

© ШУРЫГИНА И. А., ШУРЫГИН М. Г.

УДК 615.038:616-003.93

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин

Иркутский научный центр хирургии и травматологии, г. Иркутск 664003, Российская Федерация

**Резюме.** В обзоре обсуждена возможность использования наночастиц металлов и их оксидов, а также селена для целей регенеративной медицины. Показано, что наночастицы серебра, золота, платины, селена и меди, а также оксидов цинка, тантала, железа и диоксида титана обладают потенциальным терапевтическим эффектом. Очерчены перспективы применения серебра в наноразмерной форме для заживления ран. Показано, что наночастицы благородных металлов, таких как золото, палладий и платина, действуют как антиоксиданты благодаря их высокой каталитической активности. Продемонстрировано значительное влияние матрицы на свойства нанокompозитного материала, в частности на его токсичность и биодоступность. Таким образом, фармацевтические нанотехнологии с применением наночастиц металлов перспективны для использования в регенеративной медицине в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** нанокompозит, наночастицы серебра, наночастицы золота, наночастицы селена, заживление ран, регенеративная медицина, биодоступность.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Шурыгина ИА, Шурыгин МГ. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):31-37. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

## PERSPECTIVES OF METAL NANOPARTICLES APPLICATION FOR THE PURPOSES OF REGENERATIVE MEDICINE

I. A. Shurygina, M. G. Shurygin

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk 664003, Russia

**Abstract.** The review discusses the possibility of application, for the purposes of regenerative medicine, of nanoparticles of metals and their oxides, as well as selenium. It is shown that nanoparticles of silver, gold, platinum, selenium and copper, as well as oxides of zinc, tantalum, iron and titanium dioxide have potential therapeutic effect. Perspectives of silver application in nanoscale form for wound healing are outlined. It has been shown that noble metal nanoparticles, such as gold, palladium and platinum, act as antioxidants due to their high catalytic activity. A significant influence of matrix on the properties of nanocomposite material, on its toxicity and bioavailability in particular, is demonstrated. Thus, pharmaceutical nanotechnologies with application of metal nanoparticles are promising for the use in regenerative medicine in the nearest future.

**Key words:** nanocomposite, silver nanoparticles, gold nanoparticles, selenium nanoparticles, wound healing, regenerative medicine, bioavailability.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Shurygina IA, Shurygin MG. Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):31-37. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

Нанотехнологии в настоящее время находят все более широкое применение в различных сферах жизни. Не осталась в стороне и медицина. За последние годы данные технологии все шире применяются для регенеративной медицины, разработки новых способов стимуляции регенерации [1]. Заживление ран и регенерация – одно из наиболее динамично развивающихся направлений регенеративной медицины. В управлении регенерацией наиболее часто используются наночастицы серебра, золота, платины, селена, тантала и меди, а также оксиды цинка, тантала, железа как потенциальные терапевтические агенты.

Наиболее широкий круг исследований посвящен применению серебра в наноформе для заживления ран. Способность наночастиц серебра оказывать

выраженный антибактериальный эффект хорошо известна в медицине [2-5].

Применение серебра в наноформе в составе мазей, повязок [6-9] именно для целей профилактики контаминации раны [10], либо для лечения инфицированной раны [11] описано в большом числе работ. Авторы отмечают высокую эффективность наночастиц серебра как антибактериальных агентов [12, 13], а также нанокompозитов, в состав которых входит серебро в наноразмерной форме [14, 15] и нановолокон [16, 17].

Однако некоторым исследователям удалось комбинировать антибактериальный и пролиферативный эффекты нанокompозитов серебра. При этом в качестве наностабилизирующей матрицы применялись различные полимеры, способные дополнять антибактериальные свойства наночастиц серебра способно-

стью усиливать репаративный эффект, ускорять эпителизацию раны.

В частности показано, что наночастицы серебра, стабилизированные мексидолом и поливинилпирролидоном, значительно снижают микробную контаминацию и ускоряют заживление раны при использовании на модели формирования некротических очагов у крыс введением 10% раствора хлорида кальция в подчелюстную область [18].

