

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615:[546.56:541.182.024]+615.33]:57.084

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК МІДІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ АБСЦЕСІВ ШКІРИ І М'ЯКИХ ТКАНИН



Сімонов Павло Вадимович,
e-mail: simonovpavlo@ukr.net

Сімонов П.В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вступ. Інфекції шкіри і м'яких тканин на сьогодні є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наночастинки міді розглядаються у ролі потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів лікарських засобів для терапії даної патології. Доцільним було визнано проведення експериментів з визначення антибактеріальної дії субстанції наночастинок нуль-валентної міді в рамках моделі абсцесів шкіри і м'яких тканин.

Мета роботи – дослідити фармакологічну активність наночастинок нуль-валентної міді в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин щурів.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 15 щурах лінії Wistar. Абсцеси моделювали шляхом підшкірної ін'єкції щурам 1,5 мл суспензії добової культури мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *Pseudomonas aeruginosa*. З 5 по 9 добу досліду в групах лікування розкритий абсцес промивали субстанцією наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром 20 нм у концентрації 0,64 мг/мл чи 6,4 мг/мл у перерахунку на метал або розчином препарату порівняння міді сульфату у концентрації 2,5 мг/мл. Фармакологічну ефективність та безпеку субстанції наночастинок оцінювали за наступними параметрами: зовнішній стан і поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, гістологічний стан тканин зони зараження, гематологічні показники сироватки крові.

Результати і обговорення. Застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді у концентраціях 0,64 мг/мл і 6,4 мг/мл забезпечило покращення клінічних проявів інфекції і не призвело до суттєвого зменшення маси тіла тварин, сприяло нормалізації гістологічного стану тканин та гематологічних показників крові, тоді як міді сульфат виявився менш ефективним за даними параметрами.

Висновки. Одержані експериментальні дані стосовно фармакологічної активності та безпеки наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром 20 нм вказують на доцільність продовження доклінічних досліджень даної субстанції з метою подальшого її застосування як активного фармацевтичного інгредієнту для створення протимікробних лікарських засобів для лікування інфекцій шкіри і м'яких тканин.

Ключові слова: наночастинки міді, міді сульфат, абсцес, клінічна картина, гістологія, гематологія.

Вступ. Інфекції шкіри і м'яких тканин на сьогодні є глобальною проблемою охорони здоров'я через зростання захворюваності, тяжкості перебігу та смертності. Небезпека даних патологій також пояснюється можливістю розвитку таких загрозливих ускладнень, як важкий сепсис та септичний шок. Ускладнені форми інфекцій шкіри і м'яких тканин характеризуються летальністю до 24% [1, 2, 28, 30].

Хоча у клінічну практику і впроваджуються нові антибіотики, такі лікарські засоби мають низку недоліків, по-

в'язаних з обмеженим спектром активності, побічними ефектами та високою вартістю [18,29].

Це обумовлює доцільність створення препаратів принципово нового класу, широкий спектр протимікробної активності яких поєднується з прийнятним профілем безпеки, низьким потенціалом розвитку антибіотикорезистентності та меншою вартістю курсу лікування.

Завдяки унікальним обумовленим нанорозмірністю властивостям, наночастинки металів розглядаються у ролі потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів

нових лікарських засобів для лікування інфекцій різної локалізації та етіології. При цьому особливу зацікавленість викликає мідь, яка має низку переваг: біосумісність, виражена протимікробна дія та представлення у вигляді більш дешевої альтернативи сполукам срібла, золота і титану, препарати з наночастинками яких також впроваджуються у медичну практику [14, 22, 26].

На кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця протягом останніх 15 років проводяться дослідження з фармакології та токсикології наноматеріалів [7, 12]. З огляду на отримані результати щодо протимікробної ефективності наночастинок нуль-валентної міді *in vitro* [4, 11] та безпеки *in vivo* [9, 10], доцільним було визнано проведення експериментів з визначення антибактеріальної дії даної субстанції в рамках моделі абсцесів шкіри і м'яких тканин.

Мета роботи – дослідити фармакологічну активність наночастинок нуль-валентної міді в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин щурів.

Матеріали та методи. Субстанція сферичних наночастинок нуль-валентної міді (НЧМ) із середнім розміром 20 нм синтезована в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України (м. Київ) за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному середовищі.

Дослідження проведені на 15 самцях білих лабораторних щурів лінії Wistar масою 170–240 г віком 2,5–3,0 місяці із дотриманням Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тварин утримували у стандартних умовах віварію Інституту ветеринарної медицини НААН України (м. Київ) за температури повітря 20–25 °С та відносної вологості 50–55% з вільним доступом до корму та води. Період карантину та акліматизації тривав 7 днів [3].

