

DOI 10.17516/1997-1389-0396

EDN: WMFQZE

УДК 579.61

A New Method for Treating Burn Wounds Using Targeted Delivery of Medicinal Substances by Magnetic Nanocarrier (Experimental Part)

**Alexander A. Bogatikov^a, Konstantin G. Dobretsov^f,
Marina V. Melikhova^b, Mikhail A. Rozhko^b,
Natalia V. Lapina^b, Sergey V. Stolyar^c,
Roman N. Yaroslavtsev^c, Oleg A. Bayukov^c,
Anna V. Tyumentseva^c, Elena D. Nikolaeva^{c*},
Ekaterina S. Tyutrina^{c, d} and Evgenii V. Zinovev^e**

*^aL.G. Sokolov North-West Regional Scientific
and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency
St. Petersburg, Russian Federation*

*^bInstitute of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency
St. Petersburg, Russian Federation*

*^cFederal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center SB RAS”
Krasnoyarsk, Russian Federation*

*^dProf. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Krasnoyarsk, Russian Federation*

*^eI. I. Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute
of Emergency Medicine*

St. Petersburg, Russian Federation

*^fRussian State Social University
Moscow, Russian Federation*

Received 17.03.2021, received in revised form 13.07.2021, accepted 17.11.2021

Abstract. Experimental studies have been carried out on laboratory animals to investigate the effectiveness of targeted delivery of levomekol ointment using magnetic nanoparticles and an external magnetic field for treatment of thermal burns. The study involved 20 rats, with two burns on each. The rats were divided

© Siberian Federal University. All rights reserved

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

* Corresponding author E-mail address: nikolaeva-lena@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4310-091X (Stolyar S.); 0000-0002-6791-7492 (Yaroslavtsev R.); 0000-0002-2269-0298 (Tyumentseva A.); 0000-0002-5298-828X (Nikolaeva E.); 0000-0002-2493-5498 (Zinovev E.)

into 4 groups: untreated; treated with levomekol ointment; treated with levomekol ointment associated with nanoparticles and an external magnetic field; and treated with magnetic field alone. Histological examination was conducted on Day 14, and in all groups, in the thermal burn zone of the skin there were signs of deep three- and four-degree burns with necrosis spread through the dermis, reaching the muscle. In the group with levomekol ointment associated with nanoparticles and magnetic field, inflammation was decreased, and focal granulation tissue formation was observed. Thus, histological studies of the burn wound process in laboratory animals showed that the use of an innovative biologically active wound healing agent based on nanoparticles in combination with the levomecol ointment improved tissue regeneration and accelerated epithelialization, which enhanced the effectiveness of burn wound treatment. The use of an external magnetic field facilitated targeted delivery of the therapeutic nanosystem and maintenance of the optimal concentration of the drug in the wound.

Keywords: nanoparticles, ferrihydrite, levomekol, magnetic field, wound, burn, wound infection, regeneration, topical therapy.

Acknowledgements. This research was funded by Krasnoyarsk Regional Science Foundation, Competition of projects for organizing the participation of students, graduate students and young scientists in conferences, scientific events and internships (stage II of 2021) (Application code: 2021051707717).

Citation: Bogatkov A.A., Dobretsov K.G., Melikhova M.V., Rozhko M.A., Lapina N.V., Stolyar S.V., Yaroslavtsev R.N., Bayukov O.A., Tyumentseva A.V., Nikolaeva E.D., Tyutrina E.S., Zinovev E.V. A new method for treating burn wounds using targeted delivery of medicinal substances by magnetic nanocarrier (experimental part). *J. Sib. Fed. Univ. Biol.*, 2022, 15(3), 422–436. DOI: 10.17516/1997-1389-0396



Новый способ лечения ожоговых ран с помощью адресной доставки лекарственных веществ магнитным наноносителем (экспериментальная часть)

**А. А. Богатиков^а, К. Г. Добрецов^с, М. В. Мелихова^б,
М. А. Рожко^б, Н. В. Лапина^б, С. В. Столяр^в,
Р. Н. Ярославцев^в, О. А. Баюков^в, А. В. Тюменцева^в,
Е. Д. Николаева^в, Е. С. Тютрина^{в, г}, Е. В. Зиновьев^д**

*^аСеверо-Западный окружной научно-клинический центр
имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства
Российская Федерация, Санкт-Петербург*

*^бИнститут токсикологии Федерального
медико-биологического агентства
Российская Федерация, Санкт-Петербург*

*^вФедеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр СО РАН»
Российская Федерация, Красноярск*

*^гКрасноярский государственный медицинский университет
имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Федерация, Красноярск*

*^дСанкт-Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И. И. Джанелидзе
Российская Федерация, Санкт-Петербург*

*^еРоссийский государственный социальный университет
Российская Федерация, Москва*

Аннотация. Проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных по изучению эффективности адресной доставки мази левомеколь с помощью магнитных наночастиц и внешнего магнитного поля при термических ожогах. В исследовании принимало участие 20 крыс с двумя очагами ожога. Крысы были разделены на 4 группы: без лечения, терапия с использованием мази левомеколь, лечение с использованием наночастиц, мази левомеколь и внешнего магнитного поля и только магнитотерапии. При гистологическом исследовании на 14-е сутки во всех группах в зоне термического повреждения кожи были отмечены признаки глубокого ожога III и IV степени с распространением некроза на всю глубину дермы и на мышцы. В группе с наночастицами, мазью левомеколь и магнитным полем на фоне уменьшения воспаления отмечалось очаговое появление грануляционной ткани. Таким образом, гистологические исследования ожогового раневого процесса лабораторных животных показали, что использование инновационного биологически активного ранозаживляющего средства на основе наночастиц в сочетании с мазью левомеколь улучшает регенерацию тканей

и приводит к ускорению эпителизации, что в целом повышает результаты лечения ожоговой раны. Использование внешнего магнитного поля способствует адресной доставке лечебного наноконплекса и поддержанию оптимальной концентрации препарата в ране.