В другом исследовании показано, что наночастицы серебра-пиридоксина не только активны в отношении микробных агентов, наиболее часто выделяемых из ожоговой раны, но и способны индуцировать пролиферацию и миграцию кератиноцитов и фибробластов, способствуют ускорению заживления раны у мышей, страдающих диабетом [19].

Аналогичные результаты продемонстрировали Abdel-Mohsen et al. (2017) при применении нанокompозита серебра на гиалуронане для лечения раневого процесса у крыс, страдающих и не страдающих сахарным диабетом [20].

Установлено, что наночастицы серебра, стабилизированные хитозаном и поливиниловым спиртом, не только ингибируют рост бактерий, но и обладают способностью ускорять репарацию раны [21]. Авторы связывают данное явление с дополнительными свойствами, которые придает хитозан и поливиниловый спирт, входящие в состав нанокompозита. Авторами раскрыт и предполагаемый механизм действия – повышение уровня экспрессии генов, активируемых сигнальным путем TGFβ1 (трансформирующий фактор роста-β1) / Smad, таких как TGFβ1, TGFβRI, TGFβRII, коллаген I, коллаген III, pSmad2 и pSmad3 [22].

В оригинальном исследовании, представленном R. Zhang et al. (2015), показано, что наночастицы серебра способствуют пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и остеогенной дифференцировке *in vitro*. Наночастицы серебра, инкапсулированные в коллаген, способствовали формированию костной мозоли в зоне перелома на модели повреждения бедренной кости мыши. Авторы считают, что наночастицы серебра могут способствовать образованию костной мозоли как за счет хемоаттрактантного действия и привлечения в зону перелома мезенхимальных стволовых клеток и фибробластов, так и за счет индукции пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и индукции остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток через активацию TGFβ / BMP (костный морфогенетический протеин) [23].

Установлено, что наночастицы серебра, стабилизированные дендримером, проявляют выраженные противовоспалительные свойства. Данный эффект

был обнаружен как на модели клеточных линий RAW264.7 и J774.1, стимулированных введением липополисахарида, так и на модели ожоговой раны у мышей [24].

Нанокompозит серебра на основе оригинальной матрицы - катионного биополимерного гуарового алкиламина - на модели раневого процесса у грызунов продемонстрировал ускорение заживления и улучшение эстетического вида послеоперационного рубца. Авторы делают вывод, что данный материал индуцирует пролиферацию и миграцию кератиноцитов в зону повреждения [25].

Для нанокompозитов серебра характерна корреляция между концентрацией раствора композита и антибактериальными и цитотоксическими свойствами. Так, [26] показали, что для композита серебра на сополимере поли-L-молочной кислоты и поли-ε-капролактона концентрация 0.25 wt% наночастиц серебра не токсична для культуры клеток фибробластов, клетки сохраняют свою морфологию и хорошо делятся. Эта же концентрация достаточна для реализации антимикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* and *Salmonella enterica*.

Дозозависимый антибактериальный и цитотоксический эффект наночастиц серебра в отношении мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов отметили L. Pauksch et al. (2014). После 21 дня инкубации клеток с наночастицами серебра снижение жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов наблюдалось при концентрации наночастиц 10 мкг / мл [27].

Нашими исследованиями показано, что бактериостатическая концентрация наночастиц нуль-валентного металлического серебра, стабилизированные сульфатированным арабиногалактаном, в отношении *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 варьируется в интервале от 3 до 100 мкг/мл и выше, бактерицидная – от 10 до 100 мкг/мл и выше, при этом концентрации нанокompозита, токсичные в отношении изолированных лимфоцитов периферической крови человека, составляют 5 мкг/мл [4, 28].

Оригинальный нанокompозит серебра, в котором наночастицы серебра ассоциированы с наноразмерными силикатными пластинками в отношении наночастицы серебра/силикатные пластики равном 7/93 [29], продемонстрировал низкую цитотоксичность. На моделях ожоговой раны и хирургической раны продемонстрированы антибактериальные свойства нанокompозита, ускорение заживления раны.

