

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(44\).2020.11](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(44).2020.11)

О. Я. Попадюк, С. М. Генук, Р. В. Куцик, В. М. Костюк

Вищий державний навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»
Івано-Франківськ, Україна

O. Y. Popadyuk, S. M. Genyk, R. V. Kuzyk, V. V. Kostyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University
Ivano-Frankivsk, Ukraine

ВПЛИВ НАНОВМІСНОЇ БІОДЕГРАДУЮЧОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ НА ЗАГОЄННЯ РІЗАНИХ РАН ШКІРНИХ ПОКРИВІВ УСКЛАДНЕНИХ PSEUDOMONAS AUREGENOSA (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

The effect of nanoscale biodegradable polymer film
on the healing of cut wounds
of the skin of complicated *Pseudomonas aeruginosa*
(Experimental research)

Резюме

Мета дослідження. Вивчити вплив біодеградуючої полімерної плівки насиченої нанооксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} на загоєння ризаних ран шкірних покривів ускладнених *Pseudomonas aeruginosa*.

Матеріали та методи. Дослідження проводились на 35 морських свинках виду «Мурчаки» у віварії Івано-Франківського національного медичного університету.

Модельовані ризані рани шкірних покривів інфікувались *Pseudomonas aeruginosa*, та досліджували загоєння ран на 3, 7, 14 та 21 добу.

Тварини були розділені на три групи: група I (10 тварин) – рани велись без застосування плівок; група II (10 тварин) – застосовували покривельний матеріал для ран Curasorb Zn; група III (10 тварин) – застосовували біодеградуючу полімерну плівку з фулереном C_{60} та нанооксидом цинку ($nZnO$ – розміром частинок 30 нм).

Вимірювали площу ран, мікробіологічно досліджували рановий вміст та патоморфологічно оцінювали тканини ран.

Результати. Площа ран у тварин II-ї групи до 3-ї доби збільшилась незначно на $8,9 \text{ мм}^2$, а у тварин III-ї групи зменшилась на $44,8 \text{ мм}^2$, що вказує на лікувальну дію та сорбційну здатність плівки уже з перших днів лікування. Плів-

Abstract

Introduction. Effect of the biodegradable polymer film saturated with zinc nanoxide and hydrated C_{60} fullerene on the healing of skin cut wounds complicated *Pseudomonas aeruginosa* are study.

Materials and methods. The studies were performed on 35 Guinea pigs in vivarium of Ivano-Frankivsk National Medical University.

The animals were divided into three groups: group I (10 animals) - the wounds were treated without the use of films; group II (10 animals) – the covering material for Curasorb Zn wounds was used; group III (10 animals) – the biodegradable polymer film with C_{60} fullerene and zinc nanoxide ($nZnO$ – particle size of 30 nm) was used.

The simulated skin cut wounds were infected with *Pseudomonas aeruginosa* and investigated wound healed at 3, 7, 14 and 21 days using a Curasorb Zn film and a biodegradable polymer film with C_{60} fullerene and zinc nanoxide. The area of the wounds was measured, the microbiological examination of the wound content and pathomorphological evaluation of the wound tissues.

Results. Wounds area in animals of group II to the 3-rd day increased slightly by $8,9 \text{ мм}^2$, and wounds area animals of group III decreased by $44,8 \text{ мм}^2$, indicating the therapeutic effect and sorption capacity of the film from the first days of treatment.

ки Curasorb Zn зменшила збудника бактерій на 3-тю добу на два порядки, а при застосуванні плівки з наноксидом зменшився рівень бактерій до непатогенного рівня на 3-ю добу. Рівень бактерій залишався високим у групі без застосування плівок (група I).

Висновок. Полімерна плівка насичена наноксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} володіє високою місцевою ранозагоюючою дією, протимікробною активністю, що дозволяє підвищити ефективність місцевого лікування гнійних ран та зменшити терміни їх загоєння.

Ключові слова: гнійна рана, полімерні плівки, місцеве лікування.

Curasorb Zn films reduced the bacterial pathogen by two orders and the nanooxide film reduced the bacterial level to non-pathogenic levels of magnitude by 3 orders of magnitude by day 3. The bacterial level remained high in the film-free group (group I).

Conclusion. The polymer film saturated with zinc nanooxide and hydrated C_{60} fullerene has a high local wound healing effect, antimicrobial activity, which improves the effectiveness of local treatment of purulent wounds and reduce the healing time.

