O. V., Grin V. V. Thiotriazoline ointment effects modification by incorporating silver nanoparticles in experimental thermal burns. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(12):916-928. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.268951> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4241>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 754 (09.12.2016).
754 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.12.2016. Revised 20.12.2016. Accepted: 25.12.2016.

UDK: 615.27:615.31:546.57-022.532:616-001.17-092.9

THIOTRIAZOLINE OINTMENT EFFECTS MODIFICATION BY INCORPORATING SILVER NANOPARTICLES IN EXPERIMENTAL THERMAL BURNS

I. V. Grin, T. V. Zvyagintseva, O. V. Naumova, V. V. Grin

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

iscil9uwa9@mail.ru

Abstract

We evaluated Thiotriazoline ointment effects modification by incorporating silver nanoparticles in experimental thermal burns. Studies were carried out on 78 rat population WAG (4 groups, each group of 6 rats): 1 – intact; 2 – burn (without treatment), 3 – burn + "Thiotriazoline ointment 2%", the reference drug; 4 – burn + Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles (0.00081%). We studied the skin morphological changes upon thermal damage. We have found that the incorporation of silver nanoparticles in Thiotriazoline ointment modifies its healing action; reparative process takes place more intensively than with Thiotriazoline ointments, which is confirmed by destructive process restriction within epidermis and derma, epithelialization acceleration and complete closure of the defect at 21th day of thermal burn healing versus 28th day with reference drug use.

Keywords: Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles, thermal burns.

МОДИФИКАЦИЯ ЭФФЕКТОВ МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА ПУТЕМ ВКЛЮЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ

И. В. Гринь, Т. В. Звягинцева, О. В. Наумова, В. В. Гринь

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Резюме

Оценена модификация эффектов мази тиотриазолина за счет включения наночастиц серебра (НЧС) при экспериментальном термическом ожоге. Исследования проведены на 78 крысах популяции WAG (4 группы, в каждой группе по 6 крыс): 1 – интактные; 2 – экспериментальный ожог (без лечения), 3 – ожог + «Мазь тиотриазолина 2%», препарат сравнения; 4 – ожог + мазь тиотриазолина с НЧС (0,00081%). Изучали морфологические изменения кожи при термическом повреждении. Установлено, что включение НЧС в мазь тиотриазолина приводит к модификации ее ранозаживляющего действия; репаративный процесс протекает интенсивнее, чем при использовании мази тиотриазолина, что подтверждается ограничением деструктивного процесса в пределах эпидермиса и дермы, ускорением эпителизации и полным закрытием дефекта в подавляющем большинстве наблюдений на 21-й день заживления термического ожога против 28-и суток при применении препарата сравнения.

Ключевые слова: мазь тиотриазолина с наночастицами серебра, термический ожог.

МОДИФІКАЦІЯ ЕФЕКТІВ МАЗІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ШЛЯХОМ ВКЛЮЧЕННЯ НАНОЧАСТОК СРІБЛА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТЕРМІЧНОМУ ОПІКУ

І. В. Гринь, Т. В. Звягінцева, О. В. Наумова, В. В. Гринь

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Резюме

Оцінена модифікація ефектів мазі тіотриазоліну за рахунок включення наночастинок срібла (НЧС) при експериментальному термічному опіку. Дослідження проведені на 78 щурах популяції WAG (4 групи, в кожній групі по 6 щурів): 1 – інтактні; 2 – експериментальний опік (без лікування), 3 – опік + «Мазь тіотриазоліну 2%», препарат порівняння; 4 – опік + мазь тіотриазоліну з НЧС (0,00081%). Вивчали морфологічні зміни шкіри при термічному пошкодженні. Встановлено, що включення НЧС у мазь тіотриазоліну призводить до модифікації її ранозагоювальної дії; репаративний процес протікає інтенсивніше, ніж при використанні мазі тіотриазоліну, що підтверджується обмеженням деструктивного процесу в межах епідермісу й дерми, прискоренням епітелізації й повним закриттям дефекту в переважній більшості спостережень на 21-й день загоєння термічного опіку проти 28-ї доби при застосуванні препарату порівняння.

Ключові слова: мазь тіотриазоліну з наночастками срібла, термічний опік.

