

А.В. РОДИН, В.В. ПРИВОЛЬНЕВ, А.Н. БАРСУКОВ

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СУЛЬФАТИАЗОЛА СЕРЕБРА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

В данной статье рассмотрены преимущества и недостатки применения препаратов на основе соединений серебра для местного лечения раневых инфекций. На основании данных сравнительных клинических исследований показаны преимущества локальных препаратов серебра при воздействии на раневую процесс. Описаны преимущества сульфатиазола серебра в качестве топического агента при местном лечении раневых инфекций.

*Ключевые слова:* раневые инфекции, местное лечение ран, препараты серебра, сульфатиазол серебра.

A.V. RODIN, V.V. PRIVOLNEV, A.N. BARSUKOV

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

## THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF SULFATHIAZOLE SILVER FOR TOPICAL TREATMENT OF WOUND INFECTION

This article discusses the advantages and disadvantages of using silver compound-based preparations for topical treatment of wound infections. Comparative clinical studies showed the advantages of topical silver preparations that were used to treat the wound process. It also describes the advantages of sulfathiazole silver as a topical agent for the topical treatment of wound infections.

*Keywords:* wound infections, topical treatment of wounds, silver preparations, sulfathiazole silver.

### ВВЕДЕНИЕ

Раневая инфекция является одной из актуальных проблем хирургии в частности и всей медицины в целом. Это самая распространенная инфекция на Земле. При этом количество пациентов с гнойной хирургической инфекцией не только не уменьшается, а, наоборот, имеет тенденцию к росту [1]. Одну из ключевых ролей при ведении пациентов с раневой инфекцией играют перевязки. От правильности определения стадии течения раневого процесса, выбора препарата для обработки раневой поверхности и веществ, которые войдут в лечебную повязку, во многом зависит исход всего процесса лечения пациента [2]. Кроме того, повышение числа резистентных к антибиотикам микроорганизмов заставляет исследователей искать новые классы лекарственных средств для лечения хирургических инфекций [3]. Возможным путем преодоления

антибиотикорезистентности и повышения эффективности воздействия на раневую инфекцию может быть применение местных лекарственных средств на основе соединений серебра.

Несмотря на наличие значительного клинического опыта применения соединений серебра в медицинской практике, результаты научных исследований его эффективности и безопасности регулярно подвергались критической оценке. Это связано в том числе и с тем, что, хотя существующие рекомендации подчеркивают потенциальные преимущества большинства средств по уходу за ранами, многое зависит от индивидуального опыта лечащего врача относительно того, когда, как долго и в каких клинических случаях эти препараты должны применяться [4]. Все это заставляет нас подробнее изучить данную проблему.

## ◆ МЕХАНИЗМ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРЕБРА

Существует несколько теорий, объясняющих антибактериальное действие серебра.

Согласно адсорбционной теории, клетка погибает в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между отрицательно заряженными клетками бактерий и имеющими положительный заряд ионами серебра при адсорбции бактериальной клеткой катионов. Наличие реакции между ионами металла и пептидогликанами клеточной стенки микроорганизма приводит к прекращению передачи кислорода внутрь бактериальной клетки и, как следствие, ее гибели. Кроме того, катион серебра является катализатором окисления растворенным в окружающей среде кислородом протоплазмы бактериальной клетки [5]. Особенности воздействия ионов серебра на клеточную мембрану описаны в ряде исследований. Отрицательно заряженная мембрана после взаимодействия с положительно заряженными ионами серебра меняет свои характеристики, после чего катион серебра модифицирует слой фосфолипидов, что приводит к быстрой потере клеткой протонов через мембранные каналы [6]. По данным электронной микроскопии при этом генерируются свободные радикалы, которые еще больше повреждают клеточную стенку, вплоть до того, что клетка теряет фосфолипиды и белки, что приводит к необратимым изменениям [7]. Подобный механизм является типичным при воздействии на грамположительные микроорганизмы.

Точный механизм гибели грамотрицательных микробов до конца не расшифрован, но они также погибают при контакте с ионами серебра. На примере *E. coli* показано, что ионы серебра, вероятно, разрушают внешнюю мембрану, проходят внутрь клетки и нарушают транскрипцию. В целом механизм действия серебра на клетку возбудителя можно описать как нарушение репродукции бактерий и прямое разрушение за счет изменения мембраны. Антибактериальный эффект частиц серебра зависит от их размера. Размер 1–10 нм является оптимальным для проникновения непосредственно в клетки бактерий. Согласно последним данным, на эффективность частиц серебра влияет их форма: вытянутые треугольные частицы более эффективны, чем шаровидные и палочковидные. Ионы серебра активно вступают во взаимодействие с тиоловыми группами ферментов клетки, например с дегидрогеназой-2 в дыхательной системе. Это приводит к формированию гидроксильных радикалов атакующих клетку и повреждающих ДНК [8].

