
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ

А.А. Рахметова, О.А. Богословская,
А.Н. Ганжигаета, М.Д. Мбаша

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

И.П. Ольховская, Н.Н. Глуценко

Институт энергетических проблем химической физики РАН
Ленинский проспект, 38, корп. 2, Москва, Россия, 117334

В работе представлены результаты исследования ранозаживляющей активности мазей на основе метилцеллюлозы с различным содержанием наночастиц меди размером 103 нм (71% кристаллической меди). Установлено, что оптимальное влияние на ранозаживление оказывает мазь, содержащая наночастицы меди в концентрации 0,002%.

Ключевые слова: наночастицы меди, ранозаживление.

В настоящее время установлено, что наноразмерные частицы металлов при попадании в живые организмы могут вызывать биологический ответ, отличный от действия традиционной ионной формы элемента [1]. Исследования по влиянию наночастиц на биосистемы позволили выявить их уникальные свойства. Показано, что наночастицы d-элементов в 7—50 раз менее токсичны, чем металлы в ионной форме. Благодаря способности осуществлять роль депо элементов в организме наночастицы оказывают пролонгированное биологическое действие. Наночастицы, введенные в биотических дозах, стимулируют обменные процессы в организме и обладают многофункциональным действием [2]. Эти исследования создали предпосылки для разработки и создания нового класса лекарственных средств на основе наночастиц [3, 4].

В связи с актуальностью проблем травматизма проводятся постоянные исследования по разработке новых ранозаживляющих препаратов. Ранозаживление является сложным процессом, требующим баланса микроэлементов, антиоксидантов, матриксных металлопротеиназ и других биологически активных соединений. Одним из металлов, дефицит которого тормозит ранозаживление, является медь [5].

В связи с вышесказанным нами проведено исследование, целью которого было установить оптимальное содержание наночастиц меди в мази, используемой для ранозаживления.

Материалы и методы. В работе использовали модифицированные наночастицы меди, полученные методом высокотемпературной конденсации, разработанным М.Я. Геном в ИХФ РАН им. Н.Н. Семенова, на установке Миген-3 [6, 7]. Мо-

дификацию поверхности наночастиц проводили кислородом. Наночастицы меди имели следующие характеристики: размер — $(103,0 \pm 2,0)$ нм; фазовый состав — содержание кристаллической меди $(71,4 \pm 4,0)\%$, содержание меди (II) оксида $(28,6 \pm 0,8)\%$; толщина оксидной пленки 6 нм.

Для исследования ранозаживляющих свойств мазей с наночастицами меди использовали мышей-самок линии SHK, массой 18—20 г, находящихся на общевиварийном рационе кормления. Экспериментальные исследования на животных проводили в соответствии с международными требованиями [8]. Мышей делили на группы по 5—7 животных в каждой. Под эфирным наркозом на спине у мышей выстригали шерсть и удаляли полнослойный кусок кожи площадью 60 мм^2 . Мышам опытной группы сразу же после операции (а в дальнейшем ежедневно) на поверхность раны наносили 0,2 г мази, содержащей наночастицы меди. Мышам контрольной группы наносили 0,2 г мазевой основы без наночастиц меди. Контуры раны 1 раз в сутки переносили на прозрачные пленки, которые затем сканировали. Площадь раны рассчитывали с помощью компьютерной программы ImageJ 1.30 v. В итоге получали результаты по кинетике заживления ран в процессе лечения.

Результаты исследования. Для исследования ранозаживляющих свойств наночастиц меди в составе мягкой лекарственной формы нами была разработана лабораторная технологическая схема получения мази на основе метилцеллюлозы (МЦ) с наночастицами меди [4]. На первом этапе готовили гель МЦ: навеску МЦ добавляли в водный раствор консерванта (нипагина) для набухания. На втором этапе готовили вазелиновую суспензию наночастиц меди: для этого точную навеску нанопорошка помещали в вазелиновое масло и полученную смесь диспергировали на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-А в режиме: 0,5 А, 44 кГц при охлаждении. При этом использовали следующую схему в 3 цикла: 30 с озвучивания, 1 мин. перерыва. На третьем этапе к гелю МЦ, полученному на первом этапе, добавляли твин-80 и эмульгировали. К вазелиновой суспензии с наночастицами меди (или к вазелиновому маслу — в случае приготовления мазевой основы) добавляли равное количество геля МЦ и перемешивали, следя за тем, чтобы в полученную массу не попадали пузырьки воздуха. Оставшееся количество геля МЦ добавляли постепенно, каждый раз тщательно перемешивая. Исследование ранозаживляющих свойств наночастиц меди в составе мази проводили на модели экспериментальных полнослойных ран.

Ранее нами было установлено [9], что на процесс заживления ран влияет их физико-химические характеристики — форма, размер, содержание кристаллической меди и оксида меди. Статистически достоверные различия уменьшения площади раневой поверхности были получены для наночастиц с размерами 103 нм и 119 нм при содержании в мази 0,002%.

Однако вопрос о выборе оптимальной концентрации наночастиц меди в составе мази остается открытым. В настоящей работе были исследованы мази, содержащие наночастицы меди с размером 103 нм, в концентрациях 0,02%, 0,002% и 0,0002% (табл.).

