

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 541.64:572.114:616-001.17+616-085+616-092.9+615.454.1

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-410-423>

Паступіў у рэдакцыю 11.03.2019

Received 11.03.2019

**А. А. Бакунович¹, А. А. Астроўскі¹, А. Г. Шляхтун¹, В. Л. Мароз¹,
А. Б. Астроўская², У. Д. Меламед², В. У. Буко¹**

¹*Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі, Гродна, Рэспубліка Беларусь*

²*Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гродна, Рэспубліка Беларусь*

УПЛЫЎ КВЕРЦЭТЫНА І ЯГО КАМБІНАЦЫІ З ЦЫКЛАДЕКСТРЫНАМ НА ЗАГОЙВАННЕ АПЁКАВЫХ РАН У ЛАБАРАТОРНЫХ ПАЦУКОЎ

Аннотация. Изучено заживление ожоговых ран у лабораторных крыс под влиянием кверцетина (КВ) и его комплекса с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином (КВЦД), наносимых на раневую поверхность. Крысам-самцам линии Wistar делали ожоги 3Б степени на участке кожи в межлопаточной области, защищенной камерой, с помощью железного стержня, нагретого до 80 °С. Выполнено две серии опытов: в первой (21 животное) рану старались вести бережно, во второй (18 животных) – в течение 3–7 сут из раны удаляли некротические ткани. В ходе исследования отслеживали динамику заживления, опираясь на морфометрические критерии, выявляли время наступления полной эпидермизации, определяли фагоцитарный индекс нейтрофилов (ФИ) в смывах с раневой поверхности, проводили гистологическое исследование ткани, после декапитации (на 21-е и 43-и сутки) определяли лейкоцитарную формулу крови, ФИ и метаболическую активность нейтрофилов.

Установлено, что удаление некротических тканей с раневой поверхности способствует более быстрому заживлению термического повреждения. Под влиянием данных веществ в первой серии опытов площадь вторичного струпа, присутствующего на раневой поверхности, оказалась меньше на 14-е сутки после повреждения, а в другой – увеличивались темпы эпидермизации раны на заключительном ее этапе. Выявлено позитивное влияние КВ и особенно КВЦД на возвращение к норме лейкоцитарной формулы крови, активизацию фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов на поверхности раны и в крови.

Ключевые слова: кверцетин, наноконкомплекс с циклодекстрином, ожог, контракция, эпидермизация, фагоцитарный индекс нейтрофилов

Для цитирования: Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладекстрынам на загойванне апёкавых ран у лабараторных пацуюкоў / А. А. Бакунович [і інш.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 410–423. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-410-423>

**A. A. Bakunovich¹, A. A. Astrovski¹, A. G. Shlyahatun¹, V. L. Maroz¹, X. B. Astrovskaya²,
V. D. Melamed², V. U. Buko¹**

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus*

²*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

EFFECT OF QUERCETIN AND ITS COMBINATION WITH CYCLODEXTRIN ON THE HEALING OF BURN WOUNDS IN LABORATORY RATS

Abstract. The aim of this study was to evaluate the effects of quercetin (QC) and its complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (QECD) in healing burn related skin wounds in the rat model. Male Wistar rats were subjected to third-degree burn injury of skin in the interscapular area using a metal rod heated to 80 °C. The area of the skin which the burn was applied to was secured from the surroundings by the protective chamber. In order to estimate the efficacy of different treatment modalities the experiments were carried out in two stages. On first stage of the study, the group of animals ($n = 21$) was subjected to burn injury and the wound surface was not affected with additional procedures except the substances for treatment being applied. During the second stage of the study with another group of animals ($n = 18$) the removal of necrotic tissue was carried out over the period of 3 to 7 days. The progress of the wound healing was followed by performing morphometric analyses in order to determine complete re-epithelialization. The phagocytic index of neutrophils was determined in washouts from the wounds during the healing process. The animals used on the first stage of the study were sacrificed at day 21 of the experiment and those on the second stage at day 43 and the tissues were subjected to histological examination. The amounts of white blood cells and phagocytic index of neutrophils were calculated in blood samples followed by the measurements of metabolic activities of neutrophils. The removal of necrotic tissue has been found to promote better wound healing caused by thermal exposure. No reliable evidence has been obtained on QC or QECD abilities to significantly accelerate the burn wound epithelialization. The square of the secondary wound scab covered the damaged skin surface has been found to be decreased in the first group of animals on the 14th day followed by the exposure while the rate of wound epithelialization has been found to be increased in the second group of animals at the final stage of wound healing under the treatment with substances being inves-

tigated. As a result the ability of QE and QECD to normalize the white blood cell differential, phagocytic and metabolic activities of neutrophils recruited to a wound and neutrophil blood levels has been found.

Keywords: quercetin, nanocomplex with cyclodextrin, burn, contraction, epidermization, phagocytic neutrophil index

For citation: Bakunovich A. A., Astrovski A. A., Shlyahun A. G., Maroz V. L., Astrovskaya X. B., Melamed V. D., Buko V. U. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of burn wounds in laboratory rats. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 410–423 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-410-423>

Уводзіны. Задача спрыяння загойванню ран, у тым ліку апёкавых, – адна з актуальных у сучаснай хірургіі [1]. Гэта абумоўлівае пошук новых прэпаратаў і спосабаў іх выкарыстання, здольных усё больш эфектыўна яе вырашаць.