Один из механизмов воздействия ионов серебра на микробную клетку связан с активацией нескольких антиоксидантных генов, а также генов, кодирующих ферменты, ответственные за транспорт и восстановление ионов металла (феррохелатаза), а также АТФ-азы. Истощение антиоксидантной емкости приводит к повреждению клетки и гибели микроорганизма [9].

В отличие от антимикробного действия серебра его противовоспалительное действие на молекулярном уровне не изучено. На животных моделях продемонстрировано, что серебро способно уменьшать аллергический дерматит, и это действие в эксперименте сравнимо с действием топических стероидов и иммуносупрессирующей терапией. Иммуногистохимический анализ показывает, что действие серебра связано с подавлением фактора некроза опухолей и интерлейкина-12, а также с апоптозом участвующих в воспалении клеток [10]. Ускорение перехода раны от воспаления к регенерации на животных моделях связывают с увеличением концентрации эпителиального фактора роста после нанесения на рану серебра [11]. В работах на клетках человека обнаружено, что нанесение серебра в концентрациях 10–20 мкг/мл вызывает снижение фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, интерлейкина-6 [12]. Исследователи сходятся во мнении, что, хотя точный механизм противовоспалительного действия серебра пока не установлен, он очевидно продемонстрирован на разнообразных животных моделях и культурах человеческих клеток.

Резюмируя имеющиеся данные о механизме действия и предшествующем опыте применения, можно заключить, что серебро обладает широким спектром антибактериальной активности, включая также антибиотикрезистентные грамположительные и грамотрицательные штаммы. Существует прямая зависимость между концентрацией, размером частиц серебра и его антимикробным действием. Чем выше концентрация и меньше размер частиц, тем эффективнее серебро подавляет рост бактерий [13].

Описана противогрибковая активность препаратов серебра. В исследованиях доказано подавление *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *T. mentagrophytes* и др. Предположительным механизмом действия на грибы является разрушение клеточной мембраны [14].

В ряде работ описано противовирусное действие серебра, при этом наночастицы (Ag<sub>0</sub>) эффективнее ионов серебра (Ag<sup>+</sup>). Оба вида препаратов высокоактивны в отношении HIV-1, гепатита В, герпес-1, многих респираторных вирусов [15]. Механизм действия

связан с блокадой начальной фазы жизни вируса в клетке, например за счет связывания гликопротеина (gp120 для HIV-1). Также наблюдается вируцидное действие и после выхода вируса из клетки.

### **ВОЗМОЖНО ЛИ РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ СЕРЕБРА У ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ?**

Ионы серебра имеют несколько мишеней на бактериальной клетке и различные варианты атаки, которая в конечном итоге приводит к гибели микроорганизма. Некоторые работы сообщают об обнаружении микроорганизмов, резистентных к серебру, и притом возможных возбудителей раневой инфекции, таких как *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*. Развитие устойчивости оказалось возможным из-за передачи генетического материала в виде плазмид с формированием мутантной резистентной к серебру *E. coli* [16]. Кроме того, среди *Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.* обнаружены гены, кодирующие развитие устойчивости микроорганизмов к серебру. Встречаемость данных штаммов достигает 48 и 41% соответственно [17].

Однако описанные наблюдения достаточно редки, и с учетом сложного механизма бактерицидного действия серебра вероятность того, что обнаруженными штаммы приведут к распространению устойчивости, достаточно мала. Кроме того, даже штаммы, обладающие генетической резистентностью к серебру, погибают максимум через 48 часов после контакта с препаратом, так что в полной мере говорить об устойчивости микроорганизмов к серебру не приходится. Современные антимикробные препараты на основе серебра сохраняют свою эффективность в отношении широкого спектра возбудителей.

