



І. Д. Дужий,  
П. Ф. Миронов,  
Т. В. Івахнюк,  
В. М. Голубнича,  
Р. М. Пшеничний,  
В. І. Бугайов

Сумський державний  
університет

© Колектив авторів

## ПОЄДНАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТИНОК МІДІ ТА НИЗЬКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН

**Резюме.** В роботі досліджена ефективність лікування експериментальних гнійних ран поєднаним застосуванням наночастинок міді (НЧМ) та низькочастотного ультразвуку (УЗ).

**Мета.** Дослідити ефективність лікування експериментальних гнійних ран НЧМ в умовах ультразвукової кавітації.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження було виконано на експериментальній моделі гнійної рани 36 лабораторних щурів. Всі піддослідні тварини були розподілені на 3 групи: в першій групі проводилось лікування НЧМ, в другій групі – НЧМ та низькочастотним УЗ, в третій – 0,05 % розчином хлоргексидину. Були досліджені наступні параметри перебігу ранового процесу: наявність перифокального набряку, гіперемії, ексудації, гнійних виділень, фібрину, детриту, визначені терміни очищення ран від гнійно-некротичних тканин, поява грануляцій, епітелізації та загоєння ран.

**Результати та їх обговорення.** Детальний аналіз показників перебігу ранового процесу свідчить, що застосування НЧМ в поєднанні з низькочастотним УЗ дозволяє прискорити регресію місцевих ознак запалення, призводить до швидшого відторгнення гнійно-некротичних тканин, стимулює появу грануляцій та забезпечує швидшу епітелізацію ранових поверхонь. Відторгнення гнійно-некротичних тканин у групі НЧМ відбулося на  $(6,3 \pm 1,3)$  добу, у групі НЧМ/УЗ – на  $(2,9 \pm 0,7)$  добу, у контрольній групі – на  $(7,1 \pm 0,7)$  добу. Поява грануляцій у групі НЧМ спостерігалась на  $(7,1 \pm 1,4)$  добу, в групі НЧМ/УЗ – на  $(3,6 \pm 0,9)$  добу, у контрольній групі – на  $(7,4 \pm 0,9)$  добу.

**Висновки.** Комбіноване застосування наночастинок міді та низькочастотного ультразвуку дозволяє скоротити терміни лікування експериментальних гнійних ран та має перспективи застосування в практиці гнійної хірургії.

**Ключові слова:** гнійні рани, наночастинок міді, низькочастотний ультразвук.

**Фінансування.** Дослідження виконано в рамках НДР МОН України № 0124U000540.

### Вступ

Гнійно-запальні ураження шкіри і м'яких тканин становлять 30-35 % всіх госпіталізацій в хірургічні стаціонари. Серед амбулаторних хворих цей показник досягає 35–60 %. Більш того, нагноєння ран після планових оперативних втручань відбувається в 2-5 % випадків [1]. Ранові інфекції в місці хірургічного втручання становлять понад два мільйони внутрішньолікарняних інфекцій у хворих, госпіталізованих у США [2].

Вважається, що мікробне забруднення ран є основною перешкодою успішного процесу загоєння [3]. За останній час спостерігається постійно зростаюча кількість резистентних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з рановими інфекціями [4].

Нанотехнології започаткували нову еру медичних інновацій з новими унікальними рі-

шеннями давніх проблем охорони здоров'я. Серед наноматеріалів наночастинок міді (НЧМ) і оксиду міді розглядаються як перспективні засоби при багатьох медичних застосуваннях, у тому числі і в боротьбі з патогенною мікрофлорою [5]. У 2008 році Агентство з охорони навколишнього середовища США визнало мідь першим металевим антимікробним засобом [6]. Численні дослідження свідчать, що мідь у формі наночастинок має виражені антибактеріальні, протигрибкові, противірусні, та протизапальні властивості [7].

Серед великого спектру методів місцевого лікування гнійних ран особливе місце посідає застосування низькочастотного ультразвуку (УЗ), позитивний ефект якого проявляється завдяки ефекту кавітації в рідкому середовищі [8]. Детальне дослідження біологічних і фізичних властивостей низькочастотного УЗ дозво-

лило розширити можливості використання його в хірургічній практиці [9].

