

© Табурець О. В., Грінченко О. О., Дворщенко К. О., Верещака В. В., Остапченко Л. І.

УДК 616-001.4-085.33:615.03.032:612-092.9

**Табурець О. В., Грінченко О. О., Дворщенко К. О., Верещака В. В.,
Остапченко Л. І.**

ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ ЩУРІВ

**Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
(м. Київ)**

olesya8@ukr.net

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Доклінічні дослідження токсичності меланіну субстанції для нових лікарських препаратів та ефективності дерматотропних препаратів на основі наночастинок», № державної реєстрації: 0116U004828.

Вступ. Епітелізація рани є складним та багата-стадійним процесом, що характеризується різними рівнями структурної організації (молекулярним, субклітинним, клітинним, тканинним і органним), кінцевою метою якого є ліквідація пошкодження з максимальним відновленням анатомічної структури за умови мінімальних функціональних втрат [8, 18].

Дослідження фармакологічних властивостей нових засобів для лікування шкірних уражень передбачає оцінку їхньої репаративної активності. Фармакодинамічні ефекти препаратів, що можуть застосовуватися при раньовому процесі, повинні бути спрямованими на його патогенетичні ланки. Серед таких ефектів – активація регенеративних процесів, стимуляція проліферації відповідних клітинних ліній, синтез «факторів росту», що секретуються тромбоцитами, макрофагами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами, фібробластами.

Перспективною та зручною лікарською формою для лікування ушкоджень шкірного покриву є гель. Перевагами даної лікарської форми є рівномірне нанесення діючої речовини та забезпечення її тривалої дії, легкість застосування, що робить їх засобами нового покоління.

Нами була створена нова фармакологічна композиція, до складу якої входить речовина природного походження – меланін (0,1% Melanin), розчинений в (0,5% карбополі (Carborol 980)). Меланін – стабільний полімерний макрорадикал. Карбопол – це ціла група сполук, що являють собою карбоксиакрилові чи карбоксивінілові полімери, які використовують як основу для гелів та крем-гелів [5]. Протягом усього терміну придатності гель з карбополом не розшаровується, не висихає, не змінює колір.

Було проведено попередні експериментальні дослідження, які показали, що меланін, продуцентом якого є антарктичні чорні дріжджеподібні гриби *Nadsoniella nigra* штам X1-M, при пероральному

застосуванні володіють цитопротективними, стрепротективними, радіопротекторними, антиоксидантними, протизапальними, імуномодулюючими та протипухлинними властивостями [3]. Досліджувана композиція має виражену бактерицидну дію на *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, що робить доцільним застосування композиції для лікування інфекційних гнійно-запальних процесів [20]. Одержані дані стали підґрунтям для вивчення механізмів дерматотропної дії фармакологічної композиції.

Важливе значення в процесі гоєння ран відіграють АФК. З однієї сторони, вони виконують фізіологічні функції (захисну – від проникнення патогенних мікроорганізмів, сигнальну – для передачі клітинних сигналів, особливо для ангиогенезу). З іншої сторони, надмірне утворення АФК чи зменшення їх детоксикації викликає окисний стрес, що знижує репаративні процеси в рані [22]. Порушення окисно-антиоксидантної рівноваги під час розвитку різаної рани носить системний характер, тому було доцільним проводити визначення показників у сироватці крові.

Метою дослідження було дослідити дію нової фармакологічної композиції на основі меланіну на прооксидантно-оксидантний гомеостаз у сироватці крові при різаній рані шкіри у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Для моделювання ранового процесу використовували білих нелінійних лабораторних щурів-самців віком 3-5 міс., масою 200-250 г. Утримання тварин та експерименти проведені згідно етичним принципам, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), міжнародними угодами та національним законодавством у цій галузі [9] та біоетичною комісією ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Перед початком експерименту щурів утримували на карантині та маркували нанесенням надсічок на вушні раковини. За добу до проведення експерименту тварин піддавали харчовій депривації з вільним доступом до води.