Моделювання абсцесів шкіри і м'яких тканин проводили згідно з методиками, описаними у [5, 13], шляхом підшкірної ін'єкції щурам у ділянку між лопатками 1,5 мл суспензії добової культури мікроорганізмів з потенціуючим агентом – порошком вугілля активованого, масова частка якого в суспензії складала 5%.

Інфікування проводили сумішшю культур бактерій *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *Pseudomonas aeruginosa* у співвідношенні 1:1:1 (0,5×10⁸ КУО кожного мікроорганізму в 1 мл суспензії). Концентрації мікроорганізмів в суспензії визначали за стандартом МакФарланда. Бактерії отримані з колекції лабораторії анаеробних інфекцій Інституту ветеринарної медицини НААН України.

Щурів методом рандомізації розподілили у групи по 3 особини у кожній за наступною схемою:

- 1) контрольні умовно здорові інтактні тварини;
- 2) тварини з розкритим нелікованим абсцесом;
- 3) тварини, у яких розкритий абсцес промивали субстанцією НЧМ у концентрації 0,64 мг/мл 1 раз на добу протягом 5 днів із розрахунку 2 мл субстанції на 1 тварину;
- 4) тварини, у яких розкритий абсцес промивали субстанцією НЧМ у концентрації 6,4 мг/мл 1 раз на добу протягом 5 днів із розрахунку 2 мл субстанції на 1 тварину;
- 5) тварини, у яких розкритий абсцес промивали препаратом порівняння міді сульфатом у концентрації 2,5 мг/мл

1 раз на добу протягом 5 днів із розрахунку 2 мл розчину на 1 тварину.

У тварин всіх груп, крім інтактних, на 5 добу експерименту здійснювали розкриття абсцесу. З 5 по 9 добу в групах лікування розкритий абсцес промивали субстанцією НЧМ у концентрації 0,64 мг/мл чи 6,4 мг/мл у перерахунку на метал або розчином препарату порівняння міді сульфату у концентрації 2,5 мг/мл.

Перші 12 годин після інфікування і двічі на добу протягом експерименту (12 днів) спостерігали за клінічною картиною патології. Для реєстрації динаміки зміни маси тіла тварин зважували безпосередньо перед зараженням, на 5, 7 і 9 добу дослідження та перед виведенням з експерименту.

Фармакологічну ефективність у порівнянні з міді сульфатом, а також безпеку субстанції НЧМ оцінювали також за наступними параметрами: гістологічний стан тканин зони зараження, гематологічні показники сироватки крові.

У тварин всіх груп після декапітації під хлороформним наркозом кров для гематологічного дослідження відбирали у контейнери з консервантом ЕДТА. Визначення маркерних показників (кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит та процентне співвідношення лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів і базофілів в лейкоцитарній формулі) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща).

Здійснювали розтин тварин та проводили морфологічне дослідження зони зараження. Фрагменти тканин фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (0,1 М фосфатний буфер, рН 7,4) та заливали в парафінові блоки. Для гістологічного дослідження за допомогою ротативного мікротому Leica RM2125 RTS (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Німеччина) готували зрізи товщиною 4–5 мкм, фарбували гематоксилином-еозином. Мікрофотографії отримували за допомогою мікроскопу Olympus BX51 (Olympus Corporation, Японія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) (AnalystSoft Inc., Канада) та Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США). Результати окремих вимірювань представлені в абсолютних одиницях у вигляді середніх арифметичних значень (\bar{M}) зі стандартними помилками середнього (m). Для порівняння вибірок застосовували двовибірковий *t*-тест з однаковими або різними дисперсіями. Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Вибір патогенів та їх комбінації заснований на аналізі даних літератури. Відомо, що абсцеси шкіри і м'яких тканин можуть мати полімікробну природу. У такому випадку нерідко збудниками є як грам-позитивні, так і грам-негативні бактерії [15, 30]. Застосовані у дослідженні мікроорганізми часто виділяють у пацієнтів з даною патологією [16, 24, 25].

З метою локалізації та подовження тривалості перебігу інфекційного процесу в експериментальних моделях абсцесів застосовують потенціуючі агенти, які вводять тваринам разом з мікроорганізмами [13, 19, 20, 21].

У даній роботі використовували порошок вугілля активованого, масова частка якого в суспензії складала 5%.

Препаратом порівняння виступав міді сульфат, як іонна форма міді на противагу нанорозмірній. Дана речовина може використовуватися у медичній практиці як антисептик та в'язучий агент, зокрема, у комбінованих лікарських формах [6,17].

