

15. *Investigation of nonlinear magnetic properties magneto-mechano-chemically synthesized nanocomplex from magnetite and antitumor antibiotic doxorubicin* / V. E. Orel, A. D. Shevchenko, A. Y. Rykhalskiy [et al.] // *Physics: Nanocomposites, Nanophotonics, Nanobiotechnology, and Applications*. – Vol. 156; eds. O. Fesenko, L. Yatsenko. – Switzerland: Springer Proceedings in Physics. – 2015. – Ch. 8. – P. 103–110.
16. *Косевич А. М. Нелинейные волны намагниченности. Динамические и топологические солитоны* / А. М. Косевич, Б. А. Иванов, А. С. Ковалев. – К.: Наукова думка, 1988. – 304 с.
17. *Stoll R. L. The analysis of eddy currents* / R. L. Stoll. – Oxford: Oxford University Press, 1974. – 128 p.
18. *Fert A. The origin, development and future of spintronics* / A. Fert // *Physics-Uspekhi*. – 2008. – Vol. 178, N 12. – P. 1336–1348.
19. *Use of magnetic resonance targeting to steer ov-loaded cell-based therapies to tumor sites in vivo* / M. Muthana, A. Kennerley, E. Murphy [et al.] // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. – 2015. – Vol. 3. – Suppl. 2. – P. 339.
20. *Medical applications of iron oxide nanoparticles* / A. K. A. Silva, A. Espinosa, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Iron oxides: from nature to applications*; ed. D. Faivre. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. – P. 423–471.
21. *Local arterial infusion of superparamagnetic iron oxide particles in hepatocellular Carcinoma: A Feasibility and 3.0 T MRI Study* / O. Dudeck, K. Bogusiewicz, J. Pinkernelle [et al.] // *Investigative Radiology*. – 2006. – Vol. 41, N 6. – P. 527–535.
22. *Electromagnetic heating of breast tumors in interventional radiology: in vitro and in vivo studies in human cadavers and mice* / I. Hilger, W. Andrä, R. Hergt [et al.] // *Radiology*. – 2001. – Vol. 218. – P. 570–575.
23. *Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme* / K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2011. – Vol. 103, N 2. – P. 317–324.
24. *Dutz S. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy* / S. Dutz, R. Hergt // *International Journal of Hyperthermia*. – 2013. – Vol. 29, N 8. – P. 790–800.
25. *Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin* / V. Orel, A. Shevchenko, A. Romanov [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 11. – P. 47–55.
26. *Imaging of Guerin carcinoma during magnetic nanotherapy* / V. Orel, T. Mitrelias, M. Tselepi [et al.] // *Journal of Nanopharmaceutics and Drug Delivery*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 58–68.
27. *Магнітна тераностика карциноми легені Льюїс комплексом гадопентетату димеглуміну з доксорубіцином* / В. Е. Орел, О. Ю. Рихальський, Т. С. Головка [та ін.] // *Доповіді Національної академії наук України*. – 2016. – № 9. – С. 134–142.
28. *Magnetic resonance nanotheranostics of Guerin's carcinoma* / V. E. Orel, T. Mitrelias, M. Tselepi [et al.] // *IFMBE Proceedings*. – Toronto, Canada: Springerlink, 2015. – Vol. 51. – P. 903–906.

Надійшла 22.02.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Л. С. Годлевський

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

Л. О. Булига,

Я. О. Бутко, д-р фарм. наук, доц.

НОВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ МІСЦЕВИХ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

Л. О. Булига, Я. О. Бутко

НОВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ МІСЦЕВИХ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Метою дослідження було обґрунтування використання гелю із наночастками срібла та глюкозаміном для підвищення ефективності лікування опікової рани.

Матеріали та методи. Вивчення ранозагоювальної активності гелю із наночастками срібла та глюкозаміном було здійснено на моделі опікової рани в шурів. Для оцінки ефективності загоєння вимірювали площу рани через день та вираховували планіметричні показники — площа загоєння, коефіцієнт швидкості загоєння, репаративний ефект. Вірогідне зменшення площі опікового дефекту, що гоїться під струпом, у тварин, яких лікували гелем із наночастками срібла та глюкозаміном, порівняно з вихідними даними, відбулося вже на 7-й день. На 13-й день лікування площа рани у шурів, яким наносили експериментальний гель, була удвічі меншою, ніж у групі порівняння. Повне загоєння у тварин, яким наносили гель, відбулося на 2 доби швидше, ніж у групі з препаратом порівняння. Різниця в сумарних репаративних ефектах гелю із наночастками та глюкозаміном і крему «Дермазин» при лікуванні опікової рани становить 48 %.

Таким чином, перспективним є подальше дослідження розробки місцевих ранозагоювальних засобів на основі нанотехнологій з метою підвищення ефективності лікування ран.