Было обнаружено, что наночастицы серебра локализируются в митохондриях в клеточной линии Herp G2. IC 50 для них составляет 251 мкг/мл. Установлено, что, несмотря на то, что наночастицы серебра

вызывают окислительный стресс, клеточные антиоксидантные системы запускаются и предотвращают окислительное повреждение (снижаются содержания глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы). Кроме того определено, что наночастицы серебра индуцируют апоптоз в концентрациях до 250 мкг/мл, что может благоприятствовать репарации. Исследования острой дермальной токсичности на гелях, содержащих наночастицы серебра, на крысах Sprague-Dawley показали полную безопасность для местного применения [30].

Нами изучена возможность применения гидрофильного геля наночастиц серебра, стабилизированного арабиногалактаном или его сульфатированным производным, для лечения ран и ожогов. На модели неинфицированной линейной кожно-мышечной раны у самок крыс линии Wistar установлено, что применение 1% нанокompозита серебра на арабиногалактане уменьшило выраженность нейтрофильной инфильтрации в области раны по сравнению с контрольной группой, снизило отек, ускорило эпителизацию раны - на 3 сутки раневого процесса, в то же время сроки эпителизации в группе контроля - на 7 сутки процесса. На модели ожоговой раны установлено, что применение гелей, содержащих 1% нанокompозит серебра на арабиногалактане или 1% нанокompозит серебра на сульфатированном арабиногалактане ускоряет процесс эпителизации ожоговой раны как по сравнению с контрольной группой [31].

Рассматривается возможность применения наночастиц благородных металлов для целей регенеративной медицины. Полагают, что наночастицы благородных металлов, такие как наночастицы золота, палладия и платины, могут действовать как антиоксиданты благодаря их высокой каталитической активности.

В частности, как перспективное средство рассматриваются наночастицы золота. Однако потенциальная токсичность данных наночастиц делает необходимой разработку материалов, содержащих наночастицы золота, с контролируемой реализацией наночастиц из композитов и сниженной токсичностью.

Продемонстрировано, что наночастицы золота, окруженные оболочкой из кремния, могут способствовать пролиферации эмбриональных фибробластов мышцы линии NIH / 3T3. При этом наночастицы удерживаются матрицей нанокompозита и не проникают внутрь фибробластов. На модели кожной асептической раны показано, что данный наноматериал может стимулировать заживление раны, что потенциально связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием наночастиц золота [32].

Наночастицы золота в качестве антиоксидантных средств с успехом испытаны на модели кожной раны у мышей, страдающих сахарным диабетом. Показа-

но, что смесь наночастиц золота, эпигаллокатехина галлата и  $\alpha$ -липоевой кислоты ускоряет заживление ран и снижает экспрессию конечных продуктов гликолиза. В течение 7 дней лечения значительно повышается уровень вазоэндотелиального фактора роста, снижается уровень ангиопоэтина-2. Экспрессия CD68 значительно снижалась со 3-го дня по 7-й день. Результаты показывают, что комбинация наночастиц золота, эпигаллокатехина галлата и  $\alpha$ -липоевой кислоты ускоряет заживление кожной раны при диабете через регуляцию ангиогенеза и противовоспалительные эффекты [33].

Наночастицы палладия и платины перспективны для целей регенеративной медицины. Препарат, содержащий наночастицы палладия и платины, получен в Японии еще в 1936 г. доктором Ishizuka. Данный раствор наночастиц носит имя PAPLAL (Toyokose Pharmaceuticals, Japan). PAPLAL состоит из смеси наночастиц палладия в концентрации 0,3 мг/мл и наночастиц платины - 0,2 мг/мл. Shibuya S. et al. (2014) исследовали защитные эффекты PAPLAL против возрастных изменений кожи у мышей при трансдермальном применении. Показано, что данный препарат восстанавливает толщину кожи, снижает перекисидацию липидов, нормализует уровни экспрессии генов Col1a1, Mmp2, Has2, Tnf- $\alpha$ , Il-6, and p53 в коже [34].