Вступление

Ожоговые раны являются одним из самых распространенных видов травматизма. В первую очередь при ожогах страдает кожа, так как именно она играет важную роль в защите организма от экстремальных факторов внешней среды. Литературные данные свидетельствуют о том, что даже при ожогах I степени возникают не только функциональные нарушения в коже, но и выраженные морфологические изменения [1].

Важное место в лечении ожоговых ран занимает медикаментозная терапия, в первую очередь, применение лекарственных средств, способствующих заживлению ран [2, 3]. На сегодняшний день выбор препаратов, имеющих антиоксидантные, противовоспалительные, регенераторные и репаративные свойства достаточно велик [4,

5], однако ни один из них не является универсальным, а их эффект далек от оптимального. Данными свойствами обладает и мазь тиотриазолина, которая хорошо себя зарекомендовала при лечении ожогов [6, 7]. Перспективным направлением фармакологии является усиление уже известных свойств препаратов путем включения наночастиц, в частности, наночастиц серебра (НЧС), обладающих иммуномодулирующим, противомикробным, противовоспалительным эффектами [8, 9]. Недавно создана новая субстанция, содержащая тиотриазолин и НЧС [10, 11]. Субстанция получена в Международном центре электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.А. Патона НАН Украины (метод получения НЧС, предложенный академиком НАН Украины Б.А. Мовчаном [12], заключается в электронно-лучевом испарении и конденсации веществ в вакууме). На основе субстанции совместно с ОАО «Химфармзавод «Красная звезда» изготовлена мазь тиотриазолина, содержащая НЧС [10, 11]. Ранее мы выявили положительный эффект этой мази на заживление ожоговой раны, баланс про- и противовоспалительных цитокинов, стабилизацию системы оксида азота и окислительно-антиоксидантный гомеостаз [13–17]. Для доказательства ограничения деструктивных процессов в очаге термического повреждения при применении исследуемой мази необходимо провести морфологическое исследование очага повреждения.

Цель исследования – оценить модификацию эффектов мази тиотриазолина путем включения наночастиц серебра при термическом ожоге.

Материалы и методы

Исследования проводились на 78 крысах популяции WAG массой 200–250 г. Животные были разделены на 4 группы, в каждой группе по 6 крыс: 1 – интактные; 2 – экспериментальный ожог (без лечения, контроль), 3 – ожог + «Мазь тиотриазолина 2%» (ОАО «Химфармзавод «Красная звезда», Украина), препарат сравнения; 4 – ожог + мазь тиотриазолина с НЧС (0,00081%) [12], основная группа. Данная концентрация получена в результате скрининговых исследований противовоспалительного действия мази с разной концентрацией НЧС. Животным 2–4-ой групп на предварительно выстриженном участке спины под барбамитовым наркозом вызывали термический ожог III В степени [18]. Мази наносили сразу после термического воздействия и ежедневно в течение последующих 28 суток. Материалом для морфологического исследования послужил высеченный комплекс здоровой ткани в 1-ой группе, во 2 – 4-ой группах – комплекс тканей из зоны термического повреждения (кожа, подкожная клетчатка, мышцы) на 7, 14, 21, 28 сутки эксперимента. Материал фиксировали в 10%

нейтральном формалине, кусочки тканей подвергали стандартной спиртовой проводке, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон [19, 20].