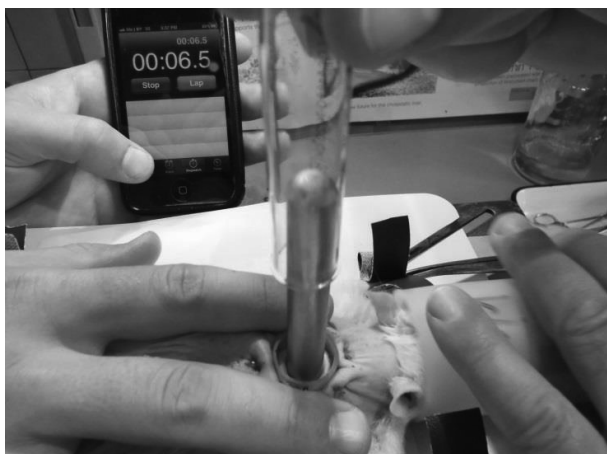
Кверцэтын (КВ) – шырока распаўсюджаны сярод раслін флаваноід-антыаксідант [2] – з'яўляецца адным з рэчываў, якое, як вядома, спрыяе загойванню паўнаслойных скурных дэфектаў механічнай прыроды [3–8]. Таксама КВ здольны аказваць імунапратэктывнае дзеянне [9], блакаваць медыятары запалення [10, 11]. Аднак дадзенае рэчыва кепска распускаецца ў вадзе [12], што абумоўлівае яго ўздзеянне пры вонкавым прымяненні на рану, пераважна на самыя паверхневыя яе пласты. Гэта можа абмяжоўваць лекавы патэнцыял КВ. Для істотнага павышэння распаўсюджанасці дадзенага рэчыва прапануецца выкарыстоўваць 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрын (ЦД) [2, 13]. Паказана, што пры выкарыстанні малекулярнага комплексу кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрын (КВЦД) у некаторых выпадках сапраўды забяспечваецца большы фармакалагічны эфект, чым пры выкарыстанні аднаго КВ [12]. Аднак навуковых прац, прысвечаных даследаванню ўплыву КВЦД на загойванне ран, у тым ліку апёкавых, намі не выяўлена.

Мэта дадзенага даследавання – вывучэнне ўздзеяння кверцэтына і кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрына ва ўмовах іх вонкавага прымянення на загойванне апёкавых ран у лабараторных пацукоў.

Матэрыялы і метады даследавання. Даследаванне праведзена на 39 лабараторных пацуках-самцах лініі Wistar, якіх падчас знаходжання на іх скуры ахоўнай камеры (пра гэта далей) утрымлівалі ў індывідуальных клетках. Усе маніпуляцыі, якія патрабавалі абязбольвання і абезрухоўлення жывёл – выдаленне поўсці, падшыванне ахоўнай камеры, стварэнне апёка, перавязкі, забой (шляхам дэкапітацыі) – выконвалі пад эфірным наркозам.

Даследаванне ўключала дзве серыі доследаў: у першай серыі вывучалі ўплыў КВ і КВЦД на працэс загойвання апёкавай раны ва ўмовах яе ашчаднага вядзення; у другой рабілі тое ж, але ва ўмовах выдалення некратычных тканак з ранавай паверхні (што дазваляе пазбавіцца струпа як чынніка, перашкаджаючага дзеянню лекаў, і супадае з існуючай хірургічнай практыкай [14]).

У першай серыі быў выкарыстаны 21 пацук масай 260–310 г. Жывёлы былі падзелены на тры групы – 7 кантрольных, 7 «кверцэтынавых» і 7 «кверцэтынава-цыкладэкстрынавых». Непасрэдна перад аперацыяй у пацукоў у пярэдняй частцы спіны выскубвалі і выбрывалі поўсць. Аголеную скуру прамывалі і высушвалі. У міжлапчаткавай вобласці 8 швамі падшывалі ахоўную камеру з унутраным дыяметрам 19 мм, якая была зроблена з інэртнай пластыкі і мела таўшчыню сценкі 1 мм. Затым на ўчастку скуры, які аказаўся ўнутры камеры, з дапамогай круглага ў папярочным сячэнні сталёвага стрыжня стваралі апёк (мал. 1, пацук з аголенай у пярэдняй палове спіны скурай знаходзіцца пад эфірным наркозам; аперацыйны столік, на якім ён знаходзіцца; флакон з марлевым тампонам, праз які пацук атрымлівае эфірны наркоз; ахоўная камера, зафіксаваная швамі ў яго міжлапчаткавай зоне; нагрэты жалезны стрыжань, які стаіць на скуры; прабірка, якая забяспечвае вертыкальнае становішча стрыжня і яго стандартны ціск на скуру; секундамер, які адмярае час тэрмічнага ўздзеяння на скуру). Стрыжань меў масу 70 г, дыяметр – 12 мм. У водным тэрмастаце яго ўтрымлівалі не менш за паўгадзіны пры тэмпературы 80 °С, а затым хутка выціралі марляй і ўсталёўвалі ў вертыкальным становішчы на цэнтр участка скуры ўнутры ахоўнай камеры на 30 с. Увесь гэты час яго ўтрымлівалі з дапамогай цэнтрыфужнай прабіркі ў вертыкальным становішчы (у папярэдне праведзеным даследаванні было выяўлена, што пасля такога ўздзеяння ў тоўшчы дэрмы на месцы кантакта са стрыжнем гінуць усе структуры скуры эктадэрмальнага паходжання, што характэрна для апёка 3Б ступені; загойванне пасля такога пашкоджання магчыма толькі за кошт кантракцыі раны і краявой эпідэрмізацыі [15]; зыходная плошча апёка ва ўмовах дадзенай мадэлі складала каля 135–140 мм²).



