

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 612.313.1:577.3.582.929

DOI 10.17021/2021.16.2.37.44

© И.А. Базиков, Е.И. Дискаева, Н.И. Хералова,
В.А. Зеленский, М.В. Рубайло, Ф.И. Базиков, 2021

АНТИМИКРОБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ДЕФЕНЗИНОВ ПРИ ТЕПЛОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7-918-866-40-27, e-mail: bazikov@list.ru.

Дискаева Елена Игоревна, кандидат физико-математических наук, доцент, заведующая кафедрой физики и математики, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7-962-450-25-10, e-mail: e_diskaeva@mail.ru.

Хералова Наталья Ивановна, врач-офтальмолог, ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» Минздрава России, Россия, 355030, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1, тел.: +7-962-444-47-99, e-mail: kalinkina.opthalm@mail.ru.

Зеленский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7 962-446-07-93, e-mail: moon175@yandex.ru.

Рубайло Марина Витальевна, аспирант кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7-918-865-47-17, e-mail: marina.rubailo@yandex.ru.

Базиков Филипп Игоревич, студент магистратуры, факультета науки и технологий, Миланский государственный университет, Италия, г. Милан, ул. FestadelPerdono, 7 - 20122, тел.: +39-346-358-99-30, e-mail: philippbazikov@gmail.com.

Эндогенные дефензины являются перспективной альтернативой при лечении инфекционных процессов, обусловленных антибиотико-резистентной микрофлорой. Рассмотрено влияние тепловой обработки на дисперсный состав нановезикул при получении ниосомальных форм дефензинов. При анализе данных электронной и атомно-силовой микроскопии, а также построенных интегральных и дифференциальных кривых распределения ниосом по размерам, подтверждено влияние температурного воздействия на величину их эквивалентного диаметра. Сравнение различных температурных режимов воздействия на ниосомы кремнийорганической природы показало, что при их нагревании происходит гомогенизация размера везикул. При повышении температуры количество ниосом диаметром менее 100 нм в геле увеличивалось от 48,8 % при 25° С до 89,4 % при 40° С. Снижение размеров ниосом при температурных воздействиях в процессе их приготовления увеличивает их эффективность в отношении устойчивых к воздействию антибиотиков микроорганизмов. Диско-диффузионный метод продемонстрировал корреляцию размеров зоны задержки роста антибиотико-резистентных микроорганизмов вокруг дисков с ниосомальными дефензинами при воздействии на них различных температур (25° С, 30° С, 35° С, 40° С). Статистический анализ подтвердил возможность управления размером ниосом с помощью теплового воздействия для повышения их антимикробной эффективности.

Ключевые слова: ниосомы, дефензины, антибиотико-устойчивые микроорганизмы, тепловое воздействие, антимикробная эффективность, атомно-силовая и электронная микроскопия.

ANTIMICROBIAL EFFICIENCY OF NIOSOMAL FORMS OF DEFENSINS UNDER THERMAL EXPOSURE

Bazikov Igor' A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: + 7-918-866-40-27, e-mail: bazikov@list.ru.

Diskaeva Elena I., Cand. Sci. (Phys., Math.), Associate Professor, Head of the Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7 -962-450-25-10, e-mail: e_diskaeva@mail.ru;

Kheralova Natal'ya I., ophthalmologist, Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko St., Stavropol, 355030, Russia, tel.: +7-962-444-47-99, e-mail: kalinkina.ophtalm@mail.ru.

Zelenskiy Vladimir A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7-962-446-07-93, e-mail: moon175@yandex.ru.

Rubaylo Marina V., post-graduate student, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7-918-865-47-17, e-mail: marina.rubailo@yandex.ru.

Bazikov Filipp I., Master's student, Faculty of Science and Technology, Milan State University, Via Festa del Perdono 7 – 20122, Milan, Italy, tel.: +39-346-358-99-30, e-mail: philippbazikov@gmail.com.

