

Бактериологическая характеристика ран при лечении их экстрактом кожи новорожденных поросят

Н.Ю. ШКОДОВСКАЯ, И.П. ВЫСЕКАНЦЕВ, С.Е. ГАЛЬЧЕНКО, Б.П. САНДОМИРСКИЙ
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Bacteriological Characteristics of Wounds when Treating them with Newborn Piglets' Skin Extract

N.YU. SHKODOVSKAYA, I.P. VYSEKANTSEV, S.YE. GALCHENKO, B.P. SANDOMIRSKY
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of the Ukraine, Kharkov

Изучали влияние аптечного экстракта плаценты (ЭПл) и экстракта кожи новорожденных поросят (ЭКНП) на бактериологическую характеристику ожоговых и холодовых ран. Полученные результаты показывают, что более ранняя эрадикация ран происходила при введении ЭКНП, который оказывал более выраженное терапевтическое действие при лечении ожогов и отморожений 2-й степени с гнойными проявлениями по сравнению с ЭПл.

Ключевые слова: рана, экстракт кожи, бактериологическая характеристика.

Вивчали вплив аптечного екстракту плаценти (ЕПл) та екстракту шкіри новонароджених поросят (ЕШНП) на бактеріологічну характеристику опікових і холодових ран. Одержані результати показують, що більш рання ерадикація ран відбувалася при уведенні ЕШНП, який виявив більш виражену терапевтичну дію при лікуванні опіків і відморожень 2-го ступеня з гнійними проявами в порівнянні з ЕПл.

Ключові слова: рана, екстракт шкіри, бактеріологічна характеристика.

Effect of placenta and newborn piglets' skin extracts on bacteriological characteristic of burns and cold injures was studied in the work. The results obtained show that earlier eradication of wounds took place under injection of skin extract rather than under the one of placenta extract. Skin extract has more significant therapeutic action while treating burns and cold injures of the 2nd grade with purulent manifestation in comparison with placenta extract.

Key-words: wound treating, skin extract, bacteriological characteristics.

Ожоги и отморожения – вид бытовой, производственной и сезонной травмы, не имеющий тенденции к снижению [1]. Одно из ведущих мест в патогенезе ожоговых и холодовых ран занимает их инфицирование с развитием гнойного воспаления, которое, как правило, обусловлено микрофлорой, находящейся в ране, и процессами отграничения и отторжения некротических тканей [1]. В связи с этим актуальна проблема поиска и разработки эффективных методов лечения инфицированных ожогов и отморожений.

Было показано ускорение процесса заживления ран под влиянием введения экстракта кожи новорожденных поросят. При этом отмечались уменьшение выраженности воспалительной инфильтрации, а также существенное ускорение темпов формирования грануляционной ткани [9]. Одним из факторов, влияющих на процесс регенерации, является микробная обсемененность раневого содержимого [8].

Цель исследования – качественное и количественное исследование микрофлоры ран у животных.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на белых крысах линии Вистар с массой тела 120-150 г. Под

Адрес для корреспонденции: Шкодовская Н.Ю., Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38 (057) 372-74-35, факс: +38 (057) 373-30-84, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

Burns and frostbites are the types of home accidents, industrial and seasonal traumas with no tendency to be reduced [1]. One of leading places in pathogenesis of burns and cold wounds is taken by their infectioning with the development of purulent inflammation which as a rule is stipulated by microflora being in the wound and processes of delimitation and rejection of necrotic tissues [1]. Herewith the problem of search and development of effective treatment methods of infected burns and frostbites is an actual one.

There has been shown the acceleration of wound healing under the effect of introduction of newborn piglets' skin extract (NPSE). In this case a reduction of manifestation degree of inflammatory infiltration as well as significant acceleration of granulation tissue formation rates have been noted [9]. One of the factors affecting regeneration is microbial inoculation of wound contents [8].

The research aim was to qualitatively and quantitatively investigate a wound microflora in animals.

