

статуса : практикум / А. Г. Гончаров, И. С. Фрейдлин, В. С. Смирнов. – Калининград : Изд-во КГУ, 1997. – 73 с.

14. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, Д. М. Кретьер // *Цитокине*. – 2000. – Vol. 12, N 6. – P. 595–602.

15. Hedger M. P. Divergent cell-specific effects of activin-A on thymocyte proliferation stimulated by phytohemagglutinin, and interleukin 1 beta or interleukin 6 in vitro / M. P. Hedger, D. J. Phillips, D. M. Kretser // *Цитокине*. – 2000. – Vol. 12, N 6. – P. 595–602.

16. Олейник А. А. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А. А. Олейник, Р. С. Вастьянов // *Успехи физиологических наук*. – 2008. – Т. 39, № 2. – С. 47–57.

REFERENCES

1. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Goldberg V.E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms and clinical implications of development. *Siberian Oncol. Zhurnal* 2008; 6 (30): 66-76.

2. Simůnek T., Stérba M., Popelová O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol. Rep.* 2009; 1 (61): 154-171.

3. Gilliam L.A., Moylan J.S., Patterson E.W., Smith J.D., Wilson A.S., Rabani Z., Reid M.B. Doxorubicin acts via mitochondrial ROS to stimulate catabolism in C2C12 myotubes. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2012; 1 (302): 195-202.

4. Fandeyev O.A., Vasechkin S.S., Alekhin M.N., Odintsov S.V., Callisto V.E., Sidorenko B.A. Clinical significance of anthracycline cardiotoxicity: current approaches to diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology* 2011; 7: 40-47.

5. Saenko Yu.V. Study of organ mechanisms of oxidative stress : diss. of cand. biol. nauk : 14.00.25. Pharmacology. Ulyanovsk, 2006, 168 p.

6. Nikitin E.V., Servetsky K.L., Usichenko K.M., Buyko O.O. Study of the effect interferonogen "Amixin-IC" on interferogenesis and cytotoxic activity of NK-cells in patients with chronic hepatitis C. *Dosyagnennya biol ta med.* 2008; 2 (12): 4-8.

7. Silin D.S., Lyubomska O.V., Ershov F.I., Frolov V.M., Kutsyna G.A. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15: 1238-1247.

8. Plowden J., Renshaw-Hoelscher M., Engleman C., Katz J., Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004; 4 (3): 161-167.

9. Kettlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint-Petersburg, Foliant, 2008. 552 p.

10. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical immunology and allergy Immunology common with the basics: the textbook. M., GEOTAR-MEDIA, 2011, 640 p.

11. Chekman I.S., Trofimova T.S., Mazur I.A., Horchakova N.O. Efficacy of Thiotriazoline under conditions doxorubitsyn cardiomyopathy. *Zaporozhye Medical Journal* 2010; 5 (12): 207-210.

12. Rosenwasser L.J., Dinarello C.A. Ability of human leukocytic pyrogen to chance phyto-hemagglutinin induced murine thymocyte proliferation. *Cell. Immunol.* 1981; 1 (63): 134-142.

13. Goncharov A.G., Freidlin I.S., Smirnov V.S. Fundamentals of clinical immunology and methodological approaches to the assessment of the immune status : Workshop. Kaliningrad, KGU, 1997, 73 p.

14. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv, Morion, 2001, 320 p.

15. Hedger M.P., Phillips D.J., Kretser D.M. Divergent cell-specific effects of activin-A on thymocyte proliferation stimulated by phytohemagglutinin, and interleukin 1 beta or interleukin 6 in vitro. *Cytokine* 2000; 6 (12): 595-602.

16. Oleinik A.A., Vastyanov R.S. Receptors and mechanisms of neurotrophic effects of cytokines and growth factors. *Uspekhi fisiol. nauk* 2008; 2 (39): 47-57.