Окрім того, що низькочастотний УЗ чинить бактерицидну і бактериостатичну дію на мікрофлору, його застосування в першій фазі ранового процесу також прискорює терміни очищення гнійних вогнищ від гнійно-некротичних тканин, підсилює дію багатьох антибактеріальних засобів, сприяє проникненню лікарських речовин, стимулює внутрішньоклітинний біосинтез і регенеративні процеси, покращує мікроциркуляцію, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів [10]. Низькочастотний УЗ прискорює очищення ран за рахунок кавітаційного руйнування клітинних елементів ексудату і вивільнення лізосомальних ензимів, хемотаксичних факторів та бактерицидних катіонних білків. Ці фактори посилюють протеолітичну активність ексудату, стимулюють фагоцитарну і антибактеріальну активність нейтрофілів [10].

Крім того, УЗ диспергування розчину НЧМ запобігає їх швидкій агрегації та стимулює додаткове вивільнення іонів міді.

До теперішнього часу в практиці гнійної хірургії можливості вдосконалення методів ефективної санації ранової поверхні від гнійно-некротичних тканин і мікробних тіл та стимуляції регенеративних процесів ще до кінця не вичерпано. Виходячи з вищесказаного, на фоні комплексного лікування гнійних захворювань м'яких тканин є актуальним дослідження комбінованого застосування НЧМ та УЗ, спрямоване на прискорення очищення рани від гнійних виділень, фібрину, некротичних тканин а також стимуляцію репаративних процесів.

### Мета

Дослідити особливості та ефективність лікування гнійних ран НЧМ в умовах ультразвукової кавітації.

### Матеріали та методи дослідження

Тридцять шість лабораторних щурів утримувались в однакових умовах, з вільним доступом до їжі та пиття, оглянуті ветеринаром на наявність захворювань. Експеримент проводився відповідно «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах», ухваленими Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та Гельсінській декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). Всі процедури, що проводилися в дослідженні, затверджені висновком комісії з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень СумДУ (протоколу № 1/9 від 14.09.2023р.).

Модель гнійної рани. В асептичних умовах, під в/в кетаміновим наркозом (10 мг на 1 кг маси) лабораторного щура голили на спині

в міжлопатковій зоні, фіксували до предметного столика за чотири кінцівки. Попередньо поголену шкіру обробляли 70 % розчином етилового спирту з метою профілактики бактеріальної контамінації. Операційне поле обкладали стерильною серветкою. Скальпелем в міжлопатковій ділянці робили рановий дефект шкіри та підшкірної клітковини прямокутної форми розмірами 1,0 × 1,5 см ( $S = 1,5 \text{ cm}^2$ ). Краї рани рочавлювали затискачем Кохера. В рану підшивали марлевий тампон (марлевий бинт 5 × 10 см), змочений сумішшю резистентних мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* з концентрацією  $5 \times 10^9$  КУО/мл. Через 72 год марлевий тампон видаляли та спостерігали характерні ознаки гнійного запалення: відмічався набряк, гіперемія шкіри, припухлість, виділення гною.

Лікування гнійних ран розпочинали з вилучення інфікованої марлевої серветки, евакуації гною, видалення некротичних тканин. Перев'язки здійснювали під місцевою анестезією (0,5 мл 2 % р-ну лідокаїну) та загальним знеболенням 2 % р-ном ксилазину (0,2 мг/кг) один раз на добу з наступною фіксацією стерильної марлевої пов'язки чотирма лігатурами по краям рани.

Піддослідні тварини були розподілені на 3 групи: дві експериментальні та одна контрольна.

В першій експериментальній групі (12 щурів) обробку гнійного вогнища здійснювали наступним чином: видаляли гнійно-некротичні маси та осередки некрозу, промивали рани 0,25 % розчином НЧМ (розміром 25–95 нм; синтезовані поліольним методом на кафедрі теоретичної та прикладної хімії СумДУ, рис. 1).

