



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103317** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

**A61K 33/00**

**A61K 33/34** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2015 05956**

(22) Дата подання заявки: **16.06.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.12.2015**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.12.2015, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Резніченко Людмила Сергіївна (UA),  
Сімонов Павло Вадимович (UA),  
Ульберг Зоя Рудольфівна (UA),  
Грузіна Тамара Григорівна (UA),  
Дибкова Світлана Миколаївна (UA),  
Чекман Іван Сергійович (UA),  
Руденко Ада Вікторівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ БІОКОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ ІМ. Ф.Д.  
ОВЧАРЕНКА НАН УКРАЇНИ,  
бул. Академіка Вернадського, 42, м. Київ,  
03680 (UA)**

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТАНЦІЇ НАНОЧАСТИНОК НУЛЬ-ВАЛЕНТНОЇ МІДІ ЯК ПРОТИМІКРОБНОГО  
ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ЗАСОБУ В УМОВАХ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

(57) Реферат:

Застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді як протимікробного внутрішньовенного засобу в умовах генералізованої інфекції.

**UA 103317 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до протимікробних засобів та може бути використана при створенні препаратів для лікування інфекційно-запальних процесів різної локалізації.

Інфекційно-запальні процеси у хворих хірургічного профілю сьогодні є серед найпоширеніших уражень. Вони спостерігаються серед усіх верств населення як в Україні, так і в світі. Серед основних збудників інфекційно-запальних процесів із різною частотою висівають широкий спектр мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *S. epidermidis*, стрептококи груп В та D та гриби роду *Candida*. Особливе занепокоєння викликає зростання кількості збудників, резистентних до класичних антимікробних засобів, що призводить до значного зниження ефективності традиційної антимікробної терапії. Наслідком цього є необхідність використання під час лікування широкого комплексу антимікробних препаратів, а також підвищення частоти проявів побічних ефектів в результаті їх застосування.

Інфікування антибіотикорезистентними бактеріями часто є причиною погіршення перебігу захворювання, збільшення смертності, підвищення ризику розвитку ускладнень та частоти госпіталізації хворих. Однак, не зважаючи на зростання антибіотикорезистентності, темпи створення нових протимікробних препаратів знижуються.

В цих умовах актуальним стає пошук принципово нових високоефективних антимікробних агентів широкого спектра дії. Перспективними на цьому шляху виявилися наночастинки металів, зокрема наночастинки міді (НЧМ).

Мідь є необхідним для життєдіяльності мікроелементом та одночасно токсичним важким металом для багатьох живих клітин і проявляє виражену протимікробну активність як в іонній, так і у металевій формі щодо багатьох штамів грам-позитивних, грам-негативних бактерій і вірусів [И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.В. Симонов, Здравоохранение Дальнего Востока, 2012, №3, С. 48-54]. Поєднання унікальних властивостей, обумовлених нанорозміром, з антибактеріальною, протигрибковою та противірусною активністю обумовлює перспективність використання наноструктурної міді у створенні протимікробних препаратів нового класу. Менша токсичність нанопрепаратів міді порівняно з її солями є додатковою їх перевагою.

На сьогодні спостерігається інтенсифікація досліджень з вивчення біоцидних властивостей наноміді. Представлені у роботах дані з цього питання неоднорідні: наночастинки міді відрізняються один від одного хімічною будовою, формою, розмірами, функціоналізацією поверхні, методами синтезу, використанням стабілізаторів. Крім цього, визначення чутливості мікроорганізмів до наноміді проведені із застосуванням різних методів та з відмінностями у засівній дозі штамів, а активність дослідних субстанцій часто зазначена у різних одиницях виміру.

З даних літератури відомо, що наночастинки  $\text{CuO}$  проявляють біоцидну дію відносно *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* (в тому числі метицилінрезистентних штамів (MRSA)), *Staphylococcus epidermidis* [M. Ahamed et al. J. Nanomaterials, 2014, № 63758, р. 1-4], тоді як наночастинки  $\text{Cu}_2\text{O}$  характеризуються активністю щодо *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (в тому числі MRSA), *Staphylococcus epidermidis* та грибів *Saccharomyces cerevisiae* [A. Llorens et al. Int. J. Food Microbiol. 2012, Vol 158, No 2, P. 113-119].

Описані також дані щодо протимікробних властивостей наночастинок нуль-валентної міді. Так, встановлена їх активність щодо *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* (в тому числі MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Yersinia pestis*, а також грибів *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium citrinum*, *Penicillium chrysogenum* та *Saccharomyces cerevisiae* [E. Ghasemian J. Mycol. Med. 2012, Vol 22, No 4, P. 322-328; Y.H. Kim J. Phys. Chem. B. 2006, Vol 110, No 49, P. 24923-24928].