Надійшла 12.05.2014

УДК 535.343:612.017.4

О. І. Сирма¹, В. М. Скобеєва², В. О. Ульянов¹

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННОГО РУСЛА ШКІРИ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² НДІ фізики Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова,
Одеса, Україна

УДК 535.343:612.017.4

Е. И. Сырма¹, В. М. Скобеева², В. А. Ульянов¹

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ ПРИ УСЛОВИИ ВВЕДЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² НИИ физики Одесского национального университета им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Цель работы — исследовать морфометрические изменения микроциркуляторного русла кожи, которые возникают при внутрикожном введении наночастиц серебра. Использовались наночастицы серебра сферической формы диаметром 30 нм, синтезированные цитратным методом. Эксперимент проводился на 140 крысах линии Вистар. Животные были разделены на четыре группы: интактные крысы; животные, которым вводились наночастицы серебра; протаргол; физиологический раствор. После подкожного введения 0,01 мл раствора эффект оценивался на 1, 3,



7, 14, 21, 30, 45-е сутки. Применялись стандартные гистологические методики. При введении наночастиц серебра диаметром 30 нм отмечается расширение всех сосудистых сплетений и увеличение удельной площади сосудов, которое продолжается до 21 сут., восстановление сосудистого русла до первоначальных значений происходит на 45-е сутки. В группе, получавшей протаргол, также отмечается увеличение размера сосудов, однако без возрастания удельной площади сосудистых петель. При этом процесс не распространяется на прилегающие зоны.

Ключевые слова: наночастицы серебра, кожа, микроциркуляция, морфометрия.

UDC 535.343:612.017.4

O. I. Syrma¹, V. M. Skobeyeva², V. O. Ulyanov¹

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF SKIN VESSELS AFTER ADMINISTRATION OF SILVER NANOPARTICLES

¹ *The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

² *RI of Physics of the Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine*

Background. Discovering of therapeutic effect of silver nanoparticles (NP) is an important question of research in the field of nanomedicine. The available literature data on the effect on the blood vessels of the skin AgNP contain conflicting information. Published data indicate a size-dependent effects on the blood vessels of the skin and the need for a detailed study of the nature of this effect depending on the size of nanoparticles.

Objective. To investigate the morphometric changes in the skin vessels tissues that occur during intradermal administration of silver nanoparticles.

Methods. Spherical silver nanoparticles 30 nm were used. The experiment was carried out on 140 Wistar rats. Animals were divided into 4 groups: intact animals, animals injected with silver nanoparticles, Protargolum, saline. After subcutaneous administration of 0.01 ml solution effect was assessed at 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st, 30th, 45th day. Standard histological techniques were used.

Results. In rat skin the vessels form several textures, which are located under layered structure of the skin. Between the papillae and mesh layer there located subpapilar plexus capillaries which form a loop. On the border of the mesh layer and hypodermis lies subdermal plexus, and hypodermal plexus locates under hypodermis. It is shown that the introduction of silver nanoparticles in the skin provokes pronounced expansion of the subpapilar vascular plexus and an increase in the specific area of the vessels, which lasts up to 21 days. The restoration of the vascular bed to the original value occurs on the 45th day. In the Protargolum group it is also noted an increase in the size of blood vessels, but there is no increase in the specific area of vascular loops. This process does not spread to the surrounding area.

Conclusion. Introduction of silver nanoparticles 30 nm leads to pronounced expansion of the skin vascular plexus.

Key words: nanoparticles of silver, skin, microcirculation, morphometry.

Тенденції, які спостерігаються останнім часом у літературі, припускають, що користь від застосування наночастинок срібла (AgНЧ) в медицині, фармакології, косметології переважує потенційні проблеми їх токсичності. У зв'язку з цим дослідження біологічних ефектів AgНЧ — пріоритетний напрям розвитку наномедицини [1]. Враховуючи переважно місцеве застосування сполук срібла, як, наприклад, обробка ран і слизової оболонки, актуальним є вивчення взаємодії AgНЧ і шкіри.

Мікроциркуляторне русло шкіри відіграє важливу роль у гемодинаміці організму, при цьому судини шкіри в першу чергу реагують на альтерацію. Вивчення змін ангіоархітектоніки і морфометричних показників судин шкіри є важливим індикатором морфофункціонального стану шкіри в цілому.