Materials and Methods

Experiments were carried out in white Wistar rats of 120-150g weight. In animals under ether semi-narcosis there was modulated thermal burn with 10 mm² diameter copper applicator heated up to 100°C with

Address for correspondence: Shkodovskaya N.Yu, Institute for Problems of Cryobiology & Cryomedicine of the Natl. Acad. Sci. of Ukraine, 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.: +380 57 372 7435, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

поверхностным эфирным наркозом у животных моделировали термический ожог с помощью медного аппликатора диаметром 10 мм², нагретого до 100°C с экспозицией 60 сек. Холодовые травмы моделировали тем же аппликатором, охлажденным в жидком азоте, при той же экспозиции. По глубине поражения тканей раны являлись ожогами и отморожениями 2-й степени в соответствии с классификацией, приведенной в [1], что подтверждалось визуально и гистологически. Животных содержали в условиях вивария без асептических повязок. Они были разделены на группы: 1 и 2-я – контроль, животные с ожоговой и холодовой ранами, не получавшие лечения; 3 и 4-я – крысы с ожогами и отморожениями, которым вводили экстракт плаценты; 5 и 6-я – животные соответственно с ожоговой и холодовой ранами, которым вводили экстракт кожи новорожденных поросят [8].

Экстракты вводили от периферии к центру раны подкожно по 0,5 мл один раз в сутки на протяжении всего эксперимента. Забор проб для микробиологического исследования проводили на 3, 7 и 14-е сутки после нанесения травмы, что клинически совпадало с началом фаз альтерации и отторжения струпа. В указанные сроки с соблюдением асептики отбирали биоптаты из раневой поверхности. Раневой экссудат помещали в пенициллиновые флаконы на кусочки стерильной алюминиевой фольги. Биоптаты взвешивали на аналитических весах и растирали в стеклянном гомогенизаторе. Гомогенаты суспендировали в 1 мл тиогликолиевой среды [10]. Полученную суспензию высевали на питательные среды в соответствии с методиками по выделению и идентификации микроорганизмов [3, 6].

Выделение и идентификацию аэробной микрофлоры проводили по методам, описанным в [3, 4], анаэробной микрофлоры – по методам, описанным в [6, 12]. При идентификации энтеробактерий использовали набор “Энтеротест-16”, стрептококков – “Стрептотест-16”, анаэробов – “Анаротест-23” (все тест-системы производства PLIVA-Lachema, Чехия)

Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Ожоговые и холодовые раны являются благоприятной почвой для колонизации микроорганизмов эндогенного и экзогенного происхождения. Микрофлора ожоговых и холодовых повреждений имеет выраженный полиэтиологический характер и представляет аэробные и анаэробные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы [8].

60 sec exposure. Cold injuries were modulated with the same applicator cooled in liquid nitrogen at the same exposure. Depending on tissue damage depth the wounds were referred as burns and frostbites of the 2nd grade with the classification illustrated in the paper [1], that was visually and histologically supported. The animals were kept in vivarium with no aseptic dressings. They were divided into groups: the 1st and the 2nd are control animals with burns and frostbite wounds which were not treated; the 3rd and the 4th were rats with burns and frostbites, injected with placenta extract (PE); the 5th and the 6th were animals with burns and frostbite wounds, injected with NPSE.

Extracts were injected subcutaneously by 0.5ml from periphery towards the centre once daily during all experiment. Sample procurement for microbiological research was performed to the 3rd, 7th, 14th day after trauma initiation that clinically coincided with the beginning of crust alteration and rejection phases. Within mention terms with meeting aseptic requirements the biopsy samples were taken from wound surface. Wound exudate was placed into penicillin bottles on pieces of sterile aluminium foil. Biopsy samples were weighted with analytical scales and homogenized in glass homogenizer. Homogenates were suspended in 1ml thioglycolic medium [10]. Resulted suspension was plated on nutritive media in accordance with the methods on isolation and identification of microorganisms [3, 6].

Aerobic microflora isolation and identification were performed with the methods described [3, 4] and anaerobic microflora with those reported in the papers [6, 12]. When identifying enterobacteria we used “Enterotest-16” kits, “Streptotest-16” for streptococci, “Anaerotest-23” for anaerobes (all test systems were produced by PLIVA –Lachema, Czechia).

The results were statistically processed using Student’s t-criterion.

Results and discussion

Burn and cold wounds are favourable ground for colonization of microorganisms of endogenic and exogenic origin. Microflora of burn and cold impairments has a manifested polyetiologic character and represents aerobic and anaerobic pathogenic and opportunistic microorganisms [8]. Infectioning of these wounds is the result of disorder in local skin barrier, entering into the wound of microflora, humoral and cell factors of immune system and their suppression [4]. Microorganisms’ ability to adhesion, invasion, motility, formation of exotoxins and endotoxins as well as synthesis of various enzymes, resistance to antimicrobial preparations affect dissemination of microorganisms in wound [1, 4]. Consequently therapy of infected burns and frostbites consists of local conservative and if needed operative treatment