Застосована в експерименті концентрація міді сульфату (2,5 мг/мл) відповідала терапевтичній концентрації з урахуванням її екстраполяції з людини на щурів із застосуванням коефіцієнта видової стійкості [3].

Менша концентрація субстанції НЧМ (0,64 мг/мл) відповідала терапевтичній концентрації міді сульфату у перерахунку на метал. Більша концентрація (6,4 мг/мл) була обрана з урахуванням результатів експерименту з вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності субстанції НЧМ щодо патогенних тест-штамів мікроорганізмів *in vitro* [4].

Зовнішній стан та поведінка контрольних умовно здорових інтактних тварин протягом експерименту не зазнали змін.

У тварин з груп зараження на 5 добу у ділянці між лопатками спостерігали болісне пухлиноподібне утворення, яке при розрізі виявилось абсцесом з чіткою сполучнотканинною капсулою та гнійним вмістом світло-жовтого кольору, частинками потенціоуючого агенту – активованого вугілля.

Протягом всього експерименту у нелікованих тварин та щурів, абсцеси яких промивали препаратом порівняння міді сульфатом, відмічали пригнічення спонтанної рухової активності, зниження споживання корму і води, що вказувало на прогресування патологічного процесу. В групах застосування субстанції НЧМ спостерігали зникнення даних симптомів на 2 добу лікування.

Наприкінці досліду у тварин всіх груп виявлене загонеження розрізів, під час розтину після евтаназії у нелікованих щурів відмічали абсцеси у міжлопатковому просторі. В групах лікування водною дисперсією наночастинок візуальних патологічних змін не спостерігали.

Масу тіла тварин вимірювали безпосередньо перед зараженням, на 5, 7 і 9 добу дослідження та перед виведенням з експерименту (12 доба). В групі інтактних тварин відмічали зростання даного показника протягом всього експерименту. На 12 добу маса тіла перевищувала вихідне значення на 11,09%. Серед нелікованих тварин, навпаки, спостерігали зниження показника – на 8,52% протягом досліду.

В групах застосування субстанції НЧМ в концентраціях 0,64 і 6,4 мг/мл маса тіла тварин не зазнала статистично значущих змін, тоді як у щурів, абсцеси яких промивали міді сульфатом, відмічали зниження показника на 6,98% на 12 добу (табл. 1).

Таким чином, застосування субстанції НЧМ у обох концентраціях забезпечило покращення клінічних проявів інфекції і не призвело до суттєвого зменшення маси тіла тварин, тоді як міді сульфат виявився менш ефективним за даними показниками.

Гістологічний аналіз тканин зони зараження у нелікованих тварин показав формування абсцесів з некротизованим гнійним вмістом, обмеженим капсулою. Прилегли до капсули капіляри повнокровні, з них у порожнину абсцесу мігрують лейкоцити. Спостерігається також інфільтрація лейкоцитами прилеглих тканин. В зоні абсцесів мало часточок вугілля, що можна пояснити як великим розрізом при розкритті первинного абсцесу, так і більш активним виділенням ексудату. Отже, наявна активна фаза запалення з проникненням лейкоцитів у порожнину абсцесів, їх загибеллю, та охопленням запальним процесом значної площі прилеглих тканин (рис. 1).

При промиванні зони зараження субстанцією НЧМ у обох концентраціях спостерігали значне стихання запального процесу, вочевидь через зменшення інфікування. Вугільних часточок було небагато, їх розділяли широкі прошарки сполучної тканини з капілярами і волокнами. Значна кількість вугільних часточок знаходилась у макрофагах. Спостерігали більш ранній, ніж при використанні препарату порівняння, перехід до стадії проліферації (рис. 2).

В групі застосування міді сульфату відмічали перехід до стадії проліферації. Зона абсцесів зазнавала часткової регенерації – по периметру в неї проростали капіляри, але останні не досягали центральних ділянок. Виявляли багато сферичних зон, в яких продовжувався активний запальний процес. В них завжди знаходили скупчення вугільних часточок. Активна запальна реакція навколо останніх, формування відмежувального валу (капсули) з колагенових волокон і фібробластів свідчили про збереження в них інфекційного агента (рис. 3).

Отже, за результатами гістологічного дослідження субстанція НЧМ виявилася більш ефективною, ніж препарат порівняння міді сульфат, що підтверджувалося ерадикацією інфекційних агентів та більш раннім переходом до стадії проліферації.

Таблиця 1.

