

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ІНОВАЦІЙНОГО НАНОКОМПЗИТУ З СОРБЦІЙНИМИ
ТА ПРОТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)²Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

rozhkovi1980@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена робота є фрагментом НДР «Експериментальні дослідження нанодисперсного кремнезему з гуанідином» (№ державної реєстрації 0115U004157).

Проблема лікування ран, в тому числі гнійних, залишається одним з пріоритетних завдань сучасної хірургічної практики, тому що від ефективності лікування залежить результат перебігу ранового процесу (РП) та превенція септичних ускладнень [1]. Пошук нових підходів для лікування ран набуває актуальності у наш час в зв'язку зі зростанням кількості природних і техногенних катастроф, військових конфліктів та побутового травматизму, поширенням антибіотикорезистентності. Терапія РП повинна бути комплексною, включати хірургічне лікування, компенсацію циркулюючої рідини, обґрунтоване застосування протимікробних засобів (антибіотиків, антисептиків), цілеспрямований вибір репаративних, фізіотерапевтичних методів (вплив магнітних полів, лазерне опромінення та ін.) [2-5].

Незважаючи на значний асортимент антибіотиків та синтез антимікробних засобів, постійно зростає кількість антибіотико-резистентних мікроорганізмів [6]. Тому до схем фармакотерапії гнійних ран активно впроваджуються методи сорбційного лікування. Сорбенти мають значну сорбційну поверхню – до сотень квадратних метрів на 1 г сорбенту. В процесі сорбції ексудат, токсичні метаболіти зв'язуються з сорбентами. Одним з сучасних методів є застосування сорбентів з метою лімфосанації та детоксикації, що засновані на розумінні протективної ролі лімфатичної системи. Сорбенти можуть виконувати роль лімфопротекторів і лімфокоректорів. Методи лімфосанації різняться: при застосуванні сорбентів для лікування ран призначають аплікаційну сорбцію [7].

В клінічній практиці як сорбенти головним чином застосовують активоване вугілля (кам'яне вугілля, торф, карбонізовані полімери), вуглецевомінеральні та мінеральні сорбенти (переважно на основі оксидів алюмінію та кремнію), полімерні сорбенти. Сорбенти розрізняють за хімічними властивостями, розміром (мікро-, мезо-, макропори), об'ємом пор, питомою сорбційною поверхнею, на якій відбуваються процеси адсорбції. У сорбентах можуть бути мікро-, мезо- та макропори, але встановлено, що ступінь адсорбції в мікропорах вища, ніж в мезо- та макропорах. Це забезпечує високу сорбційну активність в ділянках, де речовини перебувають в незначних концентраціях. Механізм дії сорбентів прямий: тобто вони безпосередньо сорбують токсини і біологічно активні речовини з поверхні рани [8].

При виборі сорбентів звертають увагу на те, щоб вони не подразнювали та не пошкоджували тканини, не поглинали кисень з крові і лімфи при лікуванні

гнійних ран, були селективними по відношенню до певного класу сполук, що складають основу гнійного ексудату, мали оптимальну сорбційну ємкість. Значну роль для сорбції має саме хімічна природа поверхні сорбенту. Вугілля являє слабкий обмінник, що здатний підкислювати або підлужувати біологічну рідину шляхом перерозподілу концентрації іонів Cl та OH^- , що є важливим для корекції кислотно-лужного балансу в організмі. Окислювальне вугілля набуває властивостей катіонного обмінника. Протоногенні групи карбоксильного та фенольного типу полегшують корекцію біологічно важливих катіонів – Na^+ , K^+ , Mg^{++} та інших, що може мати суттєве значення при місцевій терапії гнійних ран. Хімічна природа поверхні сорбенту впливає на спектр поглинання молекул та на біохімічні показники (ліпідний, білковий статус). Наявність на поверхні сорбентів різних активних груп дозволяє отримати специфічні сорбенти для корекції імунного статусу разом з місцевим впливом на рановий процес [8].

Певні перспективи в лікуванні опікових та гнійних ран відкриває аплікаційна сорбція із застосуванням іммобілізованих ферментів та стимуляторів регенераційних процесів [9-10]. Наявність сорбентів на поверхні рани прискорює відторгнення гнійно-некротичних мас за рахунок процесів адсорбції. Це розриває патогенетичний ланцюжок дозволяє лімфатичній системі виконувати свої головні функції – лімфодетоксикаційну, лімфодренажну, імуномодулюючу. При цьому відбувається зниження гіпергідратії та гіпоксії тканин, блокується та ліквідується комплекс локальних порушень мікроциркуляції та обмінних процесів і призупиняються біохімічні реакції, що обумовлюють виникнення ацидозу. Комплексне лікування гнійних ран із залученням аплікаційної сорбції зменшує тривалість перебігу всіх фаз РП, що дозволяє скоротити в 1,5-2,5 разів тривалість терапії, прискорити в 2-2,5 рази початок епітелізації.