### **ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ПРЕПАРАТЫ СЕРЕБРА БЕЗОПАСНЫМИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА?**

Одной из потенциально возможных нежелательных реакций применения препаратов серебра при локальном воздействии на раны является риск развития артерии. В результате системной абсорбции серебро подвергается экскреции из организма с калом (билиарный путь выведения), некоторая часть выводится вместе с мочой. В отличие от нарушений выведения серебра при его системном применении (особенно коллоидных растворов), в литературе описано всего лишь несколько случаев развития артерии вследствие неконтролируемого использования местных средств, содержащих соединения серебра при лечении ран. Целесообразно обратить внимание на то, что следует

избегать чрезмерного нанесения препаратов серебра: например, не покрывать ими более 70% поверхности тела [18], что в реальной клинической практике не встречается.

Еще одним, достаточно редким, нежелательным явлением является изменение цвета тканей в связи с отложением серебра в соединительной (рубцовой) ткани. В частности, данный косметически проблемный феномен наблюдался у пациентов с ожогами [19].

По данным единичных исследований в условиях *in vitro* показано, что существует разница между числом фибробластов и объемом производимого ими коллагена при контакте с повязкой, содержащей и не содержащей серебро. Повязки с серебром снижают количество фибробластов на 54–70%, коллагена – на 48–68% [20]. На результатах этой работы основана рекомендация по применению препаратов и повязок с серебром только для ран с убедительными признаками инфекции. При местном применении уровень серебра в сыворотке крови не повышается, пациенты с повышенным уровнем серебра встречаются спорадически без связи с местным применением металла [21]. Глубина проникновения серебра в ткани составляет несколько миллиметров и зависит от многих условий.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ СЕРЕБРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Соединения серебра могут являться компонентами мазей, гелей и кремов для локального применения против возбудителей инфекций. Серебро также входит в состав комплексных препаратов с другими классами антимикробных веществ. Перспективным является создание комплексных топических агентов, содержащих наночастицы серебра.

Данные рандомизированных клинических исследований показали преимущества местного применения перевязочных материалов, содержащих соединения серебра, при различных видах ран (табл. 1).

Анализируя данные, полученные из клинических исследований, можно сделать вывод о высокой эффективности местных препаратов серебра при локальной терапии. По своему антимикробному действию местные препараты серебра в большинстве случаев превосходят рутинные консервативные методы воздействия на рану либо практически не уступают им, как в случае использования полигексанида. Кроме того, применение перевязочных материалов, содержащих соединения серебра, сопровождалось положительной динамикой и по другим критериям оценки.

**ТАБЛИЦА 1. Сравнительные результаты рандомизированных клинических исследований местного применения препаратов на основе серебра и рутинных средств при лечении различных видов ран**

Области применения лекарственных средств на основе соединений серебра	n	Основные результаты	Исследование
<b>ХРОНИЧЕСКИЕ РАНЫ</b>			
Пролежни	45	Средние сроки заживления и уменьшение площади (%) дефекта лучше через 8 недель по сравнению с контролем (статистически не значимо) Стоимость лечения 263 USD vs. 1,812 USD в контроле (p = 0,0001)	Chuangsuwanich et al., 2011 [22]
Синдром диабетической стопы	134	Средние сроки выздоровления 53 vs. 58 суток в контрольной группе (p = 0,34) Уменьшение глубины раны: 0,25 vs. 0,13 см (p = 0,04) Уменьшение язвенного дефекта и меньшая частота обострений (p = 0,058), особенно в подгруппе на фоне системной антибиотикотерапии (p = 0,02)	Jude et al., 2007 [23]
Хронические раны	82	Уменьшение размеров рана на 50% vs. 25% в контроле (p<0,01) Удобное нанесение препарата, легкое снятие повязок, хороший контроль за экссудатом (p<0,01)	Russell et al., 2005 [24]
Хронические раны	125	Уменьшение бактериальной обсемененности на 85,1% (препараты серебра) vs. 62,1% (контроль) ран через 2 недели (p = 0,003)	Verdú-Soriano et al., 2004 [25]
<b>МИКРОБНО КОНТАМИНИРОВАННЫЕ РАНЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ</b>			
Раны (венозные язвы голени, пролежни) с высоким риском развития инфекции	36	Прогрессирование процессов заживления после 4 недель (уменьшение размеров раны, p = 0,017)	Beele et al., 2010 [26]
Критически колонизированные микроорганизмами венозные язвы голени	129	Более выраженное уменьшение размеров раны после 4 недель (p = 0,034) Менее выражен запах (p = 0,04) Меньшее количество экссудата (p = 0,002) Мацерация кожных покровов в меньшей степени (p = 0,008)	Jørgensen et al., 2005 [27]
Колонизированные микроорганизмами хронические раны (венозные язвы голени, пролежни)	99	Меньшая встречаемость инфекционных осложнений после 4 недель (p = 0,023) Большая частота заживления ран после 4 недель (p=0,024) Более благоприятная динамика раневого процесса (согласно разработанной шкале тяжести) после 4 недель (p = 0,063) Более выраженное уменьшение размеров раны (p=0,034)	Meaume et al., 2005 [28]
Критически колонизированные и инфицированные раны (сравнительное исследование)	38	Полигексанид- и серебросодержащие перевязочные материалы эффективны для снижения микробной обсемененности раны и уменьшения болевого синдрома. Критическая микробная колонизация и признаки местной раневой инфекции снижались быстрее (p<0,001) у пациентов, которым применяли полигексанид-содержащий перевязочный материал на основе биоцеллюлозы в течение 28-суточного периода наблюдения	Eberlein et al., 2012 [29]
<b>ОСТРЫЕ (СВЕЖИЕ) РАНЫ</b>			
Вакуум-терапия ран совместно с применением препаратов серебра или без аппликаций	42	Меньшие сроки госпитализации: 7,5 vs. 19 суток (p = 0,041) Меньшая стоимость лечения	Siegel et al., 2014 [30]