Результаты и их обсуждения

При микроскопическом исследовании в коже intactных крыс обнаруживаются следующие слои: эпидермис, дерма и подкожная клетчатка (гиподерма) (см. рис. 1). Эпидермис представлен многослойным плоским эпителием, в его составе дифференцируются базальный (ростковый), шиповатый и роговой слои. Базальные клетки распластанной формы, содержат овальное базофильное ядро, часть клеток с гиперхромным ядром, немногочисленными митозами. В ростковом слое среди кератиноцитов визуализируются единичные клетки Лангерганса (эпидермальные макрофаги). В дерме четко дифференцируются два слоя – сосочковый и сетчатый. Сосочки дермы уплощенные, широкие, сформированы из рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой определяются при окраске по ван Гизон тонкие пучки фуксинофильных коллагеновых волокон, тонкие эластические волокна, умеренно кровенаполненные капилляры с мелкоочаговыми периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами, немногочисленные фибробласты, макрофаги, тканевые базофилы, лимфоциты. В сетчатом слое дермы преобладают интенсивно фуксинофильные пучки коллагеновых волокон, располагающихся в двух направлениях – параллельно поверхности кожи и под углом к ней, определяются тонкие эластические волокна, встречаются немногочисленные фибробласты и фиброциты. Придатки кожи представлены многочисленными волосными фолликулами и сальными железами. Корни волос окружены тонкой фуксинофильной капсулой, доходят до нижних отделов сетчатого слоя, устья открываются на поверхности эпидермиса. Эпителиальные клетки волосяного влагалища с умеренно эозинофильной цитоплазмой и крупным округлым базофильным ядром. Сальные железы связаны с корнями волос, состоят из крупных клеток с оптически светлой цитоплазмой и крупным округлым ядром с 1-2 ядрышками. У основания волосных фолликулов располагаются умеренно кровенаполненные сосуды капиллярного типа. Вокруг придатков кожи встречаются мелкоочаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Тонкие умеренно фуксинофильные пучки коллагеновых волокон из сетчатого слоя дермы продолжают в гиподерму, в которой содержится небольшое количество жировой ткани. Жировые клетки с оптически пустой цитоплазмой и мелким базофильным ядром. Ниже подкожной клетчатки лежит большая подкожная мышца, волокна ее с эозинофильной цитоплазмой, в которой

определяется поперечная исчерченность. Таким образом, микроскопическая картина выше описанных препаратов кожи соответствует её нормальному гистологическому строению, что позволяет считать исследуемую группу правильно подобранной в качестве группы сравнения.

В группе без лечения (группа 2) микроскопически на 7-е сутки эксперимента обнаруживается зона некроза кожи и подкожной клетчатки. Эпидермис на большом протяжении десквамирован. В просвете расширенных венозных сосудов определяются гемолизированные эритроциты, встречаются острые тромбы, обнаруживаются очаговые и сливные кровоизлияния. В нижних слоях гиподермы определяются многочисленные макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, лаброциты, базофилы. Встречаются островки новообразованных сосудов капиллярного типа, местами сливающиеся между собой. К 14-му дню эксперимента в большинстве наблюдений сформирован струп из некротизированных тканей кожи. Под струпом определяется лейкоцитарно-фибринозный слой, под которым визуализируется обширный участок некроза тканей, окруженный зоной грануляционной ткани, которая в 30 % наблюдений носит непрерывный характер. В 70% наблюдений в дне раны грануляционная ткань слабо развита. Вторичные некрозы окружены воспалительным инфильтратом из макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоцитов. К 21-м суткам эксперимента во всех наблюдениях в зоне термического ожога сформирована зона регенерата, в одном наблюдении с её полной эпидермизацией, в остальных – только периферических отделов. В 50% наблюдений в зоне регенерата встречаются вторичные стромальные некрозы и кисты (см. рис. 2). К 28-м суткам эксперимента микроскопически в препаратах кожи исследуемой группы во всех наблюдениях отмечается полная эпидермизация зоны регенерата, однако, в 70 % наблюдений встречаются участки его десквамации. Новообразованный эпидермис неравномерной толщины с явлениями акантоза и гиперкератоза.

При использовании мази тиотриазолина 2 % процесс заживления происходил быстрее, чем в группе контроля. К 7-м суткам некротизированные ткани эпидермиса, дермы и гиподермы формируют струп. Эпидермис десквамирован. Вокруг зоны некроза сформирован слой грануляционной ткани, который в 70 % наблюдений носит непрерывный характер. В периферических отделах зоны повреждения наблюдается новообразование эпидермиса, более протяжённого по сравнению с группой контроля в том же сроке. К 14-му дню эксперимента во всех наблюдениях визуализируется струп, ниже – зона регенерата, которая в 80 % наблюдений носит непрерывный характер.

Прилежащие к регенерату ткани, как правило, обычного гистологического строения, однако в 20 % наблюдений встречаются мелкоочаговые вторичные стромальные некрозы и кисты. На 21-е сутки эксперимента в 80 % наблюдений зона регенерата полностью покрыта эпидермальным пластом, в остальных 20 % – в центральном участке сохраняется струп с нижележащим лейкоцитарно-фибринозным слоем (см. рис. 3). К 28-м суткам эксперимента зона регенерата во всех наблюдениях полностью эпидермизирована. Тонкий роговой слой интенсивно эозинофильный с локусами гипер- и паракератоза, мелкими участками десквамации.