Keywords: purulent wound, polymer films, local treatment.

ВСТУП

Лікування гнійних ран, незважаючи на багатовікову історію вивчення, залишається однією з найважливіших проблем хірургії, як у теоретичному так і практичному плані [1].

За останніми даними літератури післяопераційні ускладнення та гнійно-запальні процеси спостерігаються у 35–60% хворих, що збільшує показники післяопераційної летальності до 25% [2].

На ряду з опіковими пошкодженнями, торакоабдомінальними пораненнями з пошкодженням органів грудної порожнини, діафрагми та органів черевної порожнини, на сьогодні значної актуальності набула проблема вогнепальних пошкоджень тканин, як у наслідок прямої дії кулі так і осколкових уражень [3, 4, 5]. Вагоме значення у лікуванні вогнепальної рани має раннє хірургічне лікування та ліквідація і попередження розвитку інфекції. При відсутності хірургічної допомоги є висока ймовірність розвитку нагноєння, погіршення клінічного стану та негативний прогноз для подальшого перебігу репаративного процесу [6].

Найпоширеніша і неминуча перешкода загоєнню ран – це не встановлення інфекції. Хоча бактерії є загальною частиною неушкодженої шкірної мікробіоти та ран але відсутність даних до чутливості існуючих бактерій, утворення ними біоплівки може перешкоджати загоєнню ран. Через ці факти, незалежно від останніх успіхів у лікуванні ран, не визначення бактеріальних та грибкових інфекцій, як і раніше вважається одним з найбільш колективних і болючих станів [7].

Провідними збудниками більшості гнійних ран шкіри та м'яких тканин, які спричиняють некротичні процеси тканин і уповільнення репаративних процесів насамперед є грам-позитивні аероби *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes*), *Pseudomonas aeruginosa* та ентеробактерії [8].

У розпорядженні лікарів є великий спектр

різних методик лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. В процесі лікування слід використовувати ранові покриття, щоб відновити бар'єрну функцію шкіри, прискорити загоєння ран і зменшити ризик ранової інфекції. Ідеальний покривельний матеріал повинен мати аналогічні характеристики шкіри, такі як сприяння проліферації та міграції фібробластів, прискорення утворення епітеліальної тканини, зменшення утворення рубців і проявляти певні антибактеріальні та протизапальні ефекти [9, 10].

Ранові покриття повинні забезпечувати вологе середовище при поглинанні ранової рідини, а також підтримувати відповідну температуру тканин для поліпшення кровотоку до рани [11, 12]. Пов'язки повинні бути біосумісними та гіпоалергійними, напівпроникними для води та кисню, сприяти процесам оновлення тканин та не викликаючи імунних реакцій. Крім того, пов'язка не повинна створювати травм при видаленні, а також її ціна повинна бути економічно обґрунтована [13–15].

Можна зробити висновок, що через різноманітні особливості ран шкіри, включаючи стадії їх загоєння, не існує покриття, яке може бути застосовано за будь-яких обставин. Саме тому, для покращення місцевого лікування гнійних ран, нами розроблена нановмісна біодеградуюча полімерна основа, яка додатково насичена нанорозмірним оксидом цинку (30 нм) та гідратованим фулереном C_{60} [16].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив біодеградуючої полімерної плівки, насиченої наноксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} , на загоєння різаних ран шкірних покривів ускладнених *Pseudomonas aeruginosa*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводились на тваринах, а саме на 35 морських свинках виду «Мурчаки» в умо-

вах клініко-біологічної бази (віварій) Івано-Франківського національного медичного університету згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України і Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009) та правилами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg, 18.03.1986).

Різани рани шкірних покривів ускладнені гнійноутворюючою флорою, а саме *Pseudomonas aeruginosa*, моделювались під загальним знеболенням. У міжлопатковій ділянці тваринам розсікали шкіру, розріз довжиною 50 мм, на дні рани розташовували серветку змочену розчином з *Pseudomonas aeruginosa* у концентрації $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл та ушивали рану. Через 3 доби з нагноєної рани видаляли серветки та хірургічним способом очищували рану від гнійно-некротичного вмісту. Далі, в залежності від розподілу тварин по групах проводили лікування та дослідження на 3, 7, 14 та 21 добу.

Тварини були розділені на три групи: група I (10 тварин) – рани велись без застосування плівки; група II (10 тварин) – застосовували покривельний матеріал для ран Curasorb Zn; група III (10 тварин) – застосовували біодеградуючу полімерну плівку з фулереном C_{60} та наноксидом цинку (nZnO – розміром частинок 30 nm).