Ключові слова: лікування ран, наночастки срібла, гель, глюкозаміну гідрохлорид.

The **aim** of the study was justification for the use of gel with nanoparticles of silver and glucosamine to improve the treatment of burn wounds.

Materials and methods. The study of wound healing activity of gel with nanoparticles of silver and glucosamine were made on a model of burn wounds in rats. To assess the efficiency of healing the wound area through in a day was measured the wound area and calculated area healing, healing speeds factor, reparative effect.

Results. At the 7th day it was significant reduction of the defect area burn in animals which treated with the gel with nanoparticles of silver and glucosamine compared with the original data. At 13th day of treatment, the wound area in animals, which applied experimental gel was in 2 ones lower than in group which treat comparator. Full healing in animals, which were applied the gel took place 2 days faster than in the comparator group. The difference in total gel reparative effects of gel with silver nanoparticles and glucosamine and cream "Dermazinum" in the treatment of burn wounds is 48%.

Conclusions. Thus, further research of developing products of local wound healing based on nanotechnology in order to improve the treatment of wounds is prospective.

Key words: wounds healing, silver nanoparticles, gel, glucosamine hydrochloride.

Вступ

Згідно з даними ВООЗ, серед загальної структури травматичної патології шкіри опіки посідають третє місце, що становить 5,6–10 % усіх випадків ушкоджень. В Україні щороку реєструється більше ніж 100 тис. випадків опікового травматизму [1].

Традиційним методом лікування опікових ран, особливо в побутових умовах, є використання місцевих ранозагоювальних засобів. Однак більшість представлених на фармацевтичному ринку препаратів не відповідають усім сучасним аспектам ефективного лікування ран, тобто не виявляють комплексного фармакологічного впливу на патогенез ранового процесу, містять антибіотики із високим ступенем резистентності, антисептики, що можуть пригнічувати формування грануляції, основи, які спричинюють надмірну дегідратацію (гідрофільні з високим ступенем осмотичної активності) та зменшують доступ кисню до рани (жирові основи), що порушує біосинтетичні процеси структурних елементів тканини. Наслідками неефективного лікування є ризик розвитку патологічних рубців, збільшення тривалості та затрат на лікування [2–4].

Головною особливістю опікової рани є утворення на її поверхні струпа, під яким відбувається процес грануляції та епітелізації [5; 6].

Сучасні наукові дослідження спрямовані на створення нового підходу в розробці місцевих ранозагоювальних препаратів із використанням досягнень нанотехнологій, компонентів, що підвищують пластичні ресурси в шкірі та оптимальної основи, що забезпечить оптимізацію процесу загоєння [7].

Актуальним напрямом є використання наночасток срібла (НЧС), які, на відміну від антибіо-

тиків, характеризуються низьким рівнем розвитку резистентності, виявляють, окрім протимікробних, також протизапальні антиоксидантні властивості та здатні чинити регуляторний вплив на клітинні фактори, що стимулюють репаративні процеси [7]. Як пластичний матеріал доцільно використовувати глюкозаміну гідрохлорид (ГА), що є попередником глікозаміногліканів (гіалуронової кислоти, дерматану, кератану), які синтезуються фібробластами у рані й формують міжклітинну речовину сполучної та епітеліальної тканини, прискорюють синтез колагену, що є основою рубця [8; 9]. Додатковими перевагами глюкозаміну є протизапальні, репаративні, імуномодулюючі та навіть слабкі протимікробні властивості [10].

Метою нашого дослідження було обґрунтування використання гелю із наночастками срібла та глюкозаміном для підвищення ефективності лікування опікової рани.

Матеріали та методи дослідження

Наноккомпозит Ag/ПВП було отримано за сучасною технологією нанесення срібла на поверхню порошкоподібних носіїв в Інституті електрозварювання України імені Є. О. Патона [11] шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування й конденсації срібла із парового потоку, сформованого у просторі та спрямованого на матеріал носія (у порошкоподібному або гранульованому стані необхідної дисперсності), охолоджений до температури, що є нижчою за температуру його плавлення.

Термічну опікову травму, що відповідає загоєнню ран під струпом, відтворювали в наркотизованих тварин на заздалегідь депільованій шкірі міжлопаткової ділянки спини. Для моделювання опіків використовували спеціальний прилад із метале-

вою пластинкою на кінці діаметром 2,5 см. Час експозиції контактної пластинки, нагрітої до 200 °С, становить 4 с [3]. В експерименті було використано 24 білих щури, які поділені на 4 групи: 1-ша група — тварини інтактного контролю, 2-га група — тварини контрольної патології (КП), 3-тя група — тварини, яких лікували гелем НЧС + ГА, 4-та група — тварини, яких лікували кремом «Дермазин».