Усіх тварин розділяли на чотири експериментальні групи: I – контрольна, модель різаної рани, яка гоїлась самостійно шляхом епітелізації; II група – тваринам, починаючи з наступного дня після моделювання різаної рани, двічі на добу впродовж усіх термінів спостереження наносили на ранову по-

верхню карбопол за допомогою металевого шпателя, який перед кожним використанням фламбували; III – після моделювання рани, тваринам двічі на добу впродовж усього експерименту наносили фармакологічну композицію на основі меланіну. Окрему групу склали інтактні тварини, у яких визначали фізіологічний рівень досліджуваних показників.

Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри, у наркотизованих щурів (тіопентал натрію (Biochemie GmbH/Austria), у дозуванні 5мг/100г). Для моделювання рани використовували попередньо виготовлений квадратний трафарет, за допомогою хірургічних скальпеля та пінцету вирізали шкіру розміром 1Ч1 см² [21]. Нанесення фармакологічної композиції починали одразу після відтворення ран і до повного загоєння.

Так як при виконанні роботи досліджувався характер перебігу експериментального інфікованого ранового процесу м'яких тканин, термінами спостереження було обрано його ключові етапи загоєння – 3, 6, 9, 14 доби та день епітелізації рани, коли послідовно змінюється фаза гострих запальних явищ з вираженою гідратацією, фазами деградації та некролізу, початком розвитку грануляцій, повним заповненням поверхні рани грануляційною тканиною, початком краєвої епітелізації та закриттям дефекту рани шкірою [19].

Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові. Вміст білка вимірювали за методом Лоурі [16]. Вміст дієнових кон'югатів визначали в гептан-ізопропанольному екстракті спектрофотометричним методом, а шифрових основ – флуориметричним методом [4,5].

Вміст ТБК-активних сполук визначали по реакції з тіобарбітуровою кислотою [11]. Оцінку активності супероксиддисмутази проводили з використанням нітросинього тетразолію [13], каталази – за зменшенням кількості H₂O₂ у розчині після інкубації за оптимальних умов [7].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили на комп'ютері з використанням програмного пакету Statistica 10 (StatSoft, Inc.) [12]. Отримані дані тестували на нормальне розподілення за допомогою тесту Шапіро-Вілکا та перевіряли рівність дисперсій за тестом Левена. Подальший обрахунок результатів відбувався за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (two-way ANOVA) із пост тестом Бонферонні. Отримані результати на-

ведені у вигляді середнього арифметичного ± середньоквадратичне відхилення (дисперсія) – SD. Результати вважали значущими при p ≤ 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення.

Для місцевого лікування інфекційно-механічних пошкоджень шкірних покривів, нами була проведена оцінка дії нової фармакологічної композиції на основі меланіну, на рівень продуктів ПОЛ та активність антирадикальних ферментів у сироватці крові при різаній рані у щурів.

Процеси ПОЛ у сироватці крові щурів оцінювали за вмістом первинних продуктів ліпідної пероксидації – дієнових кон'югатів, проміжних продуктів ПОЛ – ТБК-активних сполук та кінцевих продуктів ПОЛ – шифрових основ. Вміст дієнових кон'югатів є біохімічним показником кількості первинних продуктів ПОЛ, утворюваних за участі активних форм кисню (АФК) та вільних радикалів L[•], LO[•] та LOO[•]. Вторинні продукти ліпідної пероксидації, утворювані у ході реакції ланцюгового переокиснення, також проявляють високу реакційну здатність. Так, ТБК-активні сполуки (малоновий діальдегід та його похідні) викликають модифікацію білків та зміни у ліпідному шарі мембрани. Внаслідок окисної полімеризації модифікованих ліпідів і білків та їх зшивок утворюються кінцеві продукти ПОЛ – шифрові основи, які проявляють флуорисцентні властивості. Таким чином, за накопиченням дієнових кон'югатів можна оцінювати первинні ефекти окисного стресу, тоді як вміст шифрових основ відбиває ефективність нейтралізації продуктів вільнорадикального окиснення у ліпідах [14].