Мал. 1. Момант стварэння апёка ў міжлапаткавай зоне пацука

Fig. 1. The situation during the creation of a burn in the interscapular region of the rat

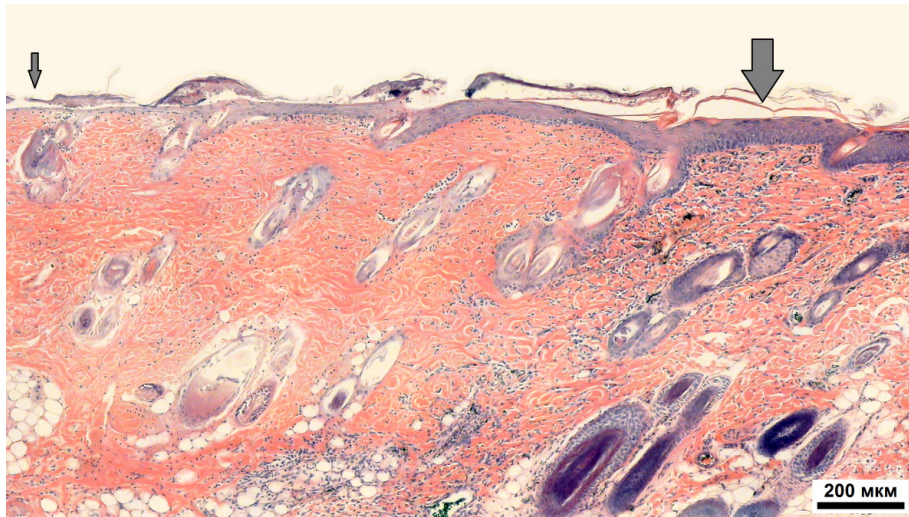
Пасля аперацыі пашкоджаны ўчастак фатаграфавалі разам з ахоўнай камерай. Затым на яго клалі 4 кавалкі марлі, зверху наносілі 200 мкл аднаго з раствораў: альбо ізатанічнага раствору хларыда натрыя з нейтральным рН (у жывёл кантрольнай групы), альбо суспензіі КВ ў раствору хларыда натрыя («кверцэтынавая» група); альбо комплекснай суспензіі КВЦД (група «кверцэтынава-цыкладэктрынавая»).

Адзначаныя растворы рыхтавалі па наступнай методыцы: для атрымання суспензіі КВ навеску КВ (Sigma) масай 151 мг разводзілі фізіялагічным растворам (15,1 мл). Для атрымання нанаконплекса КВЦД выкарыстоўвалі КВ (Sigma) і ЦД (CYCLOLAB R&D. Ltd., Будапешт, Венгрыя). Нанаконплекс КВ быў атрыманы па метадзе, прапанаваным I. M. Savic і сааўт. [2]. Навеску КВ масай 151 мг (у разліку 10 мг на 1 мл канчатковага раствору) у ступцы перамешвалі з ЦД у малярных суадносінах 1:3 (выкарыстоўвалі 770 мг ЦД). Да атрыманай сумесі дадавалі 150 см³ этанолу і ставілі раствор на магнітную мяшалку (600 аб/мін) на 24 гадз у цёмнае месца. Пасля перамешвання суспензію высушвалі ў сушыльнай шафе. Конплекс разводзілі фізіялагічным растворам (15,1 мл на 921 мг атрыманага конплекса). Канцэнтрацыя гатовага раствору конплекса складала 0,033 моль/л [2].

На наступны дзень пацукам давалі наркоз, камеру адкрывалі, выдалялі перавязачныя матэрыялы, апечаны ўчастак зноў фатаграфавалі і на яго клалі новыя кавалкі марлі, якія прапітвалі свежай порцыяй адпаведнага раствору. Такія перавязкі праводзілі штодзённа ўсім жывёлам да поўнай эпідэрмізацыі ранавай паверхні (17–25 сут). Пасля гэтага ахоўную камеру выдалялі, а рана рэарганізоўвалася яшчэ 3 тыдні.

Самым важным крытэрыем для ацэнкі загойвання апёка лічылі час, які прайшоў ад моманту стварэння апёка і да таго дня, калі ранавая паверхня ўпершыню цалкам пакрывалася эпідэрмісам. Галоўным крытэрыем для ацэнкі зыходнай плошчы апёка (для замеру абсалютнай плошчы структур, зафіксаваных на фота, выкарыстоўвалі камп'ютарную праграму Image-Pro Plus) была абрана дэмаркацыйная лінія, якая з'яўлялася праз 2 сут пасля апёку, размяшчалася на мяжы паміж жывой ды мёртвай скурай і выглядала як ружовае гіперэмічнае кола таўшчыняй каля 1 мм (з'яўленне гэтай лініі, як было пацверджана ў папярэдніх доследах, абумоўлена разрастаннем багатай капілярнай сеткі, якая прасвечваецца скрозь эпідэрміс (мал. 2, 3; на мал. 3 бачны агульны выгляд гіперэмічнага кола на 2-я, 3-я суткі). Суаднесенасць плошчы скуры, абмежаванай гіперэмічным колам праз 2 сут пасля апёку, з пазней атрыманымі звесткамі пра час, які пайшоў на поўную эпідэрмізацыю апёка, дазволіла атрымаць другі колькасны паказчык – сярэднія тэмпы загойвання (для гэтага першы паказчык дзялілі на другі). Вымярэнне плошчы апёка (як плошчы скуры, абмежаванай ружовай дэмаркацыйнай лініяй) на працягу 2–9 сут дазволіла атрымаць дынаміку загойвання раны ў 1-я суткі пасля апёку.

