

Л. О. Булига<sup>1</sup>, В. П. Черних<sup>1</sup>, С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>,  
Б. О. Мовчан<sup>2</sup>, Я. О. Бутко<sup>1</sup>

## Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастками срібла та глюкозаміном

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup>Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України, м. Київ

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

Загоєння ран залишається актуальною проблемою сучасної фармакології та фармакотерапії [1, 2]. У зв'язку зі зростанням випадків множинної антибіотикорезистентності, токсичності антисептичних засобів виникає гостра необхідність пошуку та розробки препаратів, які більшою мірою задовольняли б потреби клінічної практики для лікування різних ушкоджень шкіри. Як відомо, загоєння напряду залежить від якості терапії ран у першій гнійно-некротичній фазі, тому препарати обов'язково мають виявляти виражений протимікробний, дезінтоксикаційний, протизапальний, знеболюючий ефекти, сприяти загоєнню рани та не пригнічувати фази грануляції та епітелізації [2–4].

Останні дослідження спрямовані на створення препаратів з наночастками металів, зокрема наносрібла, які на відміну від антибіотиків не викликають дисбактеріози, а сприяють нормалізації мікробіоценозу, характеризуються мінімальним підвищенням резистентності, виявляють антиоксидантні властивості та стимулюють процеси загоєння в шкірі [5–7]. Крім того, препарати, що містять стабілізовані наночастки срібла, на відміну від іонізованих форм, не виявляють токсичність на організм людини. Адсорбційні властивості носія, яким стабілізують наночастки срібла, сприяють детоксикації ран за рахунок зв'язування мікроорганізмів та їхнього руйнування [1].

*Мета дослідження* – визначити ранозагоювальні властивості нового

гелю з наночастками срібла та глюкозаміном на моделях лінійної та трафаретної рани в щурів.

**Матеріали та методи.** Експериментальний гель, що містить наночастки срібла, отримані в Інституті електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України [8, 9], у комбінації з глюкозаміном, розроблено на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету. До його складу входять наночастки срібла, стабілізовані полівінілпіролідом ПВП (наноккомпозит ПВП/Ag – 0,164 %, що відповідає 0,1 % Ag, глюкозамін (1,0 %) та ПВП (до 2,0 %). Розмір наноккомпозиту ПВП/Ag становить 2 мкм. Як препарат порівняння використовували крем Дермазин (виробник Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, серія SP0680), який містить 1 % сульфадіазину срібла (відповідає 0,301 % чистого іонізованого срібла (Ag<sup>+</sup>) та показаний для лікування гнійних ран, тобто за складом та показаннями добре зіставляється із досліджуваним гелем.

При переході з I у II фазу місцеві препарати мають поряд з протимікробною та протизапальною діями виявляти репаративну активність та не пригнічувати процеси грануляції та епітелізації. Рановий процес відтворювали на моделях лінійної різаної рани та трафаретної рани в щурів, що відповідає виду загоєння з первинним та вторинним натягом відповідно [3].

Модель лінійної різаної рани дозволяє оцінити вплив місцевого лікарського засобу на швидкість формування грануляційної тканини та епітелізацію рани за міцністю зрощення країв рани. Для відтворення лінійної

різаної рани наркотизованим білим щурам-самкам масою 180–220 г на депільованій ділянці шкіри спини робили розріз шкіри довжиною 50 мм. Одразу накладали 5 швів на відстані 10 мм один від одного й обробляли шкіру 5 % спиртовим розчином йоду. З наступного дня починали лікування. Протягом 7 днів наносили 1 раз на добу досліджувані препарати в дозі 50 мг, що відповідає 50 мкг наночасток срібла в досліджуваному гелі та 150 мкг іонізованого срібла в кремі «Дермазин» [3]. Тварини були поділені на 3 групи (n = 6): 1 група – контрольної патології (КП); 2 група – тварини, яких лікували експериментальним гелем; 3 група – тварини, яким наносили препарат порівняння. На 8 день тварин декапітували та вирізали ділянку шкіри з рубцем. За допомогою спеціального приладу ранотензіометра проводили випробування міцності рубця (навантаження, при якому рубець розходився). Репаративну активність препарату визначали за формулою (1):

$$PA = \frac{M_D - M_{KP}}{M_{KP}} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

де  $M_D$  – навантаження, при якому розходиться шов у щурів дослідної групи, г;  $M_{KP}$  – навантаження, при якому розходиться шов у щурів групи КП.