Таблиця 1.

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів при різаній рані, (M ± m, n=7)

Групи тварин	Час, доба	Дієнові конюгати, нмоль Ч мг білка ⁻¹	ТБК-активні сполуки, нмоль Ч мг білка ⁻¹	Шифрові основи, ум. од. Ч мг білка ⁻¹
Інтактні тварини	-	1,15 ± 0,07	13,88 ± 0,56	14,61 ± 0,68
Контроль	3	1,50 ± 0,06*	28,24 ± 1,13*	20,91 ± 0,92*
	6	1,83 ± 0,08*	38,50 ± 1,64*	27,30 ± 1,32*
	9	1,79 ± 0,07*	34,91 ± 1,37*	22,90 ± 1,17*
	14	1,30 ± 0,05	23,23 ± 1,03	19,13 ± 0,91
	Повна епітелізація	1,09 ± 0,05	18,70 ± 0,75*	18,83 ± 0,89*
Карбопол	3	1,95 ± 0,08*#	35,07 ± 1,44*#	23,97 ± 1,12*
	6	2,02 ± 0,09*	36,21 ± 1,35*	27,30 ± 1,37*
	9	2,30 ± 0,08*#	31,03 ± 1,28*	22,40 ± 1,04*
	14	1,84 ± 0,09*#	30,39 ± 1,21*#	25,96 ± 1,32*#
	Повна епітелізація	1,35 ± 0,06*#	26,35 ± 1,06*#	18,42 ± 1,04*
Фармакологічна композиція	3	1,50 ± 0,08*	20,94 ± 0,84*#	14,91 ± 0,80#
	6	1,39 ± 0,06*#	21,76 ± 0,87*#	18,10 ± 0,85*#
	9	1,29 ± 0,05*#	25,94 ± 1,07*#	17,15 ± 0,76*#
	14	1,23 ± 0,04	18,04 ± 0,72*#	16,68 ± 0,89
	Повна епітелізація	0,65 ± 0,02*#	10,06 ± 0,40*#	8,72 ± 0,36*#

Примітка: n – кількість тварин в групі; * – p ≤ 0,05 порівняно з інтактними тваринами; # – p ≤ 0,05 порівняно з I групою тварин.

Прояву негативного шкідливої дії вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає багатокомпонентна антиоксидантна система, забезпечуючи зв'язування і рекомбінацію радикалів, попереджуючи утворення чи руйнування перекисів. Система антиоксидантного захисту організму складається з двох основних ланок: ферментативної і неферментативної. До ферментативної ланки антиоксидантної системи належать супероксиддисмутаза (СОД) і каталаза (КАТ), які беруть участь у нейтралізації вільних радикалів. СОД — фермент, який відіграє ключову роль у утилізації супероксидних аніон-радикалів. КАТ каталізує двохелектронне відновлення пероксиду водню до води [15].

Встановлено, що у сироватці крові щурів з експериментальною різаною раною, вміст дієвих кон'югатів зростає: на 3 добу раньового процесу – в 1,3 рази, на 6 добу та 9 добу – в 1,6 рази порівняно з інтактними тваринами, тоді як на 14 добу та у день епітелізації рани зазначений показник повертався до контрольного рівня. У тварин, яким наносили карбопол, вміст дієвих кон'югатів збільшувалася: на 3 та 9 добу – в 1,3 рази, на 14 добу – в 1,4 рази та в день епітелізації рани – в 1,2 рази відносно контрольної групи тварин; на 6 добу раньового процесу зазначений показник не виявив достовірних змін порівняно з контрольною групою. Водночас, у щурів, які отримували фармакологічну композицію на основі меланіну, рівень дієвих кон'югатів у сироватці крові знижувався: на 6 добу раньового процесу – в 1,3 рази, на 9 добу – в 1,4 рази та в день епітелізації рани – в 1,7 рази по відношенню до контрольної групи тварин. На 3 та 14 добу раньового процесу даний показник достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи (табл. 1).