Ключевые слова: наночастицы, ферригидрит, левомеколь, магнитное поле, рана, ожог, раневая инфекция, регенерация, местное лечение.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Красноярского краевого фонда науки, Конкурс проектов организации участия студентов, аспирантов и молодых ученых в конференциях, научных мероприятиях и стажировках (II очередь 2021 года) (проект № 2021051707717).

Цитирование: Богатиков А. А. Новый способ лечения ожоговых ран с помощью адресной доставки лекарственных веществ магнитным наноносителем (экспериментальная часть) / А. А. Богатиков, К. Г. Добрецов, М. В. Мелихова, М. А. Рожко, Н. В. Лапина, С. В. Столяр, Р. Н. Ярославцев, О. А. Баюков, А. В. Тюменцева, Е. Д. Николаева, Е. С. Тютрина, Е. В. Зиновьев // Журн. Сиб. федер. ун- та. Биология, 2022. 15(3). С. 422–436. DOI: 10.17516/1997-1389-0396

Введение

По данным ВОЗ на 2018 год, ожоги занимают 4-е место среди разных видов травм и являются причиной до 180 000 смертей ежегодно; 60–80 % случаев это поверхностные незначительные по площади ожоги, которые нуждаются в консервативном лечении. Инфицирование ожоговых ран становится одной из причин осложнений, длительной госпитализации, и косметических дефектов регенерированной ткани. Главными направлениями консервативного (нехирургического) лечения ожогов являются профилактика и борьба с раневой инфекцией, применение некротических средств, ускоряющих отторжение ожогового струпа, и ранняя активизация процессов заживления ран (Алексеев и др., 2013, 2014). Опыт лечения ожогов показал, что выбор средств и методов местного лечения существенно влияет на продолжительность и на исход лечения (Островский и др., 2014).

Современные подходы к местному лечению ожоговых ран в полной мере не позволяют справиться с развивающейся инфекцией мягких тканей, а также не всегда могут влиять на их регенерацию. Это связа-

но с формированием на поверхности раны биопленки – сообщества микроорганизмов, окруженного внеклеточным матриксом. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам внутри биопленок объясняется меньшей биодоступностью препаратов из-за мембраны на поверхности биопленки, разной метаболической активностью бактерий и наличием инактивирующих антибиотики ферментов в составе матрикса. Установлено, что для подавления микроорганизмов в виде биопленок требуются концентрации препаратов, в несколько раз превышающие терапевтические дозы. Кроме того, формирование биопленки на поверхности раны приводит к нарушению трофики тканей и гипоксии. Все это делает актуальным поиск новых средств профилактики формирования и лечения бактериальных инфекций на поверхности ран.

Одним из перспективных методов лечения раневых процессов стало использование наночастиц. Чаще всего используются наночастицы серебра, в меньшей степени золота, меди, а также наночастицы оксида титана и цинка (Albanese et al., 2012). На сегодняшний день продолжается поиск оптимальных

наночастиц, которые бы не обладали токсическим действием.

Наночастицы на основе оксидов железа показали биосовместимость и безопасность, вовлечение в метаболизм и способность к выведению из организма. Например, наночастицы из магнетита проявляют минимальную цитотоксичность по сравнению с ZnO, TiO₂, CuO или Ag₂O (Vasilichin et al., 2020; Dusek et al., 2013; Chee et al., 2018; Vangijzegem et al., 2019).

Наночастицы ферригидрита – перспективный материал для использования в биомедицине благодаря своей высокой биосовместимости. Это обусловлено тем, что ферригидрит входит в состав белкового комплекса ферритина, представляющего собой капсулу из белка апоферритина с депонированным соединением железа внутри. Магнитные свойства, структура и возможные применения наночастиц ферригидрита исследованы в работах (Seehra et al., 2000; Punnoose et al., 2005; Stolyar et al., 2020; Balaev et al., 2017; Chilom et al., 2020a, 2020b).

Наночастицы на основе оксида железа могут быть нагружены лекарственными препаратами и лигандами – биосовместимыми покрытиями, усиливающими способность связываться с живыми клетками. Магнитные наночастицы хорошо подходят для адресной доставки лекарств, при этом внешнее магнитное поле используется как источник внешнего управления (Добрецов и др., 2009b). Целевое введение лекарственных веществ с применением наночастиц в пораженные ткани магнитным наноносителем дает возможность создавать максимальную концентрацию препарата в очаге инфекции с пролонгированным терапевтическим эффектом (Добрецов и др., 2009a).

Положительный противовоспалительный и репаративный эффект применения магнитных частиц ферригидрита отмечен в работах (Добрецов и др., 2009a, b; Van Rijt et al., 2014).

При действии магнитного поля с наночастицами происходит уменьшение гидратации и возрастание ионной активности, что является предпосылкой к стимуляции клеточного метаболизма, а комбинация наночастиц с природными полисахаридами (например, арабиногалактаном) повышает регенерацию тканей (Добрецов и др., 2009a; Никитина и др., 2002; Леонтьев, 2006). Дополнительная нагрузка наночастиц антибактериальным препаратом препятствует возникновению инфекции на поверхности раны. Таким образом, комбинированное применение наночастиц в сочетании с полисахаридом и лекарственным препаратом с использованием магнитного поля может показать наилучший результат в заживлении ожоговой раны.