Для оцінки ефективності лікування використовували планіметричні показники: площа опіку (S_x , мм²); площа загоєння (S_Δ , мм²), коефіцієнт швидкості загоєння (V_k), репаративний ефект (РЕ), що розраховували за формулами:

$$S_\Delta = S_0 - S_x,$$

$$V_k = \frac{S_0 - S_x}{S_0},$$

$$PE = \frac{S_{КП} - S_x}{S_{КП}} \cdot 100 \%,$$

де S_x — середнє значення площі рани в момент дослідження, мм²; S_0 — вихідне середнє значення площі рани в групі, мм²; $S_{КП}$ — значення площі рани в групі КП, мм². Визначали інтегральний показник сумарної швидкості загоєння, розрахований як площа під кривою залежності «швидкість загоєння — термін лікування» за допомогою програми “Medcalc”.

Лікування починали відразу після термічної дії і до повного загоєння опіків. Гель наносили в дозі 20 мг/см².

Результати дослідів обробляли за допомогою програми “Statistica, 6.0” при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що після моделювання патології у тварин усіх груп формувалася щільний сіро-бурий струп площею 313,4–362,8 мм². Відходження струпа розпочалося з 7-го дня (табл. 1).

У групі КП повне відходження струпа відбулося вже на 9-й день. На його місці спостерігались рани з ексудатом. Шкіра навколо ран була гіперемованою. Вірогідне скорочення площі ранового дефекту в групі КП було відмічене на 9-й день лікування — $S_x = (295,42 \pm 13,54)$ мм². Повне загоєння зафіксоване на 21-шу добу.

У тварин, яких лікували, струпи відходили повільніше, ніж у КП, однак під ними тканина була майже повністю відновлена. Вірогідне зменшення площі дефекту в тварин, яких лікували гелем НЧС + ГА, порівняно з вихідними даними, відбулося вже на 7-й день — $S_x = (284,95 \pm 10,92)$ мм². На 13-й день лікування у 33,3 % щурів епітелізація відбулася повністю, тобто ранові дефекти були відсутні, у 66,7 % тварин сформована грануляційна тканина, майже повністю вкрита новим епітелієм. Повне загоєння відбулося на 15-ту добу.

У тварин, яких лікували кремом «Дермазин», вірогідне зменшення площі опікового дефекту, порівняно з вихідними даними, відбулося на 9-й день лікування — $S_x = (115,70 \pm 10,40)$ мм². На 15-й день повна епітелізація спостерігалась у 50 % тварин. Загоєння у всіх тварин цієї групи відбулося на 17-й день.

Таблиця 1

Динаміка планіметричних показників у щурів з опіковими ранами при лікуванні гелем із глюкозаміном та наночастками срібла, $n=6$

День лікування	Контрольна патологія		Гель НЧС + ГА			Крем «Дермазин»		
	S_x , мм ²	Епітелізація, %	S_x , мм ²	Епітелізація, %	РЕ, %	S_x , мм ²	Епітелізація, %	РЕ, %
Вихідні дані	322,02±5,51	—	327,03±7,78	—	—	321,85±6,79	—	—
3	316,42±4,68	—	318,55±5,43	—	0,55	311,23±6,29	—	1,64
5	295,55±11,61	—	310,83±4,76	—	-0,79	303,27±6,50	—	-2,61
7	295,42±13,54	—	284,95±10,92*	—	32,28	259,78±27,10	—	12,06
9	189,25±25,62*	—	115,18±18,84*, **	—	60,44	115,70±10,40*, **	—	38,86
11	65,71±7,30*	—	34,55±8,12*, **	—	66,95	64,40±10,43*	—	2,00
13	45,41±5,58*	—	8,88±3,15*, **	33,3	90,22	18,07±3,62*, **	—	60,22
15	29,05±7,25*	—	Загоєння	100,0	100,00	3,40±1,74*, **	50,0	88,30
17	16,73±5,78*	—	—	—	—	Загоєння	100,0	100
19	3,30±1,99*	50,0	—	—	—	—	—	—

Примітка. Вірогідно: * — щодо вихідних даних ($p < 0,05$); ** — щодо групи контрольної патології ($p < 0,05$); S_x — площа рани; РЕ — репаративний ефект; НЧС — наночастки срібла; ГА — глюкозамін; n — кількість тварин у групі.