Endogenous defensins are a promising alternative in the treatment of infectious processes caused by antibiotic-resistant microflora. The effect of heat treatment on the dispersed composition of nanovesicles during the preparation of niosomal forms of defensins was considered. When analyzing the data of electron and atomic force microscopy, as well as the constructed integral and differential curves of the distribution of niosomes by size, the influence of the temperature effect on the value of their equivalent diameter was confirmed. Comparison of different temperature regimes of exposure to organosilicon niosomes showed that when they are heated, homogenization of the size of the vesicles occurs. With an increase in temperature, the number of niosomes less than 100 nm in diameter in the gel increased: from 48,8% at 25° C to 89,4% at 40° C. A decrease in the size of niosomes under temperature influences during their preparation increases their effectiveness against microorganisms resistant to antibiotics. The disk diffusion method has demonstrated the correlation of the size of the growth inhibition zone of antibiotic-resistant microorganisms around the discs with niosomal defensins when exposed to different temperatures: 25° C, 30° C, 35° C, 40° C. Statistical analysis has confirmed the ability to control the size of niosomes by heat to increase their antimicrobial efficacy.

Key words: niosomes, defensins, antibiotic-resistant microorganisms, heat exposure, antimicrobial efficacy, atomic force and electron microscopy.

Введение. Технологии адресной доставки лекарственных молекул к поврежденным тканям актуальны в связи с пролонгацией действия и снижением побочных эффектов [19, 20]. Для контролируемого высвобождения лекарства их помещают в наноконтейнеры. Разработаны различные лекарственные формы на основе кремнийорганических ниосом, доказана эффективность их использования по сравнению с неинкапсулированными лекарственными веществами [3, 7, 15, 16, 17]. В настоящее время методы приготовления ниосом позволяют модифицировать состав поверхности, размер и физико-химические свойства [18, 19, 21]. Поставлена задача изучить антимикробную эффективность полученных ранее ниосомальных форм эндогенных дефензинов [1, 4, 5, 9, 12] при изменении размеров с помощью температурного фактора.

Цель: модифицировать размеры ниосом с эндогенными дефензинами с помощью теплового воздействия для повышения их антимикробной эффективности в составе геля.

Материалы и методы исследования. Везикулы кремнийорганической природы были получены по оригинальной технологии с применением физико-химических методов синтеза молекул и ультразвуковой генерации [2]. Для создания стенок ниосом использован силикон-гликолевый сополимер (INCI: DC 5329) ПЭГ-12 Диметикон («Dow Corning», США). Для фиксации размера везикул применен многофункциональный растровый электронный микроскоп «Quanta 3D FEG» («FEI Company», США) и многофункциональный спектрометр динамического и статического рассеяния света «PHOTOCOR COMPLEX» (лазер He-Ne, 633 нм) (ООО «Фотокор», Россия). Осуществлена оценка корреляции величины ниосом, коэффициента диффузии и вязкости жидкости с применением программного обеспечения «FAST Version 2.8.3.» (Alango Technologies, Ltd, Израиль) по формуле Энштейна-Стокса. Для изучения стабильности ниосом исследован дзета-потенциал ниосом. Электростатическую устойчивость определяли с помощью анализатора наночастиц «Malvern Zetasizer Nano ZS» («Malvern instruments Ltd.», Великобритания).

Воздействием ультразвука инкапсулировали дефензины в кремний органические наноконтейнеры в течение 10 мин при частоте 20 кГц, мощности – 200 Вт. При этом образовывались монослойные ниосомы размером менее 100 нм с включением в них дефензинов в концентрации 10 % [5, 6, 7, 12].

Изучено влияние температуры на размеры нановезикул при изготовлении ниосомальных гелей с дефензинами. При определении размеров ниосомальных везикул использован микроскопический

метод. Проведен анализ интегральных и дифференциальных данных распределения наносом по их размерам. Показано влияние температуры на величину их диаметра. На основании проведенного статистического анализа подтверждена возможность получения наносом с определенными размерами.

Исследование противомикробной активности опытного образца наносомального геля проводили диско-диффузионным методом.

Для статистического анализа полученных данных использован пакет программы «SPSS 11.5» («IBM», США). Количественные различия оценивали, определяя среднее арифметическое значение, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Статистическая значимость различий качественных признаков в группах сравнения установлена с помощью показателя p . Достоверность различия считали при $p < 0,01-0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение. На начальном этапе работы были получены наносомы с инкапсулированными в них дефензинами диаметром от 60 до 200 нм. Внутренний резервуар для дефензинов составлял 10–20 нм (рис. 1).