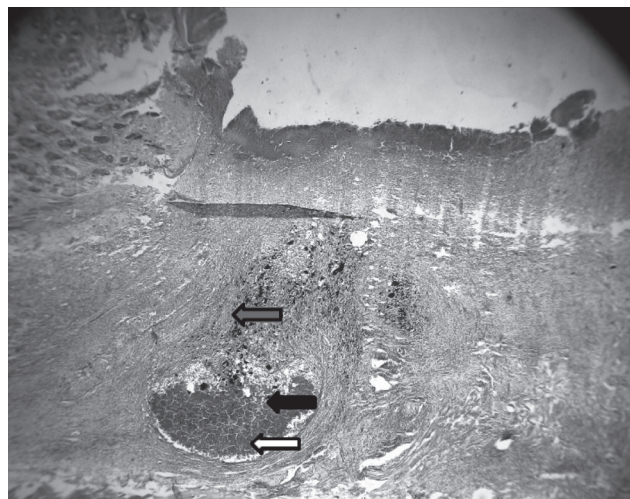
Динаміка зміни маси тіла щурів в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин (n = 15; M±m)

Група	Маса тіла тварини, г				
	0 доба	5 доба	7 доба	9 доба	12 доба
Інтактні тварини	204,33±2,60	208,00±3,06	219,00±0,58*	222,33±1,45*	227,00±1,53*
Неліковані тварини	211,33±5,67	192,00±5,77*	196,00±4,93*	195,33±4,91*	193,33±7,33*
Промивання НЧМ (0,64 мг/мл)	201,33±4,91	204,00±3,79	199,67±5,36	199,33±6,77	204,00±9,02
Промивання НЧМ (6,4 мг/мл)	192,33±5,24	187,00±3,21	183,33±3,76	185,67±5,90	187,67±3,84
Промивання міді сульфатом	205,33±6,12	205,33±11,05	193,67±10,53	190,33±10,27	191,00±4,93*

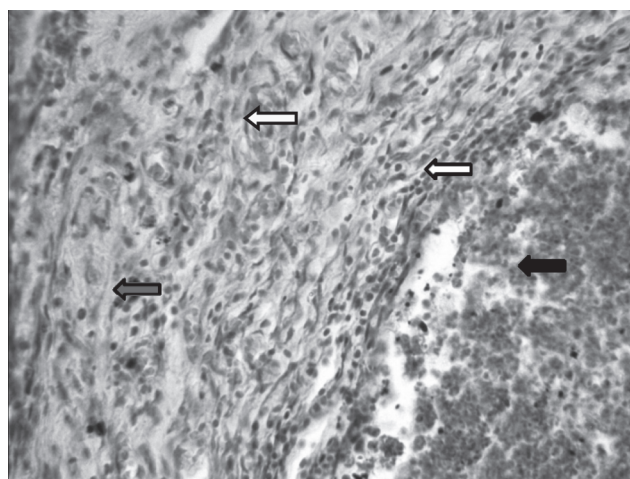
Примітки:

1. n – загальна кількість тварин у досліді, НЧМ – наночастинки нуль-валентної міді;
2. * – статистично значуща відмінність у порівнянні з вихідним значенням показника, p < 0,05.

Нижче наведені результати визначення гематологічних показників крові щурів в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин (табл. 2).



a



b

Рис. 1. Тканини зони зараження нелікованих тварин в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів. Гній та некротизовані тканини (←), капсула абсцесу (←), макрофаги з часточками вугілля (←), густа сітка наповнених кров'ю капілярів (←). Гематоксилін-еозин. Примітка. а – зб. 200, b – зб. 400.

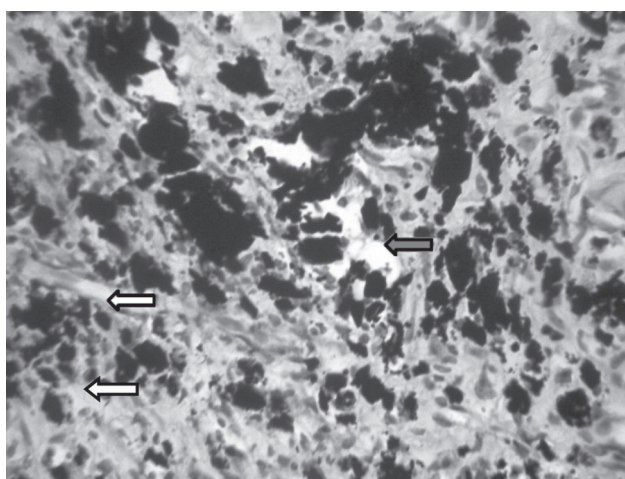


Рис. 2. Тканини зони зараження при лікуванні субстанцією наночастинок нуль-валентної міді в концентрації 0,64 мг/мл в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів. Проростання капілярів (←) та фібробластів (←) у зону абсцесу; макрофаги, заповнені вугільними часточками (←); капсула відсутня. Гематоксилін-еозин. Зб. 400.