Имеются единичные работы, посвященные применению оксида цинка для регенерации и заживления ран [35]. Так, показано, что нановолокна, покрытые цефазолином и оксидом цинка, демонстрируют большую активность в отношении *Staphylococcus aureus* по сравнению с отдельным применением наночастиц цинка оксида и цефазолина. Применение этих же нановолокон ускоряет заживление ран у крыс линии Wistar. Гистологические исследования показали, что данный композитный материал улучшает адгезию клеток, миграцию эпителия, ускоряет синтез коллагена [36].

P. T. Kumar et al. (2012) применяли повязки, содержащие композит гидрогеля хитозана и наночастицы оксида цинка. Продемонстрирована хорошая антибактериальная активность данной повязки, не токсичность для фибробластов кожи человека. В исследованиях *in vivo* у крыс Sprague-Dawley установлено, что эти нанокompозитные материалы улучшают заживление ран и способствуют более ранней реэпителизации раны и синтезу коллагена [37].

Гидрогели наночастиц цинка оксида на основе альгината натрия показали значительное антибактериальное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus cereus* и биосовместимость с мононуклеарными клетками периферической крови и фибробластами [35]. Доказано ранозаживляющее действие наночастиц титана оксида [38].

Достаточно перспективно применение селена в наноформе для целей регенеративной медицины. Известно, что наноселен является высокоэффективным антиоксидантом длительного действия.

Наночастицы селена в форме 5 % мази показали хороший ранозаживляющий эффект на модели кожного дефекта крыс линии Wistar, ускорив заживление до 85 % в течение 18 дней по сравнению со стандартной мазью [39].

В нашем исследовании [40, 41] использован нанокompозит селена и арабиногалактана, содержащий 0.54% селена [42]. Методами конфокальной и флуоресцентной микроскопии изучено воздействие оригинального нанокompозита элементного селена и гетерополисахарида арабиногалактана на скорость кальцификации костной мозоли при травматическом повреждении в эксперименте. Установлено, что при локальном повышении концентрации селена в зоне травматического повреждения наблюдается низкая интенсивность минерализации формирующейся костной мозоли, замедление формирования костного регенерата.

Установлено, что наночастицы меди модулируют клетки, цитокины и факторы роста, участвующие в заживлении ран, лучше, чем ионы меди [43].

Нанокompозит меди на основе хитозана на модели кожного дефекта у крыс Wistar значительно ускорял заживление ран. При этом наблюдались повышенная концентрация фактора роста эндотелия сосудов и TGF- $\beta$ 1. Концентрация фактора некроза опухоли  $\alpha$  была значительно снижена, а интерлейкина-10 -увеличена. Гистологическая оценка показала более активную пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и реэпителизацию после лечения нанокompозитом меди на основе хитозана. Таким образом, нанокompозит меди на основе хитозана эффективно улучшает заживление кожных ран путем модуляции различных клеток, цитокинов и факторов роста в течение различных фаз процесса заживления [43].

У наночастиц оксида меди доказано наличие антибактериальной активности в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, а также способности ускорять заживление ран у крыс Wistar [44].

Благодаря своим специфическим особенностям наночастицы, такие как нанокapsулы, полимеросомы, липидные наночастицы и полимерные нанокompлексы, являются идеальными носителями для улучшения доставки лекарств (факторов роста и т. д.), направленных на заживление ран [45].

Очень перспективным направлением является использование свойств магнитных наночастиц для целевой доставки биологически активных веществ,

лекарственных средств для целей регенеративной медицины [46]. Например, применяли магнитные наночастицы для целевой доставки антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы) в эндотелиальные клетки [47].

Таким образом, нанотехнологии находят все более широкое применение в регенеративной медицине. Судя по росту количества публикаций, посвященных данной проблеме, в ближайшее время фармацевтические нанотехнологии будут все шире применяться для целей регенеративной медицины, эксплуатируя не только прямые эффекты нанокompозитов, но и их способность целевой адресной доставки лекарственных средств в зону повреждения.