Инфицирование этих ран – результат нарушения локального кожного барьера, поступления в рану микрофлоры, гуморальных факторов иммунной системы и их супрессии [4]. На распространение микроорганизмов в ране влияют их способность к адгезии, инвазии, подвижности, образованию экзотоксинов и эндотоксинов, а также синтез различных ферментов, устойчивость к анти-микробным препаратам [1, 4]. Соответственно терапия инфицированных ожогов и отморожений состоит из местного консервативного и при необходимости оперативного лечения, антимикробной, а также иммуномодулирующей, противо-шоковой терапий и симптоматического лечения [1]. В последние десятилетия интенсивно развивается новое направление в биологии и медицине – применение препаратов из аллогенного и ксеногенного материала, которые восстанавливают нарушенные механизмы регуляции взаимодействия систем, обеспечивающих гомеостаз. Применение таких препаратов дает выраженный терапевтический эффект при ряде патологий [2]. В связи с этим наше внимание привлекла проблема использования препаратов этого комплекса, в частности ЭКНП, при лечении инфицированных ожоговых и холодовых ран.

При микробиологическом исследовании биоптатов из ожоговых и холодовых ран, взятых на 3-и сутки, было установлено наличие смешанной бактериальной инфекции (табл. 1 и 2). В состав микробной ассоциации входили аэробные и факультативно-анаэробные бактерии: β -гемолитический коагулятоположительный *Staphylococcus epidermidis*, α -гемолитический *Streptococcus faecium*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*.

Титр бактериальных клеток на 1 г биоптата составлял от 10^4 до 10^8 КОЕ. Введение ЭПл и ЭКНП уже на 3-и сутки обусловило снижение микробной обсемененности ран. При этом более выраженный терапевтический эффект наблюдали в группе животных, которым вводился ЭКНП.

Так, титр *Staphylococcus epidermidis* в контрольной группе ожоговых ран на 3-и сутки составлял 10^7 КОЕ/г, в группах с введением ЭПл – 10^6 КОЕ/г, в группах

with antimicrobial immune modulating, anti-shock therapy and symptomatic treatment [1]. During recent decades there has been developed a new trend in biology and medicine: application of preparations derived from allogenic and xenogenic material, recovering impaired regulation mechanism of homeostasis providing systems. Use of these preparations gives a pronounced therapeutic effect under some pathologies [2]. Herewith our attention is attracted by the problem of application of these complex preparations, in particular NPSE when treating infected burn and cold wounds.

During microbiological research of biopsy samples derived from burn and cold wounds obtained to the 3rd day there was found the presence of mixed bacterial infection (Tables 1 and 2). Microbial association comprised aerobic and facultatively anaerobic bacteria: β -haemolytic coagulate-positive *Staphylococcus epidermidis*, α -haemolytic *Streptococcus faecium*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*.

Titre of bacterial cells per 1g of biopsy sample made from 10^4 to 10^8 CFU. Introduction of PE and NPSE even to the 3rd day stipulated reduction of microbial inoculation of wounds. In this case the most manifested therapeutic effect was observed in group of animals injected with NPSE.

So, *Staphylococcus epidermidis* titre in the control group of burn wounds to the 3rd day made 10^7 CFU/g, in the groups with PE introduction it was 10^6 CFU/g, in the group with NPSE injection this parameter was 10^5 CFU/g. *Streptococcus faecium* titre made in the

Таблица 1. Бактериологическая характеристика экспериментальных ожоговых ран на 7 и 14-е сутки наблюдения. Количество КОЕ на 1г биоптата в группах животных
Table 1. Bacteriological characteristics of experimental burn wounds of the 7th and 14th observation days (number of CFU per 1 g of biopsy sample)

Микроорганизмы Microorganisms	Группа животных Group of animals					
	7-е сутки 7th day			14-е сутки 14th day		
	Контроль Control	ЭПл PE	ЭКНП NPSE	Контроль Control	ЭПл PE	ЭКНП NPSE
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(2±0,2) 10 ⁴	(1±0,3) 10 ²	10±0,3**	(1±0,4) 10 ²	10±0,3*	–
<i>Streptococcus faecium</i>	(4±0,2) 10 ²	(2±0,4) 10 ²	10±0,3**	10±0,3	–	–
<i>Proteus vulgaris</i>	(1±0,3) 10 ³	(1±0,3) 10 ²	(1±0,3) 10 ² *	10±0,3	10±0,3	–
<i>Escherichia coli</i>	(2±0,3) 10 ²	10±0,5	10±0,3*	–	–	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	(1±0,3) 10 ²	10±0,4	10±0,3*	–	–	–

Примечания: * – различия статистически достоверны в сравнении с контролем, p<0,05; # – различия статистически достоверны в сравнении с группой с введением ЭПл, p<0,05.