Паколькі струп, у які ператвараліся павярхоўныя пласты некратычных тканак, не дазваляў сачыць за цячэннем рэпаратывнага працэсу на заключным яго этапе (і, што асабліва важна,



Мал. 2. Мяжа паміж некратычнай і жыццяздольнай скурай праз 3 сут пасля апёку на гісталагічным зрэзе. (Непасрэдна перад вывадам з эксперыменту пацуку ўводзілі туш, якая меціла прахадзімыя капіляры. Найбольшая іх колькасць разам з фагацытамі знаходзіцца пад эпідэрсам (шырокая стрэлка). Справа бачны жыццяздольныя валасяныя фалікулы, сальныя залозы, злева – загінулыя. Эпідэрс з жыццяздольнага ўчастка нарос на некратычны (вузкая стрэлка.)) Фота з дадатковага даследавання

Fig. 2. The boundary between necrotic and viable skin on a histological section after 3 days following the burn. Immediately before decapitation, the rat was injected with indian ink which labeled the capillaries. Their greatest number along with phagocytes was located under the epidermis in the place indicated by the broad arrow. Viable hair follicles and sebaceous glands are visible on the right. Dead ones are located on the left. The epidermis from the viable area grew to the necrotic area to the point indicated by the narrow arrow (photo from additional study)

перашкаджаў дакладна вызначыць момант наступлення поўнай эпідэрсізацыі), пачынаючы з 12-х сутак пасля апёку, яго перыядычна акуратна выдалялі (наступныя выдаленні струпа рабілі праз 15, 17, 19, 21, 23 і 25 сут пасля апёку). Новы струп, які фарміраваўся праз 1–2 сут, адпавядаў памерам ранавай паверхні пасля выдалення папярэдняга струпа. Вымярэнне плошчы новага струпа (на 14-я суткі) дазваляла ацаніць плошчу апёкавай раны праз 2 тыдні пасля пашкоджання, а суаднесенне гэтага параметра з часам, які спатрэбіўся для таго, каб завяршыць эпідэрсізацыю (у дадатковы да 14 сут час), дазваляла выявіць тэмпы загойвання на заключнай фазе.

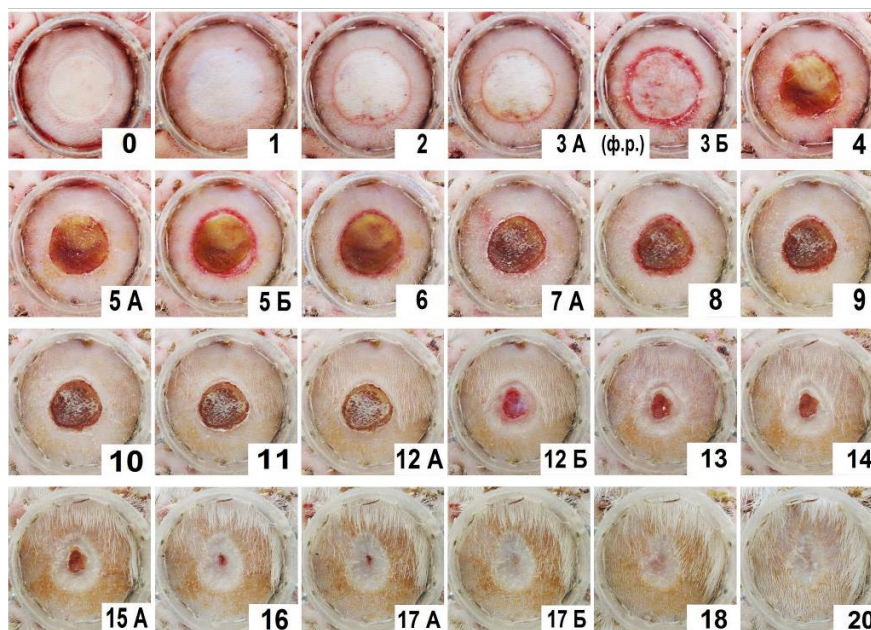
Акрамя адзначанага, на 12-я суткі пасля апёку з ранавай паверхні рабілі змывы, выкарыстоўваючы ізатанічны раствор хларыда натрыя, і выяўлялі фагацытарны індэкс (ФІ) нейтрафілаў. Аб'ектам фагацытозу была 10 %-ная полістырольная суспензія часцінак латэксу (Sigma) памерам 1,5 мкм.

У дадзенай серыі пасля завяршэння эпідэрсізацыі ран ў пацукоў выдалялі ахоўную камеру, а іх саміх пакідалі яшчэ на 3 тыдні, каб прасачыць за вынікам рэмадэлявання ўжо загоенай раны. Праз 43 дні пасля апёку ў жывёл на скуры вакол месца былога апёка нажніцамі зразалі валасы. Вобласць былой раны фатаграфавалі і на здымку вымяралі плошчу безвалосага рубца.

Затым жывёл выводзілі з эксперыменту. Пасля дэкапітацыі ў іх бралі кроў, у якой ацэньвалі ФІ і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў (у апошнім выпадку выкарыстоўвалі гістахімічны тэст аднаўлення нітрасіянага тэтразолія ў фармазан – НСТ-тэст) [16–18].