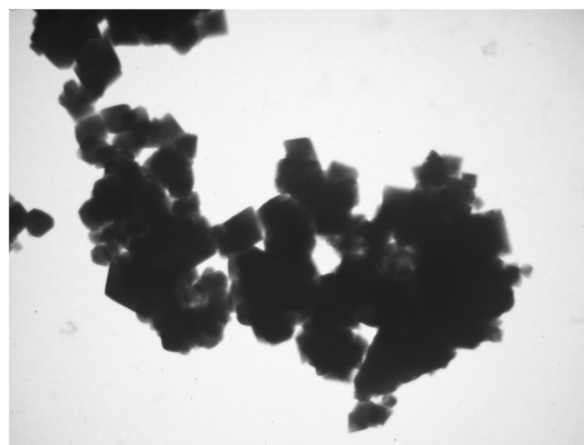


Рис. 1 Просвічуюча електронна мікроскопія розчину наночастинок міді

Накладали стерильні марлеві пов'язки з фіксацією лігатурами по краям ран.

В другій експериментальній групі (12 щурів): видаляли гнійно-некротичні маси, про-



мивали порожнину ран 0,25 % розчином НЧМ. У першій фазі ранового процесу після заливки порожнини ранообмежувача 0,25 % розчином НЧМ рани обробляли низькочастотним УЗ (апарат хірургічний ультразвуковий для санації біологічних об'єктів УРСК 7Н–22) з резонансною частотою 26,5 кГц і потужністю 0,2 Вт/см<sup>2</sup>, за амплітуди коливань хвилеводу 0,05 мм і сили струму 10–12 мА. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні, в середньому 1 хв/1 см<sup>2</sup>. Потім накладали стерильні марлеві пов'язки з фіксацією лігатурами по краям рани.

В третій, контрольній групі (12 щурів) видаляли гнійно-некротичні маси, промивали рани 0,05 % розчином хлоргексидину, накладали стерильні марлеві пов'язки, змочені 0,05 % розчином хлоргексидину з фіксацією лігатурами по краям ран.

Упродовж експерименту оцінювали такі параметри перебігу ранового процесу: перифокальний набряк, гіперемію шкіри, ексудацію, появу грануляцій, епітелізацію, терміни загоєння та ін.

Швидкість загоєння ран оцінювали за методом Л. Н. Попової. Зменшення площі ранової поверхні вираховували за формулою:

$$S = (S - S_n) \times 100 / S \times t;$$

де S – площа рани при попередньому вимірюванні,

S<sub>n</sub> – площа рани у даний момент,

t – кількість днів між першим і наступним вимірюванням.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з декількома порівняннями на програмному забезпеченні GraphPad Prism 8.0. Відмінність у показниках вважали достовірними при p ≤ 0,05.

### Результати досліджень та їх обговорення

Через 72 години після початку формування гнійної рани у всіх тварин відмічалася зниження рухової активності та втрата апетиту. Після евакуації марлевого тампону в рани спостерігали виражені ознаки гнійно-запального процесу: гнійні виділення жовтуватого кольору, крайовий некроз, гіперемію та набряк шкіри.

У першу фазу ранового процесу було встановлено, що традиційний метод лікування розчином Хлоргексидину, обробка ран НЧМ, та комбінація НЧМ з УЗ виявляли різний за ступенем вираженості протизапальний ефект. Регресія досліджуваних параметрів відбувалася досить швидко при терапії НЧМ, особливо в комбінації з низькочастотним УЗ, у той час як ефект при застосуванні Хлоргексидину місцеві ознаки запалення регресували в меншій

мірі (табл. 1). Поєднане застосування НЧМ та УЗ має значні переваги перед монотерапією НЧМ. З табл. 1 видно, що поєднане лікування НЧМ та УЗ зменшує місцеві ознаки запалення в 1,7 – 2,7 разу (p ≤ 0,05) порівняно з контрольною групою.