Notes: * – differences are statistically significant in comparison with the control, p< 0.05; # – differences are statistically significant in comparison with group with PE introduction, p<0.05

Таблица 2. Бактериологическая характеристика экспериментальных холодовых ран на 7 и 14-е сутки наблюдения. Количество КОЕ на 1г биоптата в группах животных
Table 2. Bacteriological characteristics of experimental cold wounds of the 7th and 14th observation days (number of CFU per 1 g of biopsy sample)

Микроорганизмы Microorganisms	Группа животных Group of animals					
	7-е сутки 7th day			14-е сутки 14th day		
	Контроль Control	ЭПл PE	ЭКНП NPSE	Контроль Control	ЭПл PE	ЭКНП NPSE
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(2±0,3)10 ³	(2±0,2)10 ^{2*}	10±0,3**	10±0,2	10±0,3*	–
<i>Streptococcus faecium</i>	(4±0,3)10 ²	(1±0,3)10 ²	–	10±0,3	–	–
<i>Proteus vulgaris</i>	(5±0,3)10 ³	(2±0,3)10 ^{2*}	–	–	–	–
<i>Escherichia coli</i>	(1±0,2)10 ²	10±0,3*	10±0,2**	–	–	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	(3±0,2)10 ²	10±0,4*	–	–	–	–
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	(6±0,2)10 ²	(1±0,3)10 ²	–	–	–	–

Примечания: * – различия статистически достоверны в сравнении с контролем, p<0,05;
– различия статистически достоверны в сравнении с группой с введением ЭПл, p<0,05.
Notes: * – differences are statistically significant in comparison with the control, p< 0.05; # – differences are statistically significant in comparison with group with PE introduction, p<0.05

с введением ЭКНП 10⁵ КОЕ/г. Титр *Streptococcus faecium* составлял в 1-й контрольной группе 10⁷ КОЕ/г, во 2-й группе был на порядок, а в 3-й группе на два порядка меньше. Титр *Proteus vulgaris* в контрольной группе составлял 10⁸ КОЕ/г, а в опытных группах был в 10 раз меньше. Титры *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae* при введении ЭПл и ЭКНП уменьшались в 10 и 100 раз соответственно.

На 7-е сутки концентрация бактерий в биоптате ожоговых ран значительно снижалась и составляла в контрольной группе: для *Streptococcus faecium* – 10² КОЕ/г, *Staphylococcus epidermidis* и *Proteus vulgaris* – 10³ КОЕ/г, *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae* – 10² КОЕ/г. Во 2-й группе количество микроорганизмов составляло для *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* 10 КОЕ/г и для *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris* и *Streptococcus faecium* – 10² КОЕ/г. В 3-й группе произошла эрадикация ран от *Streptococcus faecium*, *Proteus vulgaris*, *Fusobacterium necrophorum*. Бактерии *Escherichia coli* сохранялись в тканях раны. При этом их концентрация была достоверно ниже, чем в контрольной группе, и не отличалась достоверно от показателей группы с введением ЭПл.

На 14-е сутки в контрольной группе животных произошла эрадикация ран от *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*, а титр *Staphylococcus*

1st group 10⁷ CFU/g, in the 2nd group it was one order lower and two orders lower in the 3rd one. *Proteus vulgaris* titre in the control group was 10⁸ CFU/g and in experimental ones was 10 times less. *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* titres when introducing PE and NPSE decreased in 10 and 100 times, correspondingly.

To the 7th day concentration of bacteria in biopsy sample of burn wounds was considerably reduced and in the control group made 10² CFU/g for *Streptococcus faecium*, 10³ CFU/g for *Staphylococcus epidermidis* and *Proteus vulgaris*, 10² CFU/g for *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*. In the second group the number of microorganisms made 10 CFU/g for *Escherichia coli*,

Enterobacter cloacae and 10² CFU/g for *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris* and *Streptococcus faecium*. In the 3rd group there was eradication from *Streptococcus faecium*, *Proteus vulgaris*, *Fusobacterium necrophorum*. *Escherichia coli* was preserved in the wound tissue and its concentration was significantly lower comparing with control group and there was no significant differences with data of group with PE introduction.

