

## Повидон-йод – новые возможности знакомого препарата (обзор литературы)

**И. В. Борисов**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России  
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России  
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Контактное лицо: Игорь Викторович Борисов, boris-62@list.ru

В статье приведен обзор литературы, посвященной оценке эффективности, безопасности и показаниям к применению повидон-йода в современной клинической практике. Показаны сохранение хорошей чувствительности к препарату, несмотря на его многолетнее использование, а также новые возможности, связанные с эффективностью против биопленочных форм возбудителей и вирусов, в частности SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** современные антисептики, повидон-йод, бетадин, местное медикаментозное лечение, раны и раневые инфекции, резистентность, бактерии, вирусы, SARS-CoV-2.

**Для цитирования:** Борисов И. В. Повидон-йод – новые возможности знакомого препарата (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2021, 8 (3): 12–18.

DOI: 10.25199/2408-9613-2021-8-3-12-18.

### Povidone iodine – new possibilities of a familiar dressing (literature review)

**I. V. Borisov**

Federal State Budgetary Institution “A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” Ministry of Health of Russia  
27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”  
Ministry of Education and Science of Russia  
8 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia

The article provides a review of the literature on the assessment of the efficacy, safety and indications for the use of povidone iodine in modern clinical practice. The preservation of good sensitivity to the drug, despite its long-term use, as well as new opportunities associated with the effectiveness against biofilm forms of pathogens and viruses, in particular SARS-CoV-2, has been shown.

**Key words:** modern topical antiseptics, povidone-iodine, betadine, dressings, wounds and wound infections, resistance, bacteria, viruses, SARS-CoV-2.

**For citation:** Borisov I. V. Povidone-iodine – new possibilities of a familiar dressings (literature review). Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2021, 8 (3): 12–18.

#### Введение

Повидон-йод (Бетадин®) – лекарственное средство, антисептик для местного применения – представляет собой комплекс йода с поливинилпирролидоном. Концентрация активного йода в нем составляет 0,1–1,0 %. Обладает широким спектром антимикробного действия, высокой активностью в присутствии органических соединений, способностью проникать через биопленки, некротические ткани, струп. Также характеризуется низкой частотой развития резистентности к антисептику, положительной динамикой заживления ран путем препятствования распространению воспаления, хорошей переносимостью пациентами,

невысокой стоимостью, простотой использования [1, 2].

На протяжении более 60 лет, с момента создания в 1955 г. в США Х. А. Шелански и М. В. Шелански, в многочисленных исследованиях было показано, что повидон-йод за счет своего мультимодального действия способен ограничивать распространение инфекционных заболеваний [3].

Помимо широкого спектра антибактериального, противогрибкового и противовирусного действия, преимущества препарата заключаются в благоприятном профиле безопасности его применения и отсутствии сообщений об устойчивости к нему микроорганизмов.

Была обнаружена высокая вирулицидная активность повидон-йода в отношении заболеваний, вызывающих серьезную озабоченность во всем мире, включая гепатит А, грипп, острые респираторные синдромы, SARS-CoV-2. Мытье рук антисептиками на основе повидон-йода оказывает значимый эффект в обеззараживании кожи, в то время как полоскания для рта на его основе значительно снижают вирусную нагрузку в ротовой полости и ротоглотке.

Важность повидон-йода была подчеркнута включением его Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в список основных лекарственных средств. Поэтому благодаря разнообразному применению в борьбе с инфекцией, выдающимся профилям безопасности и переносимости в настоящее время повидон-йод (Бетадин®) остается мощным и доступным антисептиком.

### Актуальность проблемы

Общеизвестно, что местные антимикробные средства для профилактики и лечения гнойной инфекции ввиду широкого спектра действия могут значительно ускорить процесс заживления за счет нормализации течения раневого процесса [4–6]. Их высокая эффективность особенно необходима, поскольку заживление ран часто замедляется из-за образования биопленок, которые толерантны к лечению антибиотиками [7]. Однако использование антисептиков может создавать множество трудностей, включая проблемы с переносимостью, инактивацией органическими веществами и возникновением устойчивости к ним микроорганизмов.