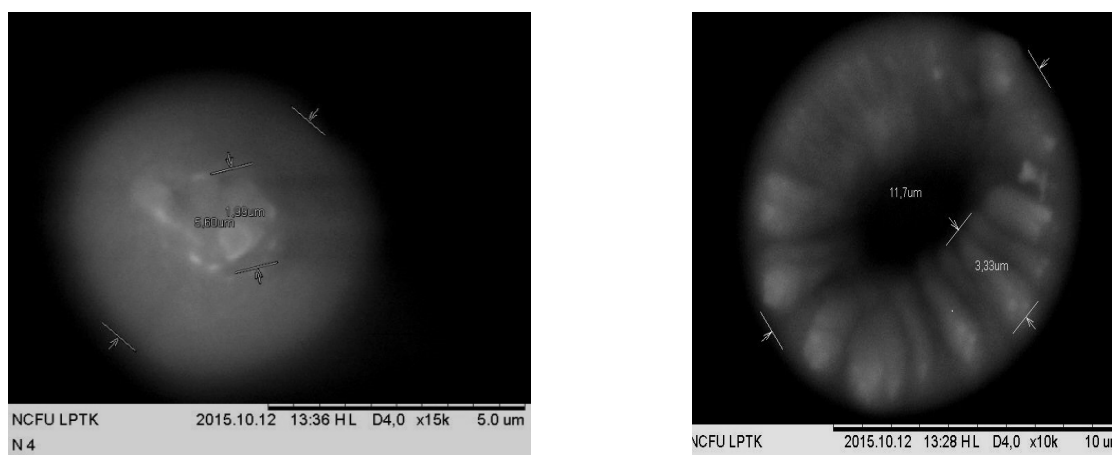


Рис. 1. Электронные микрофотографии наносомы с эндогенными дефензинами (увеличение $\times 300\ 000$)

Результат был зафиксирован при атомно-силовой микроскопии поверхности слюдяных пластинок, на которых путем осаждения были установлены опытные образцы наносом с инкапсулированными в них эндогенными дефензинами.

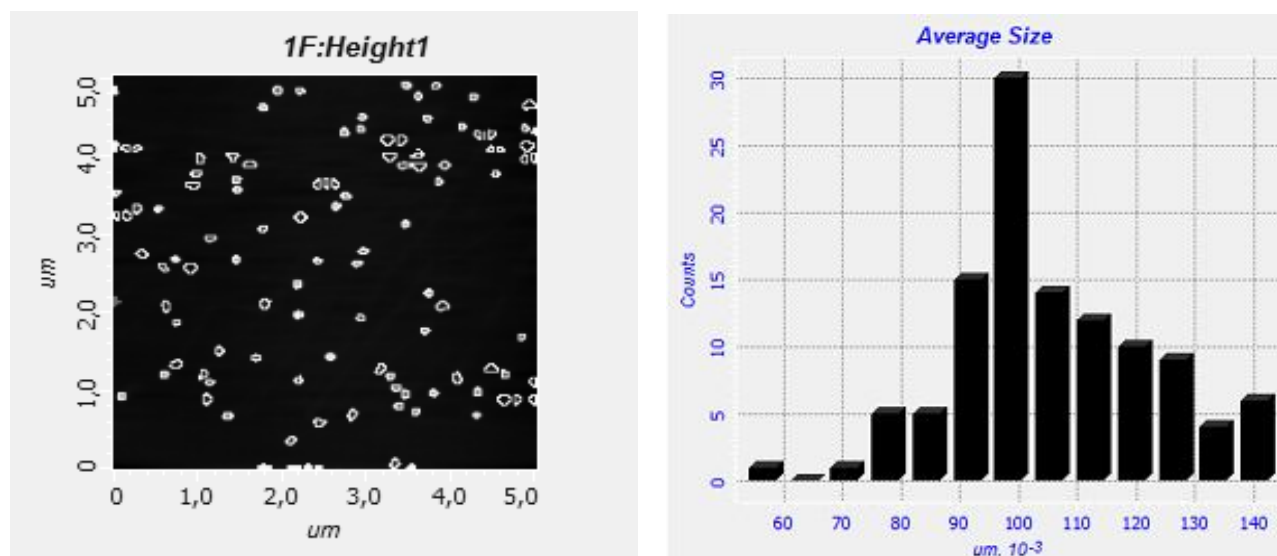


Рис. 2. Атомно-силовая микроскопия наносом и гистограмма зависимости среднего размера частиц к их количеству в объеме 10 мкм

Атомно-силовая микроскопия и гистограмма продемонстрировали выраженное преобладание ниосом с размерами около 100 нм. Согласно литературным данным, размер ниосом для проникновения через клеточные мембраны должен составлять 10–300 нм [6]. К примеру, ниосомы размером 50–200 нм обладают тканеспецифичностью к опухоли [8]. К тому же скорость выделения действующего вещества из наноконтейнеров также зависит от их размеров и заряда [10, 11, 13, 14].