**ТАБЛИЦА 1. (ОКОНЧАНИЕ) Сравнительные результаты рандомизированных клинических исследований местного применения препаратов на основе серебра и рутинных средств при лечении различных видов ран**

Области применения лекарственных средств на основе соединений серебра	n	Основные результаты	Исследование
<b>ОСТРЫЕ (СВЕЖИЕ) РАНЫ</b>			
Колоректальная хирургия	110	Меньшая частота встречаемости послеоперационных инфекционных осложнений на протяжении 30 суток наблюдения (13% vs. 33%, $p = 0,011$ )	Krieger et al., 2011 [31]
Колоректальная хирургия	166	Меньшая частота микробной контаминации послеоперационных ран, в контрольной группе в 4,1 раза выше	Siah et al., 2011 [32]
Повязка на рану в зоне забора донорского кожного лоскута для пластики	20	Снижение болевых ощущений на 5-е сутки после операции ( $p = 0,02$ ) Нет статистически значимых различий во времени заживления, частоте инфекционных осложнений, косметических результатов	Bailey et al., 2011 [33]
Кожная пластика расщепленным кожным лоскутом	20	Более быстрая реэпителизация: 7,9 суток vs. 11,2 суток ( $p = 0,031$ ) Менее выражены болевые ощущения в покое: 0,74 vs. 0,80 ( $p = 0,894$ ) Менее выражены болевые ощущения во время снятия повязки с раны: 3,12 vs. 4,70 ( $p = 0,027$ )	Lohsiriwat et al., 2009 [34]
Открытые операции, травматические раны	67	Менее выражены болевые ощущения ( $p < 0,001$ ) Лучший комфорт ( $p \leq 0,001$ ) Меньшая травматизация раневой поверхности при снятии повязки ( $p = 0,001$ ) Лучший контроль за экссудатом ( $p < 0,01$ ) Удобство в использовании ( $p \leq 0,001$ ) Большая завершенность процессов заживления на конец исследования: 23% vs. 9% (статистически не значимо)	Jurczak et al., 2007 [35]

### **● ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТИАЗОЛА СЕРЕБРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Одним из наиболее удачных вариантов комбинации анти-микробных веществ является комбинация сульфатиазола серебра с различными мазевыми основами. Сульфатиазол обладает выраженным и быстрым антимикробным действием на широкий спектр возбудителей раневой инфекции, включая даже неосновных ее возбудителей: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Actinomyces israelii*, *Clamidia spp.*, *Clostridium spp.* и мн. др. Механизм действия отличен от ионов серебра и связан с конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита – тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробной клетки. В результате этих процессов рост и размножение патогенов останавливаются. Ионы серебра усиливают антибактериальное действие сульфаниламида: они

тормозят рост и деление бактерий путем связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Благодаря тому, что в компоненты препарата имеют различные механизмы действия, конечный бактерицидный эффект развивается быстрее и полнее. Сульфатиазол серебра выпускается в форме 2%-ного крема, при местном нанесении проникает в рану на несколько миллиметров, системного влияния не оказывает. Крем является оптимальной формой для транспорта серебра, особенно при частом применении. Сочетание сульфаниламида с серебром значительно уменьшает риск сенсibilизирующих свойств сульфаниламида ввиду противовоспалительного эффекта ионов серебра. Показаниями для клинического использования являются не только острые инфицированные раны и ожоги, но и более сложные случаи: инфицированные пролежни, синдром диабетической стопы, некротизирующие инфекции кожи и мягких тканей, случаи госпитальной послеоперационной инфекции, отморожения, трофические язвы различного

генеза и др. Препарат сульфатаиозол серебра может применяться местно как открытым методом, так и в виде окклюзионных повязок.