Показано зростання вмісту ТБК-активних сполук у сироватці крові тварин контрольної групи: на 3 добу раньового процесу – у 2 рази, на 6 добу – у 2,8 рази, на 9 добу – у 2,5 рази, на 14 добу – в 1,7 рази, в день епітелізації рани – в 1,4 рази відносно інтактних тварин. У сироватці крові щурів, яким наносили карбопол, рівень ТБК-активних сполук зростає: на 3, 14 дні та в день епітелізації рани – в 1,2 рази, в 1,3 рази, в 1,4 рази, відповідно, тоді як на 6 та 9 день даний показник достовірно не відрізнявся від такого у контрольній групі тварин, тоді як в групі тварин з фармакологічною композицією на основі меланіну, встановлено зменшення кількості ТБК-активних сполук: на 3, 9 та 14 добу – в 1,3 рази, на 6 добу та в день епітелізації рани – в 1,8 разів, в 1,9 разів відносно контрольної групи (табл. 1).

У щурів, які отримували фармакологічну композицію на основі меланіну, спостерігали достовірне зниження вмісту шиффових основ: на 3 добу – в 1,4 рази, на 6 добу – в 1,5 рази, на 9 – в 1,3 рази та у день епітелізації рани – у 2,1 рази; на 14 день зазначений показник не відрізняв-

ся від контрольної групи тварин. У щурів, яким наносили карбопол, не було встановлено достовірних відмінностей у вмісті шиффових основ у сироватці крові порівняно з контрольною групою тварин на більшості етапів раньового процесу, окрім 14 дня, коли зазначений показник зростає в 1,4 рази відносно контрольної групи тварин (табл. 1).

Подібні результати були отримані Iswar Hazarika, Jaikumar S. [16], дослідження які проводили на моделі лінійної різаної рани щурів, діюча речовина була природного походження, отримана із *Carica papaya* (папайя). Було встановлено, що вона володіла антиоксидантними властивостями та прискорювала епітелізацію рани, про що свідчило суттєве підвищення активності антиоксидантного ферменту (СОД) в грануляційній тканині.

У досліджах Попова С.Б. та Березнякова А.В. на моделі лінійної різаної рани встановлено активацію вільнорадикальних процесів, зниження антирадикального захисту при запальному процесі та їх нормалізація при використанні мазі «Глітоцид» [2].

При дослідженні активності антиоксидантних ферментів встановлено, що у сироватці крові тварин щурів з різаною експериментальною раною, на всіх етапах раньового процесу супероксиддисмутазна активність знижувалась: на 3 добу – у 11,7 рази, на 6 добу – у 8,4 рази, на 9 добу – у 5 разів, на 14 добу – у 6,2 рази та в день епітелізації рани – у 10,5 разів відносно показників інтактних тварин. У тварин, групи карбопол, також показано зростання досліджувано-

Таблиця 2.

Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів при різаній рані, (M ± m, n=7)

Групи тварин	Час, доба	Супероксиддисмутазна активність ум. од. Ч хв ⁻¹ Ч мг білка ⁻¹	Каталазна активність нмоль Ч хв ⁻¹ Ч мг білка ⁻¹
Інтактні тварини	0	2,10 ± 0,08	4,02 ± 0,16
Контроль	3	0,18 ± 0,01*	11,35 ± 0,45*
	6	0,25 ± 0,01*	13,61 ± 0,54*
	9	0,42 ± 0,02*	15,51 ± 0,61*
	14	0,34 ± 0,01*	4,57 ± 0,18
	Повна епітелізація	0,20 ± 0,01*	2,87 ± 0,11*
Карбопол	3	1,06 ± 0,04*	13,31 ± 0,52*#
	6	1,50 ± 0,06*	18,63 ± 0,73*#
	9	1,40 ± 0,05*	12,02 ± 0,47*#
	14	1,35 ± 0,04*	6,47 ± 0,25*
	Повна епітелізація	1,06 ± 0,04*	4,97 ± 0,20#
Фармакологічна композиція	3	1,38 ± 0,05*	6,61 ± 0,26*#
	6	1,05 ± 0,04*	9,49 ± 0,37*#
	9	1,14 ± 0,05*	9,59 ± 0,38*#
	14	1,30 ± 0,05*	9,87 ± 0,39*#
	Повна епітелізація	1,18 ± 0,04*	4,52 ± 0,18#

Примітка: n — кількість тварин в групі; * — p≤0,05 порівняно з інтактними тваринами; # — p≤0,05 порівняно з I групою тварин.