Исследовано влияние температуры на процесс инкапсулирования эндогенных дефензинов в кремнийорганические ниосомы. Проведен анализ гистограмм при сканирующей электронной микроскопии «Tescan Mira 3 Im» («TESCAN, a.s.», Чехия).

Водная дисперсия ниосомального геля состояла из везикул различного диаметра. В этой связи для корректной оценки размеров ниосом использована интегральная функция $D(\delta)$ распределения их числа по размерам. Функция $D(\delta)$ была равна выраженному в процентах отношению всех везикул, диаметр которых не превышает значение δ к общему числу везикул.

Размеры везикул с дефензинами в гелях, полученных при различных температурах, отображены на рисунке 3.

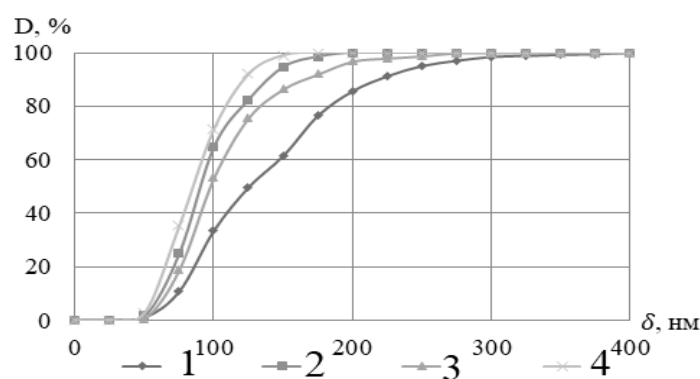


Рис. 3. Интегральные кривые нановезикул по их размерам в ниосомальных гелях, полученных при различных температурах 25°C – (1), 30°C – (2), 35°C – (3) и 40°C – (4) (по оси абсцисс размеры ниосом в нм; по оси ординат % содержание ниосом определенного размера)

Для более детального анализа изучена плотность распределения, определяемая по формуле:

$$f(\delta) = \frac{dD(\delta)}{d\delta} \text{ с равенством: } \int_{\delta_{min}}^{\delta_{max}} f(\delta)d\delta = D(\delta_{max}) - D(\delta_{min})$$

Дисперсный состав ниосомального геля с дефензинами исследовали при построении графиков функции $f(\delta)$. На рисунке 4 приведены микрофотографии ниосом, находящихся под воздействием различных температур.

Изучение дисперсного состава ниосом завершалось математической аппроксимацией. Математическая аппроксимация соответствовала равенству:

$$\sum_{i=1}^k f_i \Delta \delta_i = \int_0^{\infty} f(\delta) d\delta = 1$$

Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам в ниосомальных гелях с дефензинами, свидетельствовали о том, что при повышении температуры от 20 до 40° С средние размеры ниосом уменьшались (рис. 5).