Важную особенность этого местного препарата – постепенное и равномерное освобождение катионов серебра – продемонстрировали в своем исследовании Fox и Modak в 1974 г. (рис. 1).

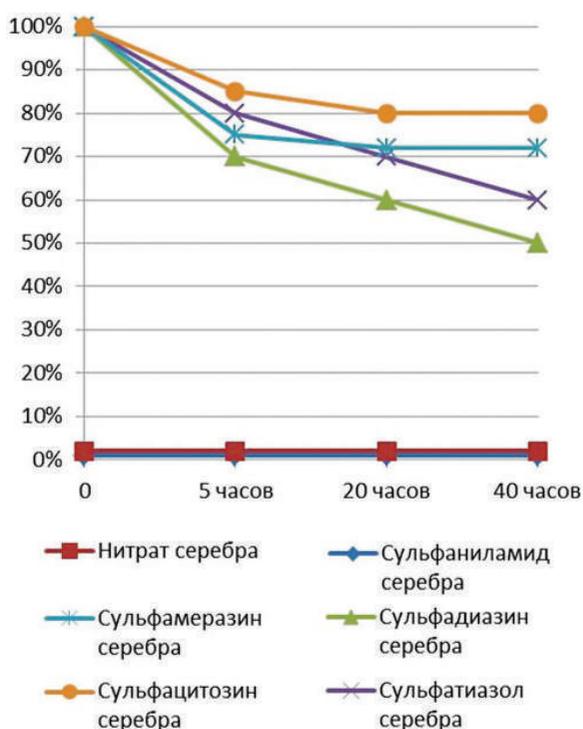
На представленной схеме видно, что ряд препаратов, таких как нитрат серебра и сульфаниламид серебра, мгновенно отдают все ионы Ag<sup>+</sup> в рану [36].

Интересные клинические данные по применению сульфатаиозола серебра представлены в дерматологической практике при микробных поражениях кожи.

В работе Самцова А.В. и соавт. (2014) оценивалась эффективность сульфатаиозола серебра в сравнении с тетрациклиновой мазью при пиодермиях. Средние сроки выздоровления больных, получавших сульфатаиозол серебра, составили  $8,7 \pm 0,9$  суток, в другой группе пациентов, которым наносили тетрациклиновую мазь, –  $13,1 \pm 2,7$  суток ( $p < 0,01$ ). К 10-м суткам клиническое выздоровление в 1-й группе было достигнуто у 94,3% больных, улучшение – у 5,7%; во 2-й группе клиническое выздоровление отмечено у 53,3% пациентов, улучшение – у 20%, отсутствие эффекта – в 26,7% случаев. Нежелательных явлений и побочных реакций отмечено не было [37].

В другом сравнительном исследовании местного применения 2%-ного крема сульфатаиозола серебра и 0,1%-ной гентамициновой мази, проведенного на 60 пациентах с микробной экземой, выявлены преимущества соединения серебра. К 7-му дню топической терапии 2%-ным кремом сульфатаиозола серебра грамположительные кокки были верифицированы у 12 (40%) больных микробной экземой и у 24 (80%) пациентов, лечившихся гентамициновой мазью. К моменту окончания наблюдения грамположительные кокки в очагах пораженной кожи верифицированы у 6 (20%) пациентов,

**РИСУНОК 1. Динамика высвобождения ионов серебра из различных препаратов после аппликации на рану**



получавших сульфатаиозол, и у 13 (43,3%) больных, лечившихся гентамициновой мазью. Таким образом, антибактериальная эффективность 2%-ного сульфатаиозола серебра была значительно выше, чем у «классического» топического антибиотика. При этом побочных эффектов диагностировано не было [38].