Целью работы было оценить эффективность инновационного биологически активного ранозаживляющего средства на основе наночастиц с арабиногалактаном и мази левомеколь в лечении ожоговых ран на модели лабораторных животных.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование по изучению эффективности лечения ожоговых ран на лабораторных животных с помощью магнитных наночастиц ферригидрита и внешнего магнитного поля было проведено в Институте токсикологии ФМБА России (Санкт-Петербург). Эксперимент на животных проведен в соответствии с правилами этического обращения с животными и одобрен Локальным этическим комитетом института.

Магнитные наночастицы были получены в ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск) осаждением в растворе гидроксида аммония в условиях ультразвуковой кавитации: к предварительно приготовленному раствору, содержащему 0,4 % нитрата железа Fe(NO₃)₃,

и 0,5 % арабиногалактана, по каплям добавляли раствор гидроксида аммония NH_4OH (2,5 % об.). В процессе синтеза раствор обрабатывали ультразвуком (50 Вт/см², 22 кГц).

Наночастицы исследовали с помощью просвечивающего электронного микроскопа Hitachi HT7700 (Hitachi, Япония) и мёссбауэровского спектрометра MC-1104Em (НИИ физики ЮФУ, Россия) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

На основе полученных наночастиц было изготовлено средство для лечения ран с использованием мази «Левомеколь», которая представляет собой антибактериальное комбинированное средство (40 мг/г диоксометилтетрагидропиримидин + 7,5 мг/г хлорамфеникол) наружного применения с выраженным иммуностимулирующим и противовоспалительным действием, подавляет воспалительный процесс, оказывает ранозаживляющий эффект и запускает регенерационные процессы эпидермиса (производитель АО «Нижфарм», Россия). Соотношение ферроарабиногалактана и левомеколя составило 20 мг вещества/40 г мази.

Модель ожога выполняли на самцах беспородных белых крыс весом 200 г, возраст 6 месяцев. Животным вводили в качестве ингаляционной общей анестезии тиопентал натрия 1 % раствор в дозе 30 мг/кг внутримышечно. После введения анестезии животных тримминговали на площади 10x15 см и затем сразу проводили термический ожог на коже спины.

Для этого эбонитовую площадку с металлической поверхностью и прорезью 1,5x2 см для проведения термического ожога прикладывали к поверхности спины крысы для изоляции поверхности спины от температурного воздействия. На площадку ставили галогенный прожектор 150 Вт и включали его

на 10 с сначала на одной стороне спины, а затем, передвинув площадку, на другой. Во время проведения ожога крыса находилась под анестезией. В итоге получалось два участка ожога слева и справа от позвоночника крысы. Площадь каждого ожога составляла 3 см².

Магнитотерапия проводилась аппаратом АМТ-01 (220 В, 50 Гц, 30 Вт), производитель ОАО «Амкодор-Белвар», Беларусь.

Были сформированы 4 группы животных численностью по 5 крыс:

- 1 группа – контрольная, без лечения;
- 2 группа – лечение с использованием мази левомеколь;
- 3 группа – лечение с использованием магнитотерапии и мази левомеколь, ассоциированной с наночастицами;
- 4 группа – лечение с использованием магнитотерапии.

Лечение ожогов проводили через 24 часа после их нанесения на кожу и продолжали в течение 14 дней. Мазь наносилась на ожоговую поверхность дважды в день (утром и вечером). Магнитотерапию проводили после нанесения мази с продолжительностью воздействия 20 мин.

На 15-й день исследования после эвтаназии у крыс брали участки кожи с ожогами для проведения гистологических исследований. Объекты фиксировали в 10 %-ном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, наблюдение проводили с помощью микроскопа с увеличением в 100 раз, не менее чем в 10 полях зрения.

Дизайн выполненного исследования: пилотное, одномоментное.

Результаты

Результаты исследования методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения наночастиц оксида железа

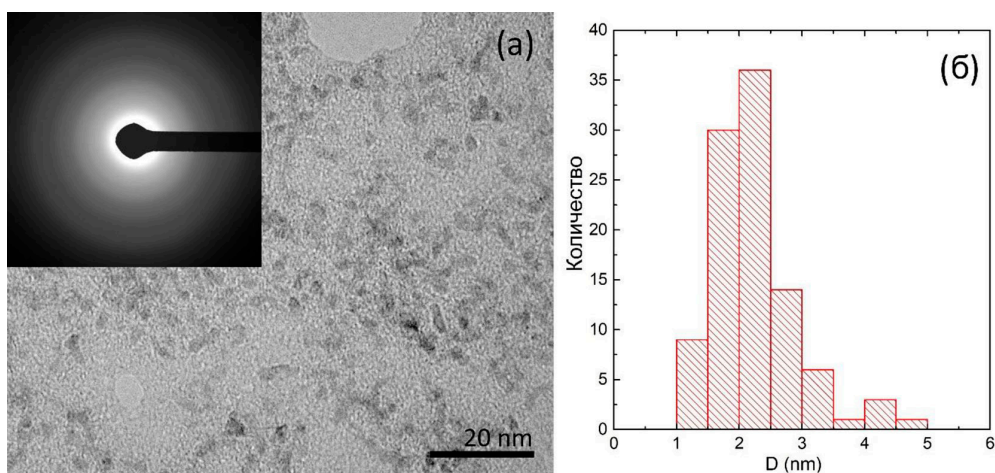


Рис. 1. Изображение наночастиц, полученное с помощью просвечивающего электронного микроскопа высокого разрешения (а) и анализ распределения частиц по размеру (б).