Модель трафаретної рани дозволяє оцінити вплив препарату на швидкість загоєння ран. Площинну рану розміром  $2 \times 2$  см ( $400 \text{ мм}^2$ ) наносили на депільовану ділянку шкіри 48 наркотизованим щурам масою 200–240 г. Шкіру та інструменти обробляли 96 % розчином етилового спирту. У двох серіях експериментів тварин було розподілено на 4 групи (n = 6): 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – контрольна патологія (КП); 3 група – тварини, яких лікували експериментальним гелем; 4 група – тварини, яких лікували препаратом порівняння – крем «Дермазин». Препарати наносили один раз на одну добу тонким шаром в емпіричній дозі  $20 \text{ мг/см}^2$  [3]. Таким чином, кількість гелю з наночастками срібла,

яку наносили на площинну рану, становила 80 мг (80 мкг наночасток срібла), кількість крему «Дермазин» – 80 мг (241 мкг іонізованого срібла). Лікування продовжували до повного загоєння. Для оцінки ефективності загоєння рани здійснювали візуальне дослідження та визначали такі планіметричні показники: площа рани ( $S_x$ ), коефіцієнт швидкості загоєння ( $V_k$ ), який розраховували за формулою (2):

$$V_k = \frac{S_x - S_0}{S_0}, \quad (2)$$

де  $S_x$  – середнє значення площі рани в момент дослідження;  $S_0$  – вихідне середнє значення площі рани в групі.

Біохімічні показники вивчали на 15 день досліду. Визначення загального білка (ЗБ, г/л), сечовини (ммоль/л) проводили з метою оцінки стану білкового обміну, який змінюється при порушенні цілісності тканин та розвитку запалення. Для визначення відповідних показників використовували набори реактивів виробництва НВП «Філісит-Діагностика» (Україна).

Усі хірургічні втручання та евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом. Дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), гармонізованих із «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.), що засвідчено висновком комісії Національного фармацевтичного університету з біоетики (протокол від 20 березня 2013 року № 3).

Результати обробляли за допомогою програми Statistica 6.0 за критерієм t Стьюдента у випадку нормального розподілу, за критерієм U Манна-Уїтні – за його відсутності. Внутрішньогрупові відмінності аналізували за парним критерієм Вілкоксона, альтернативні (виживаність, наявність/відсутність певної ознаки) – за кутовим перетворенням Фішера  $\phi$  [10].

**Результати та їх обговорення.** Для оцінки ранозагоєвальних властивостей досліджуваного гелю із наночастками

срібла та глюкозаміном здійснювали порівняння тензіометричних, планіметричних показників та маркерів запалення, що характеризують системні зміни в організмі при рановому процесі з відповідними значеннями тварин групи контрольної патології, інтактних щурів та тих, що лікували кремом «Дермазин».

На моделі лінійної рани результати тензіометрії показали достовірне збільшення міцності післяопераційного рубця на 66,0 % у тварин, яких лікували гелем із наночастками срібла та глюкозаміном, а препаратом порівняння – на 42,5 % проти групи КП ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). При цьому міцність рубця у тварин, яких лікували гелем з наночастками срібла та глюкозаміном, була достовірно вищою, ніж у групі препарату порівняння.