Незважаючи на велику кількість даних щодо біоцидних властивостей наноміді, при дослідженні розроблюваної субстанції необхідно дотримуватися системного підходу та розглядати кожну субстанцію як унікальну. При пошуку нанорозмірних структур з найбільшою фармакологічною активністю слід брати до уваги, що наночастинки металів, які отримані різними методами та мають різні характеристики (хімічний склад та будова, форма частинок, їх розміри, характер поверхні та інші), можуть значно розрізнятися за фармакологічними та токсикологічними властивостями.

Задачею корисної моделі є розширення асортименту ефективних протимікробних засобів для лікування генералізованої інфекції застосуванням як протимікробного засобу внутрішньовенного введення субстанції наночастинок нуль-валентної міді.

Поставлена задача вирішена корисною моделлю, що пропонується, а саме - застосуванням субстанції наночастинок нуль-валентної міді, синтезованих методом хімічної конденсації, на основі всебічного вивчення її протимікробної та фармакологічної активності.

Пропоновану субстанцію наночастинок нуль-валентної міді одержують в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д.Овчаренка НАН України шляхом відновлення сульфату міді борогідридом натрію у водному середовищі. Завдяки розробленим умовам направлено синтезу одержувана водна дисперсія золотисто-рожевого кольору містить 3,2-32 мг/мл (за металом) сферичних наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром близько 20 нм та характеризується монодисперсністю та стабільністю у часі.

Пропоновану субстанцію (субстанцію CuNP) досліджували згідно вимог та протоколів Методичних рекомендацій "Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів" (затверджених науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України, протокол №8 від 06.09.2013). За результатами проведеної експертизи встановлена біобезпечність та біосумісність субстанції CuNP за показниками цитотоксичності, генотоксичності, мутагенності та за біохімічними маркерами. Паспорт безпеки цього наноматеріалу, характеристику та спосіб одержання субстанції CuNP наведено у додатку 2 вказаних Методичних рекомендацій.

При оцінці гострої токсичності субстанції CuNP згідно діючих методичних рекомендацій [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / під ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001-528 с.], за умов внутрішньовенного та внутрішньошлункового введення білим лабораторним мишам лінії BALB/c встановлені, відповідно, такі значення LD<sub>50</sub>: 443,7±56,5 мг/кг та 1839,1±210,2 мг/кг.

Нижче наведено результати оцінки протимікробної та фунгіцидної активності субстанції CuNP (приклад 1), а також приклади застосування субстанції CuNP для лікування генералізованої інфекції у дослідних тварин (приклади 2, 3).

Результати досліджень свідчать про те, що застосована субстанція CuNP як у вихідній концентрації (32,0 мг/мл за металом), так і у десятикратному розведенні проявляє виражену протимікробну та фунгіцидну активність проти широкого спектру мікроорганізмів, виділених від хворих хірургічного профілю. А досліді лікування модельної генералізованої інфекції у щурів показують, що за клінічними проявами інфекції та за маркерними гематологічними показниками тварин субстанція CuNP є більш ефективним засобом, ніж антибіотик цефтріаксон, та може бути рекомендована для застосування.

Таким чином, задачу корисної моделі вирішено з досягненням необхідного технічного результату.

Приклад 1.

Досліджували протимікробні та фунгіцидні властивості субстанції CuNP відносно клінічних ізолятів - збудників інфекційно-запальних процесів, виділених від хворих хірургічного профілю з ран, сечі та іншого біологічного матеріалу: бактерій *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *P. aeruginosa*, грибів роду *Candida* - *C. albicans*, *Candida non-albicans* та інших мікроміцетів - *Penicillium* spp., *Paecilomyces lilacinus*, *A. niger* та *A. flavus*.

Дослідження були проведені на твердому поживному середовищі методом дозованих крапель. На чашки Петрі з середовищем визначення (агар Мюллера-Хінтона для бактерій та агар Сабуро для грибів) засівали газом мікроорганізми в дозі 10<sup>7</sup> КУО/см<sup>3</sup>. Суспензію мікроорганізмів готували на 0,9 % NaCl. Після підсушування чашок з культурами мікроорганізмів протягом 30 хвилин на поверхню агару наносили у вигляді краплі субстанцію CuNP у вихідній концентрації (32,0 мг/мл у перерахунку на метал), або у десятикратному розведенні (3,2 мг/мл у перерахунку на метал).