Наявні літературні дані про вплив AgНЧ на судини шкіри містять суперечливі відомості. З одного боку, під впливом AgНЧ посилюються клітинна проліферація й ангіогенез [2], а з другого — є дані про антиангіогенні ефекти AgНЧ [3]. При цьому слід зазначити, що в усіх випадках досліджувалися AgНЧ різних розмірів, що робить зіставлення результатів неможливим, враховуючи розмірозалежні ефекти НЧ. Таким чином, дані літератури свідчать про наявність розмірозалежного впливу AgНЧ на судини шкіри і необхідність детального вивчення характеру цього впливу залежно від розміру НЧ.

Мета нашої роботи — дослідити морфометричні зміни судин шкіри та їх ангіоархітектоніки, які виникають при внутрішньошкірному введенні AgНЧ діаметром 30 нм.

Матеріали та методи дослідження

1. Модель експерименту

Експериментальні дослідження проведені на 140 інтактних щурах лінії Вістар обох статей масою 0,18–0,24 кг. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Одеського національного медичного університету згідно з науково-практичними рекомендаціями про утримання лабораторних тварин і роботи з ними. Щури були розділені на чотири групи: інтактна контрольна група; тварини, яким вводили AgНЧ діаметром 30 нм; щури, яким вводили фізіологічний розчин; тварини, яким вводили 2 % розчин протарголу. Введення 0,01 мл розчину здійснювалося у ділянку холки підшкірно на глибину 120 мкм за допомогою інсулінового шприца. Після введення ефект оціню-



вали на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу, 30-ту, 45-ту добу. Виводили тварин із експерименту методом передозування ефірного наркозу. Експеримент виконувався з дотриманням норм Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також загальних етичних принципів експериментів на тваринах і Етичного кодексу вченого України.

2. Отримання і характеристика AgНЧ

У даній роботі для отримання AgНЧ був застосований цитратний метод, у якому до розчину нітрату срібла (AgNO_3) певної концентрації додавали такий же об'єм розчину відновника (цитрат натрію).

Синтез AgНЧ проводили за таких технологічних параметрів:

- еквімолярні концентрації AgNO_3 і $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ — $5 \cdot 10^{-4}$ М;
- відношення концентрацій $\text{AgNO}_3 : \text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ — 1 : 4;
- температура синтезу — 100°C ;
- час синтезу — 60 хв.

Характерно, що при цих параметрах синтезу з використанням натрію цитрату нами були отримані AgНЧ сферичної форми (рис. 1).

Для визначення середнього розміру AgНЧ нами застосовувався метод лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС), відомий у літературі як метод динамічного розсіяння світла [4]. В основі методу лежить експериментальне визначення

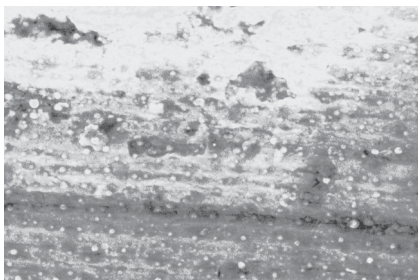


Рис. 1. Наночастинки срібла діаметром 30 нм, використані для проведення експериментальних досліджень. Растрова електронна мікроскопія

характерного часу розсіяння досліджуваним об'єктом монохроматичного випромінювання. У разі дифузії зважених в однорідному середовищі НЧ характерний час розсіяного випромінювання визначається при побудові кореляційної функції інтенсивності монохроматичного випромінювання розсіяного світла.

У нашому випадку розрахунок розміру НЧ методом ЛКС був проведений шляхом порівняння кореляційних функцій розсіяння колоїдного розчину, що містить AgНЧ, і розчину з еталонним об'єктом, яким була сильно розбавлена водна суспензія латексу. Діаметр частинок латексу, згідно з паспортними даними, дорівнював 0,06 мкм (похибка 5 %). У цьому випадку розмір оптичних неоднорідностей, викликаних наявністю розсіювальних об'єктів, визначався за формулою [4]:

$$d_{\text{НЧ}} = d_{\text{латекс}} \frac{\tau_{\text{НЧ}}}{\tau_{\text{латекс}}},$$

де $d_{\text{латекс}}$, $d_{\text{НЧ}}$ — діаметри частинок латексу і НЧ; $\tau_{\text{латекс}}$ і $\tau_{\text{НЧ}}$ — характерний час розсіяння монохроматичного світла, отриманий на зразку порівняння (латекс) та на AgНЧ, відповідно дорівнює 180 і 90 мкс.