У другой серыі было выкарыстана 18 пацукоў масай 280–380 г. Усе яны таксама былі падзелены на тры групы – 6 кантрольных, 6 «кверцэтынавых», 6 «КВЦД». Рэчывы, якія наносіліся на іх ранавую паверхню, былі тымі ж, што і ў першай серыі. Усе іншыя маніпуляцыі праводзілі аналагічна, аднак мелася некалькі адрозненняў.

Галоўнае з іх заключалася ў тым, што ва ўсіх жывёл другой серыі праз 3, 5 і 7 сут пасля апёку з ранавай паверхні выдалялі некратычныя тканкі (наколькі гэта было магчыма) шляхам іх выскрабання з дапамогай скальпеля. Падчас такога выскрабання ніжнія пласты дэрмы не прарываліся, крывацёк адсутнічаў (увесь працэс загойвання апёкавай раны прадэманстраваны на мал. 3). Яшчэ адно адрозненне заключалася ў тым, што жывёл дадзенай серыі забівалі на 21-я суткі.



Мал. 3. Прыклад загойвання апёкавай раны ў аднаго з пацукоў кантрольнай групы другой серыі. Лічбы пад фотаздымкамі азначаюць колькасць сутак, якія прайшлі пасля стварэння апёка (для поўнай эпідэрмізацыі неабходна 17 сут). Літары А і Б паказваюць выгляд апечанага ўчастка да і пасля выдалення некратычных тканак ці струпа ў адпаведны час (3, 5, 7, 12, 16, 18 сут). У дадзеным выпадку ўжо на 5-я суткі пасля апёку быў сфармаваны дастаткова цвёрды струп (што больш характэрна для жывёл кантрольнай групы)

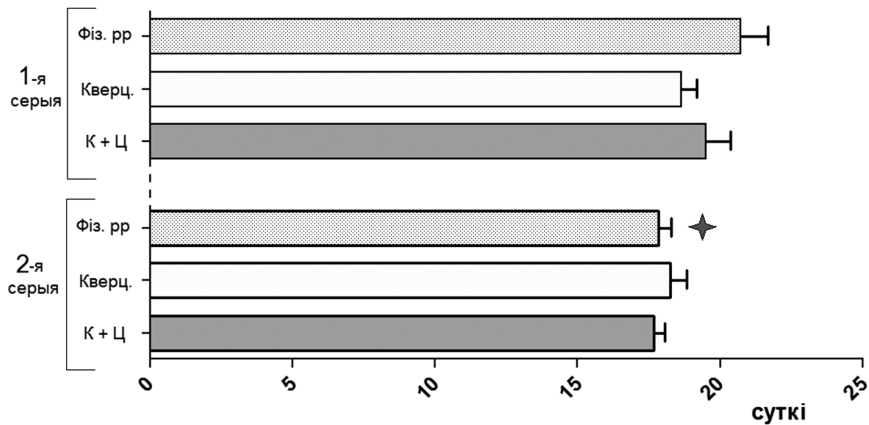
Fig. 3. An example of the healing of a burn wound in a control rat of the second series. The numbers under the photographs indicate the number of days after the creation of burns (in this case, the time required for complete epidermisation, was 17 days). Letters A and B indicate the type of the burned area before and after the removal of the necrotic tissue or the scab at the appropriate time (3, 5, 7, 12, 16, and 18 days). In this case, which is more typical for the animals of the control group, a fairly hard scab was formed as early as on the 5th day after the burn

У пацукоў кантрольнай і «кверцэтын-цыкладэкстрынавай» групы з месца былой раны бралі тканкі для гісталагічнага даследавання. Проставугольныя кавалкі скуры даўжынёй каля 1,5 см, якія праходзілі праз цэнтр апёка, у распаўленым стане і пры натуральным нацяжэнні фіксавалі ў сумесі фармалін–спірт–воцатная кіслата, залівалі ў парафін. Зрэзы таўшчынёй 6 мкм, якія праходзілі ў франтальнай плоскасці, афарбоўвалі гематаксілінам і эазінам, а таксама па Малоры.

Статыстычную апрацоўку атрыманых колькасных даных праводзілі з дапамогай праграмы GraphPad Prism, Version 5. Дакладнасць адрозненняў (p) паміж сярэднімі данымі ($M \pm m$, дзе M – сярэдняе арыфметычнае; m – стандартная памылка сярэдняга) вызначалі па няпарным t -тэсце. Таксама праводзілі стандартны карэляцыйны аналіз. Выбаркі правяралі на нармальнасць пры дапамозе крытэрыя Шапіра–Уілка і крытэрыя Калмагорава–Смірнова з папраўкай Лілліефорса.

Вынікі і іх абмеркаванне. Інтэрвал часу, які спатрэбіўся для поўнай эпідэрмізацыі апечанай скуры (эпідэрмізацыя адбывалася разам з кантракцыяй) вагаўся ў розных групам жывёл абедзвюх серый у інтэрвале 17,7–20,7 сут (мал. 4), а тэмпы эпідэрмізацыі – у інтэрвале 7,02–7,98 мм²/сут. Уздзеянне КВ і КВЦД недакладна скараціла працягласць загойвання ў жывёл першай серыі. У жывёл другой серыі ніякага пазітыўнага ўплыву гэтых рэчываў на дадзены паказчык не выяўлена, затое час, які пайшоў на эпідэрмізацыю, у цэлым у іх быў меншы, чым у жывёл першай серыі, і меншы пры супастаўленні паміж сабой дзвюх кантрольных груп (дакладнага адрознення па тэмпах рэгенерацыі ні пры якіх параўнаннях не выяўлена).