Проводячи перев'язки здійснювали вимірювання площі ран, проводили мікробіологічні дослідження ранового вмісту та давали патоморфологічну оцінку загоєння ран.

Морфологічні дослідження виконували на базі кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, де препарати забарвлювали гематоксилином та еозином і аналізували їх на мікроскопі Carl ZEISS Axiostar plus (MicroImaging, Німеччина), обладнаному фотокамерою Canon G10 для отримання цифрових зображень, а мікробіологічне дослідження проводили у лабораторії кафедри мікробіології Івано-Франківського на-

ціонального медичного університету методом посіву на поживне середовище з таким підрахунком кількості колоній.

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.7.0.). Статистичну значимість порівнюваних показників з розподілом відмінним від нормального, що визначалося за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова, встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовица, при критичному рівні статистичної значущості $p = 0,05$. Аналізовані показники представлені як середнє та стандартне відхилення ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення загоєння різаних ран шкірних покривів, що були гнійними внаслідок інфікування синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*) продемонстрували надзвичайну складність протікання ранового процесу. У I-й групі, до 14-ї доби загинуло 10 тварин. Рани у тварин даної групи не загоювались та були присутні гнійні виділення, тварини поводили себе мляво, різко порушений апетит. Площа ран у тварин I-ї підгрупи мала тенденцію збільшуватись до 3-ї доби та становила $536,9 \pm 32,6$ мм², що на $32,3$ мм² більше ніж на початку лікування. Швидкість збільшення ран становила $10,8$ мм²/добу.

У тварин групи II, перевязки проходили згідно графіку, без особливостей, полімерні зразки сорбували на себе рановий вміст з поступовим очищенням дна рани. Макроскопічно набряк тканин та запальний краєвий вал навколо ран був виражений до 7-ї доби. Виділення з ран були помірні. Тварини були малорухомі у ранні терміни дослідження, але поступово підвищували активність з добрим апетитом.

Площа ран тварин II-ї групи до 3-ї доби збільшилась незначно на $8,9$ мм², а площа ран у тварин III-ї підгрупи зменшилась на $44,8$ мм², що вказує на лікувальну дію та сорбційну здатність плівки вже з перших днів лікування (табл. 1).

Таблиця 1

Показники площ нагноєних ран після інфікування *Pseudomonas aeruginosa*

Група	Безпосередньо після видалення інфікованих серветок та гнійно-некротичного вмісту з рани	Терміни спостереження, доба			
		3	7	14	21
Площа ранових поверхонь, мм ²					
I	$504,6 \pm 27,7$	$536,9 \pm 32,6$	$623,7 \pm 26,2$	Загинули	Загинули
II	$489,0 \pm 21,0$	$497,9 \pm 29,6$	$414,2 \pm 16,8$	$296,4 \pm 18,3$	$107,5 \pm 9,6$
III	$499,6 \pm 20,8$	$454,8 \pm 19,9$	$352,4 \pm 22,9$	$241,1 \pm 17,6$	$84,6 \pm 10,7$

До 7-ї доби площа ранової поверхні зменшувались у II-й групі на 16,8%, у III-й групі на 22,5% ($p < 0,05$). У термін спостереження

14 дів площа ран по відношенню до початкової площі становила 39,3% у II-й та 51,7% у III-й групах ($p < 0,05$).

Швидкість зменшення площі ран була 21,0 мм²/добу у III-й групі на 7-ю добу, що перевищує швидкість у II-й групі тварин у 2 рази та вже до 14-ї доби становила 15,9 мм²/добу, що було нижчим показником ніж у II-й групі. Ці дані вказують на високий ефект та відповідно потенціал досліджуваної плівки з наноксидом та фулереном у ранньому періоді лікування.

Представлені результати свідчать про ефективний вплив досліджуваних плівок на процес загоювання різаних ран шкірних покривів інфікованих синьогнійною паличкою. Загоєння ран було найефективніше у III-й групі, де застосовувалась плівка насичена наноксидом цинку та гідратованим фулереном C₆₀. Разом з тим, на 21 добу вільна площа ран тварин II та III підгруп не були до кінця покриті грануляціями, що

вказує на важкість інфекції та складність протікання ранового процесу.