При аплікації сорбентів на рані було визначено, що мігруючі в ділянку патологічного вогнища лімфоцити утворюють на поверхні сорбенту кулеподібні накопичення, що нагадують лімфоїдні фолікули. Утворення цих клітинних накопичень за часом співпадають з процесом очищення раньової поверхні від клітинного дендриту. Таким чином, в патологічному вогнищі формується тимчасова лімфоїдна структура, своєрідний «протезний» лімфатичний вузол, паренхіма якого утворюється за рахунок мігруючих лімфоцитів, в той час як елементом стромальної решітки стають гранули сорбенту. Ці спостереження дозволили зробити припущення, що тимчасова лімфатична структура є однією з форм взаємодії сорбенту з біологічною тканиною з формуванням нового біомінерального середовища, що сприяє більш ефективній терапії [10].

Вимогам, що ставляться до сорбентів, в більшому ступеню відповідає діоксид кремнію: він має необхідні гранулометричні і структурні параметри, мінімально травмує біологічні тканини, в разі всмоктування не виявляє токсичного впливу на організм і тканини, фіксує речовини на поверхні, відновлює морфофункціональні показники, не поглинає білок і кисень з крові і лімфи, не порушує мінеральний баланс організму. Крім того, діоксид кремнію є селективним до певного класу сполук, ідентифікованих у рані. Частинам кремнезему притаманні властивості високої люмінесцентності та світлостабільності [11].

Значна роль належить кремнезему як переноснику генів завдяки низькій цитотоксичності, високій трансферній ефективності, універсальності. Крім того, білкові і нуклеїнові наночастинки оксиду кремнію використовують у ролі маркерів посиленої трансфункції біологічного розпізнавання ДНК та РНК, на синтез яких він впливає [12-13]. Діоксид кремнію має властивості не тільки сорбенту, але і каталізатору, що є корисним у розробці нових наноконструктивів на його основі в медицині і фармації [14].

Останні роки вітчизняними науковцями розроблений та впроваджений новий препарат нанодисперсного кремнезему сорбційно-детоксикаційної і антимікробної дії під назвою «Силікс» [15]. Не завжди застосування макрокремнезему та його похідних приводить до повного загоєння гнійних ран. Розробка нанокремнезему дозволила підвищити його сорбційну і протимікробну дію. Одним з перспективних шляхів лікування РП вважають сумісне застосування нанодисперсного кремнезему з протимікробними засобами. Так, призначення комбінації нанодисперсного кремнезему з антисептиками (хлоргексидином та інш.) при лікуванні гнійно-ранового процесу нижньої щелепи дозволило зменшити кількість дегенеративно змінених фагоцитів, прискорити процес регенерації (інтенсифікувало розвиток сполучної тканини, появу великої кількості юних і зрілих фібробластів) [16]. Крім того, експерименти показали доцільність поєднання нанодисперсного кремнезему з іншими наночастинками, які виявляють антисептичні властивості, а також з полімерами, що також виявляють протимікробну активність [17].

Перспективним напрямом вдосконалення терапії РП є розробка нових лікарських препаратів за допомогою нанотехнологій, що відкриває можливість посилення фармакологічної дії існуючих лікарських засобів та досягти набуття ними інших корисних властивостей [18].

Для лікування ран розробили наноконструктив на основі нанодисперсного кремнезему з поверхнево-активним антисептиком та гідрофобним сорбентом поліметилсилоксаном. Цей конститут виявляє ефективну сорбційну, осмотичну види активності, утримує на поверхні білки, метаболіти середньої маси та їх токсини, а також виявляє значну протимікробну активність, знижуючи патогенність мікроорганізмів при гнійно-запальних процесах в м'яких тканинах [19].

Застосування наночастинок металів для підвищення ефективності фармакологічних засобів заснована на тому, що завдяки низькій фізико-хімічній особливостям, пов'язаних з їх розміром, вони виявляють унікальні оптичні, електромагнітні, каталітичні і інші