Такім чынам, пры выкарыстанні дадзенай мадэлі пры механічным выдаленні некратычных тканак працягласць эпідэрмізацыі апёкавай раны (скарачэнне часу на 14 % пры параўнанні кантрольных груп) пазітыўны ўплыў аказваўся большым, чым пры выкарыстанні рэчываў. Асноўная прычына падобнага выніку хутчэй за ўсё заключаецца ў тым, што пры наяўнасці некратычных тканак у ране яны спачатку мусяць быць выдалены з дапамогай посттраўматычнага запалення (на што ідуць рэсурсы арганізма і час), каб потым мог пачацца ўласна рэпаратывыны



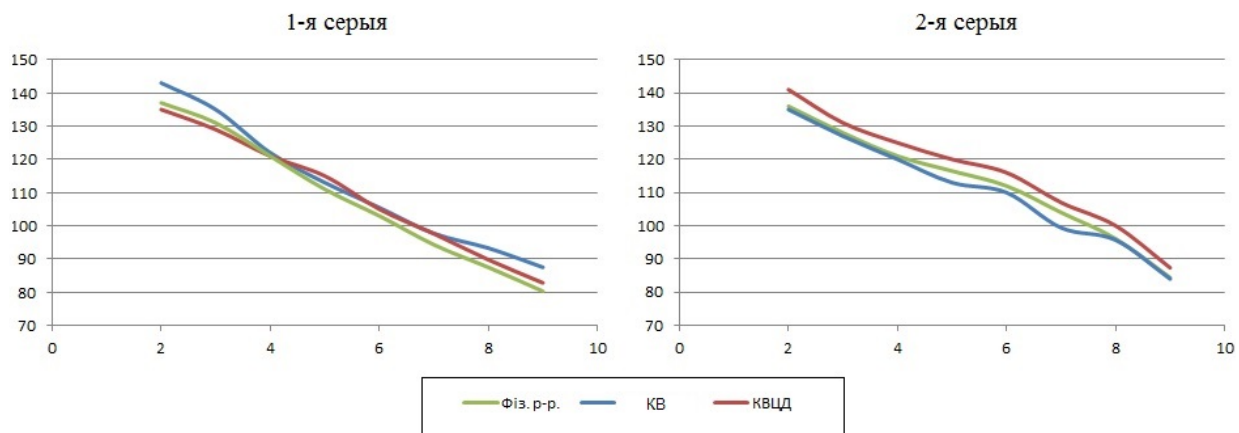
Мал. 4. Працягласць загойвання апёкавай раны ў жывёл абедзвюх серый. Зоркай пазначаны даставерныя адрозненні пры параўнанні кантрольных груп

Fig. 4. The duration of healing of burn wounds in animals of both series. The star indicated significant differences when comparing the control groups

працэс. Гэта даўно вядома ў медыцыне. Таму хірургі імкнуцца выдаляць некратычныя тканкі з апечанай скуры, як толькі апошнія пачынаюць дыферэнцавацца на фоне яе жыццяздольных участкаў [14].

У першай серыі нашых доследаў некратычныя тканкі таксама маглі быць перашкодай для выяўлення магчымага стымуляцыйнага патэнцыяла выкарыстаных рэчываў. І ўсё ж невялікае (на 2–4 %) павелічэнне сярэдніх тэмпаў эпідэрмізацыі пашкоджанага ўчастка скуры магло спрыяць пэўнаму скарачэнню часу загойвання ў «кверцэтынавых» жывёл першай серыі (мал. 4).

Дынаміка працэсу скарачэння плошчы апечанага ўчастка, абмежаванага ружовай дэмаркацыйнай лініяй, паказана на мал. 5. На працягу 2–9 сут у межах адной і той жа серыі не выяўлена дакладных адрозненняў паміж групамі па дадзеным колькасным параметры. Аднак трэба падкрэсліць, што ў другой серыі (дзе ў пацукоў выдаляліся некратычныя тканкі) у параўнанні з першай серыяй (дзе мёртвыя тканкі не выдаляліся) назіралася ваганне некаторых дынамічных ліній. «Пераломы» былі асабліва выразныя пасля 5 і 7 сут. Гэта абумоўлена хутчэй за ўсё тым, што пры спробах выдалення некратычных тканак адбывалася дадатковая траўматызацыя тканак у ране, што тармазіла скарачэнне памераў пашкоджанага ўчастка ў наступныя 24 гадз. Затое потым рэпарацыя паскаралася.



Мал. 5. Дынаміка скарачэння абсалютнай плошчы ўчастка скуры, абмежаванага дэмаркацыйнай лініяй, у жывёл абедзвюх серый на працягу 2–9 сут пасля апёку

Fig. 5. Dynamics of reduction of the absolute area of the skin area limited by the demarcation line in animals of both series within 2–9 days after the burn

У выкарыстанай мадэлі істотнымі параметрамі на завяршальнай стадыі загойвання сталі памер струпа на ранавай паверхні праз 14 сут пасля апёку і тэмпы эпідэрмізацыі пасля траўмы (табл. 1). Вынікае, што ў першай серыі ўздзеянне КВ даставерна паспрыяла (КВЦД на мяжы дакладнасці) памяншэнню плошчы дадзенай структуры (што цалкам узгадняецца з данымі, прыведзенымі на мал. 4), а ў другой – наадварот, павелічэнню. Парадаксальнасць сітуацыі, верагодна, можна растлумачыць тым, што большы струпу у «кверцэтынавых» жывёл другой серыі – гэта ўсё яшчэ наступства дадатковай дэструктыўнасці механічнага выдалення некратычных тканак на 5-я і 7-я суткі, што ў сваю чаргу абумоўлена большай рыхласцю паверхневых некратычных тканак у той час (у будучых аналагічных даследаваннях варта ўлічваць дадзены феномен і выдаляць некратычныя тканкі, калі такое плануецца, аднаразова (напрыклад, праз 3 сут пасля апёку).