Після моделювання трафаретних ран площею 398,0–406,5 мм<sup>2</sup> у тварин розвивалося запалення шкіри, що характеризувалося гіперемією та набряком країв рани, які набували валікоподібної форми. Приєднання інфекції на 3 добу в групі КП спостерігали в 50 % випадків ( $p < 0,05$ ), у тварин, яких лікували обома препаратами – 16,7 %, про що свідчило відділення ексудату з ранового дефекту. Відмінності між дослідними групами та групою КП за цим показником не були значущими ( $\phi = 1,264$ ,  $p > 0,05$ ). У подальшому рани поступово вкрилися товстими кірками коричневого кольору. У тварин, яких лікували, макроскопічні ознаки були менш виражені: швидко зменшувалася гіперемія та набряк, ексудат не відділявся вже на 5 добу лікування, а в групі

КП лише на 9 день поверхня ран була сухою. Тварини, що отримували лікування, були активнішими та мали кращий апетит. Уже на 13 день у тварин, яких лікували гелем з наночастками срібла та глюкозаміном, спостерігали відходження корок, під якими була помітна грануляційна тканина. У групі тварин, яких лікували гелем з наночастками срібла та глюкозаміном, 100 % епітелізація ран відбулася на 19 добу експерименту, в групі тварин, яких лікували препаратом порівняння – на 21 добу, у групі КП – на 23 добу.

Аналіз планіметричних показників (табл. 2) показав, що в групі тварин, яким наносили експериментальний гель, на 7 добу лікування площа ран зменшувалася на 46 %, у групі, яку лікували кремом «Дермазин» – на 36 %, у групі КП – на 21 % ( $p < 0,05$ ), на 15 добу дослідження – на 98, 88 та 71 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Слід зазначити, що площа ран у тварин, яких лікували, на 7 та 15 день експерименту була достовірно меншою, ніж у тварин КП ( $p < 0,05$ ).

Визначені в ході досліджень біохімічні показники (рисунок) показали, що на 15 добу лікування в тварин групи КП рівень ЗБ у крові був достовірно нижчим, ніж в інтактних тварин, що свідчить про переважання катаболічних процесів в організмі. У тварин обох груп, яких лікували, спостерігали нормалізацію цього показника. Уміст сечовини в крові достовірно відрізнявся від інтактних значень ( $p < 0,05$ ): у тварин групи КП підвищувався в 1,42 разу та в групі, що лікували кремом «Дермазин» – у 1,34 разу, що свідчить про деструк-

Таблиця 1

**Репаративна активність гелю з наночастками срібла та глюкозаміном за умов лінійної різаної рани в щурів ( $n = 6$ )**

Група досліджу	Міцність рубця, г	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	505,83 ± 34,17	
Гель з наночастками срібла та глюкозаміном	840,00 ± 36,41 <sup>#/ε</sup>	66,0
Крем «Дермазин»	720,83 ± 25,54 <sup>#</sup>	42,5

Примітка. <sup>#</sup>Достовірно відносно групи КП ( $p < 0,05$ ); <sup>ε</sup>достовірно відносно препарату порівняння ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин у групі.

**Динаміка планіметричних показників у щурів з трафаретними ранами при лікуванні гелем з глюкозаміном та наночастками срібла ( $n = 6$ )**

Група досліджу Термін загоєння	Контрольна патологія		Гель з наночастками срібла та глюкозаміном		Крем «Дермазин»	
	$S_o$	$V_k$	$S_x$	$V_k$	$S_x$	$V_k$
Вихідні дані	398,00 ± 8,39	–	406,50 ± 8,46	–	399,83 ± 11,55	–
3 день	385,17 ± 6,07 *	0,03	341,33 ± 18,26*	0,16	360,50 ± 16,90*	0,10
5 день	357,67 ± 10,56*	0,10	265,00 ± 20,85*/#	0,35	281,83 ± 20,00*/#	0,30
7 день	315,00 ± 9,23*	0,21	220,83 ± 25,70*/#	0,46	254,67 ± 12,91*/#	0,36
15 день	114,83 ± 14,12*	0,71	7,50 ± 4,24*/#&	0,98	48,00 ± 14,28*/#	0,88
19 день	24,00±8,02*	0,94	–	–	4,50 ± 1,59 */#	0,99
21 день	6,00 ± 2,88	0,98	–	–	–	–

Примітка. \*Достовірно відносно вихідних даних ( $p < 0,05$ ); #достовірно відносно групи КП ( $p < 0,05$ ); &достовірно відносно препарату порівняння ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин у групі.

тивні зміни в тканинах, переважання процесів білкового катаболізму, та можливо погіршення видільної функції нирок. У тварин групи, яких лікували експериментальним гелем, рівень сечовини на 15 день лікування нормалізувався, тобто достовірно не відрізнявся від інтактних значень.