В группе с применением мази тиотриазолина с НЧС в препаратах кожи крыс к 7-м суткам эксперимента микроскопическая картина в области термического ожога характеризуется наличием зоны коагуляционного некроза эпидермиса, дермы и гиподермы. Грануляционная ткань, расположенная по периферии зоны некроза, в 90 % наблюдений непрерывна. Периферические отделы описываемой зоны в 90 % наблюдений на некотором протяжении покрыты новообразованным эпидермисом (в отличие от 2-ой и 3-ей группы). К 14-му дню эксперимента во всех наблюдениях возвышающийся над поверхностью кожи струп, который, в 90 % случаев носит непрерывный характер. В 30 % наблюдений в новообразованном эпидермисе визуализируется очаговая вакуольная дистрофия, небольшие участки гипер- и паракератоза. К 21-м суткам эксперимента полная эпидермизация отмечается в большинстве наблюдений, лишь в одном случае центральный отдел на небольшом участке покрыт струпом, который отделен от зоны регенерата лейкоцитарно-фибринозным слоем (см. рис. 4). К 28-м суткам эксперимента во всех наблюдениях зона регенерата полностью покрыта эпидермисом, равномерно утолщенным за счет гипертрофии и гиперплазии клеток шиповатого слоя. Роговой слой тонкий, рыхлый.

Таким образом, регенеративные процессы при применении мази тиотриазолина с НЧС протекают интенсивнее, чем при использовании мази тиотриазолина, что подтверждается ограничением деструктивного процесса в пределах эпидермиса и дермы, ускорением эпителизации и полным закрытием дефекта в подавляющем большинстве наблюдений в процессе заживления термического ожога. Полученные результаты подтверждают наш первоначальный тезис о том, что включение НЧС в мазь тиотриазолина усиливает ее ранозаживляющее действие при термическом ожоге у крыс.

Анализируя все данные, полученные по результатам нашего исследования [13–17], можно сказать, что включение НЧС в мазь тиотриазолина, модифицирует ее

эффекты, усиливая репаративное, противовоспалительное, иммунокорректирующее и антиоксидантное действие.

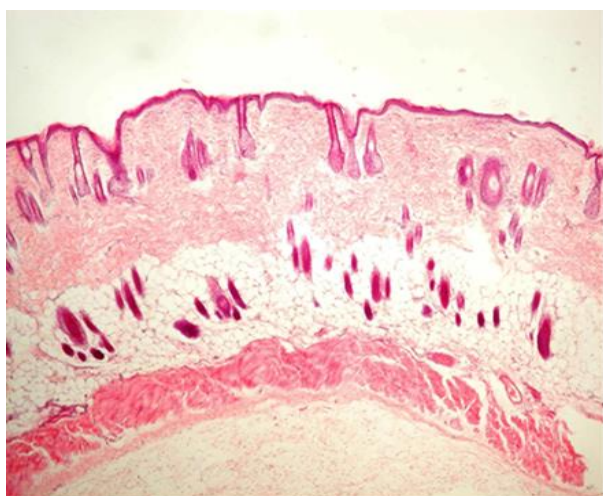


Рис. 1. Нормальное гистологическое строение кожи крысы. Группа интактных животных. Окраска гематоксилином и эозином, x40.

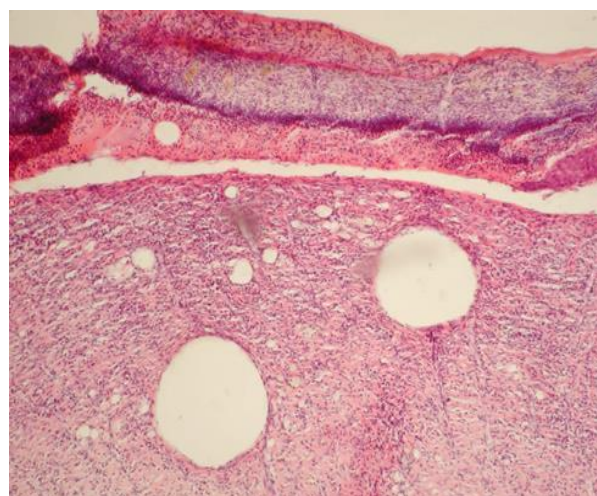


Рис. 2. Стромальные кисты зоны регенерата. Десквамация новообразованного эпидермиса с повторной эпидермизацией. Термический ожог, группа без лечения, 21-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