Табліца 1. Плошча струпа на ранавай паверхні праз 14 сут пасля апёка і тэмпы эпідэрмізацыі раны на заключным этапе

Table 1. The area of the scab on the ravai surface 14 days after the burns and the rate of epidermisia of wounds at final stage

1-я серыя (ашчадна-пасіўнае вядзенне раны)			2-я серыя (выдаленне некратычных тканак)		
Фіз. р-р	КВ	КВЦД	Фіз. р-р	КВ	КВЦД
Плошча струпа на 14-я суткі, мм ²					
31,4 ± 2,0	23,6 ± 1,4 <i>p</i> ₁ = 0,0072	25,8 ± 2,2 <i>p</i> ₁ = 0,0828	15,8 ± 2,3 <i>p</i> ₂ = 0,0003	32,3 ± 2,9 <i>p</i> ₁ = 0,0012 <i>p</i> ₂ = 0,0164	24,2 ± 3,4 <i>p</i> ₁ = 0,0646 <i>p</i> ₂ = 0,6873
Тэмпы заключнага этапа эпідэрмізацыі, мм ² /сут					
5,09 ± 0,55	5,42 ± 0,55 <i>p</i> ₁ = 0,6799	5,19 ± 0,56 <i>p</i> ₁ = 0,9047	4,20 ± 0,50 <i>p</i> ₂ = 0,2599	7,91 ± 0,52 <i>p</i> ₁ = 0,0004 <i>p</i> ₂ = 0,0076	6,55 ± 0,50 <i>p</i> ₁ = 0,0077 <i>p</i> ₂ = 0,1014

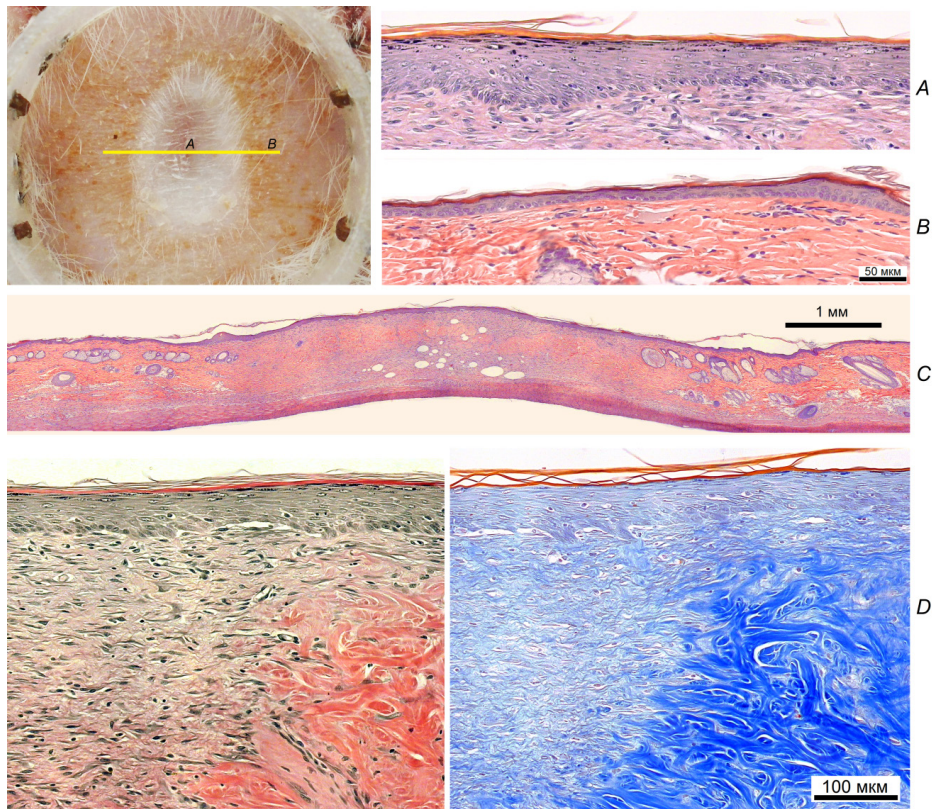
З а ў в а г а. Даставернасць адрозненняў па няпарным *t*-тэсце: *p*₁ – адносна кантроля ўнутры адной серыі (фіз. р-р); *p*₂ – паміж аналагічнымі групамі ў дзвюх серыях.

Істотна меншыя памеры струпа на 14-я суткі ў жывёл кантрольнай групы другой серыі ў параўнанні з аналагічнай групай першай серыі (табл. 1) таксама адпавядаюць разгледжаным вышэй даным аб працягласці эпідэрмізацыі апёкавай раны (гл. мал. 4).

Што датычыцца жывёл другой серыі, дадатковыя ўдакладненні былі атрыманы, калі былі ацэнены тэмпы эпідэрмізацыі апёкавай раны на заключным этапе (нагадаем, гэта рабілася шляхам вызначэння адносін плошчы струпа на 14-я суткі пасля апёку і часу, які прайшоў з гэтага моманту да канчатковай эпідэрмізацыі). Як бачна з табл. 1, у жывёл гэтай серыі эпідэрмізацыя ў абедзвюх «кверцэтынавых» групах адбывалася на заключным этапе істотна большымі тэмпамі ў параўнанні з кантролем.