На 3-тю добу після інфікування рівень кількості бактерій *Pseudomonas aeruginosa* у гнійному вмісті рани збільшився. Таке збільшення спостерігалось у підгрупі без специфічного лікування на 3 та 7-му добу, а вже до 14-ї доби тварин даної підгрупи загинули.

При застосуванні полімерної плівки Curasorb Zn спостерігалось зменшення рівня кількості бактерій на 3-тю добу на два порядки та ще на два порядки до 7-ї доби. При застосуванні досліджуваної плівки у тварин III групи було зафіксовано зменшення рівня кількості бактерій до непатогенного рівня вже на 3-ю добу. Рівень бактерій залишався високим у I групі та продовжував збільшуватись без специфічного лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень *Pseudomonas aeruginosa* у раневому вмісті гнійних ран

Група	Інфікування	Безпосередньо після видалення інфікованих серветок та гнійно-некротичного вмісту з рани	Терміни спостереження, доба			
			3	7	14	21
			Рівень мікробного забруднення, КОЕ/мл			
I	1,5 × 10 ⁸	4,9 ± 1,0 × 10 ⁸	5,6 ± 0,3 × 10 ⁸	3,3 ± 1,3 × 10 ⁹	Загинули	
II		5,6 ± 2,2 × 10 ⁸	3,1 ± 0,6 × 10 ⁶	2,5 ± 0,5 × 10 ⁴	Не висівалась	
III		4,5 ± 0,7 × 10 ⁸	3,0 ± 0,5 × 10 ⁵	1,9 ± 0,7 × 10 ²	Не висівалась	

Отримані результати патоморфологічного дослідження показали, що у тварин I групи на 3 та 7-му добу експерименту в ділянці оперативного втручання спостерігали масивні ділянки некрозу, крововиливи, набряк та дифузну запальну інфільтрацію м'яких тканин поліморфноядерними лейкоцитами та макрофагами. У II-й та III-й групах тварин на 3-тю добу експерименту спостерігали наявність некротичного детриту в дні рани, вогнищеву запальну інфільтрацію, переважно лімфоцитарну, дерми, підшкірної жирової клітковини та м'язової тканини з їх набряком та дрібними крововиливами. Найбільш яскраво виражені відмінності у загоєнні рани спостерігали між тваринами II-ї та III-ї груп на 7-му добу експерименту. Так, у всіх тварин II-ї групи відмічали масивні ділянки крововиливів та некрозу дерми (рис. 1, А), а у 8 тварин (80%) спостерігали наявність крупновогнищеві лімфоцитарної запальної інфільтрації підшкірної жирової клітковини та м'язової тканини з їх набряком (рис. 1, Б)

У тварин III-ї досліджуваної групи в цей термін відмічався набряк м'яких тканин та вогнищеву запальна реакція у вигляді інфільтрації лімфоцитами (рис. 2).

Одним з сучасних напрямків лікування гнійних ран в Україні та світі є місцеве застосування біодоступних покривельних матеріалів [17]. До таких матеріалів, що є найбільш перспективним

у застосуванні є полімерні матеріали з поступовою біодеградацією та безпечністю застосування.

Провівши аналіз літератури, щодо проблеми лікування ран було встановлено, що перспективними компонентами для створення біодеградуєчих полімерних матеріалів у вигляді плівок є: желатин, полівініловий спирт, крохмал, так як ці матеріали входять до складу багатьох лікарських засобів є біодоступними, володіють високою сорбційною та біодеградуєчою здатністю [18, 19].

Лікування інфекцій рани бактеріями, стійкими до багатьох ліків, є проблемою, зумовленою нездатністю звичайних антибіотиків знищувати такі інфекції [20].

Використання досягнень нанотехнологій у світі відкриває нові перспективи для оптимізації лікування ран. Наночастинки оксиду металів, такі як ZnO, MgO, CuO, CaO, AgO і TiO₂ вважаються перспективними у застосуванні взаємін звичайних застосовуваних протимікробних засобів, оскільки вони продемонстрували бактерицидну активність відносно великої кількості збудників, здатні зменшити побічні ефекти ліків і не викликати стійкість мікробів [21].

Саме тому нами розроблено та апробовано в експерименті новий біодеградуєчий полімер у вигляді плівки з наноксидом цинку та гідратованим фулереном C₆₀. Отримані результати продемонстрували можливість створення матеріалу для лікування гнійних ран, що може по-

ступово деградувати виділяючи діючу речовину, сорбувати рановий вміст, забезпечувати достатнє вологе середовище у рані для кращого її загоєння,

а застосовані нами нанорозмірні оксиди забезпечують високу протимікробну дію та захищають рану від можливого повторного інфікування.