Вміст наночастинок міді у краплі (V=12,5 мкл) на чашці становив, відповідно, 0,4 мг та 0,04 мг у перерахунку на метал. Культивування бактерій здійснювали в термостаті за температури 37 °С протягом 24 годин, грибів роду *Candida* - за температури 37 °С протягом 48 годин, інших мікроміцетів - за температури 28 °С протягом 5 діб. Підрахунок результатів проводили шляхом вимірювання зон повної затримки росту культур. Всі дослідження проводили у трьох паралельних визначеннях.

Результати оцінки протимікробної та фунгіцидної активності субстанції CuNP щодо клінічних ізолятів збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації, виділених від хворих хірургічного профілю, наведені в таблиці 1.

Відносно усіх виділених клінічних ізолятів як бактерій *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, так і грибів *C. albicans*, *C. non-albicans*, *Penicillium* spp.,

*P. lilacinus*, *A. niger* та *A. flavus* під впливом CuNP у концентрації 0,04 мг та 0,4 мг за металом у краплі спостерігалось повне пригнічення росту при засівній дозі мікроорганізмів  $10^7$  КУО/см.

Таким чином, виражена протимікробна та фунгіцидна активність для субстанції CuNP була виявлена як у вихідній концентрації 32,0 мг/мл за металом, так і при її десятикратному розведенні (3,2 мг/мл за металом).

Приклад 2.

Вивчали ефективність субстанції CuNP при внутрішньовенному введенні дослідним тваринам в умовах генералізованої інфекції за показниками клінічних проявів інфекції та динаміки зміни маси тіла. Використовували субстанцію CuNP із вихідною концентрацією 16,0 мг/мл за металом. Для введення необхідної дози міді вихідну субстанцію розводили водою для ін'єкцій.

Дослідження проводили з використанням самців щурів лінії Wistar масою  $200 \pm 20$  г у кількості 18 шт.

Тварин розподіляли на 6 груп по 3 тварини у кожній групі таким чином:

Група № 1: контрольні умовно-здорові інтактні тварини.

Група № 2: контрольні умовно-здорові тварини, яким внутрішньовенно вводили 0,5 мл фізіологічного розчину (контроль на стрес-фактор) 1 раз на добу протягом 5 діб.

Група № 3: тварини з неліченою генералізованою інфекцією.

Група № 4: тварини з генералізованою інфекцією, яким внутрішньовенно вводили субстанцію CuNP у дозі 4 мг/кг.

Група № 5: тварини з генералізованою інфекцією, яким внутрішньовенно вводили субстанцію CuNP у дозі 40 мг/кг.

Група № 6: тварини з генералізованою інфекцією, яким внутрішньовенно вводили препарат порівняння (цефтріаксон) у дозі 60 мг/кг.

Моделювання генералізованої інфекції проводили шляхом внутрішньовенного введення у латеральну хвостову вену щурів груп №№ 3-6 0,5 мл суміші суспензій добових культур трьох мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus zooepidemicus* у співвідношенні 1:1:1 ( $2,0 \times 10^8$  КУО кожного мікроорганізму в 1 мл суспензії). Концентрації мікроорганізмів у суспензії визначали за стандартом МакФарланда.

Експериментальне лікування шляхом внутрішньовенного введення у латеральну хвостову вену субстанції CuNP та препарату порівняння (цефтріаксон) починали через 24 години після зараження та проводили протягом наступних 5 діб, виконуючи такі ін'єкції 1 раз на добу.

Субстанцію наночастинок міді вводили у дозах 4 мг/кг (група 4) та 40 мг/кг (група 5), які становили, відповідно, 1/80 та 1/8 значення показника  $LD_{50}$  (320 мг/кг), встановленого для субстанції наночастинок міді при токсикологічних дослідженнях, з урахуванням екстраполяції результатів з мишей на щурів із застосуванням коефіцієнту видової стійкості.

Антибіотик цефтріаксон, який використовували як препарат порівняння, є широко вживаним при лікуванні генералізованої інфекції та сепсису антибіотиком з групи цефалоспоринів III покоління з широким спектром протимікробної активності, включаючи бактерії *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -гемолітичні стрептококи з групи A, *Pseudomonas* spp. Цефтріаксон вводили у вигляді розчину в дозі 60 мг/кг, що відповідає терапевтичній дозі для щурів у перерахунку з терапевтичної дози для людини із застосуванням коефіцієнту видової стійкості.

В перші 18 годин після інфікування та двічі кожної доби протягом експерименту (6 діб) проводили спостереження за клінічними проявами інфекції. Для спостереження динаміки зміни маси тіла тварин щурів зважували безпосередньо перед зараженням, на 1-у, 3-ю і 5-у добу лікування та перед виведенням з експерименту.