властивості, що зазвичай не притаманні металам [20-21]. На сьогодні одним з найбільш досліджених наночастинок металів є наночастинки срібла, які привертають особливу увагу своїми унікальними біологічними, фізичними, хімічними властивостями, що пов'язано зі значною величиною відношення площі та поверхні до об'єму і іншим розмірним показникам та фармакологічними властивостями [22]. Наночастинки срібла виявляють імуномодулювальну, протимікробну, протизапальну види дії. Широке застосування наночастинок срібла обумовлено, перш за все, їх електрофізичними, оптичними та каталітичними особливостями, відмінними від властивостей компактного металу. Це пояснюється збільшенням числа атомів металів на поверхні частинки порівняно з числом атомів в об'ємі [23-24]. Наносрібло застосовують для лікування ран, опіків, раньових поверхонь в онкології частіше у вигляді мазі або лініменту [25]. У мазі комбінованого складу, що містить тіотриазолін з наночастинками срібла, виявлена ранозагоювальна та антиоксидантна дія, що перевищує дію окремо монокомпонентної мазі тіотриазоліну або сульфатіазолу срібла. Застосування мазі комбінованого складу зменшує кількість прозапальних цитокінів у рані, виявляє антиоксидантну дію, відновлює систему оксиду азоту [26]. При розробці нанопрепаратів з використанням субстанцій нанометалів (наносрібла, наноміді, наноцинку, нанозаліза та інш.) необхідно проводити стандартизацію субстанції, довести її стабільність, збереження структури у лікарській формі. Стабільність наноматеріалів досягалася різними методами, в тому числі створенням наноконструктивів з кремнеземом, коли наночастинки срібла, міді, цинку і їх сполук пересуваються в порах або на поверхні кремній-земельних матеріалів [27,28]. Одними з перших при створенні нанопрепаратів стали похідні солей важких металів- міді, срібла, заліза та інших [28]. Встановили, що призначення наночастинок срібла та інших металів з вираженою антибактеріальною дією стимулює регенерацію рани на фоні досить вираженого антисептичного ефекту [20,29]. Нанопохідні цих металів виявляли протимікробну дію в умовах моделювання системних інфекційних процесів тощо [30]. З метою підвищення протимікробної активності наночастинок срібла та інших металів створювали їх нанокон'югати і наноконструктиви. Так, нанокон'югат наночастинок міді з цефтриаксоном сприяв реалізації протимікробної активності, що перевищувала протимікробний ефект 0-валентної наноміді [30].

Токсичність нанопрепаратів металів значно зменшується при утворенні конститутів з сорбентами і, в першу чергу, з кремнеземом [31]. Підвищена цікавість до неорганічних протимікробних засобів зумовлені їх неспецифічною протимікробною дією та відсутністю резистентності мікроорганізмів до катіонів важких металів. Разом з тим відомо, що ізоляти деяких бактерій, таких як *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Listeria*, отриманих з морепродуктів, проявляють стійкість до таких важких металів як мідь, хром, кобальт, звикаючи до них за умов тривалого контакту в середовищі [32].

Таким чином, не завжди наночастинки металів мають більш виражений протимікробний ефект, ніж препарати металів у вигляді макро- або мікророз-

міру. Це зв'язано з тим, що методи отримання нанокомпозитів, інкорпорованими наночастинками в матриці, а також присутність інших металів може суттєво впливати на протимікробну активність [33-37].

Розвиток хімії високомолекулярних сполук призвів до отримання матеріалів широкого спектру призначення, в тому числі медичного. Певну цікавість при пошуку ефективних протимікробних засобів виявляють похідні пептидів, в тому числі гуанідину.

Полігуанідини – клас полімерів, що має виражену антимікробну активність [38], головним представником якої є полігексаметиленгуанідину гідрохлорид [39]. Цей полімер застосовують у більшості дезінфікуючих засобів в медицині і сільському господарстві [40]. У вигляді гідрогелів “Ескалет” та “Біопаг-Д” полігексаметилгуанідину гідрохлорид застосовують в ветеринарії з метою ранозагоєння В зв'язку з підвищеною резистентністю антибіотиків до деяких мікроорганізмів, особливо до групи ESKAP (запропонована експертами ВООЗ абревіатура за першими літерами назви збудника), що включає *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, проводиться пошук сполук, які можуть бути ефективні стосовно них. Саме у гуанідинопохідних полімерів виявили протимікробну та противірусну активність і тому вирішили визначити їх протимікробний вплив на збудників групи ESKAP. При порівнянні протимікробної дії полігексаметиленгуанідину з хлоргексидину біглюконатом встановили, що полімерна сполука мала більший вплив на метицилінрезистентні *Staphylococcus aureus*, карбапенем-резистентну *Klebsiella pneumoniae*, цефтазидим-резистентну *Enterobacter spp.*, ванкоміцин-резистентні *Enterococcus faecium*, Цiprofloxacin and Levofloxacin-резистентні *Acinetobacter baumannii* та з мультирезистентний *Pseudomonas aeruginosa*. Для впливу хлоргексидину біглюконату на ці мікроорганізми потрібно було більше часу. Отримані результати обґрунтовують доцільність включення полігексаметиленгуанідину гідрохлориду як мажорного (>70%) до складу антисептиків і дезінфектантів з метою дії на антибіотикорезистентні штами [41]. Полігексаметиленгуанідину гідро- хлорид має широкий спектр протимікробної активності [42-43], відносно низьку токсичність, високу стабільність у водному середовищі та у землі [44-45].

Надалі була встановлена висока активність сполуки як відносно вищезазначених бактерій так і до пліснявих грибків. При цьому механізми дії полігексаметиленгуанідину були подібні до катіонних детергентів, їх пов'язували зі швидким проникненням крізь клітинну мембрану, утворенням комплексів з фосфоліпідами у ліпідному бішарі. Це дестабілізує осмотичне середовище та руйнує плазматичну мембрану, що веде до втрати мембранами бактерій та грибами своїх функцій. Ступінь порушення функції мембрани при цьому пов'язували зі зростанням довжини полімеру. Антимікробна активність полігексаметиленгуанідину також залежить від молекулярної, будови аніону, здатності впливати на активність ферментів збудника [46-47].