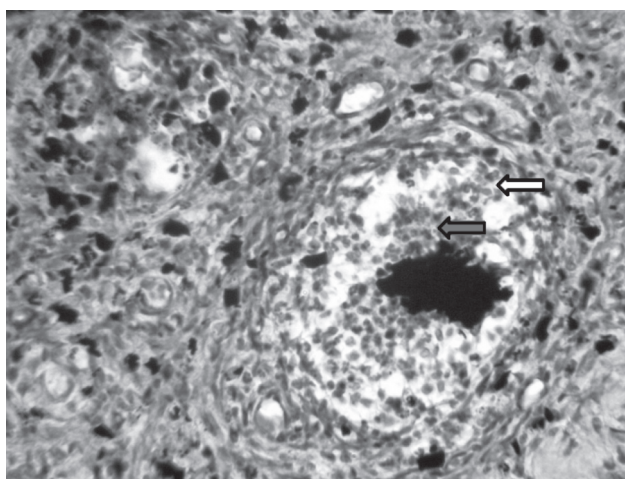


Рис. 3 Тканини зони зараження при лікуванні міді сульфатом в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів. Скупчення сегментоядерних лейкоцитів навколо вугільної часточки (←), стінка абсцесу (←). Гематоксилін-еозин. Зб. 400.

Таблиця 2.

Гематологічні показники крові щурів в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів (n = 15; M±m)

Гематологічні показники	Групи тварин				
	Інтактні тварини	Неліковані тварини	Промивання НЧМ(0,64 мг/мл)	Промивання НЧМ (6,4 мг/мл)	Промивання міді сульфатом
Лейкоцити, 10 ³ /мкл	10,73±1,56	4,87±0,67*	8,17±1,65	8,77±0,49	5,67±0,46*
Лімфоцити, %	72,23±3,43	58,57±2,88*	68,63±3,53	70,63±1,93	68,53±3,41
Моноцити, %	4,60±0,56	9,83±1,44*	4,33±0,83	6,10±1,29	5,23±1,05
Нейтрофіли, %	16,20±2,05	23,43±2,93*	19,00±3,52	17,80±0,93	18,77±2,28
Еозинофіли, %	0,97±0,15	2,83±0,50*	1,10±0,20	0,73±0,18	0,97±0,12
Базофіли, %	6,00±1,07	5,33±0,56	6,93±0,30	4,73±0,28	6,50±1,15
Еритроцити, 10 ⁹ /мкл	7,85±1,39	6,30±0,42	7,55±1,50	6,61±0,52	8,49±1,39
Гемоглобін, г/дл	13,57±2,11	11,47±0,64	13,43±2,65	13,50±0,85	15,27±2,41
Гематокрит, %	39,17±6,61	37,00±1,79	38,07±7,48	37,73±1,85	44,00±6,89
Тромбоцити, 10 ³ /мкл	587±76	627±69	446±91	594±49	547±106

Примітки: 1. n – загальна кількість тварин у досліді, НЧМ – наночастинок нуль-валентної міді;
2. * – статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин, p < 0,05.

В групі нелікованих тварин спостерігали характерні для інфекційного процесу нейтрофілію та моноцитоз, а також лімфопенію, можливо, через розвиток у щурів стресу внаслідок тривалого або важкого перебігу патології. Відмічали зменшення загальної кількості лейкоцитів в крові – лейкопенію, яку можна пояснити перерозподілом лейкоцитів в судинному руслі, послабленням їх утворення або посиленням руйнування [8, 23, 27].

В групах лікування субстанцією НЧМ спостерігали підвищення загальної кількості лейкоцитів, збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів та зменшення – моноцитів і нейтрофілів, до значень інтактних тварин. Токсичного впливу на форменні елементи крові не виявлено, про що свідчила відсутність змін у показниках кількості еритроцитів та тромбоцитів, концентрації гемоглобіну та рівня гематокриту.

В групі застосування міді сульфату відмічали зникнення лімфопенії, моноцитозу та нейтрофілії, але разом з тим спостерігали збереження лейкопенії.

Таким чином, аналіз гематологічних показників крові щурів з полімікробними абсцесами шкіри і м'яких тканин показав відсутність токсичного впливу на систему крові та більшу фармакологічну ефективність субстанції НЧМ у порівнянні з міді сульфатом.