По данным ВОЗ, устойчивость к противомикробным препаратам является приоритетом для глобальных действий в области здравоохранения и представляет собой одну из самых больших угроз для здоровья, продовольствия и безопасности [8].

Хорошо известно, что распространенность устойчивости к местным антибиотикам увеличивается вследствие неправильного и чрезмерного использования этих агентов, в частности мупироцина и фузидиевой кислоты [9–12]. Однако очевидно, что устойчивость к некоторым антисептикам растет, что также становится значимой проблемой последних лет, которую необходимо решать [13].

В связи с ростом устойчивости к антибиотикам все более актуальным представляется появление нозокомиальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Возбудители ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), которые являются основной причиной внутрибольничных инфекций во всем мире, нередко приобретают МЛУ [14]. По этой причине на антисептики возлагаются надежды, что они могут стать альтернативным и жизнеспособным вариантом для эффективной борьбы с данными микроорганизмами.

### Противомикробная активность повидон-йода

В целом повидон-йод обладает более широким спектром антимикробной активности по сравнению с другими часто используемыми антисептиками (хлоргексидина биглюконатом, полигексанидом или октенидином), нацеленным на большой комплекс грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов и вирусов [6, 15]. Кроме того, в отличие от этих препаратов, повидон-йод проявляет антимикробную активность против актинобактерий и спор многих микроорганизмов.

Различия в спектре активности антисептиков могут быть связаны с их различными механизмами действия. В то время как хлоргексидина биглюконат, полигексанид или октенидин в основном действуют через разрушение клеточной стенки и плазматической мембраны, повидон-йод, как было обнаружено, имеет несколько механизмов действия [1, 16–19].

Повидон-йод (Бетадин®) действует на множество бактериальных мишеней, поэтому сообщений о резистентности или перекрестной резистентности пока не поступало [1, 19]. Препарат взаимодействует с несколькими ферментами, включая вирусные, такие как гемагглютинин, нейраминидаза и сиалидаза [20]. Следовательно, ингибирование ферментов может быть одним из примеров того, почему повидон-йод оказывает эффект против широкого спектра вирусов, а также бактерий.

Напротив, было обнаружено, что хлоргексидина биглюконат и полигексанид в первую очередь разрушают вирусную оболочку и имеют ограниченную направленность против вирусов без капсидов [21, 22].

### Влияние органического материала на антисептическую активность повидон-йода

Действие антисептиков может быть снижено из-за органических материалов, таких как кровь или гной, которые обычно присутствуют в ранах. Повидон-йод показал самое короткое время воздействия для достижения результата против *St. aureus*, *E. faecium* и *Ps. aeruginosa* даже в присутствии крови [23].

### Активность повидон-йода в отношении биопленок

В реальных условиях бактерии преимущественно существуют в виде сообществ клеток в биопленках. Биопленки – это гетерогенные структуры, содержащие множество микроорганизмов, окруженные защитным матриксом, который может прикрепляться к инертным и органическим поверхностям [24].

Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что распространенность биопленок в хронических ранах достигает 78,2 %, что позволяет предположить, что биопленки наблюдаются в большинстве хронических незаживающих ран [25]. Поскольку некоторые патогены полирезистентных микроорганизмов ESKAPE начинают образование биопленок в течение

24 ч, на острые раны также часто влияет образование биопленок [7].

Присутствие биопленок задерживает заживление ран, а микроорганизмы в их составе особенно устойчивы к антимикробному лечению [26]. Таким образом, существует жизненная потребность в антисептических средствах, эффективных против биопленок при лечении как острых, так и хронических ран.

Были проведены исследования для оценки результата широко используемых антисептиков, разрушающих биопленки. Повидон-йод оказался более действенным, чем другие противомикробные препараты для местного применения, при удалении биопленок *Ps. aeruginosa* и многовидовых биопленок MRSA и *S. albicans* [27]. Кроме того, повидон-йод полностью уничтожал биопленки *St. aureus* и *Ps. aeruginosa* в течение 15 мин после нанесения [26].