Fig. 1. Image of nanoparticles taken with a high-resolution transmission electron microscope (a) and analysis of particle size distribution (б).

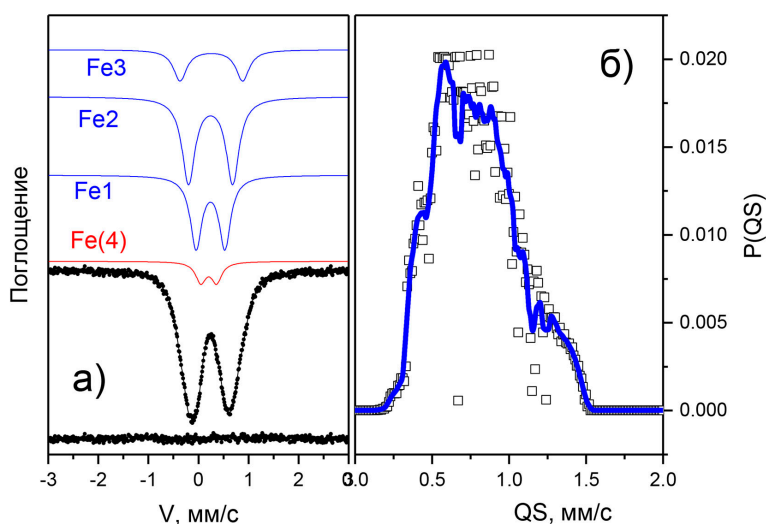


Рис. 2. Мёссбауэровский спектр (а) и распределение квадрупольных расщеплений в образце (б).

Fig. 2. Mössbauer spectrum (a) and distribution of quadrupole splittings in the sample (б).

представлены на рис. 1. Частицы имели сферическую форму, средний размер составлял $\sim 2,17 \pm 0,64$ нм (Balaev et al., 2015, 2016; Stolyar et al., 2017).

На рис. 2а представлен мёссбауэровский спектр наночастиц оксида железа, измеренный при комнатной температуре. Спектр представляет собой квадрупольный дублет,

характерный для разблокированных частиц в суперпарамагнитном состоянии. Анализ распределения квадрупольных расщеплений $P(QS)$ в экспериментальном спектре (рис. 2б) приводит к выводу о наличии, по крайней мере, трех неэквивалентных позиций железа с октаэдрическим окружением и одной позиции с тетраэдрическим окружением лигандов.

Таблица. Мёссбауэровские параметры

Table. Mössbauer parameters

IS	QS	W	A	позиция
0,31	0,32	0,25	0,08	Fe(4)
0,35	0,58	0,28	0,32	Fe1(6)
0,35	0,88	0,31	0,44	Fe2(6)
0,37	1,25	0,32	0,16	Fe3(6)

Модельный спектр (рис. 2а) формировался с учетом особенностей, наблюдаемых на распределении P(QS), и подгонялся к экспериментальным спектрам при варьировании всего набора сверхтонких параметров. Результат расшифровки мёссбауэровских спектров сведен в таблице. Позиции железа, обозначенные Fe1 и Fe2, соответствуют кубической и гексагональной упаковке лигандов, в то время как позиция Fe3 соответствует межслоевым атомам железа (Stolyar et al., 2017).

Параметры модельных спектров наночастиц хорошо согласуются с результатами, полученными ранее на ферригидрите (Balaev et al., 2015, 2016; Murad, Schwertmann, 1980).

В ходе эксперимента у животных были получены ожоги III–IV степени. Спустя 14

дней местной терапии наблюдались следующие результаты.

На 14-е сутки у всех животных 3 группы (лечение с использованием магнитотерапии и мази левомеколь, ассоциированной с наночастицами), явления воспаления были полностью купированы, площадь раневого процесса сократилась на 30 %, по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

В первой группе (контрольная, без лечения) наблюдался глубокий дефект раны, прикрытый струпом из некротических масс, с распространением до мышц. В тканях наблюдались очаги воспалительной инфильтрации, грануляции отсутствовали. В краях повреждения поверхностные отделы дермы были с отеком, отслаивались от нижележащих

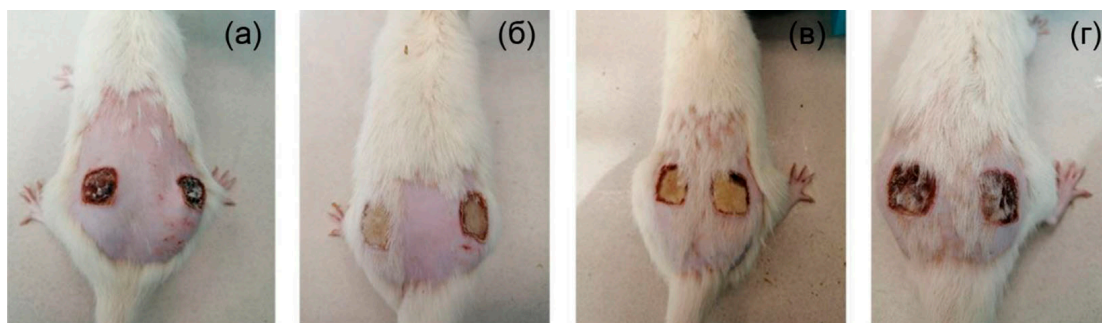


Рис. 3. Фотографии состояния ран на 14-ые сутки после термического воздействия: контрольная группа без лечения (а); группа лечения мазью левомеколь (б); группа лечения с использованием магнитотерапии и мази левомеколь, ассоциированной с наночастицами (в); группа лечения магнитотерапией (г).