Отже, в рамках експериментальної моделі полімікробних абсцесів, викликаних *S. aureus*, *S. zooepidemicus* і *P. aeruginosa*, субстанція НЧМ у концентраціях 0,64 мг/мл і 6,4 мг/мл проявила фармакологічну активність та виявила прийнятний профіль безпеки, що підтверджено такими параметрами, як зовнішній стан та поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, гістологічний стан тканин зони зараження, гематологічні показники крові.

Висновки.

1. В рамках експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин, викликаних *S. aureus*, *S. zooepidemicus* і *P. aeruginosa*, застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді у концентраціях 0,64 мг/мл і 6,4 мг/мл забезпечило покращення клінічних проявів інфекції і не призвело до суттєвого зменшення маси тіла тварин, тоді як міді сульфат у концентрації 2,5 мг/мл виявився менш ефективним за даними показниками.

2. За результатами гістологічного дослідження зон зараження субстанція наночастинок нуль-валентної міді виявилася більш ефективною, ніж препарат порівняння міді сульфат, що підтверджувалося ерадикацією інфекційних агентів та більш раннім переходом до стадії проліферації.

3. Аналіз гематологічних показників крові щурів з полімікробними абсцесами шкіри і м'яких тканин показав відсутність токсичного впливу на систему крові та більшу фармакологічну ефективність субстанції наночастинок нуль-валентної міді у порівнянні з міді сульфатом.

4. Одержані експериментальні дані стосовно фармакологічної активності та безпеки наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром 20 нм, синтезованих за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному середовищі, вказують на доцільність продовження доклінічних досліджень даної субстанції з метою подальшого її застосування як активного фармацевтич-

ного інгредієнту для створення протимікробних лікарських засобів для лікування інфекцій шкіри і м'яких тканин.

Рецензент: д.мед.н., професор Н.О. Горчакова

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибактеріальна терапія хірургічної інфекції шкіри та м'яких тканин / І. Д. Герич, В. В. Ващук, А. С. Барвінська [та ін.] // *Здоров'я України*. – 2012. – № 4 (10). – С. 8–9.
2. Бутранова О. И. Лекарственная терапия инфекций кожи и мягких тканей / О. И. Бутранова, А. Ю. Рязанова // *Лекарственный вестник*. – 2011. – Т. 6, № 1 (41). – С. 27–35.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Ефективність дії наночастинок міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації / Л.С. Резніченко, А.В. Руденко, П.В. Сімонов [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2012. – № 3 (71). – С. 75–78.
5. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – Москва: Медицина, 1978. – 394 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [16-е изд., перераб., испр. и доп.]. – Москва: Новая волна, 2012. – 1216 с.
7. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / [Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін.]. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
8. Патологическая физиология: учебник / [Зайко Н. Н., Бьць Ю. В., Атаман А. В. и др.]. – [4-е изд.]. – Москва: МЕДпресс-информ, 2007. – 640 с.
9. Сімонов П. В. Исследование острой токсичности наночастиц меди и конъюгата наночастиц меди с цефтриаксоном при внутривенном введении / П. В. Сімонов // *Рецепт*. – 2015. – № 3 (101). – С. 66–83.
10. Сімонов П. В. Дослідження гострої токсичності наночастинок міді при внутрішньовідшлунковому введенні мишам / П.В. Сімонов // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – № 4–5 (45). – С. 79–86.
11. Сімонов П.В. Протимікробна та фунгіцидна активність наночастинок міді in vitro / П.В. Сімонов // *Youth NanoBioTech* – 2015. Молодіжний форум з нанобіотехнологій: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20–21 травня 2015 р.: матеріали. – К.: Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 2 (87) (спец. вип.). – С. 138.
12. Чекман І. С. Нанофармакологія / І. С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
13. Шалимов С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. – Москва: Медицина, 1989. – 272 с.
14. Borkow G. Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections / G. Borkow, J. Gabbay // *Curr. Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 3. – P. 272–278.
15. Brook I. Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy / I. Brook // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2002. – Vol. 50, № 6. – P. 805–810.
16. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004) / G. J. Moet, R. N. Jones, D. J. Biedenbach [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 7–13.
17. Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and Hypericum perforatum on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial / A. Clewell, M. Barnes, J. R. Endres [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 209–215.