Изменение площади ран при лечении мазями с различным содержанием наночастиц меди

Время после операции, сут.	Доля от первоначальной площади раны, %			
	контроль — мазевая основа	мазь с наночастицами меди в концентрации 0,02%	мазь с наночастицами меди в концентрации 0,002%	мазь с наночастицами меди в концентрации 0,0002%
0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0
1	72,5 ± 4,6	73,8 ± 5,8	53,0 ± 4,0	67,8 ± 10,4
2	79,1 ± 4,4	64,8 ± 5,5	54,8 ± 5,0	73,6 ± 10,6
3	59,2 ± 3,4	68,7 ± 8,1	61,9 ± 5,3	74,7 ± 7,9
4	59,7 ± 6,2	60,6 ± 6,9	58,6 ± 3,8	68,8 ± 7,2
5	54,8 ± 3,4	56,5 ± 7,9	53,3 ± 4,0	63,7 ± 6,5
7	27,5 ± 3,3	39,2 ± 8,9	35,6 ± 3,8	43,5 ± 4,6
8	17,6 ± 1,4	27,4 ± 4,9	25,1 ± 3,1	31,2 ± 4,3
9	13,9 ± 0,9	19,1 ± 4,1	20,6 ± 1,9	20,8 ± 2,2
10	7,7 ± 1,4	14,9 ± 3,1	13,6 ± 1,9	13,7 ± 2,1
11	4,5 ± 1,3	11,5 ± 2,9	8,4 ± 1,6	8,1 ± 1,3

Примечание. Данные представлены в виде: среднее (\bar{X}) ± стандартная ошибка среднего (SE) ($n = 5-7$).

Из полученных результатов следует, что мазь, содержащая наночастицы меди в концентрации 0,002%, способствует контракции раны в первые сутки после операции: площадь раны сокращается на 47% по сравнению с первоначальной раной, что на 20,8% и 14,7% больше, чем при лечении мазями, содержащими наночастицы меди в концентрации 0,02% и 0,0002% соответственно, и на 19,5% больше, чем при лечении мазевой основой.

На третьи сутки после операции площадь ран животных, леченных мазью, содержащей наночастицы меди в концентрации 0,002% на 6,8% и 12,8%, также меньше, чем у животных, леченных мазями в концентрации 0,02% и 0,0002% соответственно.

В течение последующих пяти суток площадь ран животных, леченных мазью, содержащей наночастицы меди в концентрации 0,002%, в среднем на 2,7% и 8,6% меньше, чем у животных, леченных мазями с наночастицами меди в концентрации 0,02% и 0,0002% соответственно.

Следовательно, мазь, содержащая наночастицы меди в концентрации 0,002% с размером частиц 103 нм и содержанием кристаллической меди около 71%, проявляет наиболее выраженную контракцию раны в первые двое суток после операции по сравнению с контролем и другими исследуемыми концентрациями. Эффективное влияние наночастиц меди на первую стадию ранозаживления относится к типу первичного натяжения (*sanatio per primam intentionem*) и считается наиболее экономичным и функционально выгодным [10]. Следует подчеркнуть, что при исследовании мазевых композиций той же концентрации с частицами размером 103 нм и содержанием кристаллической меди 96% [9] статистически достоверные различия ранозаживления были характерны не только для первых двух суток, но и для всего периода наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Глущенко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов // Химическая физика. — М., 2002. — Т. 21(4). — С. 79—85.

- [2] *Богословская О.А., Глуценко Н.Н., Рахметова А.А. и др.* Публикации 1977—2011 гг. на интернет сайте: <http://www.nanobiology2006.narod.ru>
- [3] *Байтукалов Т.А., Глуценко Н.Н., Богословская О.А. и др.* Патент на изобретение № 2296571. Ранозаживляющий состав и способ его получения. Заявка № 2006120516. Приоритет изобретения 14 июня 2006 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 апреля 2007 г.
- [4] *Байтукалов Т.А., Глуценко Н.Н., Богословская О.А. и др.* Патент на изобретение № 2306141. Препарат, ускоряющий ранозаживление. Заявка № 2005141039. Приоритет изобретения 28 декабря 2005 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 сентября 2007 г.
- [5] *Lansdown A.B.G., Sampson B., Rowe A.* Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds // *J Anat.* — 1999. — V. 195. — P. 375—386.
- [6] *Ген М.Я., Миллер А.В.* Авторское свидетельство СССР № 814432 // Бюллетень изобретений. — М., 1981. — № 11. — С. 25.
- [7] *Жигач А.Н., Лейпунский И.О., Кусков М.Л. и др.* Установка для получения и исследования физико-химических свойств наночастиц металлов // *Приборы и техника эксперимента.* — М., 2000. — № 6. — С. 122—129.
- [8] *The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* — National Academy Press. — Washington, D.C., 1996. — P. 124.
- [9] *Рахметова А.А., Алексеева Т.П., Богословская О.А. и др.* Ранозаживляющие свойства наночастиц меди в зависимости от их физико-химических характеристик // *Российские нанотехнологии.* — М., 2010. — Т. 5. — № 3—4. — С. 102—107.
- [10] *Минченко А.Н.* Раны. Лечение и профилактика осложнений. — СПб.: СпецЛит, 2003.

WOUND HEALING PROPERTIES OF OINTMENTS WITH DIFFERENT COPPER NANOPARTICLES CONTAINING

**A.A. Rakhmetova, O.A. Bogoslovskaya,
A.N. Ganzhigaeva, M.J. Mbasha**

Department of pharmaceutical and toxicological chemistry
Medical faculty
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

I.P. Olkhovskaya, N.N. Glushchenko

Institute of Energy Problems of Chemical Physics of RAS
Leninsky av., 38-2, Moscow, Russia, 117334

Wound healing activity of ointments on the methylcellulose base containing various concentrations of copper nanoparticles is presented. It was found that the optimal effect on healing process has the ointment containing 0,002% of copper nanoparticles.

Key words: a copper nanoparticle, wound healing process.