го показника: на 3 добу – у 5,9 разів, на 6 добу – у 6 разів, на 9 добу – у 3,3 рази, на 14 добу – у 4 рази та під час епітелізації рани – у 5,3 рази відносно контрольної групи тварин (**табл. 2**).

Водночас, за умов застосування фармакологічної композиції на основі меланіну, супероксиддисмутазна активність у сироватці крові щурів зростала порівняно з контрольною групою щурів: на 3 добу – у 7,7 рази, на 6 добу – у 4,2 рази, на 9 добу – у 2,7 рази, на 14 добу – у 3,8 рази та під час повного закриття рани – у 5,9 разів (**табл. 2**).

Було встановлено, що каталазна активність у сироватці крові щурів контрольної групи, підвищувалася на перших етапах раньового процесу: на 3 добу – у 2,8 рази, на 6 добу – у 3,4 рази, на 9 добу – у 3,9 разів відносно інтактної групи, тоді як на 14 добу даний показник лишився без змін, а в день епітелізації рани – знижувався в 1,4 рази порівняно з інтактними тваринами. У групі тварин з фармакологічною композицією, каталазна активність у сироватці крові щурів зростала: на 3 добу – в 1,7 рази, на 6 добу – в 1,4 рази, на 9 добу – в 1,6 рази, тоді як на 14 добу цей показник зростав у 2,1 рази, у день епітелізації рани – в 1,6 разів відносно контрольної групи тварин. У групі тварин, яким наносили карбопол, каталазна активність у сироватці крові зростала на 3, 6, 14 добу раньового процесу та при повному закритті рани в 1,2, 1,3, 1,4 та 1,7 рази відповідно, тоді як на 9 добу даний показник знижувався в 1,3 рази порівняно з контрольною групою тварин (**табл. 2**).

Відомо, що рівень протікання процесів ПОЛ значно підвищується при ускладненому перебігу травми шкіри і відповідає за часом найбільшій інтенсивності запальної фази раньового процесу [21]. Деструктивна роль перебігу раньового процесу, супутня мікрофлора та посилення в тканинах процесів ПОЛ, призводить до явища первинної та вторинної альтерації. За рахунок цих явищ помітно ускладнюється епітелізація рани, поширюється некроз тканин та відтерміновується початок репаративних механізмів.

Показано, що у щурів з експериментальними ранами спостерігався дисбаланс прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, який повністю не відновлювався до кінця експерименту (30-доба), за умов використання мікроелементного препарату у щурів з експериментальними ранами, вже до середини дослідження відновлювалась активність антиоксидантних ферментів в крові щурів, що виражалось прискоренням епітелізації ран в середньому на 7 днів порівняно з контрольною групою [1].

Таким чином, отримані нами дані вказують, що у сироватці крові на початку експерименту у відповідь на інтенсивне утворення вільнорадикальних сполук спостерігалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів. Внаслідок цього у тварин без лікування у проміжку між 3-ю та 9-ю добою спостерігалось часткове виснаження ферментативної складової антиоксидантної системи з поступовою її нормалізацією у подальші терміни. Застосування ж у місцевому лікуванні композиційної суміші на основі меланіну дозволило помітно знизити перекисне окиснення ліпідів у сироватці крові та зменшити навантаження на антиоксидантну систему, скорегувати перебіг усіх фаз раньового процесу.