Спостереження за клінічними проявами інфекції:

В перші години після інфікування у всіх тварин відмічали пригнічення рухової активності, пілоерекцію та тремор, що свідчило про розвиток гарячки; тварини відмовлялися від корму та води, спостерігалася гіпервентиляція.

Після лікування в групах тварин, яким вводили субстанцію CuNP, відмічали поліпшення клінічних проявів, починаючи з 2-го дня лікування: зникла пілоерекція, відновилися рухова активність, з'явився апетит. У щурів, яким вводили цефтріаксон, не спостерігали ознак одужання. В останній день лікування стан цих тварин погіршився, вони практично не пересувалися в клітці, скупчилися у куті; періодично відмічали тремор. У контрольних групах №№ 1, 2 відхилень у зовнішньому стані та поведінці тварин не було.

Неліковані тварини групи № 3 на 2-у добу спостереження загинули.

Результати спостережень за змінами маси тіла тварин наведені в таблиці 2.

Представлені в таблиці 2 дані свідчать, що в групі інтактних тварин відмічали статистично значуще збільшення маси тіла протягом періоду експерименту. На 6-у добу приріст маси в цій групі становив 7,35 % від початкового значення.

В групі тварин, яким вводився фізіологічний розчин, маса тіла не зазнала суттєвих змін.

В дослідних групах тварин, яким вводили субстанцію CuNP, відзначали дозозалежні закономірності у змінах динаміки приросту маси тіла. Так, в групі щурів, яким вводили наночастинки міді у найменшій дозі (група № 4) спостерігали тенденцію до зменшення маси тіла на 4,46 %, порівняно з вихідними даними цього показника. Зменшення маси тіла тварин протягом дослідження спостерігали і в групі № 5, де в останній день експерименту відмічали статистично значуще зменшення середньої маси на 9,05 % від початкового показника.

Водночас, у групі № 6, в якій дослідним тваринам вводили широковживаний у медичній практиці антибіотик цефтріаксон, спостерігали найбільш виражене статистично значуще зменшення маси тіла тварин з 3-ої доби спостережень. Так, середня маса тварин у групі була меншою за вихідні дані на 10,27 % на 3-ю добу лікування та на 10,77 % в останній день експерименту (6-та доба).

Таким чином, застосування нової субстанції CuNP забезпечило поліпшення клінічних проявів інфекції та не призвело до суттєвого зниження показників маси тіла тварин, в той час як цефтріаксон виявився менш ефективним.

Приклад 3.

Ефективність застосування субстанції CuNP при лікуванні генералізованої інфекції дослідних тварин порівняно із терапевтичною ефективністю цефтріаксону досліджували за зміною низки маркерних гематологічних показників: кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит та відсоткове співвідношення лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів та базофілів у лейкоцитарній формулі. У тварин всіх груп відбирали кров у контейнери з консервантом (ЕДТА) для подальших досліджень. Відбір крові здійснювали шляхом декапітації під хлороформним наркозом.

Проводили статистичну обробку даних (MS Office Excel 2007), дисперсії двох вибірок порівнювали за допомогою тесту Фішера та в залежності від значення критерію Фішера застосовували тест Ст'юдента для рівних або різних вибірок.

Результати гематологічних досліджень відображені в таблиці 3.

Аналіз даних таблиці 3:

Показано, що внутрішньовенне введення субстанції CuNP у дозах 4 та 40 мг/кг на фоні генералізованої інфекції не мало негативного впливу на червоні кров'яні тільця, про що свідчить відсутність суттєвих відмінностей у показниках кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та рівня гематокриту, порівняно із відповідними показниками крові тварин контрольних груп №№ 1, 2. Не спостерігали також зміни тромбоцитарного показника крові тварин дослідних груп №№ 4, 5.

Оскільки септичні ураження часто супроводжуються анемією, руйнуванням еритроцитів, виходом вільного гемоглобіну у плазму крові та підвищенням кількості тромбоцитів в крові, наведені вище дані вказують на прояв позитивного терапевтичного ефекту застосування субстанції CuNP.

Дуже важливим свідченням наявності лікувального ефекту є поліпшення більшості лейкоцитарних показників у тварин всіх груп, яким вводили субстанцію CuNP: зниження загальної кількості лейкоцитів, зменшення відсоткового вмісту нейтрофілів, а також збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів до рівня цих показників у тварин контрольних груп №№ 1, 2. Відсотковий вміст моноцитів у групах №№ 4, 5 був підвищений у порівнянні з контролем (групи №№ 1, 2), але при застосуванні препарату порівняння (цефтріаксону) даний показник був статистично значуще вищим, ніж у групах введення субстанції CuNP.