Результаты исследования местной терапии ран при синдроме диабетической стопы (табл. 2) также показали высокую эффективность сульфатаиозола

**ТАБЛИЦА 2. Сравнительные результаты местного лечения ран при синдроме диабетической стопы (n = 80) различными препаратами**

Препарат	Сроки очищения ран от некроза, сутки	Частота нагноения ран, %	Количество проведенных перевязок
Раствор хлоргексидина	30,5 <sup>1,2</sup>	49,1 <sup>5,6</sup>	16
Водорастворимая антибактериальная мазь (Левосин)	24,6 <sup>3,4</sup>	39,6 <sup>7,8</sup>	12
Сульфадиазин серебра	21,4 <sup>1,3</sup>	24,1 <sup>5,7</sup>	10
Сульфатаиозол серебра	19,2 <sup>2,4</sup>	22,3 <sup>6,8</sup>	10

<sup>1-8</sup> Между двумя группами. Примечание: различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

серебра по сравнению с раствором хлоргексидина и водорастворимой антибактериальной мазью, содержащей хлорамфеникол [39].

Сульфатиазол серебра остается одним из немногих постоянно востребованных препаратов среди хирургов, в отличие от менее эффективных коллоидных растворов и нитратов и не пришедших еще в реальную ежедневную клиническую практику инновационных перевязочных материалов с наночастицами серебра.

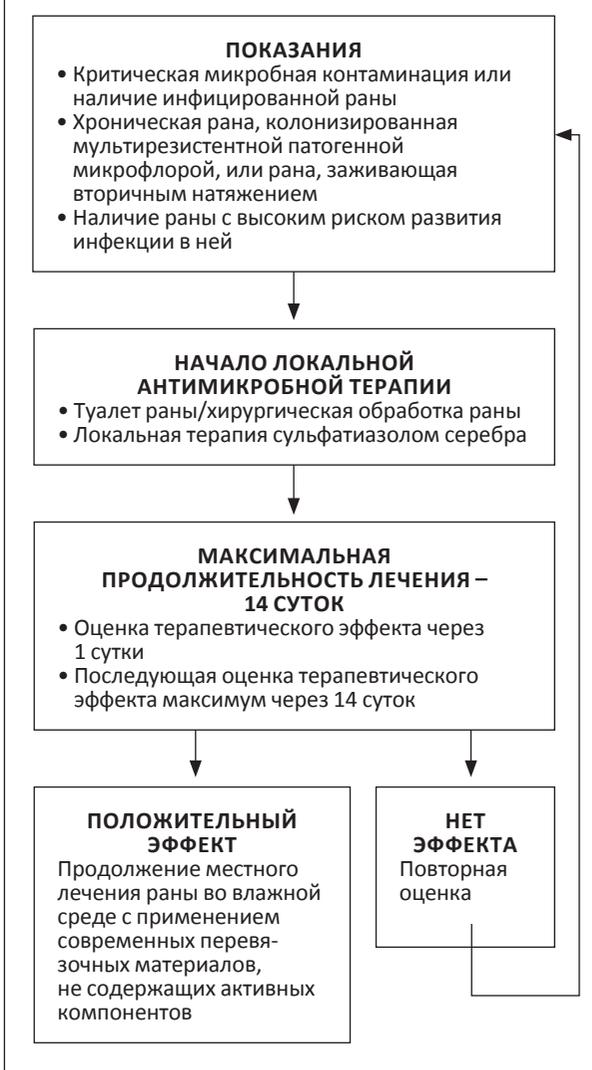
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проанализированных данных мы рискуем предложить вариант алгоритма местного лечения ран с использованием сульфатиазола серебра (рис. 2).

Применение серебра при лечении ран имеет давнюю традицию. Как показывают результаты клинических исследований, доказательная база для использования препаратов серебра гораздо более благоприятна, чем обычно воспринимается в текущих научных дискуссиях. Помимо антимикробного эффекта, есть данные, свидетельствующие о том, что селективное, дозированное и лимитированное по времени использование препаратов серебра действительно улучшает качество жизни и несет экономическую выгоду для лечебных учреждений. Благодаря ряду преимуществ перед другими топическими агентами, содержащими серебро, для локальной терапии инфицированных ран предпочтительнее использовать препараты сульфатиазола серебра. Таким образом, применение 2%-ного крема сульфатиазола серебра может играть одну из ключевых ролей в современной тактике при лечении раневых инфекций.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**РИСУНОК 2. Алгоритм местного лечения ран с использованием сульфатиазола серебра**