#### Антисептическая стойкость повидон-йода

Несмотря на широкое клиническое использование повидон-йода в течение нескольких десятилетий и тщательное тестирование изолятов, сообщений о резистентности или повышенной устойчивости бактерий к антисептическому лечению не поступало. Такой благоприятный профиль резистентности, вероятно, связан с тем, что препарат имеет несколько механизмов действия [1, 19].

#### Развитие перекрестной устойчивости к антибиотикам последней линии

Хотя есть опасения по поводу развития устойчивости к самим антисептикам, потенциально большую озабоченность в настоящее время вызывает перекрестная резистентность между антисептиками и антибиотиками [28] — резистентность к определенному антисептику, которая приводит к сопутствующей резистентности к антибиотикам [18].

Область исследования перекрестной резистентности между антисептиками и антибиотиками в данный момент еще плохо изучена [29]. Исследования в этой области необходимы, поскольку повышение устойчивости к противомикробным препаратам может иметь серьезные последствия, так как патогены приобретают устойчивость и к антибиотикам, и к антисептикам.

#### Лечение ран

При выборе антисептиков для лечения ран следует обращать внимание на их эффективность в снижении микробной нагрузки, а также на их влияние на заживающую рану [30]. Идеальный антисептик для ухода за раной должен оказывать действие по заживлению и обладать хорошей местной переносимостью [1].

На модели лечения острых кожных ран грызунов повидон-йод способствовал заживлению ран за счет

увеличения экспрессии трансформирующего фактора роста бета, неоваскуляризации и реэпителизации [31].

Повидон-йод (Бетадин®) также оказывает кровоостанавливающее (вяжущее средство, препятствующее кровотечению) и противовоспалительное действие при периапикальной хирургии и снижает продукцию активных форм кислорода полиморфно-ядерными нейтрофилами человека [32, 33].

По сравнению с контролем повидон-йод значительно увеличивает скорость заживления хронических язв нижних конечностей без явной цитотоксичности по отношению к дендроцитам, при этом его концентрация в микрососудах и дендроцитах в очаге поражения выше, чем у пациентов, получавших сульфадиазин серебра или хлоргексидина биглюконат [34].

Точно так же лечение язв нижних конечностей гидроколлоидными повязками в сочетании с ежедневным применением повидон-йода увеличивало скорость заживления и уменьшало воспаление, связанное с бактериальной обсемененностью, наряду с воспалением, вызванным ингибирующим действием препарата на лейкотриен В4 и экстравазацию лейкоцитов, по сравнению с одним гидроколлоидом [35].

Тесты на цитотоксичность показали, что повидон-йод лучше переносится мышинными фибробластами, чем хлоргексидина биглюконат, полигексанид и октенидин. Лечение повидон-йодом привело к оживлению фибробластов мышей, чего не наблюдалось при использовании хлоргексидина биглюконата, полигексанида и октенидина [36].

При тестировании на человеческих фибробластах хлоргексидина биглюконат, полигексанид, октенидин и перекись водорода были на 100,0 % цитотоксичны при минимальной бактерицидной концентрации, напротив, некоторая жизнеспособность клеток осталась после повидон-йода [37].

Однако эксперименты *in vitro* следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они необязательно отражают клинические условия [1]. Требуются дальнейшие исследования антисептиков при лечении ран *in vivo* с использованием концентраций антисептиков, применяемых в клинической практике.

При лечении выбор топического препарата с целью воздействия на локальный инфекционный процесс является одной из важнейших задач местной терапии ран. Повидон-йод остается действенным антисептиком для локального применения. Препараты повидон-йода (Бетадин®) могут использоваться и в 1-й, и во 2-й фазах течения раневого процесса, существуют в нескольких лекарственных формах, оказывают выраженное бактерицидное действие на микроорганизмы при отсутствии резистентности, проникают через биопленки в сочетании с низкой частотой развития нежелательных реакций [38–40].