Fig. 3. Images of the wounds on Day 14 after burn wound creation: control group without treatment (a); group of treatment with levomekol ointment (б); group of treatment using magnetic field and levomekol ointment associated with nanoparticles (в); magnetic field treatment group (г).

тканей с формированием пузыря до придатков кожи. Эпидермис на границах раны был истончен по сравнению со здоровой кожей (рис. 4). В других участках ожоговой раны многослой-

ный плоский эпителий был сохранен (рис. 5). Признаков регенерации не определялось. Полное самостоятельное (без лечения) восстановление кожи становится невозможным.

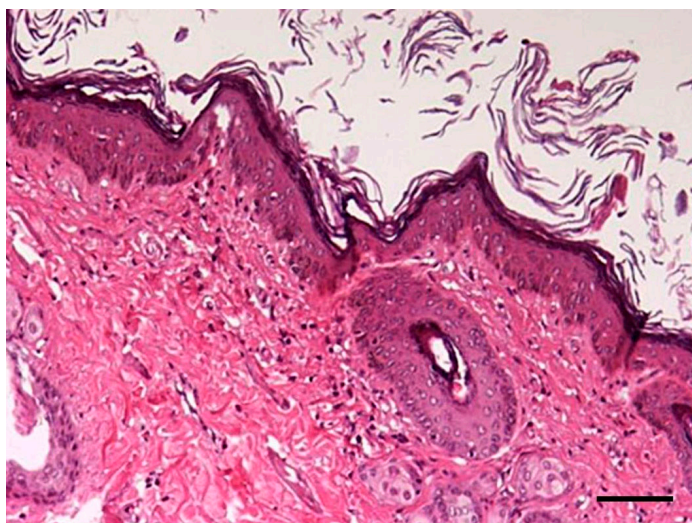


Рис. 4. Здоровая кожа животного. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$. Масштабный отрезок 100 мкм.

Fig. 4. Healthy animal skin stained with hematoxylin and eosin. Magnification is $\times 200$. Scale bar is 100 μm .

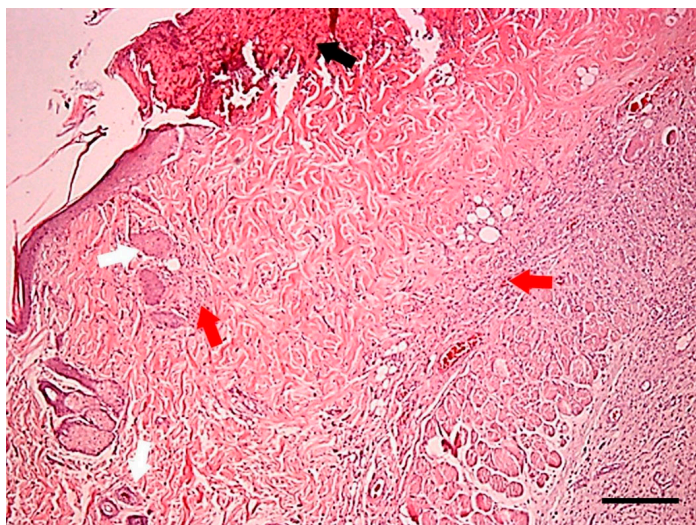


Рис. 5. Кожа в области спины на 14-ые сутки после ожога, группа 1 (контрольная, без лечения). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Масштабный отрезок 200 мкм. Черная стрелка – струп. Белые стрелки – остатки кожных придатков. Красные стрелки – очаги воспаления.

Fig. 5. The skin of dorsal region on Day 14 after burn wound creation, Group 1 (control, no treatment), stained with hematoxylin and eosin. Magnification is $\times 100$. Scale bar is 200 μm . Black arrow points at the scab. White arrows point at remnants of skin structures. Red arrows point at inflammation sites.

Во второй группе (использование мази левомеколь), как и в предыдущей группе, определялся раневой дефект до мышечной ткани. Под струпом выявлялся тотальный некроз мышц с отеком стромы. В глубоких отделах определялась слабо выраженная воспалительная инфильтрация. В одном из образцов был единичный очаг грануляции. В краях повреждения граница была четкая, многослойный плоский эпителий неповрежденных тканей был сохранен (рис. 6). Четкие признаки регенерации отсутствовали. Это указывало на то, что применение одной мази левомеколь недостаточно для лечения раневого процесса.

В третьей группе (использование магнитотерапии и мази левомеколь, ассоциированной с наночастицами) определялась отчетливая картина регенеративной стадии раневого процесса – доминирование на поверхности раны грануляционной ткани различной степени зрелости со слабо выраженной воспа-

лительной инфильтрацией. Толщина струпа во всех образцах была в 1,5–2 раза тоньше, чем в группе сравнения. Струп был более тонкий, при его отхождении ткань не кровоточила. Таким образом, визуальная картина ран лабораторных животных группы 3 на 14-е сутки соответствовала регенеративному периоду раневого процесса (рис. 7). Частичная грануляция значительно ускоряет регенерацию и эпителизацию тканей. Это позволяет использовать раннюю аутодермопластику, а также приводит к заживлению раны без формирования коллоидного рубца.

В четвертой группе (использование магнитного поля) дефект кожи распространялся до мышц, был, как и в других группах, прикрыт струпом из некротических масс. В половине наблюдений под слоем струпа определялось разрастание обильно созревающей грануляционной ткани и диффузно воспалительной инфильтрации, что приводит к формированию грубой рубцовой ткани (рис. 8).