### Литература / References

1. Kalashnikova I, Das S, Seal S. Nanomaterials for wound healing: scope and advancement. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(16):2593-612. DOI: 10.2217/NNM.15.82
2. Shurygina IA, Sukhov BG, Fadeeva TV, Umanets VA, Shurygin MG, Ganenko TV, Kostyro YA, Grigoriev EG, Trofimov BA. Bactericidal action of Ag(0)-antithrombotic sulfated arabinogalactan nanocomposite: coevolution of initial nanocomposite and living microbial cell to a novel nonliving nanocomposite. *Nanomedicine*. 2011;7(6):827-33. DOI: 10.1016/j.nano.2011.03.003
3. Шурыгина ИА, Сухов БГ, Фадеева ТВ, Уманец ВА, Шурыгин МГ, Верещагина СА, Ганенко ТВ, Костыро ЯА, Трофимов БА. Механизм бактерицидного действия Ag(0)-нанобиокompозита: эволюция исходного композита и живой микробной клетки в новый нанокompозит. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2011;54(2):285-8. [Shurygina IA, Sukhov BG, Fadeeva TV, Umanets VA, Shurygin MG, Vereshchagina SA, Ganenko TV, Kostyro YA, Trofimov BA. Mechanism of bactericidal action Ag(0)-nanobiocomposite: the evolution of the original composite and live microbial cells in the new nanocomposite. *Russian Physics Journal*. 2011;54(2):285-8. (in Russian)]
4. Fadeeva TV, Shurygina IA, Sukhov BG, Rai MK, Shurygin MG, Umanets VA, Lesnichaya MV, Konkova TV, Shurygin DM. Relationship between the structures and antimicrobial activities of argentic nanocomposites. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2015;79(2):273-5. DOI: 10.3103/S1062873815020094
5. Kon K, Rai M, editors. Antibiotic resistance. Mechanisms and new antimicrobial approaches. Amsterdam : Elsevier Academic Press; 2016. 436 p.
6. Pei Z, Sun Q, Sun X, Wang Y, Zhao P. Preparation and characterization of silver nanoparticles on silk fibroin/carboxymethylchitosan composite sponge as anti-bacterial wound dressing. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2015;26(1):111-8. DOI: 10.3233/BME-151296