Повидон-йод (Бетадин®) является антисептиком широкого спектра действия, нашедшим обширное применение в медицинской практике, в том числе для лечения инфекций кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести (абсцессов, фурункулов, карбункулов, инфицированных травматических поражений кожных покровов и трофических язв) в 1-й и 2-й фазах течения раневого процесса за счет выраженного комбинированного действия: антимикробного (бактерицидного, бактериостатического), ранозаживляющего и регенерирующего [41].

Большинство клинических исследований, оценивавших результаты применения повидон-йода, показали значимый эффект и высокий профиль безопасности использования этого антисептика в хирургической практике. Современные антисептические препараты, содержащие повидон-йод, широко применяются при профилактике инфекций в области хирургического вмешательства [42, 43], свежих ранениях [1], лечении острых гнойных заболеваний мягких тканей и ожогов [33], при профилактике и лечении проблемных ран и трофических язв (венозные и артериальные язвы нижних конечностей) [44], язвенных дефектов дистальных отделов нижних конечностей при синдроме диабетической стопы [45], пролежней [46].

Таким образом, повидон-йод может широко использоваться как для профилактики раневой инфекции, так и в лечении острых и хронических ран, в том числе в амбулаторных условиях.

Многолетнее клиническое применение доказало, что современные йодофоры – эффективные средства для профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов в многопрофильном стационаре. Независимо от интенсивности использования повидон-йода в стационаре на протяжении многих лет сохраняется их высокая клиническая и бактериологическая активность [47, 48].

#### **Побочные реакции на повидон-йод**

Исторически сложилось так, что аллергия на повидон-йод переоценивалась в основном из-за отсутствия четкого понимания различий между аллергией и раздражением, а распространенность аллергического контактного дерматита, вызванного повидон-йодом, имела показатель 0,4 % [49].

При сравнении аллергенных свойств антисептиков аллергический контактный дерматит редко встречался при использовании повидон-йода, полигексанида и октенидина, но чаще наблюдался при назначении хлоргексидина биглюконата [49].

Что касается раздражения, то 10,0 % раствор повидон-йода вызывал значительно меньшее раздражение кожи, чем 5,0 % раствор хлоргексидина биглюконата [6].

В отличие от других антисептиков, обсуждаемых в этом обзоре, повидон-йод иногда ассоциируется с

индукцией дисфункции щитовидной железы. Хотя было показано, что повидон-йод оказывает временное влияние на функцию щитовидной железы, серьезных последствий для здоровья этих пациентов не отмечено [50]. Кроме того, дальнейшие исследования показали, что дисфункция щитовидной железы у лиц, подвергшихся воздействию йодных антисептиков, не отличается от дисфункции, обнаруженной в общей популяции [50–55].

Помимо аллергической реакции и раздражения, использование повидон-йода часто связывают с болью. Проспективное исследование, посвященное изучению распространенности побочных реакций на обычно применяемые антисептики, показало, что временное ощущение жжения испытывают 4–7 % пациентов, при этом существенной разницы между антисептиками выявлено не было [56]. Дальнейшее исследование с использованием моделей мышей продемонстрировало, что повидон-йод вызывает боль, стимулируя сенсорные нейроны, экспрессирующие каналы TRPA1 и TRPV1. Механизмы, с помощью которых антисептики вызывают боль, полностью не изучены, и это открытие улучшит понимание побочных эффектов их использования, а также даст представление о потенциальных методах уменьшения боли [57].

#### **Применение повидон-йода в условиях пандемии**

Быстрое распространение пандемии COVID-19 потребовало поиска безопасных и эффективных способов защиты медицинских работников и тех, кто подвергается наибольшему риску заражения.