18. Fair R.J. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century / R. J. Fair, Y. Tor // *Perspect. Medicin. Chem.* – 2014. – Vol. 6. – P. 25–64.
19. Hof H. Comparative therapeutic activities of ciprofloxacin, amoxicillin, ceftriaxone and co-trimoxazole in a new model of experimental infection with *Escherichia coli* / H. Hof, A. Christen, J. Hacker // *Infection.* – 1986. – Vol. 14, № 4. – P. 190–194.
20. In vivo activity of ceftobiprole in murine skin infections due to *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / J. Fernandez, J. J. Hilliard, D. Abbanat [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 116–125.
21. Inflammatory processes in a murine model of intra-abdominal abscess formation / J.J. Finlay-Jones, K.V. Davies, L.P. Sturm [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 1999. – Vol. 66, № 4. – P. 583–587.
22. Ingle A. P. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review / A. P. Ingle, N. Duran, M. Rai // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 98, № 3. – P. 1001–1009.
23. Martineau L. Changes in circulating lymphocyte subpopulations and mitogen-stimulated response in a rat infusion model of intra-abdominal infection / L. Martineau, P. N. Shek // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2515–2521.
24. May A. K. Skin and soft tissue infections / A. K. May // *Surg. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 403–420.
25. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum / S. Rajan // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2012. – Vol. 79, № 1. – P. 57–66.
26. Santo C. E. Antimicrobial metallic copper surfaces kill *Staphylococcus haemolyticus* via membrane damage / C. E. Santo, D. Quaranta, G. Grass // *Microbiologyopen.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 46–52.
27. Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus*-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival / N. Kanafer, N. Sicot, P. Vanhems [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 359.
28. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. / J. A. Suaya, D. F. Eisenberg, C. Fang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60057.
29. Vergidis P. I. New antibiotic agents for bloodstream infections / P. I. Vergidis, M. E. Falagas // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2008. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. S60–S65.
30. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections / M. Sartelli, M. A. Malangoni, A. K. May [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 57.

REFERENCES

1. Antybakterialnaia terapiia khirurgichnoi infektsii shkiry i miakikh tkany / I. D. Herych, V. V. Vashchuk, A. S. Barvinska [et al.] // *Zdorovia Ukrainy.* – 2012. – № 4 (10). – P. 8–9.
2. Butranova O.I. Lekarstvannaia terapiia infektsii kozhy i miagkikh tkanei / O. I. Butranova, A. Yu. Riazanova // *Lekarstvennyi vestnik.* – 2011. – Vol. 6, № 1 (41). – P. 27–35.
3. Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv: metodychni rekomendatsii ; pid red. O. V. Stefanova. – K.: Avitsena, 2001. – 528 p.
4. Efektyvnist dii nanochastynok midi do zbudnykiv infektsiino-zapalnyh protsesiv riznoi lokalizatsii / L.S. Reznichenko, A.V. Rudenko, P.V. Simonov [et al.] // *Visnyk farmatsii.* – 2012. – № 3 (71). – P. 75–78.
5. Labinskaia A.S. Mikrobiologiya s tekhniki mikrobiologicheskikh issledovani / A. S. Labinskaia. – [4-e izd., pererab. i dop.]. – Moskva: Meditsina, 1978. – 394 p.
6. Mashkovskii M. D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Mashkovskii. – [16-e izd., pererab., ispr. i dop.]. – Moskva: Novaia volna, 2012. – 1216 p.
7. Nanonauka, nanobiologiya, nanofarmatsiia / [Chekman I. S., Ulberh Z. R., Malanchiuk V. O. et al.]. – K.: Poligraf plus, 2012. – 328 p.
8. Patologicheskaia fiziologiya: uchebnik / [Zaiko N. N., Byts Yu. V., Ataman A. V. et al.]. – [4-e uzd.]. – Moskva: MEDpress-inform, 2007. – 640 p.
9. Simonov P. V. Issledovaniie ostroi toksichnosti nanochastits medi I koniugata nanochastits medi s tseftriaksonom pri vnutrivennom vvedenii / P. V. Simonov // *Retsept.* – 2015. – № 3 (101). – P. 66–83.
10. Simonov P.V. Doslidzhennia hostroii toksichnosti nanochastynok midi pry vnetrishnoshlunkovomu vvedenni mysham / P.V. Simonov // *Farmakologiya ta likarska tokykologiya.* – 2015. – № 4–5 (45). – P. 79–86.
11. Simonov P. V. Protymikrobna ta funhitsydna aktyvnist nanochastynok midi in vitro / P. V. Simonov // *Youth NanoBioTech* – 2015. Molodizhnyi forum z nanobiotekhnologii: naukovopraktuchna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu, 20–21 travnia 2015 r.: materialy. – K.: Ukrainskii naukovomedychnyi molodizhnyi zhurnal. – 2015. – № 2 (87) (spets. vyp.). – P. 138.
12. Chekman I. S. Nanofarmakologiya / I. S. Chekman. – K.: Zadruga, 2011. – 424 p.
13. Shalimov S. A. Rukovodstvo po eksperimentalnoi khirurgii / S.A. Shalimov, A.P. Radzikhovskii, L.V. Keisevich. – Moskva: Meditsina, 1989. – 272 p.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АБСЦЕССОВ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Симонов П. В.