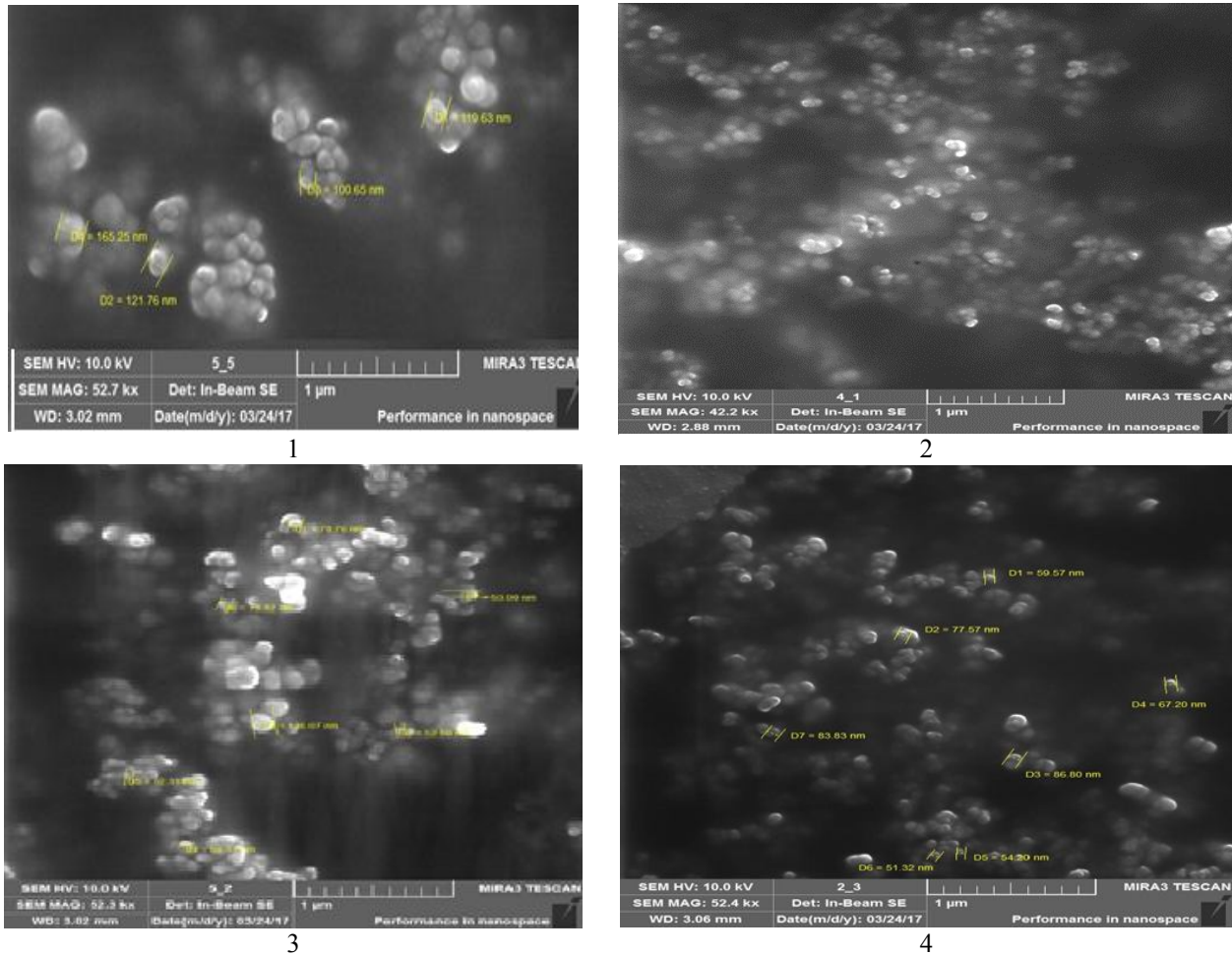


Рис. 4. Микрофотографии ниосом при температуре 25° С – (1), 30° С – (2), 35° С – (3) и 40° С – (4) (увеличение × 30 000)

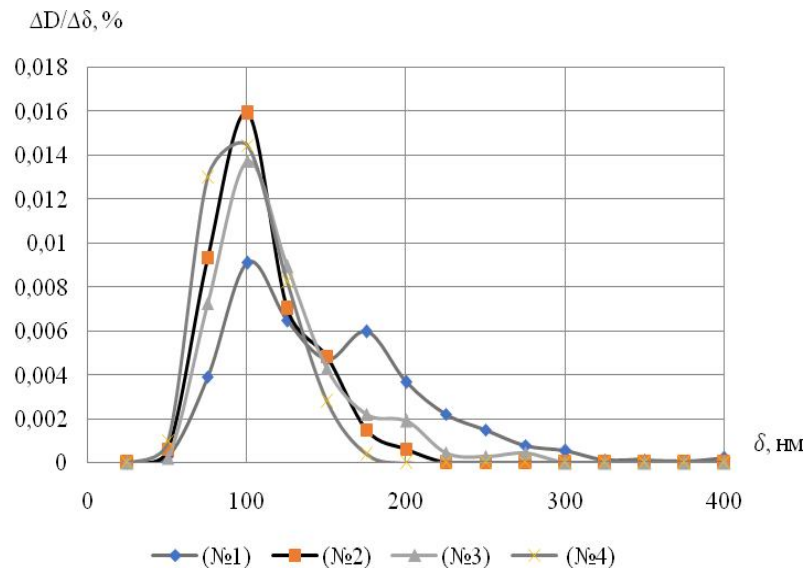


Рис. 5. Дифференциальные кривые распределения везикул по размерам в ниосомальных гелях с дефензинами при температурах 25° С – (1), 30° С – (2), 35° С – (3) и 40°С – (4) (по оси абсцисс размеры ниосом в нм; по оси ординат % содержание ниосом определенного размера)