Несколько широко используемых назальных антисептиков и полосканий показали эффективность против SARS-CoV-2 *in vitro*, в том числе с использованием повидон-йода, снижая вирусную нагрузку SARS-CoV-2 *in vitro* на 3–4 lg 10 через 30 с. В настоящее время проводятся клинические испытания для изучения их влияния на течение заболевания и его передачу. Спрей для носа с повидон-йодом и жидкость для полоскания рта могут считаться безопасным и потенциально эффективными вариантами против SARS-CoV-2 на основании предварительных исследований *in vitro* и *in vivo*, хотя результаты клинических испытаний SARS-CoV-2 необходимы, чтобы лучше понять величину эффекта и эффективность. Коммерчески доступные продукты, такие как повидон-йод, должны быть дополнительно оценены из-за их потенциальной способности снижать передачу SARS-CoV-2 и других вирусов, которые еще не появились [58–61].

#### **Заключение**

В последнем обзоре литературы по решению проблем антисептики с фокусом на повидон-йод (2020) R. Varreto et al. [4] подчеркнули, что при лечении ран антисептиками необходимо принимать во внимание

ряд потенциальных проблем, в том числе спектр противомикробных препаратов и их эффективность в реальных условиях, антисептическую резистентность и перекрестную антимикробную резистентность, влияющие на заживление ран и переносимость.

Авторы отмечают, что по сравнению с другими используемыми антисептиками повидон-йод имеет несколько преимуществ. Повидон-йод обладает широким спектром активности, оказывает значимый эффект при устранении патогенов ESKAPE и биопленок и сохраняет активность в присутствии крови, что делает его применение в качестве антисептика целесообразным при лечении ран и внутрибольничных инфекций. Кроме того, в эпоху, когда устойчивость к антисептикам и антибиотикам растет, ключевой особенностью повидон-йода, отличающей его от других антисептиков, является отсутствие устойчивости / перекрестной устойчивости, приписываемой этому антисептику. Это еще более примечательно, учитывая, что препарат широко используется более 60 лет.

Идеальный антисептик для ухода за раной должен не только уменьшать микробную нагрузку на рану, но и способствовать ее заживлению. В многочисленных обзорах было показано, что повидон-йод (Бетадин®)

способствует заживлению ран при низком уровне цитотоксичности. Кроме того, препарат хорошо переносится, а распространенность аллергических реакций не превышает 0,4 %.

Хотя при использовании антисептиков может возникнуть боль, это не считается уникальной особенностью повидон-йода, и более глубокое понимание приведет к усовершенствованию методов борьбы с любыми побочными эффектами.

В настоящее время очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для понимания будущих последствий перекрестной резистентности между антисептиками и антибиотиками. Также актуальны крупные и хорошо контролируемые испытания местных антисептиков для лечения ран и кожных инфекций, поскольку обоснование их выбора и использования в клинической практике в значительной степени основано на эмпирических данных и небольших клинических и доклинических исследованиях.