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Вступление. Инфекции кожи и мягких тканей на сегодняшний день являются глобальной проблемой здравоохранения. Наночастицы меди рассматриваются в качестве потенциальных активных фармацевтических ингредиентов лекарственных средств для терапии данной патологии. Целесообразным было признано проведение экспериментов по определению антибактериального действия субстанции наночастиц нуль-валентной меди в рамках модели абсцессов кожи и мягких тканей.

Цель работы – исследовать фармакологическую активность наночастиц нуль-валентной меди в условиях экспериментальной модели полимикробных абсцессов кожи и мягких тканей крыс.

Материалы и методы. Исследования проведены на 15 крысах линии Wistar. Абсцессы моделировали путем подкожной инъекции крысам 1,5 мл суспензии суточной культуры микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* и *Pseudomonas aeruginosa*. С 5 по 9 сутки опыта в группах лечения раскрытый абсцесс промывали субстанцией наночастиц нуль-валентной меди со средним размером 20 нм в концентрации 0,64 мг/мл или 6,4 мг/мл в пересчете на металл или раствором препарата сравнения меди сульфатом в концентрации 2,5 мг/мл. Фармакологическую эффективность и безопасность субстанции наночастиц оценивали по следующим параметрам: внешнее состояние и поведение животных, динамика изменения массы тела, гистологическое состояние тканей зоны заражения, гематологические показатели сыворотки крови.

Результаты и обсуждение. Применение субстанции наночастиц нуль-валентной меди в концентрациях 0,64 мг/мл и 6,4 мг/мл обеспечило улучшение клинических проявлений инфекции и не привело к существенному уменьшению массы тела животных, способствовало нормализации гистологического состояния тканей и гематологических показателей крови, тогда как меди сульфат оказался менее эффективным по данным параметрам.

Выводы. Полученные экспериментальные данные о фармакологической активности и безопасности наночастиц нуль-валентной меди со средним размером 20 нм указывают на целесообразность продолжения доклинических исследований данной субстанции с целью дальнейшего ее применения как активного фармацевтического ингредиента для создания противомикробных лекарственных средств для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Ключевые слова: наночастицы меди, меди сульфат, абсцесс, клиническая картина, гистология, гематология.

PHARMACOLOGICAL ACTION OF COPPER NANOPARTICLES IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF SKIN AND SOFT TISSUE ABSCESSSES

P.V. Simonov

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Introduction. Skin and soft tissue infections are a global healthcare problem nowadays. Copper nanoparticles are thought to become active substances in drugs for treatment of such pathology. It was considered relevant to study an antibacterial action of zerovalent copper nanoparticles substance in a model of skin and soft tissue abscesses.

The aim of the study – to investigate pharmacological action of zerovalent copper nanoparticles in an experimental model of polymicrobial skin and soft tissue abscesses in rats.

Materials and methods. The study was carried out on 15 Wistar rats. Abscesses were modeled by subcutaneous injection of 1.5 ml of suspension of daily culture of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* and *Pseudomonas aeruginosa* to rats. An open abscess was irrigated with 20 nm zerovalent copper nanoparticles substance in a concentration of 0.64 mg/ml or 6.4 mg/ml or with copper sulphate solution in a concentration of 2.5 mg/ml as a comparator, in days from 5 to 9 in all treatment groups. Pharmacological action and safety of zerovalent copper nanoparticles substance were assessed by parameters listed below: appearance and behavior of animals, dynamics of changes in body weight, histological state of a zone of infected tissues, serum hematological indices.

Results and discussion. The use of zerovalent copper nanoparticles substance in a concentration of 0.64 mg/ml or 6.4 mg/ml lead to an improvement of clinical findings and an absence of significant decrease in body weight, resulted in normalization of a histological state of tissues and serum hematological indices. Copper sulphate appeared less efficacious according to the data obtained.

Conclusions. Experimental data on pharmacological action and safety of 20 nm zerovalent copper nanoparticles denotes a relevance of further preclinical studies implementation in order to its further use as an active substance in drugs for treatment of skin and soft tissue infections.

Key words: copper nanoparticles, copper sulphate, abscess, clinical findings, histology, hematology.