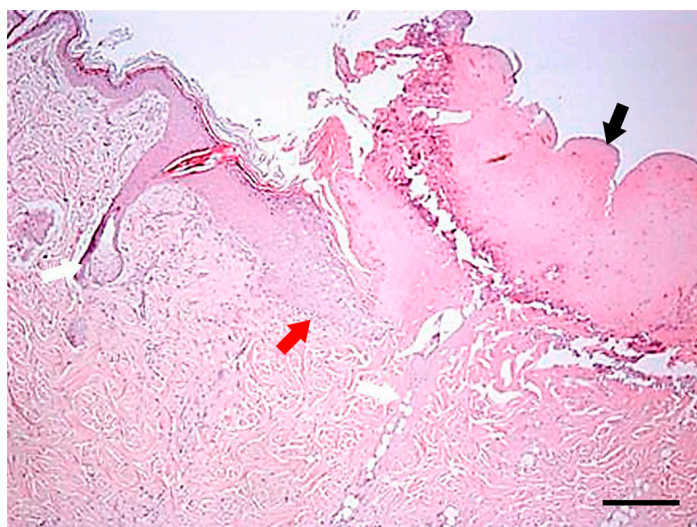


Рис. 6. Кожа в области спины на 14-ые сутки после ожога, группа 2 (лечение мазью левомеколь). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Масштабный отрезок 200 мкм. Черная стрелка – струп. Красная стрелка – воспалительный инфильтрат. Белые стрелки – остатки кожных придатков.

Fig. 6. The skin of dorsal region on Day 14 after burn wound creation, Group 2 (treatment with levomekol ointment), stained with hematoxylin and eosin. Magnification is $\times 100$. Scale bar is 200 μm . Black arrow points at the scab. Red arrow points at inflammatory infiltrate. White arrows point at remnants of skin structures.

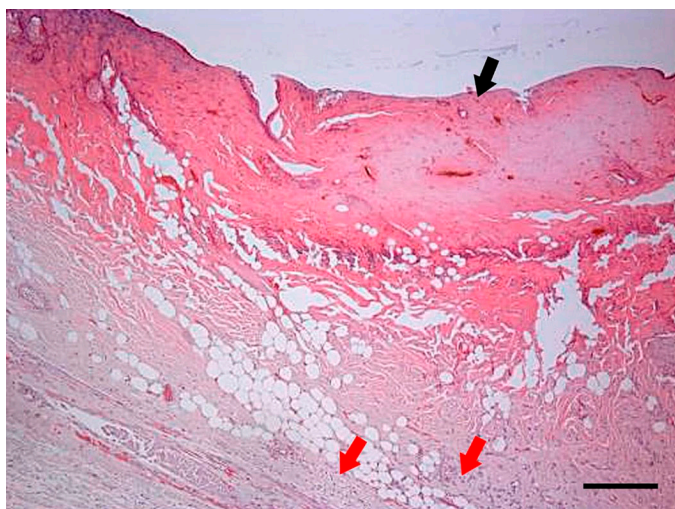


Рис. 7. Кожа в области спины на 14-ые сутки после ожога, группа 3 (лечение с использованием магнитотерапии и мази левомеколь, ассоциированной с наночастицами). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Масштабный отрезок 200 мкм. Черная стрелка – струп, красные стрелки – области грануляции.

Fig. 7. The skin of dorsal region on Day 14 after burn wound creation, Group 3 (treatment using magnetic field and levomekol ointment associated with nanoparticles), stained with hematoxylin and eosin. Magnification is $\times 100$. Scale bar is 200 μm . Black arrow points at the scab, red arrows point at areas of granulation.

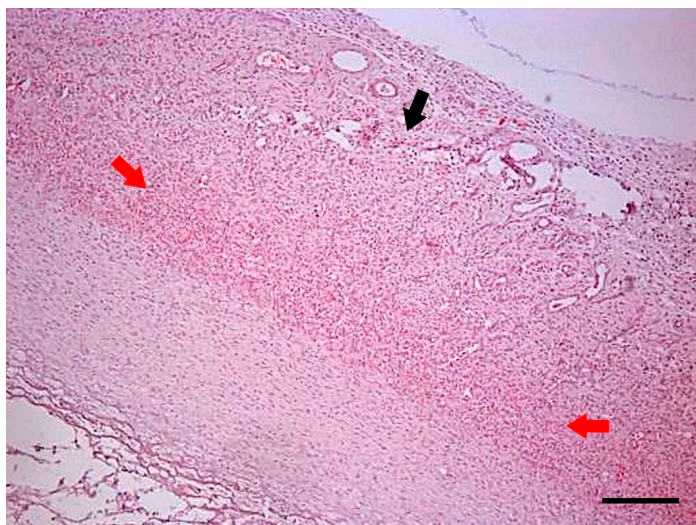


Рис. 8. Кожа в области спины на 14-ые сутки после ожога, группа 4 (лечение магнитотерапией). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Масштабный отрезок 200 мкм. Красные стрелки – зона грануляции, черная стрелка – воспалительный инфильтрат.

Fig. 8. The skin of dorsal region on Day 14 after burn wound creation, Group 4 (treatment with magnetic field), stained with hematoxylin and eosin. Magnification is $\times 100$. Scale bar is 200 μm . Red arrows point at granulation zone, black arrow points at inflammatory infiltrate.

Гипергрануляция способствует формированию бугристого наслоения соединительной ткани и приводит к распространению воспалительного процесса.