При лікуванні опікової рани у експериментальних тварин гідрогель полігексаметиленгуанідину виявляв більшу ранозагоєвальну активність порів-

няно з референтним препаратом левомеколем, що виражалось в більшому зменшенні площі поверхні рани на 10-у добу лікування. Загоєвання рани після застосування полігексаметиленгуанідину відбувалося швидше порівняно з контрольними тваринами, яким місцево рану обробляли плацебо (розчином натрію хлориду). Препарат підвищував в крові кількість антиоксидантів, нормалізував вміст лейкоцитів у периферійній крові [48]. Подібні результати були також отримані при застосуванні полігексаметиленгуанідину в умовах лінійної шкірно-м'язової рани. Дані патоморфологічних досліджень свідчили, що в той час як у тварин контрольної групи ще на 8-у добу зберігалася рана щілина, під впливом гідрогелю полігексаметиленгуанідину спостерігали на 8-у добу регенерацію епітелію, по краях ранового дефекту добре розвинену грануляційну тканину зі значною кількістю фібробластів, гістоцитів, мононуклеарних лейкоцитів. В грануляційній тканині спостерігали орієнтовані в горизонтальному напрямку невеликі тяжі фібробластів та ниті колагену, сформовані в пучки вертикальні капіляри, навколо яких фіксували скучення макрофагальних елементів, практично повністю заміщуючих поліморфно-ядерні лейкоцити. Препарат нормалізував кількість лейкоцитів в периферичній крові та володів антиоксидантною активністю [49].

Аналізуючи експериментальні і результати клінічних досліджень, прийшли до висновку про доцільність створення нанокомпозиту з включенням протимікробного антиоксиданту полігексаметиленгуанідину та нанодисперсного кремнезему, що може посилити протимікробні властивості полімеру та зменшити його токсичність. Попередніми експериментами підтверджена доцільність створення нанокомпозиту на основі полімеру полігексаметиленгуанідину гідрохлориду в поєднанні з нанокремнеземом. Полігексаметиленгуанідин виявив протимікробні і протигрибкові властивості, які були посилені нанодисперсним кремнеземом саме завдяки наявності протимікробного ефекту у останнього [31]. Механізм дії даного композиту пов'язаний з пошкодженням клітинних мембран мікробів, зміною осмотичного тиску [50]. Це відбувається внаслідок того, що катіонний протимікробний засіб з позитивно зарядженою молекулою зв'язується з ліпополісахаридами та муреїновими компонентами клітинної стінки, веде до її пошкодження та лізису клітин [51]. Протимікробна дія нанокремнезему також ймовірно пов'язана з його адсорбуючими властивостями.

Разом з тим слід зазначити, що за умов інгаляційного введення полігексаметиленгуанідину дослідники констатували небезпечне пошкодження легеневої тканини, а саме розвиток запалення і фіброзу легень у людини [52]. У досліді in vitro та in vivo встановлено, що частинки аерозолу сполуки викликають експресію прозапальних цитокінів при активації ядерного фактору каппа бі (NF- κ B) сигнальних шляхів та інтерлейкінів – як показників розвитку запалення. Раніше було встановлено, що цитокіни визначають розвиток фіброзу і запалення в легенях мишей, яким вводили блеоміцин та підкреслена роль цитокінів в патогенезі запалення легень [53]. Гістологічні зміни легеневої тканини, розвиток фіброзу, викликаного полігексаметиленгуанідином, були подібні змінам,

що спостерігали під впливом блеоміцину [54]. Показано, що у механізмі пошкоджуючого впливу полігексаметиленгуанідину на тканину легень помітну роль відіграє інтерлейкін-10. Тому можна прогнозувати, що поєднання полігексаметиленгуанідину з нанодисперсним кремнеземом може покращити профіль безпеки похідного гуанідину. Адже поєднання нанокремнезему з наночастинками металів не тільки підвищувало їх активність, але і зменшувало їх токсичність [55].

Наведені літературні дані обґрунтовують доцільність розробки нового нанокompозиту нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідином. Комплексна сполука може виявляти більш вираже-

ний протимікробний ефект, порівняно з окремими компонентами, які входять до його складу, завдяки сумарній дії обох складових. Нанокремнезем в композиті здатний забезпечити лімфосанцію і захистити непошкоджені тканини від гіпоксії, а також попередити всмоктування полігексаметиленгуанідину, що буде сприяти зменшенню токсичності композиту. Подальші поглиблені дослідження протизапальних, ранозагоювальних та метаболічних властивостей нового композиту нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідином дозволять отримати нові дані щодо його механізму дії та фармакодинаміки, окреслити перспективи його використання для терапії ранового процесу.