Наконец, медицинские учреждения должны помнить о проблемах, связанных с антисептиками, в частности о резистентности / перекрестной резистентности, чтобы обеспечить эффективное лечение ран, не вызывающее пагубных последствий.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bigliardi P. L., Alsagoff S. A. L., El-Kafrawi H. Y., et al. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg.* 2017; 44: 260–268.
- Eggers M. Infectious Disease Management and Control with Povidone Iodine. *Infect Dis Ther.* 2019; 8 (4): 581–593.
- U.S. Patent N 2739922 Mixtures of Polymeric N-Vinyl Pyrrolidone and Halogens. Shelanski H.A. Patented Mar. 27, 1956.
- Barreto R., Barrois B., Lambert J., et al. Addressing the challenges in antiseptics: focus on povidone iodine. *Intern J Antimicrobial Agents.* 2020; 56 (3): 106064.
- Punjataewakupt A., Napavichayanun S., Aramwit P. The downside of antimicrobial agents for wound healing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38 (1): 39–54.
- Lachapelle J.-M., Castel O., Casado A. F., et al. Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine. *Clin Pract.* 2013; 10(5): 579–592.
- Percival S. L., McCarty S. M., Lipsky B. Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015; 4 (7): 373–381.
- WHO. Fact sheet: Antimicrobial resistance (15 February 2018). Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [accessed 4 February 2019].
- Osterlund A., Eden T., Olsson-Liljequist B., et al. Clonal spread among Swedish children of a Staphylococcus aureus strain resistant to fusidic acid. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34 (10): 729–734.
- Osterlund A., Kahlmeter G., Haeggman S., Olsson-Liljequist B. Staphylococcus aureus resistant to fusidic acid among Swedish children: a follow-up study. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38 (5): 334–334.
- Carter G. P., Schultz M. B., Baines S. L., et al. Topical Antibiotic Use Coselects for the Carriage of Mobile Genetic Elements Conferring Resistance to Unrelated Antimicrobials in Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(2): e02000–e02017.
- Doudoulakakis A., Spiliopoulou I., Spyridis N., et al. Emergence of a Staphylococcus aureus Clone Resistant to Mupirocin and Fusidic Acid Carrying Exotoxin Genes and Causing Mainly Skin Infections. *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (8): 2529–2537.
- Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative. *J Hosp Infect.* 2016; 94 (3): 213–227.
- Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2475067.
- Lacey R. W., Catto A. Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and -resistant cultures of Staphylococcus aureus. *Postgrad Med J.* 1993; 69 (Suppl 3): S78–S83.
- Gilbert P., Moore L. E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol.* 2005; 99 (4): 703–715.
- Szostak K., Czogalla A., Przybylo M., Langner M. New lipid formulation of octenidine dihydrochloride. *J Liposome Res.* 2018; 28 (2): 106–111.