Виходячи з цих даних, діаметр AgНЧ дорівнює 30 нм, що узгоджується з даними, отриманими іншими методами (оптичне поглинання, електронно-мікроскопічний). Наночастинки срібла синтезовані на базі НДІ фізики ОНУ ім. І. І. Мечникова.

3. Методики

Для морфологічних досліджень у тварин брали шкіру спини. Матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні та заливали в Гістамікс («Биовитрум», Російська Федерація) відповідно до загальноприйнятої гістологічної методики, готували постійні гістологічні препарати. Зрізи завтовшки 5–7 мкм забарвлювали ге-

матоксилін-еозином за Ван Гізоном, резорцин-фуксином і толуїдиновим синім [5].

Постійні гістологічні препарати досліджували методом світлової мікроскопії на мікроскопі «Zeiss Axiostar plus», обладнаному системою відеоаналізу зображень. Морфометричні дослідження отриманих зображень виконували з використанням програми «Видеотест-Мастер Морфология» («Видеотест», Російська Федерація). Отримані зображення та цифрові дані зберігали в архіві, створеному за допомогою програмного забезпечення «Видеотест Альбом». Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 6.0». Для математичної обробки даних використовували дисперсійний аналіз. Якщо нульова гіпотеза віхилялася, то для подальшого аналізу використовували критерій Ньюмана — Кейлса. Дослідження проводили на базі кафедри гістології, цитології та ембріології ОНМедУ.

Результати дослідження та їх обговорення

У шкірі щура судини утворюють кілька сплетень, які розташовуються відповідно до шарової будови шкіри. Між сосочковим і сітчастим шарами розташовується субпапілярне сплетення, капіляри якого формують петлі. На межі сітчастого шару і гіподерми залягає субдермальне сплетення, а під гіподермою розташовується гіподермальне сплетення [6].

Через добу після внутрішньошкірного введення AgНЧ діаметром 30 нм відзначається збільшення діаметра всіх судинних сплетень шкіри в осередку ураження за рахунок активації тучних клітин та їх дегрануляції. На 3-тю добу експерименту тенденція до вазодилатації зберігається. На 7-му добу судини субпапілярного сплетення залишаються ди-



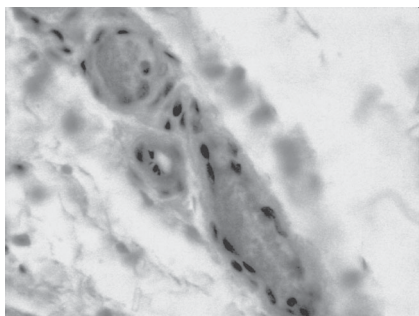


Рис. 2. Шкіра щура, внутрішньошкірне введення наночастинок срібла, 14-та доба експерименту. Розширені судини субпапілярного сплетення. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400$

латованими, досягнувши максимуму на 14-ту добу, тимчасом як судини гіподермального і субдермальних сплетень починають поступово повертатися до вихідних розмірів (рис. 2).

На 21-шу добу експерименту в місці введення судини субпапілярного сплетення були значно розширені, кількість на одиницю площі підвищена, а судини інших сплетень практично повернулися до своїх нормальних розмірів. Майже повне відновлення морфометричних характеристик усіх судинних сплетень відбувається на 45-ту добу (табл. 1). У групі, що отримувала протаргол, судини теж збільшуються в діаметрі, але повернення морфометричних характеристик судин до нормальних значень перебігає швидше.

Після введення протарголу судини також дилатуються, тобто розширення судин є неспецифічною реакцією на алертацію, але при цьому кількість судин на одиницю площі при взаємодії з AgНЧ діаметром 30 нм збільшується. Зростає питома площа петель практично вдвічі, більш того, вона не повністю повертається до початкових значень навіть на 45-ту добу (табл. 2).

З табл. 2 видно, що питома площа поверхні петель судинного сплетення при введенні AgНЧ діаметром 30 нм збільшується більше, ніж при введенні протарголу, при цьому діаметр судин в обох випадках збільшується однаково, тобто при введенні AgНЧ діаметром 30 нм збільшується кількість судин на одиницю об'єму.