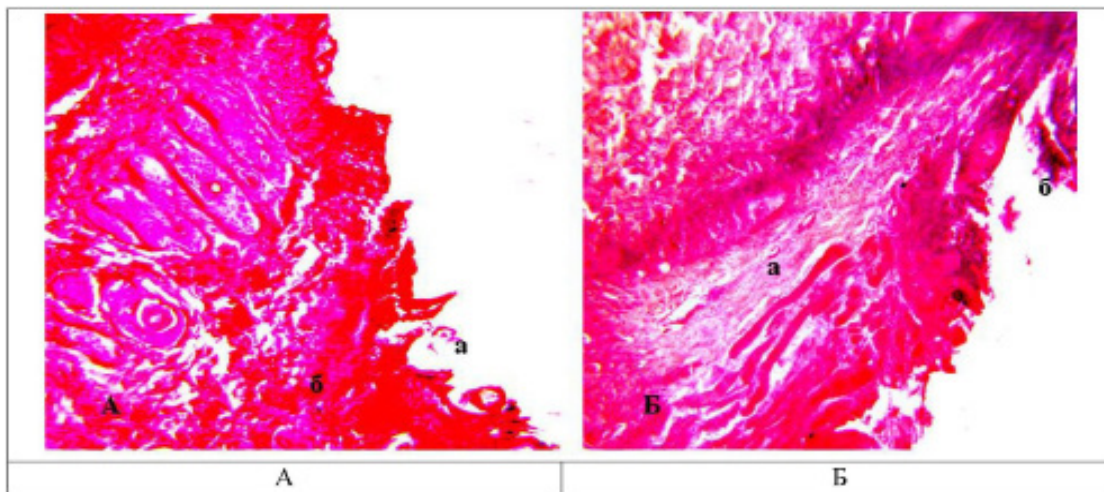


Рис. 1. II група тварин, 7-а доба експерименту. А. Ділянки крововиливів (а) та некрозу (б) в дермі. Б. набряк (а) та крупновогнищева запальна інфільтрація м'язової тканини (б). Збарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 10

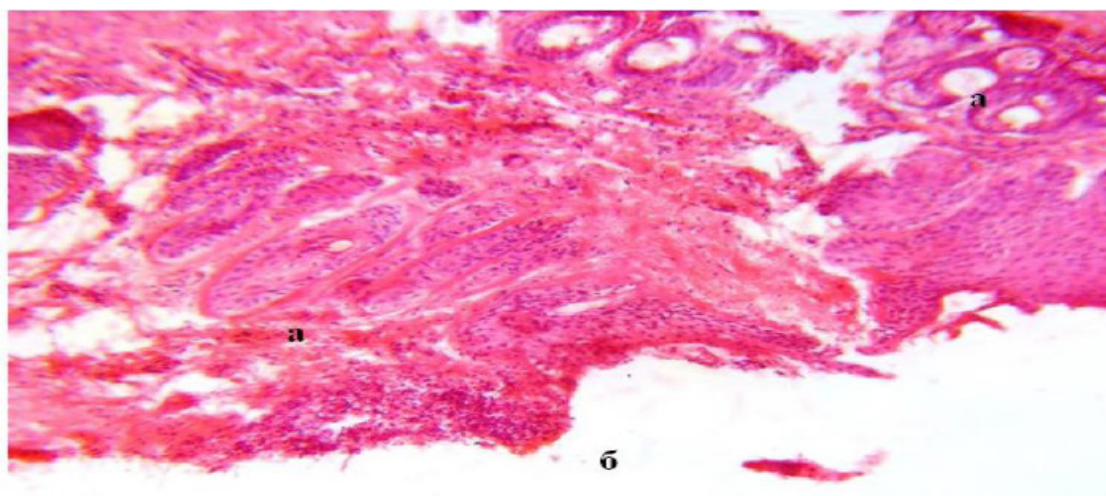


Рис. 2. III група тварин, 7-а доба експерименту. набряк (а) та вогнищева запальна інфільтрація (б) дерми. Зб.: ок. 10, об. 10

ВИСНОВКИ

1. Досліджувана біодеградуюча полімерна плівка насичена нанооксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} є еластичною, займає форму рани, поступово деградує, виділяє діючу речовину, покращує загоєння гнійних ран у порівнянні з відомими засобами місцевого лікування ран ускладнених гнійно утворюючою флорою.