С помощью дифференциальных статистических кривых распределения с одним или несколькими максимумами определяли величину эквивалентного диаметра, соответствующую максимальному числу везикул ниосом. Он соответствовал вероятному размеру везикул в данной дисперсии. При сравнении этих величин для различных температурных режимов был сделан вывод о том, что нагрев ниосомальной дисперсии приводил к гомогенизации размеров везикул.

При повышении температуры доля везикул с диаметром менее 100 нм значительно возрастает: от 48,8 % при 25° С до 89,4 % при 40° С. Эндотермические фазовые преобразования и процесс разрушения конгломератов и временных ассоциатов ниосом проходят при расходе тепловой энергии.

Исследования влияния размеров везикул в ниосомальных гелях показало корреляцию между антимикробной активностью к антибиотико-резистентным микроорганизмам и размером везикул. Снижение размеров ниосомальных везикул в гелях при температурных воздействиях увеличивало их эффективность по отношению к устойчивым к воздействию антибиотиков микроорганизмам.

Заключение. В результате исследования было установлено, что нагревание ниосом вело к уменьшению размера частиц. В свою очередь, уменьшение размеров нановезикул в ниосомальных гелях с дефензинами при их нагревании увеличивало антимикробную эффективность. Полученные данные при применении диско-диффузионного метода свидетельствовали о том, что инкапсулирование эндогенных дефензинов в кремнийорганические ниосомы повышает антимикробную эффективность в отношении антибиотико-устойчивых микроорганизмов.

Список литературы

1. Базиков, И. А. Выделение эндогенных антимикробных пептидов и инкапсулирование их в кремнийорганические ниосомы / И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, О. И. Седых, В. А. Батурин, А. Д. Болатчиев, А. А. Ефременко // Бактериология. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 14–17.
2. Базиков, И. А. Патент 2539396 Рос. Федерация, МПК А61К 8/04 Способ трансдермального переноса активных субстанций с использованием ниосом на основе ПЭГ-12 диметикона / И. А. Базиков; заявитель и патентообладатель Базиков Игорь Александрович. – № 2012136960/15; заявл. 29.08.2012, опубл. 20.01.2015. Бюл. 2.
3. Базиков, И. А. Патент 2625722 Рос. Федерация, МПК А61К 31/00 Кремнийорганические ниосомы с бактерицидными и парамагнитными свойствами / И. А. Базиков, А. Н. Мальцев; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Клеточные технологии». – № 2016101621; заявл. 19.01.2016, опубл. 18.07.2017. Бюл. 20.
4. Базиков, И. А. Патент 2729016 Рос. Федерация, МПК С07К 1/12 Способ выделения природных антимикробных пептидов из лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарной массы крови / И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, В. А. Батурин, Рамеш К. Гоял, А. Наджирул Амин, А. А. Ефременко; заявитель и патентообладатель Базиков Игорь Александрович, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. – №2019134760; заявл. 29.10.2019, опубл. 04.08.2020. Бюл. 22.
5. Болатчиев, А. Д. Разработка ниосомального лекарственного геля с альфа-дефензином HNP-1 / А. Д. Болатчиев, И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, О. И. Седых // Биотехнология: взгляд в будущее: мат-лы IV международной научно-практической конференции (Ставрополь, 26–27 апреля 2018). – Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. – С. 17–18.
6. Дискаева, Е. И. Оценка применимости фотометрического метода для определения размера везикул ниосомальной дисперсии / Е. И. Дискаева, И. А. Базиков, О. В. Вечер, В. П. Тимченко, М. А. Селимов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 108–110.
7. Ashtikar, M. Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? / M. Ashtikar, M. G. Wacker // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2018. – Vol. 129. – P. 194–218. doi: 10.1016/j.addr.2018.03.005.
8. Bolatchiev, A. D. Effect of niosomal antimicrobial peptide hbd-1 on the healing rate of infected wounds in rats / A. D. Bolatchiev, V. A. Baturin, I. A. Bazikov, A. N. Maltsev // Medical News of the North Caucasus. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 515–517.
9. Bolatchiev, A. D. Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on Staphylococcus aureus strains in vitro and in vivo / A. D. Bolatchiev, V. A. Baturin, I. A. Bazikov, A. N. Maltsev, E. Kunitsina // Fundamental and Clinical Pharmacology. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 101–108. doi:10.1111/fcp.12499.
10. Diskaeva, E. I. Dispersion analysis of niosomes different composition / E. I. Diskaeva, O. V. Vecher, I. A. Bazikov, A. N. Maltsev // Journal of Nanoparticle Research. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 2049–2051.
11. Diskaeva, E. I. Investigation ultrasound influence on the size of niosomes vesicles on the based of Peg-12 dimethicone / E. I. Diskaeva, I. A. Bazikov, O. V. Vecher, K. S. Elbekyan // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 1016–1021.
12. Diskaeva, E. I. Particle size analysis of niosomes as a function of temperature / E. I. Diskaeva, O. V. Vecher, I. A. Bazikov, D. S. Vakalov // Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics. – 2018. –Т. 9, № 2. – P. 290–294.