To the 14th day in control group of animals there was eradication of wounds from *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* and *S. epidermidis* titre made 10² CFU/g, and for *Streptococcus faecium*, *Proteus vulgaris* titres it was 10 CFU/g.

In the group with PE introduction there was observed eradication from *Streptococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *S. epidermidis* and *Proteus vulgaris* titres made 10 CFU/g. In the 3rd group to the 14th day there was occurred the purification of wounds from all bacterial types participating in the development of pyoinflammatory process (Table 1).

During analysis of the results obtained when studying cold traumas one may note that their microbial inoculation is significantly lower than that one for burn wounds (Table 2). There was observed earlier eradication from microorganisms in wounds. Herewith NPSE effect is more pronounced in comparison with that for PE.

epidermidis составлял 10^2 КОЕ/г, титр *S. faecium* и *Proteus vulgaris* – 10 КОЕ/ г.

В группе с введением ЭПл отмечалась эрадикация от *Streptococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, титры *S. epidermidis* и *Proteus vulgaris* составляли 10 КОЕ/г. В 3-й группе на 14-е сутки произошло очищение ран от всех видов бактерий, участвовавших в развитии гнойно-воспалительного процесса (табл. 1).

Анализируя результаты, полученные при изучении холодовых травм, можно отметить, что их микробная обсемененность значительно меньше, чем ожоговых ран (табл. 2). Наблюдается более ранняя эрадикация ран от микроорганизмов. При этом эффект ЭКНП более выражен в сравнении с ЭПл.

Даже без антибиотикотерапии и консервативного местного лечения введение ЭКНП оказывает благоприятный терапевтический эффект на течение процессов репарации в ранах, одним из проявлений которого является более быстрая эрадикация повреждений от патогенных и условно-патогенных бактерий.

Установлено, что ЭКНП оказывает более выраженное терапевтическое действие при лечении термических ожогов 2-й степени и холодовых травм с гнойными проявлениями по сравнению со стандартным ЭПл. Анализируя возможные механизмы, лежащие в основе такого действия, предполагаем, что положительный эффект экстрактов, особенно ЭКНП, связан с тем, что оба препарата являются экстрактами, и в силу особенностей их приготовления содержат целый комплекс биологически активных соединений, в том числе регуляторные пептиды. Известно, что они обладают как неспецифическими, так и специфическими действиями [5]. Согласно современным представлениям такие пептиды оказывают действие в первую очередь на функцию того органа или ткани, из которых они выделены. Неспецифическое влияние пептидов связано с реакцией клеточного и гуморального иммунитета, состоянием калликреин-кининовой системы гомеостаза, а также влиянием на нейрогуморальную регуляцию. Такое действие пептидов, входящих в состав ЭПл и ЭКНП, обуславливает терапевтический эффект от их применения, более выраженный у ЭКНП, содержащего низкомолекулярные регуляторные пептиды, характерные для кожи.

Выводы

ЭКНП способствует более ранней эрадикации ран от бактериальной инфекции. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение более широких исследований применения ЭКНП в комплексной терапии ран.

Even with no therapy with antibiotics and conservative local treatment the NPSE introduction causes favourable therapeutic effect on the proceeding of reparation in wounds, one of manifestations is more rapid eradication of damages from pathogenic and opportunistic bacteria.

NPSE has been found to render more pronounced therapeutic effect when treating thermal burns of the 2nd grade and cold traumas with purulent manifestations in comparison with standard PE. When analyzing possible mechanisms laying in the base of this effect we suppose that positive influence of extracts, especially NPSE is associated with the fact both preparations are extracts and due to peculiarities of their preparing they contain the whole complex of biologically active compounds, including regulatory peptides. It is known that they possess both specific and non-specific effects [5]. According to current notions these peptides render the effect primarily on the function of this or that organ where they are derived from. Non-specific effect of peptides is related to the response of cell and humoral immunity, state of kininogenase-kinin system of homeostasis, and also influence on neurohumoral regulation. This effect of peptides being as the components of PE and NPSE, stipulates therapeutic effect of their application, more pronounced in NPSE, containing low molecular regulatory peptides which are characteristic for skin.

Conclusions

NPSE contributes to earlier eradication of wounds from bacterial infection. Obtained results allow the recommending performing extended researches of NPSE application in a combined therapy of wounds.