7. Fries CA, Ayalew Y, Penn-Barwell JG, Porter K, Jeffery SL, Midwinter MJ. Prospective randomized controlled trial of nanocrystalline silver dressing versus plain gauze as the initial post-debridement management of military wounds on wound microbiology and healing. *Injury*. 2014;45(7):1111-6. DOI: 10.1016/j.injury.2013.12.005
8. Jenwitheesuk K, Surakunprapha P, Chowchuen B. The use of nanocrystalline silver for the treatment of massive soft tissue defects with exposed bone. *Journal of the Medical Association of Thailandio-Medical Materials and Engineering*. 2013;96(4):177-84.
9. Guthrie KM, Agarwal A, Tackes DS, Johnson KW, Abbott NL, Murphy CJ, Czuprynski CJ, Kierski PR, Schurr MJ, McAnulty JF. Antibacterial efficacy of silver-impregnated polyelectrolyte multilayers immobilized on a biological dressing in a murine wound infection model. *Annals of Surgery*. 2012;256(2):371-7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256ff99
10. Keen JS, Desai PP, Smith CS, Suk M. Efficacy of hydrosurgical debridement and nanocrystalline silver dressings for infection prevention in type II and III open injuries. *International Wound Journal*. 2012;9(1):7-13. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00822.x
11. Asz J, Asz D, Moushey R, Seigel J, Mallory SB, Foglia RP. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystalline silver dressing. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(12):e9-12
12. Dhapte V, Kadam S, Moghe A, Pokharkar V. Probing the wound healing potential of biogenic silver nanoparticles. *Journal of Wound Care*. 2014;23(9):431-6. DOI: 10.12968/jowc.2014.23.9.431
13. Hebeish A, El-Rafie MH, El-Sheikh MA, Selseem AA, El-Naggar ME. Antimicrobial wound dressing and anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014;65:509-15. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.071
14. Singh D, Singh A, Singh R. Polyvinyl pyrrolidone/carrageenan blend hydrogels with nanosilver prepared by gamma radiation for use as an antimicrobial wound dressing. *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*. 2015;26(17):1269-85. DOI: 10.1080/09205063.2015.1087366
15. Im AR, Kim JY, Kim HS, Cho S, Park Y, Kim YS. Wound healing and antibacterial activities of chondroitin sulfate- and acharan sulfate-reduced silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2013; 24(39):395102. DOI: 10.1088/0957-4484/24/39/395102
16. Ghavami Nejad A, Rajan Unnithan A, Ramachandra Kurup Sasikala A, Samarikhalaj M, Thomas RG, Jeong YY, Nasser S, Murugesan P, Wu D, Hee Park C, Kim CS. Mussel-inspired electrospun nanofibers functionalized with size-controlled silver nanoparticles for wound dressing application. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015;7(22):12176-83. DOI: 10.1021/acsami.5b02542
17. Wu J, Zheng Y, Wen X, Lin Q, Chen X, Wu Z. Silver nanoparticle/bacterial cellulose gel membranes for antibacterial wound dressing: investigation in vitro and in vivo. *Biomedical Materials*. 2014;9(3):035005. DOI: 10.1088/1748-6041/9/3/035005
18. Ляховський ВІ, Лобань ГА, Ганчо ОВ, Важнича ОМ, Коломієць СВ, Джабер ВХО. Динаміка бактеріологічних та планіметричних показників рани під дією наночастинок срібла, стабілізованих мексидолом та полівінілпіролідом. *Клиническая хирургия*. 2016;(4):67-9. [Lyakhovskiy VI, Lobahn GA, Gancho OV, Vazhnycha OM, Kolomiyets SV, Jaber VKh. Dynamics of bacteriological and planimetric indices of the wound under the action of the silver nanoparticles, stabilized by mexidol and polyvinylpyrrolidone. *Klinicheskaya Khirurgia*. 2016;(4):67-9. (In Ukrainian)]
19. Rangasamy S, Tak YK, Kim S, Paul A, Song JM. Bifunctional therapeutic high-valence silver-pyridoxine nanoparticles with proliferative and antibacterial wound-healing activities. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2016;12(1):182-96.
20. Abdel-Mohsen AM, Jancar J, Abdel-Rahman RM, Vojtek L, Hyršl P, Dušková M, Nejezchlebová H. A novel in situ silver/hyaluronan bio-nanocomposite fabrics for wound and chronic ulcer dressing: In vitro and in vivo evaluations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;520(1-2):241-53.
21. Li C, Fu R, Yu C, Li Z, Guan H, Hu D, Zhao D, Lu L. Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study. *International Journal of Nanomedicine*. 2013(8):4131-45. DOI: 10.2147/IJN.S51679
22. Li CW, Wang Q, Li J, Hu M, Shi SJ, Li ZW, Wu GL, Cui HH, Li YY, Zhang Q, Yu XH, Lu LC. Silver nanoparticles/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofiber promotes wound healing by activating TGFβ1/Smad signaling pathway. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;(11):373-86. DOI: 10.2147/IJN.S91975
23. Zhang R, Lee P, Lui VC, Chen Y, Liu X, Lok CN, To M, Yeung KW, Wong KK. Silver nanoparticles promote osteogenesis of mesenchymal stem cells and improve bone fracture healing in osteogenesis mechanism mouse model. *Nanomedicine*. 2015;11(8):1949-59. DOI: 10.1016/j.nano.2015.07.016
24. Liu X, Hao W, Lok CN, Wang YC, Zhang R, Wong KK. Dendrimer encapsulation enhances anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49(12):1846-51.
25. Ghosh Auddy R, Abdullah MF, Das S, Roy P, Datta S, Mukherjee A. New guar biopolymer silver nanocomposites for wound healing applications. *BioMed Research International*. 2013;(2013):912458. DOI: 10.1155/2013/912458