При цьому слід зазначити, що в прилеглих до місця введення тканинах шкіри ангіоархітектоніка майже не змінюється. При введенні фізіологічного розчину ніякої реакції з боку судинного русла не відзначалося.

При аналізі отриманих даних морфометричних змін судинного русла відзначається розширення судин усіх сплетень у 1-шу добу після введення, що, насамперед, пов'язано зі збільшенням кількості тучних клітин та їх активною дегрануляцією. Процес вазодилатації триває до 14 діб, по-

тім відбувається їх поступове відновлення до попередніх розмірів. Слід зазначити, що процес вазодилатації є неспецифічною реакцією на подразнення, однак під час реакції на механічне ушкодження та під час репаративних процесів воно триває кілька діб, а відновлення до початкових розмірів закінчується на 12-ту добу [7]. Крім того, при введенні AgНЧ діаметром 30 нм відмічається збільшення питомої площі судин, тобто збільшується їх кількість. Очевидно, що збільшення тривалості та інтенсивності розширення судин викликане специфічним впливом НЧ і може свідчити про наявність процесів адаптації. Імовірно, розширення судин і збільшення їх кількості, що призводить до посилення живлення, націлене на підвищення синтезу міжклітинної речовини та волокон. Це підтверджується даними про неокोलатогенез під впливом AgНЧ [8; 9]. Можливим механізмом цього процесу є вплив НЧ на цитокіновий профіль і на групу факторів росту в місці введення. Дані літератури підтверджують вплив AgНЧ на активність VEGF та інших факторів росту, однак ці факти суперечливі. Наночастинки срібла діаметром 50 нм, отримані біологічним методом, достовірно знижують VEGF і мають антиангіогенні властивості [3].

Таблиця 1

Діаметр судин субпапілярного кровоносного сплетення щура під впливом наночастинок срібла діаметром 30 нм і протарголу, мкм, $M \pm m$, $n=6$

Термін експерименту, доба	AgНЧ			Протаргол		
	Артеріоли	Капіляри	Венули	Артеріоли	Капіляри	Венули
Інтактні щури	13,6 \pm 0,5	6,1 \pm 0,1	54,8 \pm 0,4	13,6 \pm 0,5	6,1 \pm 0,1	54,8 \pm 0,4
1-ша	15,8 \pm 0,8*	6,9 \pm 0,2*	57,8 \pm 0,3*	16,2 \pm 0,6*	6,8 \pm 0,1*	58,8 \pm 0,2*
3-тя	18,2 \pm 0,5**	7,5 \pm 0,1**	60,3 \pm 0,2**	19,2 \pm 0,4**	7,2 \pm 0,3*	57,5 \pm 0,1*
7-ма	20,2 \pm 0,4**	8,1 \pm 0,4**	63,5 \pm 0,5**	20,8 \pm 0,3*	7,5 \pm 0,1*	56,7 \pm 0,3*
14-та	22,5 \pm 0,2**	8,0 \pm 0,5*	74,8 \pm 0,3**	19,9 \pm 0,5**	7,4 \pm 0,3*	55,8 \pm 0,4*
21-ша	21,7 \pm 0,2*	7,4 \pm 0,3**	68,2 \pm 0,4**	16,9 \pm 0,6**	6,9 \pm 0,3*	55,7 \pm 0,4
30-та	16,1 \pm 0,1**	6,2 \pm 0,3#	61,1 \pm 0,3**	15,4 \pm 0,6*	6,6 \pm 0,5*	54,4 \pm 0,3
45-та	14,2 \pm 0,1	6,1 \pm 0,2	57,8 \pm 0,3**	13,8 \pm 0,4	6,2 \pm 0,6	54,9 \pm 0,2

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Таблиця 2

Питома площа поверхні петель субпапілярного сплетення під впливом наночастинок срібла діаметром 30 нм і протарголу, мкм²/мкм³, M±m, n=6

Термін експерименту, доба	AgНЧ	Протаргол
Інтактні щури	0,054±0,001	0,054±0,001
1-ша	0,088±0,001*	0,069±0,001*
3-тя	0,092±0,001*#	0,071±0,001*
7-ма	0,094±0,001*#	0,078±0,001*#
14-та	0,095±0,001*	0,057±0,001*#
21-ша	0,081±0,001*#	0,050±0,001*#
30-та	0,065±0,001*#	0,053±0,001
45-та	0,067±0,001*	0,054±0,001

При цьому в іншому дослідженні [8] введення AgНЧ діаметром 15 нм призводить до збільшення VEGF. Слід зауважити, що в зазначених дослідженнях використовувалися НЧ різних розмірів: 50 і 15 нм. Отримані дані підтверджують наявність розмірозалежних ефектів НЧ, тобто нелінійну залежність біологічних ефектів від розміру НЧ.