Висновки. Різана рана характеризується порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у сироватці крові, що виявляється у зростанні кількості продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та шиффових основ) та змінами активності антиоксидантних ферментів (знижувалась супероксиддисмутазна та зростала каталазна активність) на усіх етапах раньового процесу. Використання фармакологічної композиції на основі меланіну при різаній рані у сироватці крові знижує вміст продуктів ПОЛ та нормалізує активність антирадикальних ферментів.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення біохімічних та молекулярних показників у шкірі та крові щурів, які характеризують антиоксидантні та антиапальні властивості досліджуваної фармакологічної композиції.

Література

1. Адейшвили-Сыромятникова М.К. Применение микроэлементного комплекса для стимуляции заживления экспериментальных ран / М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов // Теоретична і експериментальна медицина. – 2014. – № 4. – С. 7-10.
2. Березняков А.В. Фармакологічне вивчення мазі з сухим екстрактом солодки / А.В. Березняков, С.Б. Попов, О.А. Рубан // Фітотерапія. – 2011. – № 2. – С. 61-63.
3. Вплив меланіну на стан слизової оболонки шлунка та реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі за умов дії гострого стресу / Д.В. Голишкін, Т.М. Фалалеева, К.С. Непорада, Т.В. Берегова // Фізіологічний журнал. — 2015. — Т. 61, № 2. — С. 65-72.
4. Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
5. Зимон А.Д. Коллоидная химия / А.Д. Зимон, А.Д. Лещенко. – М.: Химия, 1995. – 326 с.
6. Колесова О.Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О.Е. Колесова, А.А. Маркин, Т.Н. Федорова // Лабораторное дело – 1984. – № 9. – С. 540-546.
7. Метод определения активности каталазы / М.Ф. Королюк [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – Вып. 1. – С. 16-18.
8. Морфологическое обоснование применения гидропрессивной санации поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте / А.А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 133-145.
9. Перший національний конгрес з біоетики // Еженедельник АПТЕКА. – 2001. – № 308 (37) (від 24.09.2001).
10. Петухова О.В. Содержание липопропротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О.В. Петухова, И.М. Устьянцева, В.В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65-68.

11. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
12. Філімонова Н.Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науковообгрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н.Б. Філімонова, І.О. Філь, Т.С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту України. — 2004. — № 4. — С. 85-93.
13. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислителних процесах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. — 1985. — № 11. — С. 678-681.
14. Afanas'ev I. Signaling and damaging functions of free radicals in aging free radical theory, hormesis, and TOR / I. Afanas'ev // Aging and Disease. — 2010. — Vol. 1, № 2. — P. 75-88.
15. Extracellular micronutrient levels and pro-antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: Results of a cross-sectional study / S.C. Blass [et al.] // Nutrition Journal. — 2013. — № 12. — P. 1-13.
16. Hartree E.F. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response / E.F. Hartree // Analytical biochemistry. — 1972. — Vol. 48, № 2. — P. 422-427.
17. Hazarika I. Evaluation of Wound-Healing Activity on the Bark Extract of *Carica papaya* Linn. In Albino Rats / I. Hazarika, S. Jaikumara, A. Das // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. — 2014. — Vol. 5, № 2. — P. 1732-1740.
18. Ruth A. Bryant Acute and Chronic Wounds, 4th ed. / A. Bryant Ruth, P. Nix Denise. — St. Louis, MO, USA, 2010. — P. 648.
19. Schdfer M. Oxidative stress in normal and impaired wound repair / M. Schdfer, S. Werner // Pharmacological Research. — 2008. — Vol. 58. — P. 165-171.
20. Sun B.K. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds / B.K. Sun, Z. Sipsrashvili, P.A. Khavari // Science. — 2014. — № 346. — P. 941-945.
21. The effect of «Melanin-Gel» on the Wound Healing / O.V. Taburets [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. — 2016. — Vol. 7, № 3. — P. 2031-2038.
22. Wagener F.A. Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions / F.A. Wagener, C.E. Carels, D.M. Lundvig // Int. J. Mol. Sci. — 2013. — № 14. — P. 9126-9167.