26. Jin G, Prabhakaran MP, Nadappuram BP, Singh G, Kai D, Ramakrishna S. Electrospun Poly(L-Lactic Acid)-co-Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) nanofibres containing silver nanoparticles for skin-tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2012;23(18):2337-52. DOI: 10.1163/156856211X617399.
27. Pauksch L, Hartmann S, Rohnke M, Szalay G, Alt V, Schnettler R, Lips KS. Biocompatibility of silver nanoparticles and silver ions in primary human mesenchymal stem cells and osteoblasts. *Acta Biomaterialia*. 2014;10(1):439-49. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.09.037
28. Shurygina IA, Shurygin MG, Dmitrieva LA, Fadeeva TV, Ganenko TV, Tantsyrev AP, Sapozhnikov AN, Sukhov BG, Trofimov BA. Bacterio- and lymphocytotoxicity of silver nanocomposite with sulfated arabinogalactan. *Russian Chemical Bulletin*. 2015;64(7):1629-32. DOI: 10.1007/s11172-015-1052-x
29. Chu CY, Peng FC, Chiu YF, Lee HC, Chen CW, Wei JC, Lin JJ. Nanohybrids of silver particles immobilized on silicate platelet for infected wound healing. *PLoS One*. 2012;7(6): e38360. DOI: 10.1371/journal.pone.0038360
30. Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use. *Molecular Pharmaceutics*. 2009;6(5):1388-401. DOI: 10.1021/mp900056g
31. Патент РФ на изобретение № 2513186/20.04.2014. Бюл. № 11. Костыро ЯА, Алексеев КВ, Петрова ЕН, Гуменникова ЕН, Романко ТВ, Романко ВГ, Лепехова СА, Шурыгина ИА, Корякина ЛБ, Фадеева ТВ, Верещагина СА, Коваль ЕВ, Шурыгин МГ, Бабкин ВА, Ганенко ТВ, Грищенко ЛА, Остроухова ЛА, Сухов БГ, Трофимов БА. Средство для лечения ран и ожогов. Ссылка активна на 30.03.2018 [Patent RU № 2513186/ April 20, 2014. Bull. № 11. Kostyuro YA, Alekseev KV, Petrova EN, Gumennikova EN, Romanko TV, Romanko VG, Lepekhova SA, Shurygina IA, Korjakina LB, Fadeeva TV, Vereshchagina SA, Koval' EV, Shurygin MG, Babkin VA, Ganenko TV, Grishchenko LA, Ostroukhova LA, Sukhov BG, Trofimov BA. Agent for burn and wound healing. Accessed March 30, 2018 (In Russian)]. [http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS\\_Ru#1522408130517](http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1522408130517)
32. Li X, Wang H, Rong H, Li W, Luo Y, Tian K, Quan D, Wang Y, Jiang L. Effect of composite SiO<sub>2</sub>@AuNPs on wound healing: in vitro and vivo studies. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2015;(445):312-9. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.12.084
33. Chen SA, Chen HM, Yao YD, Hung CF, Tu CS, Liang YJ. Topical treatment with anti-oxidants and Au nanoparticles promote healing of diabetic wound through receptor for advance glycation end-products. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;47(5):875-83. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.08.018
34. Shibuya S, Ozawa Y, Watanabe K, Izuo N, Toda T, Yokote K, Shimizu T. Palladium and platinum nanoparticles attenuate aging-like skin atrophy via antioxidant activity in mice. *PLoS One*. 2014;9(10):e109288. DOI: 10.1371/journal.pone.0109288
35. Raguvaran R, Manuja BK, Chopra M, Thakur R, Anand T, Kalia A, Manuja A. Sodium alginate and gum acacia hydrogels of ZnO nanoparticles show wound healing effect on fibroblast cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;(96):185-191.
36. Rath G, Hussain T, Chauhan G, Garg T, Goyal K. Development and characterization of cefazolin loaded zinc oxide nanoparticles composite gelatin nanofiber mats for postoperative surgical wounds. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2016;(58):242-53. DOI: 10.1016/j.msec.2015.08.050
37. Kumar PT, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, Ramya C, Reshmi P, Unnikrishnan AG, et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2012;4(5):2618-29. DOI: 10.1021/am300292v
38. Sankar R, Dhivya R, Shivashangari KS, Ravikumar V. Wound healing activity of *Origanum vulgare* engineered titanium dioxide nanoparticles in Wistar Albino rats. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2014;25(7):1701-8. DOI: 10.1007/s10856-014-5193-5
39. Ramya S, Shanmugasundaram T, Balagurunathan R. Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic and anti-viral activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;(32):30-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.05.005
40. Shurygina IA, Rodionova LV, Shurygin MG, Popova LG, Dremina NN, Sukhov BG, Kuznetsov SV, Popova LG, Dremina N. Using confocal microscopy to study the effect of an original pro-enzyme Se/arabinogalactan nanocomposite on tissue regeneration in a skeletal system. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2015;79(2):256-8. DOI: 10.3103/S1062873815020276
41. Родионова ЛВ, Шурыгина ИА, Самойлова ЛГ, Сухов БГ, Шурыгин МГ. Влияние внутрикостного введения нанобиокомпозита селена и арабиногалактана на показатели основного обмена при репаративной регенерации костной ткани. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2016;110(4):104-8. [Rodionova LV, Shurygina IA, SamoiloVA LG, Sukhov BG, Shurygin MG. Effect of intraosseous introduction of selenium/arabinogalactan nanoglycoconjugate on the main indicators of primary metabolism in consolidation of bone fracture. *Bulletin East Siberian Science Center RAMS*. 2016;110(4):104-8. (In Russian)]
42. Rodionova LV, Shurygina IA, Sukhov BG, Popova LG, Shurygin MG, Artemev AV, Pogodaeva NN, Kuznetsov SV, Gusarova NK, Trofimov BA. Nanobiocomposite based