Обсуждение

Взаимодействие наночастиц и живых объектов зависит от целой комбинации параметров, таких как состав, размер, форма, поверхностный заряд наночастиц, и типа живых клеток, с которыми наночастицы взаимодействуют. Так, например, наиболее чувствительными к воздействию наночастиц одинакового состава, размера и формы являются макрофаги, наименее – раковые клетки (Renego-Lescuna et al., 2019). В зависимости от размера и формы наночастицы либо связываются с поверхностными рецепторами, вызывая изменения в сигнальных каскадных клеточных путях, либо, связываясь с рецепторами, проникают внутрь клетки, подвергаясь эндо- и экзоцитозу, либо встраиваясь в клеточные органеллы (Albanese et al., 2012). В большой степени реакция клеток зависит и от лиганда, в данном случае – арабиногалактана, который взаимодействует с поверхностными клеточными рецепторами. Арабиногалактан способен стимулировать естественные клетки-киллеры, макрофаги и секрецию провоспалительных цитокинов, а также оказывать иммуностимулирующий эффект на организм в целом (Dion et al., 2016).

В нашей работе полученные наночастицы из ферригидрита и арабиногалактана размером 2 нм не вызвали развития воспалительной реакции или токсичного действия на клетки, выстилающие раневое ложе, а также в целом на испытуемое животное. При этом действие наночастиц (группа 3) активнее стимулировало формирование грануляционной ткани по сравнению с действием

только мази левомеколь (группа 2), которая оказывает регенерирующее действие за счет входящего в состав метилурацила. Это можно объяснить тем, что арабиногалактан стимулирует макрофаги и Т-лимфоциты на стадии воспаления, которые в свою очередь стимулируют фибробласты, кератиноциты и ангиогенез на пролиферативной стадии заживления раны (Dion et al., 2016; Burgalassi et al., 2011; Zippel et al., 2009).

Гистологические исследования ожогового раневого процесса лабораторных животных в группе комбинированного применения наночастиц из ферригидрита и арабиногалактана и мази левомеколь показали, что использование инновационного биологически активного ранозаживляющего средства улучшает регенерацию тканей и приводит к ускорению эпителизации, что в целом повышает результаты лечения ожоговой раны. Использование внешнего магнитного поля способствует адресной доставке лечебного наноконцентрации препарата в ране.

Заключение

Проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных по изучению эффективности адресной доставки мази левомеколь с помощью магнитных наночастиц и внешнего магнитного поля при термических ожогах. Гистологические исследования ожогового раневого процесса лабораторных животных показали, что в группе животных, подвергшихся лечению комбинированным препаратом мази левомеколь с наночастицами и магнитного поля, отмечалось очаговое появление грануляционной ткани на фоне уменьшения воспаления.

Таким образом, использование инновационного биологически активного ранозаживляющего средства на основе наночастиц

в сочетании с мазью левомеколь улучшает регенерацию тканей и приводит к ускорению эпителизации, что в целом повышает результаты лечения ожоговой раны. Полученные результаты дают основание для продолжения работы с целью экспериментального и клинического подтверждения ожидаемой эффективности и безопасности разработанного средства в лечении различных ран в клинике.

Список литературы / References

Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Крутиков М. Г., Тюрников Ю. И., Богданов С. Б. (2014) *Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации*. Москва, Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов», 22 с. [Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Krutikov M. G., Tyurnikov Y. I., Bogdanov S. B. (2014) *Local conservative treatment of wounds at the stages of care for burn victims. Clinical guidelines*. Moscow, All-Russian public organization “Association of combustiologists “World without burns”, 22 p. (in Russian)]

Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Хунафин С. Н. (2013) Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок. *Медицинский вестник Башкортостана*, 8(3): 25–30 [Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Khunafin S. N. (2013) Treatment of superficial and borderline burn wounds by application of modern wound dressings. *Bashkortostan Medical Journal* [Medicinskiy vestnik Bashkorkostana], 8(3): 25–30 (in Russian)]

Добрецов К. Г., Афонькин В. Ю., Столяр С. В., Ладыгина В. П., Сипкин А. В., Лопатин А. С. (2009а) Опыт применения магнитных наночастиц в медицине и перспективы их использования в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*, 2: 69–71 [Dobretsov K. G., Afon'kin V. I., Stoliar S. V., Ladygina V. P., Sipkin A. V., Lopatin A. S. (2009a) Experience with the use of magnetic nanoparticles in medicine and prospects for their application in otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii*, 2: 69–71 (in Russian)]

Добрецов К. Г., Афонькин В. Ю., Столяр С. В., Ладыгина В. П., Сипкин А. В., Пуртов К. В., Баюков О. А., Коленчукова О. А., Лопатин А. С. (2009b) Клиническое обоснование использования наночастиц в лечении воспалительных процессов носа и околоносовых пазух. *Российская ринология*, 17(2): 29–30 [Dobretsov K. G., Afonkin V. Y., Stolyar S. V., Ladygina V. P., Sipkin A. V., Purtoev K. V., Bayukov O. A., Kolenchukova O. A., Lopatin A. S. (2009b) Clinical rationale for the use of nanoparticles in the treatment of inflammatory processes in the nose and paranasal sinuses. *Russian Rhinology* [Rossiyskaya rinologiya], 17(2): 29–30 (in Russian)]

Леонтьев А. Е. (2006) *Влияние переменного магнитного поля на заживление послеоперационных ран. Кандидатская диссертация*. Нижний Новгород, 157 с. [Leontyev A. E. (2006) *The effect of an alternating magnetic field on the healing of postoperative wounds. PhD thesis*. Nizhny Novgorod, 157 p. (in Russian)]

Никитина В. В., Скоромец А. А., Онищенко Л. С. (2002) Сравнительный анализ влияния магнитных полей различной интенсивности в эксперименте. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*, 3: 34–35 [Nikitina V. V., Skoromets A. A., Onishchenko L. S. (2002) Comparative analysis of the effects of magnetic fields of different intensities in the experiment. *Issues of balneology, physiotherapy and physical therapy* [Voprosi kurortologii, fisioterapii i lechebnoy fisicheskoy kulturi], 3: 34–35 (in Russian)]