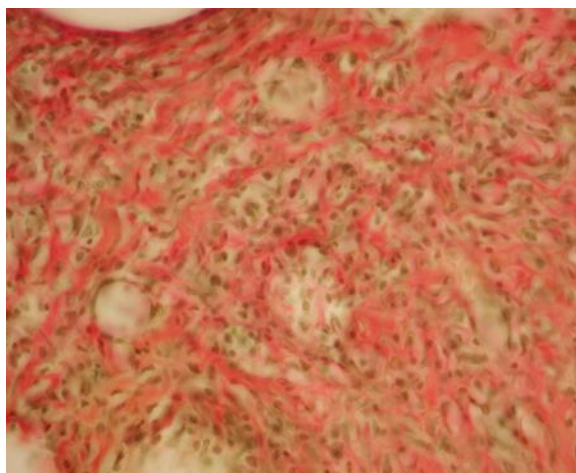


Рис. 3. Запустевание сосудов в периферическом отделе зоны регенерата. Лечение мазью тиотриазолина, 21-е сутки. Окраска по ван Гизон, x400.

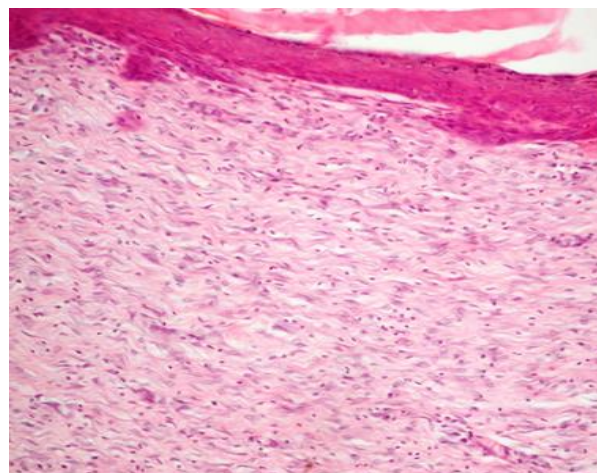


Рис. 4. Завершенная эпидермизация зоны регенерата. Лечение мазью тиотриазолина с НЧС, 21-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, x200

Выводы

1. Термический ожог у крыс, не получавших лечения, протекает по типу неполной репаративной регенерации с формированием рубцовой ткани.

2. При использовании препарата сравнения («Мазь тиотриазолина 2 %») процесс заживления по сравнению с контрольной группой характеризуется снижением интенсивности и сроков травматического воспаления, ускорением создания и созревания грануляций, их эпидермизации. Вместе с тем в 20% случаях имеют место вторичные стромальные некрозы и кисты, очаговые гиперплазии, дистрофии и деструкции эпидермиса, фиброзирование прилегающих тканей.

3. Репаративный процесс при применении мази тиотриазолина с НЧС протекает интенсивнее, чем при использовании мази тиотриазолина (препарата сравнения), что подтверждается ограничением деструктивного процесса в пределах эпидермиса и дермы, ускорением эпителизации и полным закрытием дефекта в подавляющем большинстве наблюдений на 21-й день заживления термического ожога против 28-и суток при применении препарата сравнения.

4. Включение НЧС в мазь тиотриазолина приводит к модификации ее ранозаживляющего эффекта.

Список литературы:

1. Особенности гистологического состояния кожи в условиях термического ожога после применения наночастиц цеолитов дальневосточных месторождений / К. С. Голохваст, И. В. Рева, А. М. Паничев [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11, № 5 (2). – С. 453-455.

2. Влияние препарата ионизированного серебра на репаративную регенерацию кожи и подлежащих тканей при моделировании термических и химических ожогов у крыс / Н. С. Пономарь, Ю. С. Макляков, Д. П. Хлопонин, А. О. Ревякин // Биомедицина. – 2012. – № 1. – С. 143-148.

3. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1993. – 592 с.

4. Герасимова Л. И. Термические и радиационные поражения: Руководство для врачей. / Л. И. Герасимова, Л. И. Назаренко. – М., 2005. – 384 с.

5. Комбустиология / под ред. Э. Я. Фисталь, Г. П. Козинец. – Донецк, 2006. – 236 с.