Таблиця 1

Параметри перебігу I фази ранового процесу в експериментальних та контрольній групах

Показники ранового процесу	Середній термін, доба		
	Група		
	НЧМ	НЧМ/УЗ	Хлоргексидин
Перифокальний набряк	7,2±1,1*	5,2±0,8*#	8,8±0,2
Гіперемія шкіри	8,1±1,2	6,1±0,7*#	10,2±0,3
Ексудація	7,5±0,9	3,1±0,5*#	8,4±0,2
Гнійні виділення	5,7±1,0*	4,0±0,6*#	7,2±0,1
Фібрин, детрит	6,2±0,8	3,2±0,5*#	6,8±0,2

Примітка: \* – відмінності в порівнянні з групою «Хлоргексидин»; # – з групою НЧМ, p ≤ 0,05

Прискорення загоєння ранового процесу під впливом НЧМ та УЗ проявилася на середніх термінах відторгнення крайового некрозу, появи грануляцій, епітелізації та, як наслідок, на термінах загоєння гнійних ран (табл. 2). Показники перебігу II і III фаз ранового процесу у тварин групи НЧМ/УЗ випереджали дві інші. На тлі комбінованого лікування швидше з'являлися грануляції (у 2,0 разу) і епітелізація (у 1,2 разу) у порівнянні з монотерапією НЧМ, що сприяло скороченню середніх термінів загоєння рани у 1,5 разу (p ≤ 0,05). Монотерапія НЧМ порівняно з лікуванням Хлоргексидином пришвидшувала загоєння у 1,2 разу, в той час як комбіноване застосування НЧМ та УЗ – у 1,9 разу (p ≤ 0,05).

Таблиця 2

Середні терміни показників ранового процесу досліджуваних груп

Показники ранового процесу	Середній термін, доба		
	Група		
	НЧМ	НЧМ/УЗ	Хлоргексидин
Відторгнення некрозу	6,3±1,3	2,9±0,7*#	7,1±0,7
Поява грануляцій	7,1±1,4	3,6±0,9*#	7,4±0,9
Поява епітелізації	7,3±0,9	6,2±1,1*#	8,6±1,1
Загоєння рани	17,4±1,6*	11,3±1,4*#	21,2±2,1

Примітка: \* – відмінності в порівнянні з групою «Хлоргексидин»; # – з групою НЧМ, p ≤ 0,05.

Поєднане застосування НЧМ та УЗ призвело до прискорення процесів загоєння гнійних ран завдяки скороченню термінів очищення рани під дією УЗ в I фазу і позитивному впливу НЧМ на репаративні процеси у II та III фазах ранового процесу.

Планіметричні показники швидкості загоєння рани підтвердили отримані результати (табл. 3). Так, з 5-ої по 7-му добу в групі

Абсолютні показники площі ранових дефектів досліджуваних груп, см<sup>2</sup>

Групи	Дні						
	1	3	5	7	10	14	21
НЧМ	1,39±0,12	1,21±0,18	1,03±0,13	0,86±0,16	0,61±0,18	0,25±0,12	0
УЗ	1,43±0,08	1,11±0,12	0,82±0,13	0,53±0,07	0,2±0,05	0	0
НЧМ/УЗ	1,33±0,17	1,06±0,15	0,79±0,16	0,53±0,14	0,18±0,04	0	0
Хлоргексидин	1,42±0,16	1,21±0,17	1,05±0,11	0,84±0,14	0,56±0,15	0,24±0,12	0,1±0,06

НЧМ/УЗ зменшення площі рани за добу становило 16,5 %, в групі НЧМ – 8,3 %, в той час як в контрольній групі з Хлоргексидином – 10 % ( $p \leq 0,05$ ).

Найбільш високий показник середньої швидкості зменшення ранової поверхні (СерШЗРП) відмічений в групі НЧМ/УЗ – 13,27 мм<sup>2</sup>/добу, в групі НЧМ – 8,62 мм<sup>2</sup>/добу, в контрольній групі – 7,07 мм<sup>2</sup>/добу ( $p \leq 0,05$ ).

Таким чином, поєднане застосування НЧМ та УЗ дозволяє прискорити регресію місцевих ознак запалення, скоротити терміни очищення рани від гнійних виділень і фібрину, домогтися

швидкої та повноцінної елімінації мікрофлори з патологічного вогнища, поліпшити перебіг ранового процесу і скоротити терміни загоєння ран.

### Висновки

Комбіноване застосування НЧМ та низькочастотного УЗ сприяє швидшому очищенню ран від гнійного ексудату, фібрину і некротичних тканин, що призводить до ранньої появи грануляцій та епітелізації. Прискорений перехід гнійно-некротичної фази ранового процесу в запальну та проліферативно-регенеративну дозволяє скоротити терміни загоєння гнійних ран в 1,9 рази.