18. Wand M. E., Bock L. J., Bonney L. C., Sutton J. M. Mechanisms of Increased Resistance to Chlorhexidine and Cross-Resistance to Colistin following Exposure of *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to Chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (1): e01162-16.
19. Williamson D. A., Carter G. P., Howden B. P. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30 (3): 827–860.
20. Sriwilajaroen N., Wilairat P., Hiramatsu H., et al. Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology.* 2009; 6: 124.
21. McDonnell G., Russell A. D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12 (1): 147–179.
22. Pinto F., Maillard J. Y., Denyer S. P., McGeehan P. Polyhexamethylene biguanide exposure leads to viral aggregation. *J Appl Microbiol.* 2010; 108 (6): 1880–1888.
23. Schedler K., Assadian O., Brautferger U., et al. Proposed phase 2/ step 2 in-vitro test on basis of EN 14561 for standardised testing of the wound antiseptics PVP-iodine, chlorhexidine digluconate, polyhexanide and octenidine dihydrochloride. *BMC Infect Dis.* 2017; 17 (1): 143.
24. Berlanga M., Guerrero R. Living together in biofilms: the microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microb Cell Fact.* 2016; 15 (1): 165.
25. Malone M., Bjarnsholt T., McBain A. J., et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care.* 2017; 26 (1): 20–25.
26. Johani K., Malone M., Jensen S.O., et al. Evaluation of short exposure times of antimicrobial wound solutions against microbial biofilms: from in vitro to in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (2): 494–502.
27. Hoekstra M. J., Westgate S. J., Mueller S. Povidone-iodine ointment demonstrates in vitro efficacy against biofilm formation. *Int Wound J.* 2017; 14 (1): 172–179.
28. Gudapuri L. Cross-resistance between antiseptic agents and antimicrobial agents. *Biom Biostat Int J.* 2018; 7 (5): 429–430.
29. Jutkina J., Marathe N. P., Flach C. F., Larsson D. G. J. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Sci Total Environ.* 2018; 616–617: 172–178.
30. Rothenberger J., Krauss S., Tschumi C., et al. The Effect of Polyhexanide, Octenidine Dihydrochloride, and Tea Tree Oil as Topical Antiseptic Agents on In Vivo Microcirculation of the Human Skin: A Noninvasive Quantitative Analysis. *Wounds.* 2016; 28 (10): 341–346.
31. Wang L., Qin W., Zhou Y., et al. Transforming growth factor beta plays an important role in enhancing wound healing by topical application of Povidone-iodine. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 991.
32. Kumar K. S., Reddy G.V., Naidu G., Pandiarajan R. Role of povidone iodine in periapical surgeries: Hemostyptic and anti-inflammatory. *Ann Maxillofac Surg.* 2011; 1 (1): 107–111.
33. Beukelman C. J., van den Berg A. J., Hoekstra M. J., et al. Anti-inflammatory properties of a liposomal hydrogel with povidone-iodine (Repithel) for wound healing in vitro. *Burns.* 2008; 34 (6): 845–855.
34. Fumal I., Braham C., Paquet P., et al. The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study. *Dermatology.* 2002; 204 (Suppl 1): 70–74.
35. Pierard-Franchimont C., Paquet P., Arrese J. E., Pierard G.E. Healing rate and bacterial necrotizing vasculitis in venous leg ulcers. *Dermatology.* 1997; 194 (4): 383–387.
36. Muller G., Kramer A. Comparative study of in vitro cytotoxicity of povidone-iodine in solution, in ointment or in a liposomal formulation (Repithel) and selected antiseptics. *Dermatology.* 2006; 212 (Suppl 1): 91–93.
37. van Meurs S. J., Gawlitta D., Heemstra K. A., et al. Selection of an optimal antiseptic solution for intraoperative irrigation: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96 (4): 285–291.
38. Кудыкин М. Н. Повидон-йод в основе лечения инфицированных ран. *РМЖ.* 2013; 34: 1755. [*Kudykin M. N. Povidone-iodine is the basis for the treatment of infected wounds = Kudykin M. N. Povidone-yod v osnove lecheniya infitsirovannykh ran. RMZh. 2013; 34: 1755. (In Russ.)*]
39. Родин А. В., Привольнев В. В., Савкин В. А. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга. *Амбулаторная хирургия.* 2017; 3–4 (67–68): 43–51. [*Rodin A. V., Privolnev V. V., Savkin V. A. The use of povidone-iodine for the treatment and prevention of wound infections in the practice of a surgeon = Rodin A. V., Privolnev V. V., Savkin V. A. Primeneniye povidon-yoda dlya lecheniya i profilaktiki ranevykh infektsiy v praktike vracha-khirusga. Ambulatsionnaya khirurgiya. 2017; 3–4 (67–68): 43–51. (In Russ.)*]
40. Чекмарева И. А., Блатун Л. А., Терехова Р. П. и др. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодосодержащими мазями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014; (1): 54–58. [*Chekmareva I. A., Blatun L. A., Terekhova R. P., et al. Morphofunctional aspects of wound regeneration during treatment with iodine-containing ointments = Chekmareva I. A., Blatun L. A., Terekhova R. P. i dr. Morfofunktsional'nyye aspekty regeneratsii ran pri lechenii yodsoderzhashchimi maz'yami. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2014; (1): 54–58. (In Russ.)*]
41. Лебедев Н. Н., Розанов В. Е., Шихметов А. Н. Алгоритм ведения больного с инфицированной раной в амбулаторных условиях с применением повидон-йода. *Амбулаторная хирургия.* 2018; 3–4 (71–72): 51–56. [*Lebedev N. N., Rozanov V. E., Shikhmetov A. N. Algorithm for managing a patient with an infected wound on an outpatient basis using povidone iodine = Lebedev N. N., Rozanov V. E., Shikhmetov A. N. Algoritm vedeniya bol'nogo s infitsirovannoy ranoy v ambulatsionnykh usloviyakh s primeneniye povidon-yoda. Ambulatsionnaya khirurgiya. 2018; 3–4 (71–72): 51–56. (In Russ.)*]
42. Барсуков А. Н., Агафонов О. И., Афанасьев Д. В. Применение повидон-йода в профилактике инфекций области хирургического вмешательства. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018; (12): 7–11. [*Barsukov A. N., Agafonov O. I., Afanasyev D. V. The use of povidone-iodine in the prevention of infections in the area of surgical intervention = Barsukov A. N., Agafonov O. I., Afanasyev D. V. Primeneniye povidon-yoda v profilaktike infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva. RMZh. Meditsinskoye obozreniye. 2018; (12): 7–11. (In Russ.)*]
43. Dumville J. C., McFarlane E., Edwards P., et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (4): CD003949.
44. Daroczy J. Antiseptic efficacy of local disinfecting povidone iodine (Betadine) therapy in chronic wounds of lymphoedematous patients. *Dermatology.* 2002; 204 (Suppl 1): 75–78.
45. Campbell N., Campbell D. Evaluation of a non-adherent, povidone-iodine dressing in a case series of chronic wounds. *J Wound Care.* 2013; 22 (8): 401–402, 404–406.
46. Woo K. Y. Management of non-healable or maintenance wounds with topical