Література

- Mohova OS. Sovremennyye metody lecheniya gnojnyh ran. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2013;2(4):15-21. [In Russian].
- Dobrokvashin SV, Izmajlov AG, Volkov DE. Novyye tehnologii v lechenii gnojnyh ran i polostej. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2011;4(4):822-3. [In Russian].
- Isaev UM. Lechenie gnojnyh ran pri mestnoj ozonoterapii na fone nizkochastotnyh magnitnyh polej. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;1:111-2. [In Russian].
- Mnihovich MV, Eremin NV. Jeksperimental'no-morfologicheskij analiz gistogeneza kozhnoj rany pod vlijaniem nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2013;20(2):113-20. [In Russian].
- Gluhov AA, Novomlinskij VV, Ivanov VM. Primenenie jendoskopicheskoy gidroressivnoy sanacii i programmnoho drenirovaniya v kompleksnom lechenii bol'nyh s flegmonami i abscessami mjagkih tkanej. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2009;2(2):122-8. [In Russian].
- Shostakovich-Koreckaja LR. Problema antimikrobnoj rezistentnosti v terapii ostryyh respiratornyh zabolevanij u detej. Sovremennaja pediatrija. 2012;1:70-5. [In Russian].
- Rachkovskaja LN, Bgatova NP, Letjagin AJu. Biologicheskie svojstva sorbentov i perspektivy ih primeneniya. Uspehi sovremennoj biologii. 2014;134(3):236-48. [In Russian].
- Fenelonov VB. Vvedenie v fizicheskuyu himiju formirovaniya supramolekuljarnoj struktury adsorbentov i katalizatorov. Izd-vo Sib. otd-nija Ros. akad. nauk; 2004. 495 s. [In Russian].
- Badronov RR, Nijazova FR, Gabitov VH. Strukturnye izmeneniya v mjagkih tkanjah gnojnoj rany na fone alloksanovogo diabeta pri sorbcionnoj detoksikacii. Problemy jeksper., klin. i profilakt. limfologii: mater. mezhd. simp. Novosibirsk: NIIKJeL SO RAMN; 2000. s. 30-3. [In Russian].
- Ljubarskij MS, Shevela AI, Nimaev VV. Applikacionno-limfokorrigirujushhaja mestnaja terapija gnojnyh ran na fone saharnogo diabeta. Problemy jeksper., klin. i profilakt. limfologii: Mater. mezhd. simp. Novosibirsk: NIIKJeL SO RAMN; 2000. s. 188. [In Russian].
- Chen AM, Zhang M, Wei D, Stueber D, Taratula O, Minko T. Co-delivery of doxorubicin and Bcl-2 siRNA by mesoporous silica nanoparticles enhances the efficacy of chemotherapy in multidrug-resistant cancer cells. Small. 2009;5(23):2673-7.
- Rambidi NG. Nanotekhnologija i molekulyarnye komp'jutery. M.: FIZMATLIT; 2007. 256 s. [In Russian].
- Whitesides GM. Nanoscience, nanotechnology, and chemistry. Small. 2005;1(2):172-9.
- Markelov DA, Nicak OV, Gerashhenko II. Sravnitel'noe izuchenie adsorbicijnoy aktivnosti medicinskih sorbentov. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2008;42(7):30-3. [In Russian].
- Rozenfeld LH, Moskalenko VF, Chekman IS, Movchan BO. Nanotekhnologii, nanomedycyna: perspektivy naukovykh doslidzen ta vprovadzhennia yikh rezultativ u medychnu praktyku. Ukr. med. chasopys. 2008;67(5):63-8. [In Ukrainian].
- Bielliaiev PV, Viltaniuk OA. Porivnialna tsytolohichna otsinka perebihu ranovoho protsesu u khvorykh z hniino-zapalnymy protsesamy shchelepno-lytsovoji dilianky pry mistsevomu likuvanni riznymi metodamy. Klinichna khirurgiia. 2017;11(2):2-5. [In Ukrainian].
- Shitov DJu, Babina KS, Pachina AN, Kravchenko TP. Nanokompozity na osnove polijetilena. Uspehi v himii i himicheskoy tehnologii. 2014;28(3):83-5. [In Russian].
- Simonov PV. Farmakologichna aktyvnist nanochastynok midi v umovakh eksperimentalnoi modeli abstsesiv shkiry i miaknykh tkanyn. Ukrainskij naukovy-medychnyi molodizhnyi zhurnal. 2015;(4):134-40. [In Ukrainian].
- Viltanyuk OA, Belyayev PV, Viltanyuk OO, Vernygorodskiy SV. Porivnialna otsinka efektyvnosti vykorystannia kompozycji na osnovi nanodispersnoho kremnezemu z antimikrobnymy vlastyvostiamy dlia mistsevoho likuvannia hniino-zapalnykh protsesiv. Klinicheskaia khirurgiia. 2017;2:13-5. [In Ukrainian].
- Babushkina IV. Vlijanie nanochastic metallov na regeneraciju jeksperimental'nyh ran. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2013;6(2):217-21. [In Russian].
- Grigor'ev MG, Babich LN. Ispol'zovanie nanochastic serebra protiv social'no znachimykh zabolevanij. Molodoj uchenyj. 2015;(9):396-401. [In Russian].
- Rizzello L, Pompa PP. Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: mechanisms, methodological drawbacks, and guidelines. Chemical Society Reviews. 2014;43(5):1501-18.
- Fayaz AM, Ao Z, Girilal M, Chen L, Xiao X, Kalaichelvan PT, et al. Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles-coated condom: a new approach to inhibit HIV-and HSV-transmitted infection. International journal of nanomedicine. 2012;7:5007.
- Gurunathan S, Han JW, Kwon DN, Kim JH. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria. Nanoscale research letters. 2014;9(1):373.
- Cheraghi J, Hosseini E, Hoshmandfar R, Sahraei R, Farmany A. In vivo effect of silver nanoparticles on serum ALT, AST and ALP activity in male and female mice. Advances in Environmental Biology. 2013;1:116-23.
- Grin' IV, Zvjaginceva TV. Vlijanie mazi na osnove tiotriazolina i nanochastic serebra na provospalitel'nye citokiny pri jeksperimental'nom termicheskom ozhoge. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2015;2:207. [In Russian].
- Chekman IS. Nanofarmakologhiia. K.: Zadruga; 2011. 424 s. [In Ukrainian].
- Chekman IS, Ulberh ZR, Malanchuk VO. Nanonauka, nanobiologhiia, nanofarmatsiia. K.: Polihrafplius; 2012. 328 s. [In Ukrainian].
- Zatolokin VD, Moshkin AS. Vlijanie vodnyh dispersij oksidnyh nanostruktur metallov na techenie gnojnyh ran. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2010;3(1):44-51. [In Russian].
- Simonov PV. Eksperimentalne doslidzhennia farmakologichnykh vlastyvostei nanochastynok midi ta yikh koniuhatu z tseftriaksonom [dysertatsiia]. Kharkiv: Nats. farm. un-t; 2016. 368 s. [In Ukrainian].
- Savchenko DS. Doslidzhennia protymikrobnnykh vlastyvostei nanokompozytu Vysokodispersnoho kremnezemu-klasterv sribla, preparatu Syliks i sribla nitratu. Zaporozhskiy medycynskiy zhurnal. 2012;(4):124-8. [In Ukrainian].