Висновки

Під впливом AgНЧ спостерігаються зміни морфометричних характеристик мікроциркуляторного русла шкіри, а саме: збільшення діаметра судин і питомої площі. Порівняно з протарголом введення AgНЧ діаметром 30 нм викликає більш інтенсивний і довготривалий ефект вазодилатації та збільшення кількості судин.

Перспективи подальших досліджень. Уточнення механізму впливу AgНЧ діаметром 30 нм на ангіоархітектоніку потребує подальших імуногістохімічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Наночастинки: впровадження у медичну практику* / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, О. О. Нагорна, Т. І. Нагорна // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – № 10. – С. 2–11.
2. Thirumurugan Gunasekaran. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing / Thirumurugan Gunasekaran, Tadele Nigusse, Magharla Dasaratha Dhanaraju // Journal

of the American College of Clinical Wound Specialists. – 2012. – N 3. – P. 82–96.

3. *Antiangiogenic properties of silver nanoparticles* / Sangiliyandi Gurunathan, Kyung-Jin Lee, Kalimuthu Kalishwaralal, Sardarpasha Sheikpranbabu // Biomaterials. – 2009. – N 30. – P. 6341–6350.

4. Гоцульський В. Я. Коррелометр для случайных импульсных сигналов / В. Я. Гоцульський, В. Е. Чечко, В. Г. Заремба // ПТЭ. – 1997. – № 2. – С. 161–162.

5. *Микроскопическая техника* : руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

6. Борис Р. Я. Морфологічні особливості судинного русла шкіри щурів / Р. Я. Борис // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 11–15.

7. Дісковський І. С. Морфометричний аналіз кровеносних сплетень шкіри в нормі та за умов репаративного процесу в експерименті / І. С. Дісковський // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – № 3. – С. 201–204.

8. *Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing* / J. Tian, K. K. Wong, C. M. Ho [et al.] // ChemMedChem. – 2007. – N 2. – P. 129–136.

9. *Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing* / Karen H. L. Kwan, Xuelai Liu, Michael K. T. To [et al.] // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. – 2011. – N 7. – P. 497–504.

REFERENCES

1. Chekman I.S., Gorchakova N.O., Nagorna O.O., Nagorna T.I. Nanopar-

articles: introduction into medical practice. *Journal of Pharmacology and Pharmacy* 2010; 10: 2-11.

2. Thirumurugan Gunasekaran, Tadele Nigusse, Magharla Dasaratha Dhanaraju. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists* 2012; 3: 82-96.

3. Sangiliyandi Gurunathan, Kyung-Jin Lee, Kalimuthu Kalishwaralal, Sardarpasha Sheikpranbabu. Antiangiogenic properties of silver nanoparticles. *Biomaterials* 2009; 30: 6341-6350.

4. Hotsulskyy V.Ya., Chechko V.E., Zarembo V.G. Korreloметр for random signals. *PTE*. 1997; 2: 161-162.

5. Sarkisov D.S., Perov J.L. (eds). *Microscopic technique: Manual*. Moscow. Meditsina, 1996, 544 p.

6. Boris R.Ya. The morphological features of the vascular bed of rat skin. *Clinical Anatomy and Operative Surgery* 2008; 4: 11-15.

7. Diskovskiy I.S. Morphometric analysis of blood plexus in normal skin and in terms of reparative processes in experimental. *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine* 2013; 3: 201-204.

8. Tian J., Wong K.K., Ho C.M. et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *ChemMedChem*. 2007; 2: 129-136.

9. Karen H.L. Kwan, Xuelai Liu, Michael K.T. To, Kelvin W.K. Yeung et al. Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2011; 7: 497-504.

Надійшла 20.05.2014