6. Звягинцева Т.В. Ранозаживляющее действие мази тиотриазолина при локальном ионизирующем облучении кожи / Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, Е.В. Желнин, Н.Н. Федак // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 125–127.
7. Миронченко С.И. Морфофункциональное состояние кожи, подвергшейся действию локального ионизирующего излучения, при использовании мази тиотриазолина / С.И. Миронченко, Т.В. Звягинцева // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6-1. – С. 83–84.
8. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles / Xiu Z.M [et al.] // Nano Lett. – 2012. – Vol. 12, № 8. – P. 4271–4275.
9. Лесовой В.Н. Фотопротекторное действие мази тиотриазолина с наночастицами серебра при ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок / В.Н. Лесовой, Т.В. Звягинцева, В.В. Гринь, С.И. Миронченко // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 3). – С. 396–399.
10. Пат. 77777 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі / Лісовий В.М., Звягінцева Т.В., Трутаєв І.В., Миронченко С.І.; заявник та власник Трутаєв І.В. – № u201210159 ; заяв. 27.08.2012 ; опуб. 25.02.2013 ; бюл. № 4/2013.
11. Пат. 77770 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Фармацевтичний засіб з протизапальною активністю, виконаний у м'якій лікарській формі / Лісовий В.М., Звягінцева Т.В., Трутаєв І.В., Миронченко С.І.; заявник та власник Трутаєв І.В. – № u201210131 ; заяв. 23.08.2012 ; опуб. 25.02.2013 ; бюл. № 4/2013.
12. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – 2008. – Т. 1. – С. 227–247.
13. Гринь И.В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс [Электронный ресурс] / И.В. Гринь, С.И. Миронченко, В.В. Гринь // Международный студенческий научный вестник. – 2014. – №2. – Режим доступа: www.eduherald.ru/119-11847.
14. Гринь И. В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови и очаге при экспериментальном термическом ожоге / И. В. Гринь, Т. В. Звягинцева // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української стоматологічної академії, експериментальна медицина та морфологія. – 2015. – Т. 15. – № 2(50). – С. 171–175.
15. Гринь И. В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL-10 в сыворотке крови и очаге повреждения при экспериментальном

термическом ожоге / И. В. Гринь, Т. В. Звягинцева // Актуальные проблемы транспортной медицины : окружающая среда, профессиональное здоровье, патология. – 2015. – Т. 1(41-1) – № 3. – С. 109–113.

16. Гринь И. В. Влияние мази на основе тиотриазолина и наночастиц серебра на метаболиты оксида азота при экспериментальном термическом ожоге / И. В. Гринь // Человек и лекарство : XXII Российский национальный конгресс, 6-10 апреля 2015 г. : тезисы докладов – Москва, 2015. – С. 34.

17. Гринь И. В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза в очаге повреждения при термическом ожоге в эксперименте / И. В. Гринь, Т. В. Звягинцева, В. В. Гринь, А. В. Кривошапка // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2016. – №2 (44). – С. 122–128.

18. Кривошапка А. В. Роль провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации ожоговой раны: дис. кандидата мед. наук : 14.03.04 / Кривошапка Александр Викторович. – Х., 2012. – 150 с.

19. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Лилли Р. – М.: Мир, 1960. – 648 с.

20. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Пирс Э. – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.

References:

1. Histological features of the skin condition in a thermal burn after Far Eastern zeolites nanoparticles using / K. S. Golokhvastov, I. V. Reva, A. M. Panichev [et al.] // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 11, № 5 (2). – P. 453–455 (in Russian).

2. Effect of ionized silver drug on reparative regeneration of the skin and underlying tissues at modeling of thermal and chemical burns in rats / N. S. Ponomarev, Yu. S. Maklyakov, D. P. Khloponin, A. O. Revyakin // Biomedicine. – 2012. – № 1. – P. 143–148 (in Russian).

3. Wounds and wound infection: A Guide for Physicians / Ed. M. I. Cousin, B. M. Kostyuchenok. – M.: Medicine, 1993. – P. 592 (in Russian).

4. Gerasimova L. I. Thermal and radiation injuries: A Guide for Physicians. / L. I. Gerasimova, L. I. Nazarenko. – M., 2005. – P. 384 (in Russian).

