

©Н. Р. Грицевич¹ <https://orcid.org/0000-0002-9627-2099>

©Н. С. Нікітіна² <https://orcid.org/0000-0003-4209-5741>

©Л. І. Степанова² <https://orcid.org/0000-0002-8833-9409>

©В. В. Верещака² <https://orcid.org/0000-0003-0978-8028>

¹Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, Львів, Україна

²ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ГОЄННЯ ЛІНІЙНИХ РІЗАНИХ РАН ШКІРИ У ЩУРІВ ТА ЇЇ БІОМЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗА ДІЇ МЕЛАНІНУ

РЕЗЮМЕ. Процес загоєння шкірних ран є багатоступеневим, динамічним та складним біологічним механізмом. Лікування тяжких ушкоджень шкіри є серйозною проблемою у всьому світі. Зусилля вчених спрямовані на вивчення натуральних біологічно активних сполук, здатних пришвидшувати гоєння ран.

Мета дослідження – вивчення впливу фармакологічного складу на основі меланіну та препарату порівняння – гелю декспантенолу з мірамістином, на тривалість загоєння лінійних ризаних ран шкіри у щурів та його біомеханічні властивості.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися на 32 білих нелінійних лабораторних щурах, яких випадковим чином поділили на 4 групи по 8 тварин у кожній. Перша група здорових щурів, у яких рани не моделювали, складала інтактний контроль. Друга група щурів з лінійними ризаними ранами без лікування, загоєння яких відбувалося самостійно – контрольна. У третій групі щурів лінійні ризані рани обробляли двічі на день фармакологічною композицією на основі меланіну (0,5 % розчин карбополу, в якому розчиняли меланін). Концентрація меланіну в розчині карбополу становила 0,1 %. У четвертій групі щурів лінійні ризані рани обробляли двічі на день препаратом порівняння гелем декспантенолу з мірамістином.

Результати. У хронічних експериментах на щурах із модельованими лінійними ризаними ранами шкіри встановлено, що щоденне нанесення гелю карбополу з меланіном сприяє прискоренню загоєння та відновленню міцності й еластичності шкірного покриву. Це підтверджується покращенням таких біомеханічних показників, як навантаження на розрив і відносне подовження. Препарат порівняння – гель декспантенолу з мірамістином – також позитивно впливав на перебіг ранового процесу та показники розривного навантаження. Водночас порівняльний аналіз засвідчив, що фармакологічна композиція на основі меланіну мала більш виражений терапевтичний ефект.

Висновок. Показано, що фармакологічний склад на основі меланіну прискорює загоєння лінійних порізів шкіри у щурів та відновлює її міцність і еластичність, що проявляється в таких біомеханічних властивостях шкіри як навантаження на розрив та подовження. Гель декспантенолу з мірамістином також позитивно впливав на загоєння ран та розриви. Порівняння ефектів фармакологічного складу на основі меланіну та гелю декспантенолу з мірамістином показало, що ефект меланіну був більш вираженим.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лінійні ризані рани шкіри; гоєння ран; гель карбополу з меланіном.

Вступ. Процес загоєння шкірних ран розпочинається негайно після ушкодження тканин і є багатоступеневим, динамічним та складним біологічним механізмом, що має декілька стадій [1–4]. Перша фаза ранового процесу – це фаза гемостазу, запалення та клітинної міграції, яка триває приблизно 2–3 доби з моменту травмування. У цей період відбувається активація і дегрануляція тромбоцитів, що забезпечує зупинку кровотечі та ініціює подальші відновні процеси. Одночасно до осередку ушкодження активно мігрують нейтрофіли, а згодом залучаються й інші лейкоцити, зокрема макрофаги. Макрофаги відіграють ключову роль у регуляції загоєння, оскільки продукують цитокіни та фактори росту, які стимулюють запалення, очищення рани та перехід до наступних фаз регенерації [1, 2]. Друга фаза – фаза

грануляції, проліферації, результатом якої є утворення екстрацелюлярного матриксу і реепітелізація [2–4]. Починається друга фаза з 3–4 дня після травмування. Фінальною стадією є фаза рубцювання і епітелізації, в якій проліферація клітин зменшується [2, 3]. Лікування тяжких ушкоджень шкіри є серйозною проблемою у всьому світі і часто пов'язано зі значними економічними витратами та неефективністю лікування [4]. Останніми роками наукові дослідження зосереджені на пошуку та вивченні природних біологічно активних сполук, які мають здатність стимулювати регенеративні процеси та прискорювати загоєння ран [5].