Такі дані підтверджують позитивну динаміку одужання, оскільки відомо, що септичні ускладнення після хірургічних втручань супроводжуються лейкоцитозом, нейтрофілією, лімфопенією та моноцитозом.

Таким чином, застосування нового протимікробного засобу в умовах генералізованої інфекції не тільки не призвело до пригнічення кровотворної системи дослідних тварин, але і дозволило покращити клінічний перебіг інфекції та досягти ознак одужання.

Водночас при лікуванні цефтріаксоном виявлено статистично значуще суттєве збільшення кількості тромбоцитів порівняно з даним показником у контрольних групах тварин №№ 1, 2 (на 39,39 % та 40,58 %, відповідно), та відхилення у лейкоцитарних показниках крові тварин групи № 6: лейкоцитоз, нейтрофілія, лімфопенія та моноцитоз. Все це, разом з погіршенням клінічних проявів інфекції, свідчить про те, що в умовах застосованої модельної генералізованої інфекції цей антибіотик виявився менш ефективним, ніж субстанція CuNP.

Таблиця 1

Клінічні ізоляти мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту (мм)		
	0,04 мг CuNP у краплі	0,4 мг CuNP у краплі	Контрольний ріст (без CuNP)
<i>S. aureus</i>	6	11	0
<i>E. coli</i>	7	11	0
<i>P. mirabilis</i>	7	11	0
<i>K. pneumoniae</i>	7	11	0
<i>E. aerogenes</i>	7	11	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	11	0
<i>C. albicans</i>	6	8	0
<i>C. non-albicans</i>	5	12	0
<i>Penicillium spp.</i>	5	8	0
<i>P. lilacinus</i>	6	8	0
<i>A. niger</i>	5	10	0
<i>A. flavus</i>	6	8	0

Таблиця 2

№ групи тварин	Маса тіла тварин, г				
	Вихідні дані	1 доба	3 доба	5 доба	6 доба
№1	204,50±2,50	217,00±2,00	214,00±2,00	208,00±3,00	219,50±0,50
№2	208,00±1,00	213,00±2,00	210,50±1,50	207,50±13,50	215,00±6,00
№3	213,33±4,81	207,00±7,51	Тварини загинули	-	-
№4	215,33±4,67	219,67±4,37	210,00±4,04	206,33±10,20	206,00±10,69
№5	209,25±4,53	212,25±5,56	201,00±6,01	194,25±7,35	190,50±7,29
№6	211,33±0,67	206,33±4,41	189,67±8,41	195,33±13,28	188,67±17,40

Примітка:  $M \pm m$  - середнє значення  $\pm$  стандартна помилка.

Таблиця 3

Гематологічні показники	Групи тварин					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Лейкоцити, $10^3$ /мкл	10,03±1,05	11,43±1,62	7,03±0,81	9,77±1,47	12,90±1,95	15,90±2,12
Лімфоцити, %	73,90±6,20	68,87±4,48	56,57±3,45	65,80±3,58	66,60±3,60	56,10±4,00
Моноцити, %	3,87±0,58	5,30±0,90	9,70±0,95	6,50±0,85	6,95±0,70	8,70±0,80
Нейтрофіли, %	16,10±1,55	16,30±1,93	21,80±2,10	20,10±3,40	18,10±2,70	29,10±3,12
Еозинофіли, %	0,97±0,15	2,87±0,38	1,97±0,22	0,70±0,12	1,28±0,19	0,70±0,11
Базофіли, %	5,27±0,79	6,67±0,97	9,93±0,79	7,00±1,05	7,20±1,16	5,50±0,83
Еритроцити, $10^6$ /мкл	7,61±1,14	8,08±0,44	7,91±0,16	7,76±0,36	6,09±0,94	7,70±0,62
Гемоглобін, г/дл	13,37±1,65	13,70±0,68	13,57±0,19	13,63±0,54	10,53±1,56	13,50±1,03
Гематокрит, %	38,40±4,60	39,87±1,84	40,30±0,95	38,30±1,60	30,70±3,90	38,60±2,98
Тромбоцити, $10^3$ /мкл	589±88	584±60	739±74	737±92	789±122	821±90

Примітка:  $M \pm m$  - середнє значення  $\pm$  стандартна помилка.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді як протимікробного внутрішньовенного засобу в умовах генералізованої інфекції.

5

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601