

**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 1 см<sup>2</sup>. 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 $\beta$ , 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 $\beta$  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 ( $\geq 30$  г/добу – чоловіки і

≥20 г/добу жінки), а також тих, що мали запальні захворювання кишківника.

Визначення інтерлейкінів проводилось за допомогою набору реагентів фірми «Вектор-Бест», Росія [6]. Параметричні дані подано як  $M \pm m$ , оскільки розподіл даних у групах був нормальним, попарне апостеріорне порівняння груп виконували за допомогою критерію Ньюмена-Кейлса, використовуючи пакет програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) [3,5].

**Результати дослідження та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень ми виявили вірогідні відмінності вмісту інтерлейкінів у сироватці обстежуваних пацієнтів (табл.).

У хворих на стеатогепатоз виявлено вірогідне зростання вмісту IL-1 $\beta$  на 69%, порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При наявності у хворих ІХС, ускладненої гепатозом, рівень IL-1 $\beta$  в сироватці крові значно перевищує показники контрольної групи у 18 разів та групи, в яку ввійшли хворі на стеатогепатоз без ускладнень, у 10 разів ( $p < 0,05$ ).

IL-1 $\beta$  стимулює гепатоцити, підвищує синтез білків гострої фази та їх рівень в сироватці крові. Така активація продукції прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  вказує на провідну роль запального процесу в патогенезі ураження печінки та розвитку ішемічної хвороби серця [1,2,4,7].

Вміст протизапального цитокіну IL-10 у групах пацієнтів змінювався різнонаправлено. У 1 групі рівень IL-10 нижче контрольних показників у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ). У 2 групі вміст IL-10 в сироватці крові перевищує показники контрольної групи в 1,4 рази, 1 групи – в 2,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Величина співвідношення про- та протизапальних цитокінів вказує на переважання про- чи протизапального потенціалу при різних патологічних процесах.

В контрольній групі переважає протизапальний потенціал. У всіх групах обстежених хворих перева-

Таблиця.

**Вміст інтерлейкінів 1 $\beta$ , 10 в сироватці крові хворих на стеатогепатоз та ішемічну хворобу серця ( $M \pm m$ )**

	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-1 $\beta$ / IL-10
Контроль	1,6 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,04
Стеатогепатоз	2,71 $\pm$ 0,2*	1,88 $\pm$ 0,1*	1,44 $\pm$ 0,1*
Стеатогепатоз + ІХС	29,26 $\pm$ 0,02*#	4,57 $\pm$ 0,2*#	6,40 $\pm$ 0,2*#

**Примітки:**

1) \* – вірогідність відмінності показників у порівнянні із показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ );

2) # – вірогідність відмінності показників у порівнянні із показниками групи хворих на НАЖХП ( $p < 0,05$ ).

жав прозапальний потенціал. Так, у 1 групі співвідношення IL-1 $\beta$  / IL-10 перевищує контрольні показники в 2,4 рази ( $p < 0,05$ ), у 2 групі в 10,7 разів ( $p < 0,05$ ).

Співвідношення досліджуваних цитокінів у 2 групі перевищують показники 1 групи у 4,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати дозволяють диференціювати патологічні стани за вмістом та співвідношенням про- та протизапальних цитокінів, що свідчить про різний патогенез [12].

**Висновки**

1. Жирове ураження печінки (стеатогепатоз) супроводжується зростанням прозапального цитокінового потенціалу.

2. При стеатогепатозі, ускладненому ІХС, прозапальні цитокінові реакції у 4,4 рази більш виражені, ніж при неускладненому.

**Перспективи подальших досліджень.** Запалення відіграє ключову роль у розвитку ішемічної хвороби серця. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення прогностичної та діагностичної ролі біомаркерів запалення, їх зв'язку з ліпідним спектром крові та інсулінорезистентністю у хворих на стеатогепатоз.

**Література**

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 124-128.
2. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26-34.
3. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – С-Пб: Питер, 2001. – 656 с.
4. Бухтиарова Т. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Т. Бухтиарова, З. Омеляненко, В. Хоменко // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 9. – С. 22-26.
5. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Астана: Фолиант, 2006. – 432 с.
6. Посібник з лабораторної імунології / [Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик, Г.Б. Лебедь, В.М. Акімова, С.О. Зубченко]. – Львів, 2008. – 292 с.
7. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы / А.С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3-10.
8. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, J.St. Sauver // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129 (1). – P. 113-121.
9. Bedogni G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti // Hepatology. – 2009. – Vol. 42 (1). – P. 44-52.
10. Browning J.D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins // Hepatology. – 2004. – Vol. 40 (6). – P. 1387-1395.
11. Charlton M.R. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States / M.R. Charlton, J.M. Burns, R.A. Pedersen // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141 (4). – P. 1249-1253.

12. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients / T. Barbosa, S. Arruda, M. Chalhoubetal [et al.] // *Microbes. Infect.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 889-897.
13. Dam-Larsen S. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients / S. Dam-Larsen, U. Becker, M.B. Franzmann // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44 (10). – P. 1236-1243.
14. Ekstedt M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L.E. Franzijn, U.L. Mathiesen // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44 (4). – P. 865-873.
15. Georgescu E.F. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study / E.F. Georgescu, M. Georgescu // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 16 (1). – P. 39-46.
16. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome / G. Marchesini, E. Bugianesi, G. Forlani // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37 (4). – P. 917-923.
17. Misra V.L. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / V.L. Misra, M. Khashab, N. Chalasani // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11 (1). – P. 50-55.

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

### **ЗМІНИ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 $\beta$ , 10 ПРИ СТЕАТОГЕПАТОЗІ ТА ІШЕМІЧНОМУ УРАЖЕННІ МІОКАРДА**

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

**Резюме.** Обстежено 90 хворих, яких було розподілено на 2 групи: 1 група – хворі на стеатогепатоз (40 осіб), 2 група – 50 хворих на стеатогепатоз з супутньою ІХС. У хворих на стеатогепатоз та стеатогепатоз з супутньою ІХС виявлено вірогідне зростання вмісту ІЛ-1 $\beta$ . Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 у групах пацієнтів змінювався різнонаправлено. У 1 групі рівень ІЛ-10 нижче контрольних показників. У 2 групі вміст ІЛ-10 в сироватці крові перевищує показники контрольної групи та 1 групи. В контрольній групі переважає протизапальний потенціал. У всіх групах обстежених хворих переважав прозапальний потенціал. Отримані результати дозволяють диференціювати патологічні стани за вмістом та співвідношенням про- та протизапальних цитокінів, що свідчить про різний патогенез.

**Ключові слова:** стеатогепатоз, ішемічна хвороба серця, інтерлейкін ІЛ-1 $\beta$ , інтерлейкін ІЛ-10.

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

### **ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 $\beta$ , 10 ПРИ СТЕАТОГЕПАТОЗЕ И ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА**

**Ткачук С. О., Лаповець Л. Е., Башта Г. В., Мартянова О. И.**

**Резюме.** Обследовано 90 больных, которые составляли 2 группы: 1 группа – больные стеатогепатозом (40 человек), 2 группа – 50 больных стеатогепатозом, осложненным ИБС. В обеих группах больных выявлено достоверное возрастание содержания интерлейкина ІЛ-1 $\beta$ . Содержание противовоспалительного цитокина ІЛ-10 в группах пациентов изменялось по-разному. В 1 группе уровень ІЛ-10 ниже контрольных показателей. Во 2 группе содержание ІЛ-10 в сыворотке крови превышает показатели контрольной группы и 1 группы. В контрольной группе повышен противовоспалительный потенциал. Во всех группах обследованных больных более выражен провоспалительный потенциал. Полученные результаты позволяют дифференцировать патологические состояния по содержанию и соотношению про- та противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует об отличиях в их патогенезе.

**Ключевые слова:** стеатогепатоз, ишемическая болезнь сердца, интерлейкин ІЛ-1 $\beta$ , интерлейкин ІЛ-10.

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

### **CHANGES IN INTERLEUKINS 1 $\beta$ , 10 AT STEATOHEPATOSIS AND ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY**

**Tkachuk S., Lapovets L., Bashta H., Martyanova O.**

**Abstract.** Increase the frequency of metabolic syndrome, obesity, diabetes caused significant rising incidence steatohepatosis – one of the most common chronic liver disease.

**Objective.** To detect changes in the concentration of pro- and anti-inflammatory interleukins (IL 1 $\beta$  and 10) in blood serum of patients with steatohepatosis and ischemic myocardial injury.

The study included 131 patient with steatohepatosis and concomitant coronary heart disease (angina pectoris, postinfarction atherosclerosis). All patients were divided into 3 groups: group 1 – patients with steatohepatosis (40 persons), group 2 included 50 patients with steatohepatosis and with concomitant coronary artery disease, group 3 – patients (41 people) steatohepatosis as with concomitant coronary artery disease and type 2 diabetes (DM2). 30 healthy volunteers served as control. Determination of interleukin was carried using a set of reagents company «Vector-Best», Russia. For the statistical analysis used the software package STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA).

In patients with steatohepatosis revealed significant increase of IL-1 $\beta$  content on 69% compared with this in the control group ( $p < 0.05$ ).