References

1. Ariev T.Ya. Thermal injuries.– Leningrad: Meditsina, 1966.–703 p.
2. Galchenko S.Ye., Belochkina I.V., Tynnyka L.M., Sandomirsky B.P. Effect of extracts of pigs' pancreas and liver on rats with different experimental pathologies of corresponding organs // *Transplantologiya*.– 2003.– Vol. 4, N1.– P. 68-70.
3. Kovalenko N.K., Buryanovsky L.N. Application of PCR method to identify *Streptococcus* family // *Microbiol. Zhurnal*.– 2000.– Vol. 62, N6.– P. 7-14.
4. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. Wounds and wound infection: Manual for physicians. 2nd edition.– Moscow: Meditsina, 1990.– 592 p.
5. Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Cytomedines and their role in regulation of physiological functions // *Uspekhi sovremennoy biologii*.– 1995.– Vol. 115, Issue 1.– P. 353-367.
6. Menshikov D.D., Maksimov Yu.M., Byalik I.F. Change of microflora of purulent wounds in treatment process// *Khirurgiya*. – 1982. – N4. – P. 26-28.
7. *Patent of Ukraine 64381 A, IPC⁷ A61K35/12*. Ways of obtaining extracts of xenogenic organs / S.Ye. Galchenko, N.Yu. Shkodovskaya, B.P. Sandomirsky, V.I. Grischenko.– Appl. 22.05.2003; Publ. 16.02.2004; Bull. N2.– P. 2.41.
8. Pokrovsky V.I., Pokhdeev O.K. Medical microbiology. – Saint-Petersburg. – Meditsina, 1988.– 200 p.

Литература

1. Арьев Т.Я. Термические поражения.—Л.: Медицина, 1966.— 703 с.
2. Гальченко С.Є., Белочкіна І.В., Тинника Л.М., Сандомирський Б.П. Вплив екстрактів підшлункової залози і печінки свиней на щурів з експериментальними патологіями відповідних органів // Трансплантологія.— 2003.— Т. 4, №1.— С. 68-70.
3. Коваленко Н.К., Бурьяновский Л.Н. Применение метода ПЦР для идентификации рода *Streptococcus* // Микробиол. журнал.— 2000.— Т. 62, №6.— С. 7-14.
4. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1990.— 592 с.
5. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи современной биологии.— 1995.— Т. 115, Вып. 1.— С. 353-367.
6. Меньшиков Д.Д., Максимов Ю.М., Бялик И.Ф. Изменение микрофлоры гнойных ран в процессе лечения // Хирургия.—1982.— №4.— С. 26-28.
7. Пат. 64381 А Україна МПК⁷ А61К35/12. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів / С.Є. Гальченко, Н.Ю. Шкодовська, Б.П. Сандомирський, В.І. Грищенко.— Заявл. 22.05.2003; Опубл. 16.02.2004; Бюл. Промисл. власність.—2004.— №2.— С. 4.41.
8. Покровский В.И., Похдеев О.К. Медицинская микробиология.— СПб: Медицина, 1998.— 1200 с.
9. Шкодовська Н.Ю. Вплив екстракту шкіри новонароджених поросят на процеси регенерації опікових ран // X Конгрес світової федерації укр. лікарських товариств: Тези доп.— Чернівці, 2004.— С. 625-626.
10. Hadjiiski O.G., Lesseva M.J. Comparison of four drugs for local treatment of burn wounds // Eur. J. Emerg. Med.— 1999.— Vol. 6, N1.— P. 41-47.
11. Ward L.J.H., Tummins M.J. Differentiation of *Streptococcus*, *L. paracasci* and *L. rhamnosus* by polymerase chain reaction // Lett. Appl. Microbiol.— 1999.— Vol. 29, N3.— P.90-93.
9. Shkodovskaya N.Yu. Effect of skin extracts of new born piglets on process of regeneration of burn wounds // X Congress of World Federation of Ukrainian Physicians Associations. Proc. of Reports.— Chernivtsi.— 2004.— P. 625-626.
10. Hadjiiski O.G., Lesseva M.J. Comparison of four drugs for local treatment of burn wounds // Eur. J. Emerg. Med.— 1999.— Vol. 6, N1.— P. 41-47.
11. Ward L.J.H., Tummins M.J. Differentiation of *Streptococcus*, *L. paracasci* and *L. rhamnosus* by polymerase chain reaction // Lett. Appl. Microbiol.— 1999.— Vol. 29, N3.— P.90-93.

Accepted in 16.11.2004

Поступила 16.11.2004