**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Логинов В.И., Паршиков В.В., Касимов Р.Р., Бабурин А.Б. Современные механические способы интраоперационной профилактики инфекций области хирургического вмешательства. *Новости хирургии*, 2015, 23(5): 559-565. / Loginov VI, Parshikov VV, Kasimov RR, Baburin AB. Modern mechanical methods for intraoperative prevention of infections as pertaining to surgical intervention. *Novosti Khirurgii*, 2015, 23 (5): 559-565.
2. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В., Митиш В.А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов

- России. *Раны и раневые инфекции*, 2016, 1: 19-24. Privolnev VV, Paskhalova Yu.S., Rodin AV, Mitish VA. Topical treatment of wounds and wound infection based on the results of anonymous questioning of Russian surgeons. *Rany i Ranevye Infektsii*, 2016, 1: 19-24.
3. Привольнев В.В., Родин А.В., Федоров Р.Э., Хвостов Д.Л. Перспективы использования местной антибиотикотерапии в лечении остеомиелита. *Врач*, 2016, 11: 12-16. /Privolnev VV, Rodin AV, Fedorov RE, Khvostov DL. Prospects for using topical antibiotic therapy for treatment of osteomyelitis. *Vrach*, 2016, 11: 12-16
4. Dissemond J, Böttrich JG, Braunwarth H, Hilt J, Wilken P, Münter KC. Evidence for silver in wound care – meta-anal-

- ysis of clinical studies from 2000-2015. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 15(5): 524-535.
5. Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра. *Вестник Казанского технологического университета*, 2012, 15(14): 170-172./ Bukina YuA., Sergeeva EA. Antibacterial properties and bactericidal mechanism of nanoparticles and silver ions. *Vestnik Kazanskogo Tehnologicheskogo Universiteta*, 2012, 15(14): 170-172.
  6. Dibrov P, Dzioba J, Gosink KK, Häse CC. Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag<sup>+</sup> in *Vibrio cholera*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46: 2668-2670.
  7. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine*, 2007, 3(1): 95-101.
  8. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, Holt K, Kouri JB, Ramirez JT et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 2005, 16(10): 2346-2353.
  9. Nagy A, Harrison A, Sabbani S, Munson RS Jr, Dutta PK, Waldman WJ. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: release of silver ions and mechanism of antibacterial action. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1833-1852.
  10. Bhol KC, Schechter PJ. Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact dermatitis. *The British Journal of Dermatology*, 2005, 152: 1235-1242.
  11. Nadworny PL, Wang J, Tredget EE, Burrell RE. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver-derived solutions in porcine contact dermatitis. *J Inflamm (Lond)*, 2010, 7: 13.
  12. Aparna Mani KM, Seethalakshmi S, Gopal V. Evaluation of in-vitro anti-inflammatory activity of silver nanoparticles synthesised using piper nigrum extract. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 2015, 6: 2.
  13. Dasgupta N, Ranjan S, Rajendran B, Manickam V, Ramalingam C, Avadhani GS et al. Thermal co-reduction approach to vary size of silver nanoparticle: its microbial and cellular toxicology. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(5): 4149-4163.
  14. Kim KJ, Sung WS, Suh BK, Moon SK, Choi JS, Kim JG et al. Antifungal activity and mode of action of silver nanoparticles on *Candida albicans*. *Biometals*, 2009, 22(2): 235-242.
  15. Lu L, Sun RW, Chen R, Hui CK, Ho CM, Luk JM et al. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antivir Ther*, 2008, 13(2): 253-262.
  16. Gupta A, Matsui K, Lo JF, Silver S. Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*. *Nature Medicine*, 1999, 5: 183-188.
  17. Sütterlin S, Dahlö M, Tellgren-Roth C, Schaal W, Melhus Å. High frequency of silver resistance genes in invasive isolates of *Enterobacter* and *Klebsiella* species. *J Hosp Infect*, 2018, 96(3): 256-261.
  18. McCague A, Joe VC. A case of argyria and acutecutaneous leukopenia associated with the use of an antimicrobial soft silicone foam dressing. *J Burn Care Res*, 2016, 37(5): e493-e496.
  19. Wang XQ, Chang HE, Francis R, Olszowy H, Liu PY, Kempf M et al. Silver deposits in cutaneous burn scar tissue is a common phenomenon following application of a silver dressing. *J Cutan Pathol*, 2009, 36: 788-792.
  20. Zou SB, Yoon WY, Han SK, Jeong SH, Cui ZJ, Kim WK. Cytotoxicity of silver dressings on diabetic fibroblasts. *Int Wound J*, 2013, 10(3): 306-312.
  21. Karlsmark T, Agerslev RH, Bendz SH, Larsen JR, Roed-Petersen J, Andersen KE. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers. *Journal of wound care*, 2003, 12(9): 351-354.
  22. Chuangsuwanich A, Charnsanti O, Lohsiriwat V, Kangwanpoom C, Thong-In N et al. The efficacy of silver mesh dressing compared with silver sulfadiazine cream for the treatment of pressure ulcers. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94: 559-565.
  23. Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J; Silver Dressing Study Group. Prospective randomized controlled study of hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med*, 2007, 24: 280-288.
  24. Russell L. The CONTOP multinational study: preliminary data from the UK arm. *Wounds UK*, 2005, 1: 44-54.
  25. Verdú Soriano J, Rueda López J, Martínez Cuervo F, Soldevilla Agreda J. Effects of an activated charcoal silver dressing on chronic wounds with no clinical signs of infection. *J Wound Care*, 2004, 13(419): 421-423.
  26. Beele H, Meuleneire F, Nahuys M, Percival SL. A prospective randomised openlabel study to evaluate the potential of a new silver alginate/carboxymethylcellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing. *Int Wound J*, 2010, 7: 262-270.
  27. Jørgensen B, Price P, Andersen KE, Gottrup F, Bech-Thomsen N, Scanlon E et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J*, 2005, 2: 64-73.
  28. Meaume S, Vallet D, Morere MN, Téot L. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care*, 2005, 14: 411-419.
  29. Eberlein T, Haemmerle G, Signer M, Gruber Moesbacher U, Traber J, Mittlboeck M et al. Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds. *J Wound Care*, 2012, 21: 12-20.