32. Romero JL, Grande Burgos MJ, Pérez-Pulido R, Gálvez A, Lucas R. Resistance to antibiotics, biocides, preservatives and metals in bacteria isolated from seafoods: co-selection of strains resistant or tolerant to different classes of compounds. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:1650.
33. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology advances*. 2009;27(1):76-83.
34. Jaiswal S, McHale P, Duffy B. Preparation and rapid analysis of antibacterial silver, copper and zinc doped sol-gel surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2012;94:170-6.
35. Han J, Fang P, Jiang W, Li L, Guo R. Ag-nanoparticle-loaded mesoporous silica: spontaneous formation of Ag nanoparticles and mesoporous silica SBA-15 by a one-pot strategy and their catalytic applications. *Langmuir*. 2012;28(10):4768-75.
36. Nischala K, Rao TN, Hebalkar N. Silica-silver core-shell particles for antibacterial textile application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011;82(1):203-8.
37. Suárez M, Esteban-Tejeda L, Malpartida F, Fernández A, Moya JS. Biocide activity of diatom-silver nanocomposite. *Materials Letters*. 2010;64(19):2122-5.
38. Naumov MM, Zhukova LA, Ihlsova ZD. Polimernye biocidy – poliguanidiny v veterinarii. *Kursk: Izd-vo Kursk. gos. s.-h. akad*; 2010. 84 s. [in Russian].
39. Voinceva II, Gembickij PA. Poliguanidiny – dezinfekcionnye sredstva i polifunkcional'nye dobavki v kompozicionnye materialy. M.: 2009. 304 s. [in Russian].
40. Grigor'ev IA, Polienko JuF, Vojnov MA. rN-chuvstvitel'nye nitroksil'nye radikaly: strukturnye trebovanija, problemy molekularnogo dizajna i sinteticheskie podhody. *Himija aromaticeskikh, geterociklicheskih i prirodnyh soedinenij (NIOH SO RAN 1958-2008 gg.)*. Novosibirsk: 2009. s. 501-35. [in Russian].
41. Zhou Z, Wei D, Lu Y. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride shows bactericidal advantages over chlorhexidine digluconate against ES-KAPE bacteria. *Biotechnology and applied biochemistry*. 2015;62(2):268-74.
42. Walczak M, Richert A, Burkowska-But A. The effect of polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PHMG) derivatives introduced into polylactide (PLA) on the activity of bacterial enzymes. *Journal of industrial microbiology & biotechnology*. 2014;41(11):1719-24.
43. Gendaszewska D, Szuster L, Wyrębska Ł, Piotrowska M. Antimicrobial Activity of Monolayer and Multilayer Films Containing Polyhexamethylene Guanidine Sulphanilate. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*. 2018;26(2):73-8.
44. Lucas AD. Environmental fate of polyhexamethylene biguanide. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2012;88(3):322-5.
45. Lysytsya AV. Research on the impact of polyhexamethyleneguanidine on the plant component of biocenoses. *Biosyst Divers*. 2017;25(2):89-95.
46. Lysytsya A, Lyco S, Portuhaj O. The polyhexamethyleneguanidine stimulation of seeds growing and cell proliferation. *Mater Sci Eng B*. 2013;3(10):653-60.
47. Mathurin YK, Koffi-Nevry R, Guéhi ST, Tano K, Oulé MK. Antimicrobial activities of polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant against fungi isolated from cocoa beans and reference strains of bacteria. *Journal of food protection*. 2012;75(6):1167-71.
48. Lebedeva SN, Ochirov OS, Stel'mah SA, Grigor'eva MN, Zhamsaranova SD, Mognonov DM. Ranozazhivljajushhee dejstvie gidrogelja poligeksametileneguanidina gidrohlorida pri ozhogah. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(4):93-6. [in Russian].
49. Lebedeva SN, Ochirov OS, Stel'mah SA, Grigor'eva MN, Zhamsaranova SD, Mognonov DM. Reparativnoe dejstvie gidrogelja poligeksametileneguanidina gidrohlorida. *Bjulleten' sibirskoj medicyny*. 2018;17(1):112-20. [in Russian].
50. Oule MK, Azinwi R, Bernier AM, Kablan T, Maupertuis AM, Mauler S, et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Journal of medical microbiology*. 2008;57(12):1523-8.
51. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of applied microbiology*. 2005;99(4):703-15.
52. Hong SB, Kim HJ, Huh JW, Do KH, Jang SJ, Song JS, et al. A cluster of lung injury associated with home humidifier use: clinical, radiological and pathological description of a new syndrome. *Thorax*. 2014;69(8):694-702.
53. Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2008;294(2):L152-60.
54. Kim MS, Kim SH, Jeon D, Kim HY, Lee K. Changes in expression of cytokines in polyhexamethylene guanidine-induced lung fibrosis in mice: comparison of bleomycin-induced lung fibrosis. *Toxicology*. 2018;393:L185-92.
55. Nowack B, Krug HF, Height M. 120 years of nanosilver history: implications for policy makers. *Envir Sci Technol*. 2011;45(4):1177-83.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ІНОВАЦІЙНОГО НАНОКОМПЗИТУ З СОРБЦІЙНИМИ ТА ПРОТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Дорошенко А. І., Риженко І. М., Клименко О. В.