2. Застосування досліджуваної нами полі-

мерної плівки насиченої нанооксидом цинку та гідратованим фулереном C_{60} має високу місцеву протимікробну активність, що дозволяє підвищити ефективність лікування гнійних ран різного генезу та зменшити терміни їх загоєння.

3. Запропонована нановмісна біодеградуюча полімерна плівка є сучасним перспективним засобом місцевого лікування гнійних ран та потребує подальшого експериментального дослідження з подальшим впровадженням у практичну хірургію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Privolnev VV, Pashalova YS, Rodin AV et al. Local treatment of wounds and wound infections according to the results of an anonymous survey of Russian surgeon wounds and wound infections. Zhurnal im. prof. V. M.

Kostyuchenka. 2016; 3 (1): 19–24.

2. Tanaka K. Lipid-Colloid. Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing. International

- Journal of Lower Extremity Wounds. 2014; 13 (3): 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544.
3. Lutsevich OE. A modern view of the pathophysiology and treatment of purulent wounds. *Hirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova*. 2011; 5: 72–78.
 4. Vons BV, Chubka MB, Groshoviy TA. The problem of treatment of burn injuries and characteristics of medicines for local treatment of burns. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2018; 26 (1): 119–125.
 5. Abakumov MM. Surgery for combined injuries of the chest and abdomen: 30 years of experience. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2010; 87 (1): 17–23.
 6. Berizka NI, Vlasenko VH, Lytovchenko VA, Mamedov TM. Gunshot wounds. Treatment at the stages of medical evacuation. *Kharkiv, KhNMU*, 2015.
 7. World Health Organization. Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. Available online: <https://tinyurl.com/kmva5da> (accessed on 26 May 2018).
 8. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: A critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (2): S69–78. DOI: 10.1093/cid/civ528.
 9. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M et al. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 181 (2): 207–215. DOI: 10.1007/s12011-017-1056-5.
 10. Schmidt R, Knappe D, Wende E et al. In vivo Efficacy and Pharmacokinetics of Optimized Apidaecin Analogs. *Frontiers in Chemistry*. Original research published. 2017; 2 (5): 1–13. DOI: 10.3389/fchem.2017.00015.
 11. Athanassiou A, Saladini B, Dalena F et al. Spanish Broom (*Spartium junceum* L.) fibers impregnated with vancomycin-loaded chitosan nanoparticles as new antibacterial wound dressing: Preparation, characterization and antibacterial activity. *Eur J Pharm. Sci*. 2017; 99: 105–112.
 12. Ousey K, Cutting K, Rogers A. A, Rippon M. The importance of hydration in wound healing: Reinvigorating the clinical perspective. *J Wound Care*. 2016; 25 (3): 122–130. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.3.122.
 13. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings – A review. *Biomedicine* 2015; 5 (4): 22. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9.
 14. Qiu Y, Qiu L, Cui J, Wei Q. Bacterial cellulose and bacterial cellulose-vaccarin membranes for wound healing. *Mater Sci Eng. C* 2016; 59: 303–309. DOI: 10.1016/j.msec.2015.10.016.
 15. Fan L, Yang H, Yang, J. et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. *Carbohydr Polym*. 2016; 146: 427–434. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002.
 16. Popadyuk OY, Melnyk MV, Melnyk DO. Biodegradable polymer base «Biodep». Patent for utility model. UA 112145. 2016. Bul. № 23.
 17. Shaprynskyi VO, Skalskyi SS, Palamarchuk SV et al. Modern approaches to the treatment of purulent wounds. *Nevyrisheni problemy shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*. 2015; 3: 70–73.
 18. Tsujimoto H, Tanzawa A, Matoba M et al. The anti-adhesive effect of thermally cross-linked gelatin film and its influence on the intestinal anastomosis in canine models. *J Biomed Mater Res. Part B: Appl Biomater*. 2013; 101 (1): 99–109. DOI: 10.1002/jbm.b.32821.
 19. Ananayev VN, Furin VA, Larionov LP et al. The use of gelatin-based drugs. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina*. 2009; 4: 621–622.
 20. Yang Y, Qin Z, Zeng W et al. Toxicity assessment of nanoparticles in various systems and organs. *Nanotechnol Rev*. 2017; 6 (3): 279–289. DOI: <https://doi.org/10.1515/ntrev-2016-0047>.
 21. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009; 27 (1): 76–83. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2019