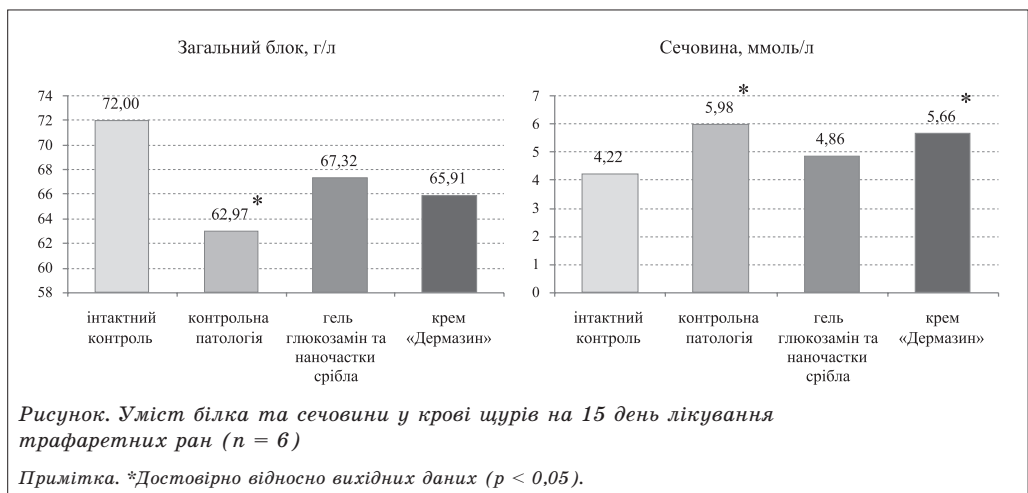
Таким чином, лікування тварин гелем із наночастками срібла та глюкозаміном сприяло зменшенню системних проявів ранового процесу в організмі. Можна припустити, що механізм дії зумовлений синергізмом протизапальних та ранозагоювальних властивостей наночасток срібла та глюкозамі-

ну, що буде предметом подальших досліджень.

Отже, аналіз результатів експерименту, проведеного на моделі лінійної різаної та трафаретної рани, показав, що гель з наночастками срібла та глюкозаміном виявляє ранозагоювальну дію та за її виразністю перевищує препарат порівняння крем «Дермазин».

### Висновки

1. Застосування оригінального гелю з наночастками срібла та глюкозаміном при лікуванні лінійної різаної рани сприяє утворенню міцного рубця, а трафаретної рани – ліквідації процесів



запалення, зменшенню ризику інфікування та розповсюдження інфекції, скороченню площі ранового дефекту.

2. При використанні експериментального гелю міцність рубцевої тканини достовірно вища, ніж при використанні препарату порівняння, а повне загоєння

за вторинним натягом рани відбувається на 2 доби раніше, ніж у препараті порівняння – крему «Дермазин».

3. Властивості наночастинок срібла відкривають перспективу створення місцевого засобу нового покоління для лікування ран, опіків.

1. Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / Бабушкина И. В. // Саратов. научн.-мед. журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 530–534.
2. Експериментальне дослідження репаративної активності мазі «Глітацид» на асептичні та інфіковані рани шкіри / Березняков А. В., Попов С. Б., Рубан О. А. // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – Т. 11, № 6. – С. 42–44.
3. Методичні рекомендації «Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран» / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Харків, 2013. – 52 с.
4. Micro-RNAs: New Regulators of Wound Healing / Pastar I., Ramirez H., Stojadinovic O. [et al.] // Surgical Technology International. – 2011. – № 12. – P. 51–60.
5. Leading wound care technology: The ARANZ medical silhouette / Kieser D. C., Hammond C. // Adv. Skin Wound Care. – 2011. – № 2. – P. 68–70.
6. Antibacterial Characterization of Silver Nanoparticles against E. Coli ATCC-15224 / Raffi M., Husain F., Bhatti T. M. [et al.] // J. Mater. Sci. Technol. – 2008. – P. 192–196.
7. Topical Delivery of Silver Nanoparticles Promotes Wound Healing / Tian J., Wong K. K. [et al.] // Chem Med Chem. – 2006. – V. 2, № 1. – P. 129–130.
8. Патент № 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. – Власник: Міжнародний центр електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона Національної академії наук України. – № а201106568; заявл. 25.05.2011; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 7.
9. Патент № 92307 UA, МПК A61K 9/06 (2006.01), A61K 33/38 (2006.01), A61P 17/02 (2006.01), A61P 31/02 (2006.01), A61P 31/00. Фармацевтична композиція у формі гелю з наночастиками срібла для лікування ран та запальних інфекційних захворювань / Патон Є. Б., Черних В. П., Мовчан Б. О. та ін. – Власники: Патон Борис Євгенович, Національний фармацевтичний університет. – № u201402559; заявл. 14.03.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15.
10. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян; Учебник. – [3-е изд.]. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