Резюме. Проблема лікування ран, в тому числі гнійних, залишається однією з пріоритетних задач сучасності. Незважаючи на існування активних антибіотиків та дезінфектантів, постійно зростає число резистентних штамів, розмножуються полірезистентні збудники інфекційних захворювань. В фармакотерапії гнійних ран використовуються протимікробні препарати, репаранти разом з хірургічними і фізіотерапевтичними методами. З сорбентів для лікування ран відомо призначення кремнезему і нанокремнезему для апікаційної сорбції, останній входить до складу наноконкомпозитів з наночастинками важких металів та іншими сполуками. В медицині, ветеринарії та сільському господарстві в якості дезінфікуючого засобу застосовують полігексаметиленгуанідингідрохлорид. Булавизначена ранозагоювальна дія гелю полігексаметиленгуанідину при опіковій рані, що перевищувала за активністю ранозагоювальну властивість референтного препарату левомеколю. Швидкість реалізації ранозагоювального ефекту у полігексаметиленгуанідину при лінійній шкірно-м'язовій рані була більшою ніж у контрольних тварин. Разом з тим визначено, що полігексаметиленгуанідин при інгаляційному введенні може викликати запалення і розвиток фіброзу легенів. Розробка наноконкомпозиту, який, крім полігексаметиленгуанідину, містить нанокремнезем, може привести до отримання сполуки, що має меншу токсичність ніж полігексаметиленгуанідин та перевищує його за протимікробною активністю. Подальші більш детальні дослідження протимікробних та метаболічних властивостей композиту нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідином дозволять розширити дані щодо його фармакологічної активності.

Ключові слова: полігексаметиленгуанідин, нанодисперсний кремнезем, наноконкомпозит, протимікробні, сорбційні властивості, лікування ран.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННОГО НАНОКОМПЗИТА С СОРБЦИОННЫМИ И ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Дорошенко А. И., Рыженко И. М., Клименко Е. В.