Електронна база даних PubMed Central за пошуковими словами «ліки для ран» містить 108 329 наукових робіт, більшість з яких опубліковано в останні роки, що свідчить про актуальність

розробки нових дерматотропних препаратів. Аналіз результатів, отриманих рядом учених, показав, що їхні зусилля були спрямовані на розробку універсальних препаратів із комбінованим механізмом дії та безпечним носієм, який спричиняє антимікробний, протизапальний, знеболювальний, дегідратувальний, некролітичний та осмотичний ефекти на інфіковані рани [6, 7]. Описані як переваги, так і недоліки компонентів, що входять до складу комбінованих препаратів [8, 9]. Однак, аналіз сучасної літератури вказує відсутність універсального дерматотропного засобу. Проблемою є протимікробний ефект препаратів, що досягається шляхом введення різних антибіотиків. Це може призвести до розвитку резистентності мікроорганізмів до них, а в деяких випадках у пацієнтів може розвинути алергічна реакція на антибіотик [7].

Серед дерматотропних препаратів особливе місце займає меланін [10–13]. Меланін – це унікальний пігмент з численними функціями, який виявлений у всіх біологічних системах [8–10].

Раніше було показано, що розроблений нами фармакологічний склад (карбополовий гель на основі меланіну) має ефективний ранозагоювальний ефект на повнорозмірні та гнійно-некротичні рани завдяки протизапальній, антиоксидантній, антимікробній дії [8–10]. Вплив цього засобу на загоєння лінійних різаних ран шкіри у щурів та його біомеханічні властивості залишалися невивченими.

Мета дослідження – вивчення впливу фармакологічного складу на основі меланіну та препарату порівняння – гелю декспантенолу з мірамістином – на тривалість загоєння лінійних різаних ран шкіри у щурів та його біомеханічні властивості.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилися на 32 білих нелінійних лабораторних щурах, яких випадковим чином поділили на 4 групи по 8 тварин у кожній. Перша група здорових щурів, у яких рани не моделювалися – інтактні контрольні. Друга група щурів з лінійними різаними ранами без лікування, загоєння яких відбувалося самостійно – контрольна. У третій групі щурів лінійні різані рани обробляли двічі на день фармакологічною композицією на основі меланіну (0,5 % розчин карбополу, в якому розчинили меланін). Концентрація меланіну в розчині карбополу становила 0,1 %. Продукентом меланіну є антарктичні чорні дріжджі *Pseudonadsoniella brunnea* 470 FCKU [6, 7]. У четвертій групі щурів лінійні різані рани обробляли двічі на день препаратом порівняння гелем декспантенолу з мірамістином. Лінійні різані рани були відтворені на епільованій шкірі анестезованих щурів. Шкіру розрізали хірургічним скальпелем, 40×1 мм². Лікування розпочинали одразу після нанесення ран до загоєння.

Усі експериментальні протоколи були схвалені Етичним комітетом із проведення досліджень на тваринах у Навчально-науковому центрі «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Чорні дріжджі є перспективним і цінним джерелом пігментів, зокрема меланіну, та мають суттєві переваги, порівняно з рослинними й тваринними джерелами цих сполук. На відміну від них, культивування мікроорганізмів-продуцентів не залежить від сезонних факторів, не потребує значних природних ресурсів і не конкурує з іншими організмами за середовище існування. Крім того, чорні дріжджі здатні інтенсивно рости на недорогих поживних середовищах і синтезувати пігменти у високих концентраціях. Це забезпечує економічну доцільність біотехнологічного процесу в промислових масштабах і визначає його значний потенціал для застосування в медицині.

Була досліджена динаміка загоєння ран у щурів усіх груп. У день повного загоєння тварин умертвляли та досліджували на біомеханічні характеристики шкіри в ділянці рани, визначаючи розривне навантаження (вагу зразка, при якій відбувся розрив шкіри) та відносне видовження стандартного зразка шкіри спини розміром 40 мм² (40×1 мм) [13].

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмного пакета "Statistica 8.0". Для дослідження типу розподілу даних використовували W-критерій Шапіро – Вілка. Постхокс-аналіз включав t-критерій Стьюдента для параметричних даних. При цьому відмінності $p < 0,05$ вважали достовірними [14].

Результати й обговорення. В результаті наших досліджень було встановлено, що повне загоєння лінійних різаних ран шкіри у щурів контрольної групи відбулося на 16-й день (табл. 1). У групі щурів з лінійними різаними ранами після обробки двічі на день фармакологічною композицією на основі меланіну повне загоєння відбулося на 12-й день. У групі з лінійними різаними ранами після обробки двічі на день препаратом порівняння гелем декспантенолу з мірамістином повне загоєння відбулося на 14-й день.

Фармакологічний склад на основі меланіну позитивно вплинув на тензометричні характеристики шкіри (табл. 2). Якщо розривне навантаження в контрольній групі щурів зменшилося на 48,5 % ($p < 0,05$), порівняно з інтактними щурами, то в групі щурів з лінійними різаними ранами після лікування фармакологічним складом на основі меланіну розривне навантаження збільшилося до рівня інтактного контролю.