УДК 616-001.4-085.33:615.03.032:612-092.9

ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ РІЗНОЇ РАНИ ШКІРИ ЩУРІВ

Табурець О. В., Грінченко О. О., Дворщенко К. О., Верещака В. В., Остапченко Л. І.

Резюме. Вивчено вплив фармакологічної композиції на основі меланіну на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові при експериментальній різаній рані. Результати дослідження показали позитивний вплив фармакологічної композиції на основі меланіну на процеси вільнорадикального окиснення та репаративну регенерацію в умовах експериментальної різаної рани. Показано, що використання меланіну впливає на інтенсивність процесів ПОЛ у крові, знижуючи кількість первинних та вторинних продуктів та підвищуючи активність ферментів антиоксидантної системи.

Ключові слова: різана рана, окисно-антиоксидантний баланс, антиоксидантні ферменти, сироватка крові.

УДК 616-001.4-085.33:615.03.032:612-092.9

ВЛИЯНИЕ МЕЛАНИНА НА ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В УСЛОВИЯХ РЕЗАНОЙ РАНЫ КОЖИ КРЫС

Табурец О. В., Гринченко О. О., Дворщенко Е. О., Верещака В. В., Остапченко Л. И.

Резюме. Изучено влияние фармакологической композиции на основе меланина на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови при экспериментальной резаной ране. Результаты исследования показали положительное влияние фармакологической композиции на основе меланина на процессы свободнорадикального окисления и репаративной регенерации в условиях экспериментальной резаной раны. Показано, что использование меланина влияет на интенсивность процессов ПОЛ в крови, снижая количество первичных и вторичных продуктов и повышая активность ферментов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: резаная рана, окислительно-антиоксидантный баланс, антиоксидантные ферменты, сыворотка крови.

UDC 616-001.4-085.33:615.03.032:612-092.9

INFLUENCE OF THE MELANIN ON THE STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN BLOOD SERUM AT THE RATS WITH THE FULL-THICKNESS SKIN WOUND

Taburets O. V., Grinchenko O. O., Dvorschenko K. O., Vereschaka V. V., Ostapchenko L. I.

Abstract. Now it is considered, that melanin is promising for application in medicine and pharmacology. Study of wound-healing action was conducted on model of full-thickness skin wound. The efficiency of wounds treatment with Melanin that is produced by Antarctic black yeast-like fungi *Nadsoniella nigra* strain X1-M from vertical cliffs on the island Galindez (Antarctica) on the full-thickness skin wound model was studied. «Melanin-gel» (0.1% melanin dissolved in 0.5% carbopol) had antimicrobial property against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, that is one of the mechanisms of wound healing. Application of the «Melanin-gel» on wound area enhanced wound cleaning from dead tissue and reduced eschar, stimulated the early growth of granulation tissue, and improved epithelialization of the wound.

Objective. The purpose of this paper is to study the indices of pro- and antioxydative system (contents of dienic conjugates, schiff bases, TBA-active products, activity of catalase and superoxyd dismutase) in blood serum during full-thickness skin wound healing without treatment and with application of new pharmaceutical composition based on melanin for rats with experimental wounds.

Methods. Experiments conducted in accordance with international principles of the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, according to the Law of Ukraine of 21.02.2006 № 3447-IV «On protection of animals from cruelty».

Research was conducted on white laboratory female rats weighing 200-250 g, which were divided into four groups. In each model animals experimental skin wounds without drugs were used as a control (first group). Wounds of rats of second group were treated only with 0,5% carbopol (universal solvent drugs to make them gel-like consistency, Carbopol 980). Animals of third group got 0,1% melanin (produced by Antarctic black yeast-like fungi *Nadsoniella nigra*, strain X1-M, and received by us microbiologically) dissolved in 0,5% carbopol for wounds' healing. Animals of fourth group without experimental skin wounds were used as intact animals. Before the experiment, the rats were kept in quarantine and were marked by given them notches on ears. When animals were injured they were anesthetized by sodium thiopental (Biochemie GmbH / Austria), at a dosage of 50 mg/kg. Before the experiment epilation was performed in the shoulder-blade area. Model of full-thickness skin wound. Plate wounds are reproduced on epilated skin in anesthetized rats. To do this, skin is cut using surgical scalpel and forceps, 1 Ч 1cm². Treatment begins immediately after wounds reproduction until healing.