13. Diskaeva, E. I. Review of methods for size and morphology determination of vesicles in niosome dispersion / E. I. Diskaeva, O. V. Vecher, E. N. Diskaeva, I. A. Bazikov, K. S. Elbekyan // *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 377–381.
14. Dumville, J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes / J. Dumville, B. Lipsky, C. Hoey, M. Cruciani, M. Fison, J. Xia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 6, № 6. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
15. Dutta, R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress / R. C. Dutta // *Current Pharmaceutical Design*. – 2007. – Vol. 13, № 7. – P. 761–769.
16. Ebbesen, M. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications / M. Ebbesen, T. G. Jensen // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2006. – Vol. 2006, № 5. – P. 515–516. doi: 10.1155/JBB/2006/51516.
17. Euliss, L. E. Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine / L. E. Euliss, J. A. DuPont, S. Gratton, J. DeSimone // *Chemical Society reviews*. – 2006, – Vol. 35, № 11. – P. 1095–1104.
18. Kazakov, S. Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications/ S. Kazakov, K. Levon // *Current Pharmaceutical Design*. – 2006. – Vol. 12, № 36. – P. 4713–4728.
19. Sankhyan, A. Recent Trends in Niosome as Vesicular Drug Delivery System / A. Sankhyan, P. Pawar // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012. – Vol. 02, № 06. – P. 20–32.
20. Shahverdi, A. R. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus aureus and Escherichia coli / A. R. Shahverdi, A. Fakhimi, H. R. Shahverdi, S. Minaian // *Nanomedicine: Nanotechnology biology and medicine*. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 168–171.
21. Vecher, O. V. Study of some rheological properties of niosomal dispersions of various concentrations based on PEG-12 dimethicone / O. V. Vecher, E. I. Diskaeva, I. A. Bazikov, K. S. Elbekyan, E. N. Diskaeva // *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 045007.