povidone iodine. *Int Wound J.* 2014; 11 (6): 622–626.

47. Блатун Л. А. Современные йодофоры — эффективные средства для профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов в многопрофильном стационаре. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005; (3): 200–202. [*Blatun L. A. Modern iodophores are effective means for the prevention and treatment of purulent-inflammatory processes in a multi-profile hospital = Blatun L. A. Sovremennyye yodofory — effektivnyye sredstva dlya profilaktiki i lecheniya gnoynovospalitel'nykh protsessov v mnogoprofil'nom stacionare. Byulleten' VSNTS SO RAMN. 2005; 3 (41): 200–202. (In Russ.)*]
48. Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2011; (4): 51–59. [*Blatun L. A. Local drug treatment of wounds = Blatun L. A. Mestnoye medikamentoznoye lecheniye ran. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2011; (4): 51–59. (In Russ.)*]
49. Lachapelle J. M. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol.* 2014; 24 (1): 3–9.

50. Leung A. M., Braverman L. E. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (3): 136–142.
51. Godazandeh G., Qasemi N. H., Saghafi M., et al. Pleurodesis with povidone-iodine, as an effective procedure in management of patients with malignant pleural effusion. *J Thorac Dis.* 2013; 5 (2): 141–144.
52. Kahrom H., Aghajanzadeh M., Asgari M.R., Kahrom M. Efficacy and Safety of Povidone-iodine Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions. *Indian J Palliat Care.* 2017; 23 (1): 53–56.
53. Kovacikova L., Kunovsky P., Skrak P., et al. Thyroid hormone metabolism in pediatric cardiac patients treated by continuous povidone-iodine irrigation for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21 (6): 1037–1041.
54. Whitehouse J. S., Gourlay D. M., Masonbrink A. R., et al. Conservative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and its effect on thyroid function. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (6): 1192–1197.
55. Yeginsu A., Karamustafaoglu A., Ozugurlu F., Etikan I. Iodopovidone pleurodesis does not effect thyroid function in nor-

- mal adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6 (4): 563–564.
56. Caumes E., Le Maitre M., Garnier J.M., et al. Clinical tolerance of cutaneous antiseptics in 3,403 patients in France. *Ann Dermatol Venereol.* 2006; 133 (10): 755–760.
57. Su D., Zhao H., Hu J., et al. TRPA1 and TRPV1 contribute to iodine antiseptics-associated pain and allergy. *EMBO Rep.* 2016; 17 (10): 1422–1430.
58. Frank S., Brown S. M., Capriotti J. A., et al. In vitro efficacy of a povidone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(11): 1–5.
59. Kirk-Bayley J., Challacombe S., Sunkaraneni S., Combes J. The use of povidone iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may protect healthcare workers and reduce cross infection. *SSRN Electronic Journal.* 2020.
60. Challacombe S. J., Kirk-Bayley J., Sunkaraneni V. S., Combes J. Povidone iodine. *Br Dent J.* 2020; 228(9): 656–657.
61. Stathis C., Victoria N., Loomis K., et al. Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Review Future Microbiol.* 2021; 16 (2): 119–130.