5. Combustiology / Ed. E. Ya. Fistal, G. P. Kozinets. – Donetsk, 2006. – P. 236 (in Russian).

6. Zvyagintseva T.V. Wound healing action of Thiotriazoline ointment at local ionizing radiation of skin / T. V. Zvyagintseva, S. I. Mironchenko, E. V. Zhelnin, N. N. Fedak // Pharmacology and medical toxicology. – 2011. – № 5. – P. 125–127 (in Russian).
7. Mironchenko S. I. Effect of Thiotriazoline ointment on the skin morphological state at local ionizing radiation / S. I. Mironchenko, T. V. Zvyagintseva // Modern problems of science and education. – 2009. – № 6-1. – P. 83–84 (in Russian).
8. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles / Xiu Z.M [et al.] // Nano Lett. – 2012. – Vol. 12, № 8. – P. 4271–4275.
9. Lesovoy V. N. The photoprotective effect of ointment with Thiotriazoline and silver nanoparticles in experimental ultraviolet irradiation / V. N. Lesovoy, T. V. Zvyagintseva, V. V. Grin, S. I. Mironchenko // Basic Research. – 2013. – № 9 (part 3). – P. 396–399 (in Russian).
10. Ukraine Patent 77777, IPC A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00 Method of anti-inflammatory activity increasing in pharmaceutical dosage soft form / Lesovoy V. N., Zvyagintseva T. V., Trutayev I. V., Mironchenko S. I.; applicant and owner Trutayev I. V. – № u201210159; applications 27.08.2012; published 02/25/2013; newsletter № 4/2013 (in Ukrainian).
11. Ukraine Patent 77770, IPC A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00 Pharmaceutical agent with anti-inflammatory activity, made in soft dosage form / Lesovoy V. N., Zvyagintseva T. V., Trutayev I. V., Mironchenko S. I.; applicant and owner Trutayev I. V. – № u201210131 ; applications 23.08.2012 ; published 25.02.2013 ; newsletter № 4/2013 (in Ukrainian).
12. Movchan B. A. Cathode ray hybrid nanotechnology deposition of inorganic materials in a vacuum // Actual problems of modern materials. – 2008. – Vol. 1 – P. 227-247 (in Russian).
13. Grin I. V. Influence of ointment with Thiotriazoline and silver nanoparticles on the thermal burns healing at rats [Electronic resource] / I. V. Grin, S. I. Mironchenko, V. V. Grin // International student research messenger. – 2014. – № 2. – Access mode: www.eduherald.ru/119-11847 (in Russian).
14. Grin I. V. Influence of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on IL-1 β and TNF- α content in serum and focus of damage at experimental thermal burn / I. V. Grin, T. V. Zvyagintseva // Actual problems of modern medicine: Ukrainian Journal of dental Academy, experimental medicine and morphology. – 2015. – Vol. 15. – № 2 (50). – P. 171–175 (in Russian).
15. Grin I. V. Effect of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the content of anti-inflammatory cytokine IL-10 in serum and focus of damage at experimental thermal burns / I. V. Grin, T. V. Zvyagintseva // Actual problems of transport medicine: the environment, occupational health, pathology. – 2015. – Vol. 1 (41-1) – № 3. – P. 109–113 (in Russian).

- 16 Grin I. V. Effect of the Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on nitric oxide metabolites in experimental thermal burns / I. V. Grin // Abstract book: «Man and Medicine: XXII Russian National Congress». – Moscow, 2015. – P. 34 (in Russian).
17. Grin I. V. Influence of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the oxidation-antioxidant homeostasis in the focus of thermal burns./ I. V. Grin, T. V. Zvyagintseva, V. V. Grin, A. V. Krivoshapka // Actual problems of transport medicine: the environment, occupational health, pathology. – 2016. – № 2 (44). – P. 122–128 (in Russian).
18. Krivoshapka A. V. The role of inflammatory cytokines in the mechanisms of burn wound chronicity: the dis. ... the candidate of medical sciences : 14.03.04 / Krivoshapka Alexander. – Kh., 2012. – 150 p. (in Russian).
19. Lilly R. Histopathological technique and practical histochemistry / R. Lilly. – M.: Mir. – 648 p. (in Russian).
20. E. Pierce Histochemistry (theoretical and applied) / E. Pearce – M.: Foreign Literature, 1962. – 962 p. (in Russian).