Statistical processing of experimental results was carried out in «Statistica 10» (StatSoft, Inc.). Type of data distribution in groups was checked with Shapiro-Wilk test. As data were distributed normally ($p > 0,05$), two-way ANOVA was conducted to determine the significance of difference between means with Bonferroni post test. Difference between means was judged as statistically significant if $p \leq 0,05$. Mean and standard deviation (SD) were calculated for each group.

Results. Causing the rats of experimental wounds was caused by substantial unbalance of prooxydant-antioxydant homeostasis which fully was not restored even by the end of supervisions (30th days). Application of new pharmaceutical composition based on melanin for rats with experimental wounds already to the middle of research (15th days) stipulated complete normalization of peroxide oxygenation of lipids and renewal of activity of antioxidant enzymes in blood and skin of rats that was accompanied speed-up healing of wounds on the average on 7th days (or on 26%) as compared to the untreated rats of control group.

Keywords: full-thickness skin wound, oxidative/antioxidant balance, antioxidant enzymes, blood serum.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 12.01.2017 року

© Ткачук С. О., Лаповець Л. Є., Башта Г. В., Мартьянова О. І.

УДК 616.36-003.826+616.12-005.4)-07:616.155.3-097.36-07

Ткачук С. О., Лаповець Л. Є., Башта Г. В., Мартьянова О. І.

ЗМІНИ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 β , 10 ПРИ СТЕАТОГЕПАТОЗІ ТА ІШЕМІЧНОМУ УРАЖЕННІ МІОКАРДА

Національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

lapovets@ukr.net

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вплив професійних шкідливостей та надмірних доз алкоголю на особливості клінічного перебігу і лабораторні показники крові у хворих на токсичну кардіоміопатію та гострі форми ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0101U009230.

Вступ. Збільшення частоти метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету стало причиною значного почастищення випадків стеатогепатозу або неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) – одного з найпоширеніших хронічних захворювань печінки [6,9,10,11,13,17]. Патологічні прояви стеатогепатозу варіюють від стеатозу (fatty liver), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) до цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми [10,14,17]. Відомо, що стеатогепатоз може також прискорювати початок цукрового діабету 2 типу (ЦД) і серцево-судинних захворювань (ССЗ) [13,15,16]. Для цієї патології характерна резистентність до інсуліну (ІР), ожиріння і часто цукровий діабет (ЦД) 2 типу [8,12,16].

Мета дослідження. Виявити зміни концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β та 10) у

сироватці крові хворих на стеатогепатоз при ішемічному ураженні міокарда.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження були включені хворі на стеатогепатоз та ІХС (стенікардія, постінфарктний кардіосклероз), що перебували на лікуванні в комунальній міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги. Всього 131 пацієнт у віці 47-67 років (середній вік 56,17 \pm 4,12 років), з них чоловіків 56,4%. Всіх пацієнтів було розподілено на 2 групи: перша група – хворі на стеатогепатоз (40 осіб), в другу увійшли 50 хворих на стеатогепатоз з супутньою ІХС.

Контрольну групу склали 30 здорових волонтерів – студентів медичного університету. Жирову інфільтрацію печінки діагностували під час УЗД черевної порожнини (EUB-6000 сканер; Hitachi Medical Corporation, Японія). У дослідження не включали хворих з позитивними маркерами вірусних гепатитів (HBsAg, antiHCV та ін.), хворих, які приймали гепатотоксичні препарати з приводу інших захворювань або зловживали алкоголем (≥ 30 г/добу – чоловіки і