### REFERENCES

- Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;29:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>
- Rahman MS, Hasan K, Ul Banna H, Raza AM, Habibullah T. A study on initial outcome of selective non-operative management in penetrating abdominal injury in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Turk J Surg*. 2019 Jun;35(2):117-123.
- Mofazzal Jahromi MA, Sahandi Zangabad P, Moosavi Basri SM, Sahandi Zangabad K, Ghamarypour A, Aref AR, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jan 1;123:33-64. doi: 10.1016/j.addr.2017.08.001.
- Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surg Clin North Am*. 2014 Dec;94(6):1245-64.
- Woźniak-Budyń MJ, Staszak K, Staszak M. Copper and Copper-Based Nanoparticles in Medicine-Perspectives and Challenges. *Molecules*. 2023 Sep 18;28(18):6687. doi: 10.3390/molecules28186687.
- Vincent M, Hartemann P, Engels-Deutsch M. Antimicrobial applications of copper. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Oct;219(7 Pt A):585-591. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.06.003.
- Diao W, Li P, Jiang X, Zhou J, Yang S. Progress in copper-based materials for wound healing. *Wound Repair Regen*. 2023 Oct 11. doi: 10.1111/wrr.13122.
- Bell A.L. Noncontact ultrasound therapy for adjunctive treatment of nonhealing wounds: retrospective analysis / A.L. Bell, J. Cavorsi // *Phys. Ther.* – 2008. – Vol. 88, Is. 12. – P. 1517–1524.
- Burks RI. Ultrasound in wound care. *Phys Ther*. 2000 Oct;80(10):1015-7.
- Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: a meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2011 Jul-Aug;19(4):475-80. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00701.x





COMBINED  
APPLICATION OF COPPER  
NANOPARTICLES  
AND LOW-FREQUENCY  
ULTRASOUND  
IN THE TREATMENT  
OF PURULENT WOUNDS

*I. D. Duzhyi,  
P. F. Myronov,  
T. V. Ivakhniuk,  
V. M. Holubnycha,  
R. M. Pshenychnyi,  
V. I. Bugaiov*

**Summary.** The effectiveness of treatment of experimental purulent wounds with the simultaneous use of copper nanoparticles (CuNPs) and low-frequency ultrasound (US) was investigated.

**Aim.** To study the effectiveness of the treatment of experimental purulent wounds of the CuNPs under conditions of ultrasonic cavitation.

**Materials and methods.** The study was performed on an experimental model of purulent wounds of 36 laboratory rats. All experimental animals were divided into 3 groups: in the first group, treatment was carried out with CuNPs, in the second group - CuNPs and low-frequency US, in the third – with 0.05 % chlorhexidine solution. The following parameters of the course of the wound process were investigated: the presence of perifocal edema, hyperemia, exudation, purulent secretions, fibrin, detritus, the terms of wound cleansing from purulent-necrotic tissues, the appearance of granulations and epithelization were determined.

**Results and discussion.** A detailed analysis of the wound process indicators showed that the use of copper nanoparticles in combination with low-frequency ultrasound accelerates the regression of local signs of inflammation, leads to faster rejection of purulent-necrotic tissues, stimulates the appearance of granulations, and ensures faster epithelization of wound surfaces. Rejection of purulent-necrotic tissues in the CuNPs group took place in  $(6.3 \pm 1.3)$  days, in the CuNPs/US group – in  $(2.9 \pm 0.7)$  days, in the control group – in  $(7.1 \pm 0.7)$  days. The appearance of granulations in the CuNPs group was observed for  $(7.1 \pm 1.4)$  days, in the CuNPs/US group – for  $(3.6 \pm 0.9)$  days, and in the control group – for  $(7.4 \pm 0.9)$  days.

**Conclusions.** The combined use of copper nanoparticles and low-frequency ultrasound allows to shorten the treatment period of experimental purulent wounds and has prospects for application in the practice of purulent surgery.

**Keywords:** *purulent wounds, copper nanoparticles, low-frequency ultrasound.*

**Funding.** The study was carried out as part of the research work of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 0124U000540