### **Л. О. Булига, В. П. Черних, С. Ю. Штриголь, Б. О. Мовчан, Я. О. Бутко** **Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастиками срібла та глюкозаміном**

Уперше проведено вивчення ранозагоювальної активності нового гелю з наночастиками срібла та глюкозаміном за умов лінійної різаної та площинної асептичної рани.

При лікуванні лінійної різаної та площинної асептичної рани експериментальний гель сприяє підвищенню міцності рубцевої тканини, ліквідації процесів запалення, скороченню площі ранового дефекту. Міцність рубцевої тканини у тварин, яких лікували гелем з наночастиками срібла та глюкозаміном, достовірно вища, ніж при використанні препарату порівняння – крему «Дермазин», а повне загоєння за вторинним натягом площинної рани відбувається на 2 доби раніше.

Таким чином, властивості наночастинок срібла відкривають перспективу створення місцевого засобу нового покоління для лікування ран, опіків, запальних інфекційних захворювань шкіри.

*Ключові слова:* лікування ран, наночастишки срібла, гель, глюкозаміну гідрохлорид

### **Л. А. Булыга, В. П. Черных, С. Ю. Штрыголь, Б. А. Мовчан, Я. А. Бутко** **Экспериментальное исследование ранозаживляющего действия геля с наночастицами серебра и глюкозамином**

Впервые проведено изучение ранозаживляющей активности нового геля с наночастицами серебра и глюкозамином в условиях линейной резаной и плоскостной асептической раны.

При лечении линейной резаной и плоскостной асептической раны экспериментальный гель способствует повышению прочности рубцовой ткани, ликвидации воспалительных процессов, сокращению площади раневого дефекта. Прочность рубцовой ткани у животных, которых лечили гелем с наночастицами серебра и глюкозамином, достоверно выше, чем при использовании препарата сравнения – крема «Дермазин», а полное заживление вторичным натяжением плоскостной раны происходит на 2 суток раньше.

---

Таким образом, свойства наночастиц серебра открывают перспективу создания местного средства нового поколения для лечения ран, ожогов, воспалительных инфекционных заболеваний кожи.

*Ключевые слова:* лечение ран, наночастицы серебра, гель, глюкозамина гидрохлорид

**L. A. Buliga, V. P. Chernykh, S. Y. Shtrygol, B. A. Movchan, Y. A. Butko**  
**Experimental study of wound healing effect of gel with silver nanoparticles and glucosamine**

In first time was studied wound healing activity of gel with silver nanoparticles and glucosamine in terms of linear incised wounds and planar aseptic wounds.

Experimental gel improves the strength of scar tissue, eliminate inflammation processes, reducing the area of the wound defect in the treatment of planar and linear incised aseptic wounds. The strength of scar tissue in animals, treated by the gel with nanoparticles of silver and glucosamine was significantly higher than by reference preparation – cream "Dermazin" and complete healing of the planar wound by secondary intention occurs on 2 days earlier. Thus, the properties of silver nanoparticles opened the prospect to making of a new generation of local drugs for the treatment of wounds, burns, inflammatory infections of the skin.

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

---

*Надійшла: 10.02.2015 р.*

**Контактна особа:** Булига Лідія Олексіївна, аспірант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 95 801 82 57. Електронна адреса: hinidin@mail.ru