on selenium and arabinogalactan: synthesis, structure, and application. *Russian Journal of General Chemistry*. 2015;85(2):485-7. DOI: 10.1134/S1070363215020218

43. Gopal A, Kant V, Gopalakrishnan A, Tandan SK, Kumar D. Chitosan-based copper nanocomposite accelerates healing in excision wound model in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2014;(731):8-19. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.02.033

44. Sankar R, Baskaran A, Shivashangari KS, Ravikumar V. Inhibition of pathogenic bacterial growth on excision wound by green synthesized copper oxide nanoparticles leads to accelerated wound healing activity in Wistar Albino rats. *J Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2015;26(7):214. DOI: 10.1007/s10856-015-5543-y

45. Oyarzun-Ampuero F, Vidal A, Concha M, Morales J, Orellana S, Moreno-Villoslada I. Nanoparticles for the treatment of wounds. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(29):4329-41.

46. Sensenig R, Sapir Y, MacDonald C, Cohen S, Polyak B. Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration in vivo. *Nanomedicine (Lond)*. 2012;7(9):1425-42.

47. Chorny M, Hood E, Levy RJ, Muzykantov VR. Endothelial delivery of antioxidant enzymes loaded into non-polymeric magnetic nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2010;146(1):144-51. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.05.003

#### Сведения об авторах

Шурыгина Ирина Александровна, д.м.н., проф. РАН, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: +7(3952)290369; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Шурыгин Михаил Геннадьевич, д.м.н., Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: +7(3952)290369; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

#### Author information

Irina A. Shurygina, Dr.Med.Sci., prof. RAS, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)290369; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Mikhail G. Shurygin, Dr.Med.Sci., Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)290369; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Поступила 01.06.2017 г.  
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 01 June 2017  
Accepted for publication 05 April 2018