Резюме. Проблема лечения ран, в том числе гнойных, остается одной из приоритетных задач современности. Несмотря на существование активных антибиотиков и антисептиков, постоянно растет число резистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний. В фармакотерапии гнойных ран используют противомикробные препараты, репаранты вместе с хирургическими и физиотерапевтическими методами. Из сорбентов для лечения ран известно назначение кремнезема и нанокремнезема для аппликационной сорбции. Последний входит в состав нанокompозитов с наночастицами тяжелых металлов и другими соединениями. В медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве в качестве дезинфицирующего средства применяют полигексаметиленгуанидин. Было установлено ранозаживляющее действие полигексаметиленгуанидина при ожоговой ране, которое превышало ранозаживляющие свойства препарата сравнения левомеколя. Быстрота реализации ранозаживляющего эффекта полигексаметиленгуанидина при линейной кожно-мышечной ране была больше, чем у контрольных животных. Вместе с тем установлено, что полигексаметиленгуанидин при ингаляционном введении может вызывать воспаление и развитие фиброза легких. Разработка композита, который, кроме полигексаметиленгуанидина, содержит нанокремнезем, может привести к получению соединения, обладающего меньшей токсичностью, чем полигексаметиленгуанидин, но превосходящего его по противомикробной активности. Дальнейшие, более детальные, исследования противомикробных и метаболитных свойств нанокompозита, содержащего нанодисперсный кремнезем и полигексаметиленгуанидин, позволят расширить данные относительно его фармакодинамики.

Ключевые слова: полигексаметиленгуанидин, нанодисперсный кремнезем, нанокompозит, противомикробные, сорбционные свойства, лечение ран.

PROSPECTS OF INNOVATIVE NANOCOMPSITE CREATION WITH SORBITIVE AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES

Zaychenko G. V., Gorchacova N. A., Doroshenko A. I., Ryzhenko I. M., Klimenko O. V.

Abstract. Problem of the wounds treatment including the purulent wounds is one of the priority tasks. The search of the new methods of the wounds treatment approach is connected with increase of the natural and technogenic catastrophes, military conflicts, conditional traumatism. The treatment of wounds must be complex including the antimicrobial drugs (antibiotics, antiseptics), reparants, remedies of liquid compensation, surgical and physiotherapeutic methods use. Last years the sorbents are used for the purulent wounds treatment. The sorbents have the wide sorbtion surface. During the sorbtion process the toxic metabolites connect with sorbents. The sorbents are used for limphosanitation and detoxication. The sorbents are distinguished by size, volume of pores and chemical nature of surface. In the medicine more often carbon activators and silica sorbents are prescribed. The silica sorbents have sorbtion, antimicrobial, limphodetoxicative, limphodrenage, immunoregulative properties and are recommended for application sorbtion. The sorbents with immobilize enzymes and reparants have the great significance. The sorbents help to defend the tissues from hypoxia, decrease the microcirculation disturbances, remove the metabolism changes, realize limphosanation and detoxication. After treatment with sorbents the tissues hyperhydration is fallen. There are nanoparticles of heavy metals such as silver, gold, cuprum, ferrum, polymers and their compounds, for example with nanosilica possessing antimicrobial and wounds healing properties. There was prospected and inoculated nanosilica sorbent "Sorbex" with antimicrobial, detoxication effects. Except of sorbtive and antimicrobial actions nanosilica compounds decrease pathogenetic filter. Toxicity of nanometals with silica in composites is less than toxicity of metals. Polymer compounds also have antimicrobial properties and wounds healing properties. It was inoculated the nanocomposite of nanodisperse silica with polymer polymethylensyloxane for the wounds healing. This composite has sorbtion, osmotic activity and antimicrobial, antitoxic influence. One of the guanidine polymer derivatives polyhexamethylenguanidine is used in medicine, veterinary, agrical culture in gel form. It was shown that polyhexamethylenguanidine has antimicrobial, antifungal and wounds healing properties in vitro and in vivo. It caused quicker burn wounds healing than referant drug levomecol. Under the polyhexamethylenguanidine influence the cutting wound has been healed quicker than the wound in the control animals. Polyhexamethylenguanidine is active opposite many polyresistant microbes and mold fungi on which the antibiotics don't influence. Polyhexamethylenguanidine as one of the antiseptics and desinfective drugs, may be used in solution, in gel. Comparatively with chlorhexidinum polyhexamethylenguanidine influences on the more resistant microorganisms and fungi. Polyhexamethylenguanidine may influence as cation detergent, damages cells membranes acting on the lypopolysaccharides and mureine components of the cells' membranes leading to the cells' lysis. Also the polymer may influence on the activity of cells enzymes. There are experiments that are shown that polyhexamethylenguanidine in inhalation may damage the lungs epithelium, cause fibrosis of lungs cells because of cytokines induction. The innovative composite consisting of polyhexamethylenguanidine with nanodisperse silica should be less toxicity, more safety and more active than its components.

The further investigations of the innovative composite sorbtive, antimicrobial, immunomodulating, antiinflammatory and metabolite effects will widen the knowledge about its properties.

Key words: polyhexamethylenguanidine, nanodisperse silica, antimicrobial, sorbe properties, wounds treatment.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.
Стаття надійшла 21.01.2019 року*