Гель декспантенолу з мірамістином також позитивно вплинув на міцність шкіри, яка зменшила-

Таблиця 1. Динаміка загоєння лінійних різаних ран у експериментальних тварин

Доба	Площа рани, мм ²		
	рани + фармакологічний склад на основі меланіну	рани + гель декспантенолу з мірамістином	контроль (рани)
0	40,0±1,2	40,0±1,1	40,0±1,2
6	35,6±1,9	35,8±2,2	36,5±2,3
9	13,3±3,1**	18,4±4,9*,#	21,5±4,3
12	Повне загоєння**	8,5±2,1**,#	15,7±2,1
14		Повне загоєння *	6,1±1,1
16			Повне загоєння

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з контролем, # – $p < 0,05$ порівняно з групою після лікування фармакологічним складом на основі меланіну.

Таблиця 2. Вплив фармакологічного складу на основі меланіну на біомеханічні властивості шкіри щурів після загоєння лінійних різаних ран

Індикатори	Групи тварин			
	рани + фармакологічний склад на основі меланіну	рани + гель декспантенолу з мірамістином	контроль (рани)	інтактні
Розривне навантаження, г/см ²	245,4±17,4#	185,4±21,8*/#	133,1±25,0*	258,6±21,3
Відносне видовження, %	19,5±0,4#	16,8±0,5*	185,4±21,8*/#	245,4±17,4#

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами, # – $p < 0,05$ порівняно з контролем.

ся після операції. Під його дією розривне навантаження хоча й не досягло рівня інтактної групи, проте збільшилося на 39,3 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Подібна закономірність спостерігалася при вимірюванні відносного подовження зразка шкіри. У контрольних щурів, у яких відбулося самозагоєння, відносне подовження зменшилося на 14,9 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. Гель карбопол із меланіном відновив досліджуваний показник до рівня інтактного контролю, що свідчить про відновлення еластичності шкіри після застосування гелю з меланіном. Гель декспантенолу з мірамістином не мав статистично значущого впливу на відносне подовження шкіри, тому еластичність шкіри після загоєння була такою ж, як і у контрольних щурів.

Загальновідомо, що міцність та еластичність шкіри забезпечується колагеном, який є основним білком сполучної тканини. Амінокислотний склад колагену різко відрізняється від інших білків. Він містить 20 % проліну та оксипроліну. У шкірі виявлено лише 1 % вільного оксипроліну. Збільшення його концентрації свідчить про колагеноліз у шкірі [15].

Міцність та еластичність шкіри також забезпечують протеоглікани, продуктами гідролізу яких є гексуронові кислоти. Ми висунули гіпотезу, що після самозагоєння вміст оксипроліну та гексуронових кислот у зоні рани збільшується, що свідчить

про знижений вміст колагену та протеогліканів у зоні рубця.

Використання фармакологічної композиції на основі меланіну, очевидно, запобігає колагенолізу та деградації протеогліканів, що сприяє відновленню організації сполучної тканини та біомеханічних властивостей шкіри.

Висновки. 1. Показано, що фармакологічний склад на основі меланіну прискорює загоєння лінійних порізів шкіри у щурів та відновлює її міцність і еластичність, що проявляється в таких біомеханічних властивостях шкіри, як навантаження на розрив та видовження.

2. Гель декспантенолу з мірамістином також позитивно впливав на загоєння ран та розриви. Порівняння ефектів фармакологічного складу на основі меланіну та гелю декспантенолу з мірамістином показало, що ефект меланіну був більш вираженим.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Н. Р. Грицевич – виконання дослідження, написання статті;

Н. С. Нікітіна – збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Л. І. Степанова – участь у виконанні досліджень, статистичний аналіз;