In patients with coronary heart disease complicated by hepatosis, the level of IL-1 $\beta$  in blood serum was significantly higher than this in control group at 18 times and the group, which included patients with steatohepatosis but without complications, 10 times ( $p < 0.05$ ). Such increase activation of proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  indicates the leading role of inflammation in the pathogenesis of coronary heart disease.

The content of anti-inflammatory cytokine IL-10 in patients was changing multidirectional. In group 1 IL-10 levels were below than control at 1.7 times ( $p < 0.05$ ). In group 2 content of IL-10 in blood serum was higher than the

control group at 1.4 times, in group 1 – at 2.4 times ( $p < 0.05$ ). The value of the pro- and anti-inflammatory cytokines ratio indicates the predominance of pro- or anti-inflammatory potential in various pathological processes.

The value of the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines indicates the predominance of pro- or anti-inflammatory potential in various pathological processes.

In the control group prevails anti-inflammatory potential. In all groups of patients dominate proinflammatory potential. So, in group 1 ratio IL-1 $\beta$  / IL-10 exceeds above that of control at 2,4 times ( $p < 0.05$ ) in group 2 – at 10.7 times ( $p < 0.05$ ).

Ratio studied cytokines in group 2 was higher than that in group 1 at 4.4 times ( $p < 0.05$ ).

The obtained results allow to differentiate pathological states through content and ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, indicating about different pathogenesis.

### Conclusions

1. Fatty liver injury (steatohepatosis) accompanied by increased proinflammatory cytokine potential.
2. At steatohepatosis complicated by coronary heart disease, inflammatory cytokines reaction is in 4.4 times more pronounced than at uncomplicated.

*Prospects for further research.* Inflammation plays a key role in the development of coronary heart disease. Further research will be used to study the prognostic and diagnostic roles of inflammation biomarkers, their connection with lipid profile and insulin resistance in patients with steatohepatosis.

**Keywords:** steatohepatosis, coronary heart disease, interleukin IL-1 $\beta$ , interleukin IL-10.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 08.02.2017 року

© Фафула Р. В., Онуфрович О. К., Єфремова У. П., Наконечний Й. А., Воробець З. Д.

УДК 616.699-002:612.616.2.015.11

**Фафула Р. В., Онуфрович О. К., Єфремова У. П., Наконечний Й. А.,  
Воробець З. Д.**

## ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У СПЕРМАТОЗОЇДАХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ФЕРТИЛЬНОСТІ

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького (м. Львів)

vorobets@meduniv.lviv.ua

Робота є фрагментом НДР Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Дослідження функціонально-метаболических резервів стрес-лімітуючих систем організму за екстремальних умов з метою виявлення ефективних способів їх корекції», № державної реєстрації 0111U000121.

Стаття містить результати досліджень НДР «Молекулярно-біологічні регуляторні механізми порушення запліднювальної здатності сперматозоїдів і розробка нових імунобіохімічних методів діагностики фертильності у чоловіків», проведених за грантом Президента України (розпорядження № 97/2016-рп від 13.04.2016).

**Вступ.** Загальновідомо, що порушення балансу між активністю прооксидантних чинників та ефективністю систем антиоксидантного захисту призводить до накопичення продуктів вільнорадикального пероксидного окиснення (вільних радикалів та активних форм кисню) та розвитку оксидативного стресу, який є потенційною передумовою у розвитку патологій різного ґенезу [3,4,21]. Відомо, що продукти вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) виступають біомаркерами ушкодження, оскільки за їх вмістом можна оцінити інтенсив-

ність перебігу вільнорадикальних процесів. Первинні продукти ПОЛ є речовинами нестійкими, які досить швидко руйнуються з утворенням вторинних стабільних продуктів ліпопероксидації. Серед них одним із найбільш чутливих маркерів пероксидного окиснення ліпідів та оксидативного стресу є малоновий діальдегід (МДА) – продукт окиснення поліненасичених жирних кислот, який утворюється в результаті їх деградації активними формами кисню (АФК). Також, актуальність вивчення вільнорадикальних процесів обумовлена їх важливою патогенетичною роллю як потужного фактора мембранодеструкції та розвитку мембранопатій.

Сперматозоїди особливо чутливі до гіпероксидації внаслідок наявності в складі їх мембран високої концентрації поліненасичених жирних кислот і через неможливість репарації ДНК. Поліненасичені жирні кислоти є головними мішенями процесів гіпероксидації, які ведуть до зниження в'язкості та інших структурних перебудов спермальных мембран [10,14]. Оксидативний стрес сперматозоїдів тісно пов'язаний із порушенням їх сперматогенезу, рухливості, акросомної реакції та процесу взаємодії сперматозоїд-яйцеклітина, що веде до зниження їх фертилізаційної здатності [8,13].