Островский Н. В., Петров В. В., Быстрова А. С., Мусацкова М. В. (2014) Сравнительная оценка влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов II–III степени в эксперименте. *Фундаментальные исследования*, 6: 512–515 [Ostrovskiy N. V., Petrov V. V., Bystrova A. S., Musatskova M. V. (2014) Comparative estimation of medical preparation influence to thermal burns of II and III degrees healing in experiment for local treatment of wounds. *Fundamental Research* [Fundamentalnie issledovaniya], 6: 512–515 (in Russian)]

Albanese A., Tang P. S., Chan W. C. W. (2012) The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14: 1–16

Balaev D. A., Krasikov A. A., Dubrovskii A. A., Bayukov O. A., Stolyar S. V., Iskhakov R. S., Ladygina V. P., Yaroslavtsev R. N. (2015) The effect of low-temperature heat treatment on the magnetic properties of biogenic ferrihydrite nanoparticles. *Technical Physics Letters*, 41(7): 705–709

Balaev D. A., Krasikov A. A., Dubrovskiy A. A., Popkov S. I., Stolyar S. V., Bayukov O. A., Iskhakov R. S., Ladygina V. P., Yaroslavtsev R. N. (2016) Magnetic properties of heat treated bacterial ferrihydrite nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 410: 171–180

Balaev D. A., Popkov S. I., Krasikov A. A., Balaev A. D., Dubrovskiy A. A., Stolyar S. V., Yaroslavtsev R. N., Ladygina V. P., Iskhakov R. S. (2017) Temperature behavior of the antiferromagnetic susceptibility of nanoferrhydrite from the measurements of the magnetization curves in fields of up to 250 kOe. *Physics of the Solid State*, 59(10): 1940–1946

Burgalassi S., Nicosia N., Monti D., Falcone G., Boldrini E., Fabiani O., Lenzi C., Pirone A., Chetoni P. (2011) Arabinogalactan as active compound in the management of corneal wounds: in vitro toxicity and in vivo investigations on rabbits. *Current Eye Research*, 36(1): 21–28

Chee C. F., Leo B. F., Lai C. W. (2018) Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery. *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*. Inamuddin D., Asiri A. M., Mohammad A. (eds.) Elsevier Inc., p. 861–903

Chilom C. G., Sandu N., Bălăşoiu M., Yaroslavtsev R. N., Stolyar S. V., Rogachev A. V. (2020a) Ferrihydrite nanoparticles insights: Structural characterization, lactate dehydrogenase binding and virtual screening assay. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164: 3559–3567

Chilom C. G., Zorilă B., Bacalum M., Bălăşoiu M., Yaroslavtsev R., Stolyar S. V., Tyutyunnikov S. (2020b) Ferrihydrite nanoparticles interaction with model lipid membranes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 226: 104851

Dion C., Chappuis E., Ripoll C. (2016) Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials. *Nutrition and Metabolism*, 13(1): 86

Dusek P., Dezortova M., Wuerfel J. (2013) Imaging of Iron. *International Review of Neurobiology*, 110: 195–239

Murad E., Schwertmann U. (1980) The Möessbauer spectrum of ferrihydrite and its relations to those of other iron oxides. *American Mineralogist*, 65(9–10): 1044–1049

Punnoose A., Seehra M. S., van Tol J., Brunel L. C. (2005) High-frequency electron magnetic resonance and magnetic studies of ferrihydrite nanoparticles and evidence of a phase transition. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 288: 168–172

Renero-Lecuna C., Iturrioz-Rodríguez N., González-Lavado E., Padín-González E., Navarro-Palomares E., Valdivia-Fernández L., García-Hevia L., Fanarraga M. L., González-Legarreta L. (2019)

Effect of size, shape, and composition on the interaction of different nanomaterials with HeLa cells. *Journal of Nanomaterials*, 2019: 7518482

Seehra M. S., Babu V. S., Manivannan A., Lynn J. W. (2000) Neutron scattering and magnetic studies of ferrihydrite nanoparticles *Physical Review B – Condensed Matter and Materials Physics*, 61(5): 3513–3518

Stolyar S. V., Yaroslavtsev R. N., Iskhakov R. S., Bayukov O. A., Balaev D. A., Dubrovskii A. A., Krasikov A. A., Ladygina V. P., Vorotynov A. M., Volochaev M. N. (2017) Magnetic and resonance properties of ferrihydrite nanoparticles doped with cobalt. *Physics of the Solid State*, 59(3): 555–563

Stolyar S. V., Balaev D. A., Ladygina V. P., Pankrats A. I., Yaroslavtsev R. N., Velikanov D. A., Iskhakov R. S. (2020) Ferromagnetic resonance study of biogenic ferrihydrite nanoparticles: spin-glass state of surface spins. *JETP Letters*, 111(3): 183–187

Vangijzegem T., Stanicki D., Laurent S. (2019) Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(1): 69–78

Van Rijt S. H., Bein T., Meiners S. (2014) Medical nanoparticles for next generation drug delivery to the lungs. *European Respiratory Journal*, 44(3): 765–774

Vasilichin V. A., Tsymbal S. A., Fakhardo A. F., Anastasova E. I., Marchenko A. S., Shtil A. A., Vinogradov V. V., Koshel E. I. (2020) Effects of metal oxide nanoparticles on toll-like receptor mRNAs in human monocytes. *Nanomaterials*, 10(1): 127

Zippel J., Deters A., Hensel A. (2009) Arabinogalactans from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: Specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3): 391–396