30. Siegel HJ, Herrera DF, Gay J. Silver negative pressure dressing with vacuum-assisted closure of massive pelvic and extremity wounds. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472: 830-835.
31. Krieger BR, Davis DM, Sanchez JE, Mateka JJ, Nfonsam VN, Frattini JC et al. The use of silver nylon in preventing surgical site infections following colon and rectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54: 1014-1019.
32. Siah CJ, Yatim J. Efficacy of a total occlusive ionic silver-containing dressing combination in decreasing risk of surgical site infection: an RCT. *J Wound Care*, 2011, 20: 561-568.
33. Bailey S, Carmean M, Cinat M, Burton K, Lane C, Malinoski D et al. A randomized comparison study of Aquacel Ag and Glucan II as donor site dressings with regard to healing time, cosmesis, infection rate, and patient's perceived pain: a pilot study. *J Burn Care Res*, 2011, 32: 627-632.
34. Lohsiriwat V, Chuangsuwanich A. Comparison of the ionic silver-containing hydrofiber and paraffin gauze dressing on split-thickness skin graft donor sites. *Ann Plast Surg*, 2009, 62: 421-422.
35. Jurczak F, Dugré T, Johnstone A, Offori T, Vujovic Z, Hollander D; AQUACEL Ag Surgical/Trauma Wound Study Group. Randomised clinical trial of Hydrofiber dressing with silver versus povidone-iodine gauze in the management of open surgical and traumatic wounds. *Int Wound J*, 2007, 4: 66-76.
36. Fox CL Jr, Modak SM. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 1974, 5(6): 582-588.
37. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2014, 1: 75-80. / Samtsov AV, Telichko IN, Statsenko AV, Khayrutdinov VR. Use of topical silver compound-containing agents for the treatment of patients with pyoderma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2014, 1: 75-80.
38. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н. Микробная экзема: современные возможности топической терапии с использованием сульфатиазола серебра. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2015, 1: 111-121. / Bakulev AL, Kravchenya SS, Platonova AN. Microbial eczema: modern potential of topical therapy with sulfathiazole silver. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2015, 1: 111-121.
39. Зиновьев Е.В., Барташевич Е.В., Прохоренко А.В., Жарков А.В. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. *Вестник Новгородского государственного университета*, 2010, 59: 42-48. / Zinoviev EV, Bartashevich EV, Prokhorenko AV, Zharkov AV. Use of silver-containing creams and wound dressing as methods for improving the local treatment of wounds in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2010, 59: 42-48.