References

1. Bazikov I. A., Mal'tsev A. N., Sedykh O. I., Baturin V. A., Bolatchiev A. D., Efremenko A. A. Vydelenie endogennykh antimikrobnnykh peptidov i inkapsulirovanie ikh v kremniyorganicheskie niosomy [Isolation of endogenous antimicrobial peptides and encapsulation into organosiliconniosomes]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*, 2019, vol. 4, no. 3, pp. 14–17.
2. Bazikov I. A. Sposob transdermal'nogo perenosa aktivnykh substansiy s ispol'zovaniem niosom na osnove PEG-12 dimetikona [Method of transdermal transfer of active substances using niosomes based on PEG-12 dimethicone]. Patent RF, no. 2539396, 2014.
3. Bazikov I. A., Mal'tsev A. N. Kremniyorganicheskie niosomy s bakteritsidnymi i paramagnitnymi svoystvami [Organosiliconniosomes with bactericidal and paramagnetic properties]. Patent RF, no. 2625722, 2017.
4. Bazikov I. A., Mal'tsev A. N., Baturin V. A., Ramesh K. Goyal, Efremenko A. A. Sposob vydeleniya prirodnykh antimikrobnnykh peptidov iz leykotsitarno-eritrotsitarno-trombotsitarnoy massy krovi [Method for isolation of natural antimicrobial peptides from leukocyte-erythrocyte-platelet mass of blood]. Patent RF, no. 2729016, 2020.
5. Bolatchiev A. D., Bazikov I. A., Mal'tsev A. N., Sedykh O. I. Razrabotka niosomal'nogo lekarstvennogo gelya s al'fa-defenzinom HNP-1 [Development of niosomal drug gel with alpha-defensin hnp-1]. *Materialy IV mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Biotekhnologiya: vzglyad v budushchee"* [Materials of IV International Scientific and Practical Conference "Biotechnology: a look into the future". April 26–27, 2018]. Stavropol', Stavropol State Medical University, 2018, pp. 17–18.
6. Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Vecher O. V., Timchenko V. P., Selimov M. A. Otsenka primenimosti fotometricheskogo metoda dlya opredeleniya razmera vezikul niosomal'noy dispersii [Evaluation of the applicability of the photometric method to determine the size of vesicles of the niosomal dispersion]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical News of the North Caucasus]*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 108–110.
7. Ashtikar M., Wacker M. G. Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, vol. 129, pp. 194–218. doi: 10.1016/j.addr.2018.03.005.
8. Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Bazikov I. A., Maltsev A. N. Effect of niosomal antimicrobial peptide hbd-1 on the healing rate of infected wounds in rats. *Medical News of the North Caucasus*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. 515–517.
9. Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Bazikov I. A., Maltsev A. N., Kunitsina E. Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on Staphylococcus aureus strains in vitro and in vivo. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 101–108. doi:10.1111/fcp.12499.
10. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Bazikov I. A., Maltsev A. N. Dispersion analysis of niosomes different composition. *Journal of Nanoparticle Research*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 2049–2051.
11. Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Vecher O. V., Elbekyan K. S. Investigation ultrasound influence on the size of niosomes vesicles on the based of Peg-12 dimethicone. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2018, vol. 9, no. 6, pp. 1016–1021.
12. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Bazikov I. A., Vakalov D. S. Particle size analysis of niosomes as a function of temperature. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 290–294.

13. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Diskaeva E. N., Bazikov I. A., Elbekyan K. S. Review of methods for size and morphology determination of vesicles in niosome dispersion. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2020, vol. 20, no. 3, pp. 377–381.
14. Dumville J., Lipsky B., Hoey C., Cruciani M., Fisco M., Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, vol. 6, no. 6. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
15. Dutta R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, vol. 13, no. 7, pp. 761–769.
16. Ebbesen M., Jensen T. G. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2006, vol. 2006, no. 5, 51516. doi: 10.1155/JBB/2006/51516.
17. Euliss L. E., DuPont J. A., Gratton S., DeSimone J. Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine. *Chemical Society reviews*, 2006, vol. 35, no. 11, pp. 1095–1104.
18. Kazakov S., Levon K. Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, vol. 12, no. 36, pp. 4713–4728.
19. Sankhyan, A., Pawar P. Recent Trends in Niosome as Vesicular Drug Delivery System. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, vol. 02, no. 06, pp. 20–32.
20. Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Nanomedicine: Nanotechnology biology and medicine*, 2007, vol. 3, no. 2, pp. 168–171.
21. Vecher O. V., Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Elbekyan K. S., Diskaeva E. N. Study of some rheological properties of niosomal dispersions of various concentrations based on PEG-12 dimethicone. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2020, vol. 11, no. 4, p. 045007.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615:547.856.1:616.381

DOI 10.17021/2021.16.2.44.52

© А.В. Борисов, А.С. Тарасов, А.А. Озеров, М.А. Самокруева, 2021

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

Борисов Александр Владимирович, научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств научного центра инновационных лекарственных средств с опытным производством, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, тел.: 8-969-286-63-44, e-mail: borissow1978@rambler.ru.

Тарасов Александр Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории нейропсихотропных средств научного центра инновационных лекарственных средств с опытным производством, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, тел.: 8-988-967-33-63, e-mail: tarasov.pharm@ya.ru.

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, учебная база, ул. Ким, д. 20, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com.

Самокруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Изучено влияние производных хиназолин-4(3H)-она с гуанидиновым заместителем: N-[Хиназолин-3(4H)-ил]ацетилгуанидин (лабораторный шифр VMA-13-10), N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-15), N-[2-[2-метил-4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-16) и N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-17) на морфофункциональные характеристики перитонеальных макрофагов белых беспородных мышей в условиях