В. В. Верещака – ідея, дизайн дослідження, коректування статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Hameedaldeen A, Liu J, Batres A, Graves GS, Graves DT. FOXO1, TGF-beta regulation and wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:16257-16269. DOI: 10.3390/ijms15091625
2. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010;89:219-229. DOI: 10.1177/0022034509359125
3. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012;49:35-43. DOI: 10.1159/000339613
4. Sarandy MM, Lopes FB, Da MS, Pinto MV, Sartori SS, Novaes RD, et al. Effect of Topical administration of fractions and isolated molecules from plant extracts on skin wound healing: a systematic review of murine experimental models. *Mediators Inflamm.* 2016;4916068. DOI: 10.1155/2016/4916068
5. Deng Z, Yin J, Luo W, Kotian RN, Gao S, Yi Z, et al. The effect of earthworm extract on promoting skin wound healing. *Bioscience Reports.* 2018;38:1366. DOI: 10.1042/BSR20171366
6. Zaghazadeh S, Rinoldi C, Schot M. et al. Drug Delivery Systems and Materials for Wound Healing Applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;127:138-166.
7. Zhang L, Yin H, Lei X. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Effectiveness and Safety of Hydrogel Dressing in the Management of Skin Wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:342
8. Dranitsina A, Taburets O, Dvorshchenko K, Grebinyk, Beregova T., Ostapchenko L. Tlr2, Tjp1 genes expression during dynamics of wound healing and with the treatment of melanin. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2017; 30(2):81-85.
9. Nikitina NS, Stepanova LI, Vereshchaka VV, Savchuk OM, Beregova TV Influence of carbopol gel with melanin on the content of cytokines in the wound substrate of full-layer excised planar skin wounds in rats. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2019;2(1):168-171.
10. Taburets OV, Morgaienko OO, Kondratiuk TO, Beregova TV, Ostapchenko LI. The effect of "Melanin-gel" on the wound healing. *Research Journal of Pharmaceutic, Biological and chemical sciences.* 2016;7(3):2031-2036.
11. Kondratiuk TO, Kondratiuk SY, Khimich MV, Beregova TV, Ostapchenko LI. Confirmation of taxonomic status of black yeast-like fungus by three gene phylogeny. *Acta Botanica Hungarica.* 2016;59(3-4):287-302.
12. Kondratiuk T, Beregova T, Taburets O, Akulenko T, Ostapchenko L. Microscopic fungi in the collection of ESC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv – use in experimental research. *Bulletin of Lviv University. The series is biological.* 2018;79:100-103.
13. Khmil DO, Kostenko VO The role of NO-synthase and arginase in the mechanisms of connective tissue disorganization in rats under conditions of excessive sodium nitrate intake. *The world of biology and medicine.* 2017;60(2):169-171.
14. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of application package STATISTICA. *Media Sphere* 2002:312.
15. Tseluyko SS, Malyuk EA, Korneeva LS. Morfofunktsionalnaya harakteristika dermyi kozhi i ego izmeneniya pri starenii. *Byull. fiziol. i patol. dyhaniya.* 2016;60:111-116.

N. R. Hrytsevych¹, N. S. Nikitina², L. I. Stepanova², V. V. Vereschaka²

¹*Andrei Krupinsky Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine*

²*ESC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine*

HEALING OF LINEAR CUT SKIN WOUNDS IN RATS AND ITS BIOMECHANICAL PROPERTIES UNDER THE ACTION OF MELANIN

SUMMARY. The process of skin wound healing is a dynamic and complex biological process. Treatment of severe skin injuries is a serious problem worldwide. Scientists' efforts are aimed at studying natural biologically active compounds that can accelerate wound healing.

The aim – to study the effect of a pharmacological composition based on melanin and the reference Dexpantenol+Miramistin gel on the duration of healing of linear cut skin wounds in rats and its biomechanical properties.

Material and Methods. The studies were conducted on 32 white non-linear laboratory rats, which were randomly divided into 4 groups of 8 animals each. The first group of healthy rats, in which the wounds were not simulated, constituted the intact control. The second group consisted of rats with linear cut wounds without treatment, which healed independently. In the third group of rats, linear cut wounds were treated twice a day with a pharmacological composition based on melanin (0.5% carbopol solution in which melanin was dissolved). The concentration of melanin in the carbopol solution was 0.1%. In the fourth group of rats, linear cut wounds were treated twice a day with a comparison preparation, dexpantenol gel with miramistin.

Results. In chronic experiments on rats with experimentally induced linear incised skin wounds, daily application of a carbopol gel containing melanin was shown to accelerate healing and promote the recovery of skin strength and elasticity. These effects were reflected in improvements in key biomechanical parameters, including breaking load and relative elongation. The reference drug, Dexpantenol+Miramistin gel, also exerted a beneficial effect on wound healing and breaking load. However, comparative analysis demonstrated that the pharmacological composition based on melanin produced a more pronounced therapeutic effect.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**

Conclusions. It was shown that the pharmacological composition based on melanin accelerates the healing of linear skin cuts in rats and restores its strength and elasticity, which is manifested in such biomechanical properties of the skin as the load on rupture and elongation. Dexpanthenol+Miramistin gel also had a positive effect on wound healing and lacerations. A comparison of the pharmacological composition based on melanin with the Dexpanthenol+Miramistin gel demonstrated that melanin exerted a more pronounced effect.

KEY WORDS: linear skin cuts; wound healing; carbopol gel with melanin.

Отримано 12.01.2026

Електронна адреса для листування: hrytsevych@gmail.com