Площа та коефіцієнт швидкості загоєння у шурів з опіковими ранами при лікуванні гелем із глюкозаміном та наночастинками срібла, n=6

День лікування	Контрольна патологія		Гель НЧС + ГА		Крем «Дермазин»	
	S _Δ , мм ²	V _k	S _Δ , мм ²	V _k	S _Δ , мм ²	V _k
3	5,60±3,33	0,02	8,48±3,78	0,03	10,62±3,27	0,03
5	26,47±11,33	0,08	16,20±6,04	0,05	18,58±7,27	0,06
7	26,60±14,84	0,08	42,08±11,06	0,13	62,07±31,36	0,19
9	132,77±27,34	0,41	211,85±15,67*	0,65	206,15±14,42*	0,64
11	256,30±9,65	0,80	292,48±6,71*	0,89	257,45±14,48	0,80
13	276,61±7,28	0,86	318,15±5,96*	0,99	303,78±8,39*	0,94
15	292,97±9,98	0,91	327,03±7,78*	1,00	318,45±5,98*	0,99
17	305,28±9,00	0,95	—	—	321,85±6,79*	1,00
19	318,88±6,41	0,99	—	—	—	—

Примітка. * — вірогідно щодо групи контрольної патології (p<0,05); S_Δ — площа загоєння; V_k — коефіцієнт швидкості загоєння; n — кількість тварин у групі.

Площа загоєння дефекту в групах, яким наносили гель НЧС + ГА та препарат порівняння (ПП) вірогідно відрізнялася від такої у тварин, яких не лікували, на 9-й день — на 60,0 та 55,0 %; на 13-й день — на 15,0 та 9,8 %, на 15-й день — на 11,6 та 8,7 % (табл. 2).

На 13-й день лікування при нанесенні НЧС + ГА площа ран була удвічі меншою, ніж у тварин, яких лікували ПП. Сумарний репаративний ефект гелю НЧС + ГА при лікуванні опікової рани II ступеня становив 598,8 у. о. та переважав ефект крему «Дермазин» — 311,0 у. о.

Висновки

1. Проведено дослідження впливу гелю із наночастинками срібла та глюкозаміном на динаміку загоєння опікової рани.

2. Результати планіметричних досліджень показали, що експериментальний гель сприяє формуванню грануляційної тканини та епітелізації під струпом на 2 доби швидше, ніж препарат порівняння. За сумарним репаративним ефектом, гель із наночастинками срібла та глюкозаміном переважав і препарат порівняння (відмінності 48,5 %).

3. Таким чином, перспективним є подальше дослідження розробки місцевих ранозагоювальних засобів на основі нанотехнологій з метою підвищення ефективності лікування ран.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корнієнко В. В. Планіметрія поверхні опікової рани при використанні хітозанових мембран / В. В. Корнієнко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 390–397.

2. Руденко В. В. Фармакоеконічний аналіз лікарських препаратів для місцевого застосування у II фазі ранового процесу / В. В. Руденко, О. П. Шматенко, Р. Л. Прутула // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – Т. 12, № 2 – С. 121–123.

3. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рекомендації / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко. – К. : ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 52 с.

4. *Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: a review* / L. Butzelaar, M. M. Ulrich, A. B. Mink van der Molen [et al.] // Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 69, N 2. – P. 163–169. – doi: 10.1016/j.cjids.2015.11.015.

5. *Dermal substitution with Matriderm in burns on the dorsum of the hand* / H. Ryssel, G. Germann, O. Kloeters [et al.] // Burns. – 2010. – Vol. 25, N 4. – P. 567.

6. *Оцінка клінічної ефективності препарату «Тирозур» у дітей з поверхневими і глибокими дермальними опіками* / Г. П. Козинець, О. І. Осадча, О. М. Коваленко [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 4. – С. 32–38.

7. *Gunasekaran T. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing* [Electronic resource] / T. Gunasekaran, T. Nigusse, M. D. Dhanaraju // J. Am. Coll. Clin. Wound Spec. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 82–96. – Access mode : http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/500.

8. *Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review* / I. Pastar, O. Stojadinovic, N. C. Yin [et al.] // Adv. Wound Care (New Rochelle). – 2014. – Vol. 3, N 7. – P. 445–464.

9. *Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis* // Sh. Ghatak, E. V. Maytin, J. A. Mack [et al.] // Int J Cell Biol. – 2015. – doi: 10.1155/2015/834893.

10. *Wang X. Novel glucosamine hydrochloride-rectorite nanocomposites with antioxidant and anti-ultraviolet activity* / X. Wang, B. Liu, X. Li, R. Sun // Nanotechnology. – 2012. – Vol. 23, N 49. – doi: 10.1088/0957-4484/23/49/495706.

11. *Пат. № 98085 UA, МПК C23C 14/24 (2006.01), C23C 14/28 (2006.01), C23C 14/30 (2006.01) Пристрій та спосіб електронно-променевого випарювання й спрямованого осадження парового потоку на підкладку у вакуумі* / Мовчан Б. О., Яковчук К. Ю. ; заявник та патентовласник Міжнародний центр електронно-променевої технології інституту електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України. – № u 201106568; заявл. 25.05.2011 ; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 7.

Надійшла 1.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. В. Савицький