У жывёл другой серыі праз 21 сут пасля апёку былая ранаваая, а потым эпідэрмізаваная паверхня (на ёй адсутнічалі валасы і сальныя залозы, яна мела ў цэлым святлейшы колер – гл. мал. 2, 11) была па сваёй плошчы істотна меншай у параўнанні з плошчай, абмежаванай ружовым колам праз 2–3 сут пасля апёку. Форма пашкоджаных участкаў заставалася авальнай, але была, як правіла, некалькі выцягнутай па сагітальнай лініі.

На гісталагічных прэпаратах ва ўсіх выпадках апечаны ўчастак скуры цяпер сапраўды быў цалкам эпідэрмізаваным і безвалосым (мал. 6). Пры гэтым эпідэрміс меў акрамя базальнага выразнага шыпаваты, зярністы (з грубымі керацэтынавымі грануламі) і рагавы слаі. З-за гэтага агульны пласт жыццяздольных керацінацытаў (без уліку арагавелых керацінацытаў) быў у ім таўсцейшым у параўнанні з такім у эпідэрмісе, які пакрываў скуру за межамі тэрмічнага пашкоджання (мал. 6). Сярод керацінацытаў у пласце, які пакрываў апечаны ўчастак, нярэдка можна было сустрэць макрафагі і лімфацыты. Улічваючы прысутнасць мітозаў керацінацытаў, праліфератыўныя працэсы ў рэгенераваным эпідэрмісе працягваліся. У адрозненне ад эпідэрміса на



Мал. 6. Гісталагічная карціна ў вобласці былога апёка скуры на фронтальным зрэзе праз 21 сут пасля ўздзеяння (злева ўверсе паказаны макраскапічны выгляд апечанага ўчастка ўнутры ахоўнай камеры; жоўтая лінія паказвае лінію рэзкі; літары *A* і *B* указваюць на месца знаходжання эпідэрміса). *A* – выгляд эпідэрміса на паверхні грануляцыйнай тканкі ў цэнтры апечанага ўчастка; бачна павялічаная таўшчыня неарагавелых пластоў эпідэрміса, структура падлежачай злучальнай тканкі; *B* – тыповы выгляд эпідэрміса і сасочкавага слоя дэрмы на тэрыторыі інтактнай скуры; *C* – агульна-панарамны выгляд скуры ўнутры ахоўнай камеры на фронтальным зрэзе, які ўключае пашкоджаную цэнтральную частку і дзве непашкоджаныя перыферычныя зоны; за межамі зоны апёка прысутнічаюць шматлікія валасяныя фалікулы, у цэнтры прэпарата яны адсутнічаюць; *D* – частка на мяжы апечанай і неапечанай зон на двух суседніх зрэзах, афарбаваных гематаксілінам ды эазінам (злева) і па Малоры (справа)

Fig. 6. The histological picture in the area of the former skin burn on the frontal section 21 days after the exposure (top left shows the macroscopic view of the burned area inside the protective chamber; rat head above, the yellow line shows the cutting line; letters *A* and *B* indicate the location of the epidermis indicated below). Shown: *A* – a view of the epidermis on the surface of granulation tissue in the center of the burned area; visibly increased thickness of non-keratinized epidermis, the structure of the underlying connective tissue; *B* – a typical view of the epidermis and papillary dermis on the territory of intact skin; *C* – a general view of the skin inside the protective chamber on the frontal section which includes the damaged central part and two intact peripheral zones; outside the burn zone, many hair follicles are present, they are absent in the center of the preparation; *D* – the area on the border of the burned and unburned zones on two adjacent sections stained with hematoxylin and eosin (left) and Mallory (right)

неапечаных участках, эпідэрміс на тэрыторыі былога апёка часта аказваўся адслоеным ад падлеглай злучальнай тканкі на большым ці меншым працягу.

На месцы былога апёка пад эпідэрмісам знаходзіцца грануляцыйная тканка, у складзе якой сярод калагенавых валокнаў усё яшчэ прысутнічае вялікая колькасць макрафагаў, фібраблстаў, капіляраў (мал. 6). Шматлікія калагенавыя валокны ў новаўтворанай грануляцыйнай тканцы ў некалькі разоў больш тонкія, чым калагенавыя валокны інтактнай дэрмы. Адрозніваюцца яны і характарам свайго перапляцення, што асабліва добра бачна на мяжы дадзеных відаў злучальнай тканкі (мал. 6). На зрэзах калагенавыя валокны на месцы былога апёка часта выглядаюць змеяпадобна выгнутымі, што, верагодна, з'яўляецца марфалагічнай праявай працэсу кантракцыі раны, які ў гэты час працягваецца.

У тоўшчу грануляцыйнай тканкі, утворанай на месцы былога пашкоджання, у кірунку цэнтра клінамі з абодвух бакоў уваходзяць участкі безвалосай дэрмы (мал. 6). Гэтыя ўчасткі і ствараюць

блэсы фон апечанага ўчастка (жаўтавата-буры фон інтактнай скуры навокал, верагодна, абумоўлены скурным салам, якое выдзяляецца на яе паверхню з валасяных фалікулаў), а меншая блэсасць у самым цэнтры апёка абумоўлена большай долевай прысутнасцю тут грануляцыйнай тканкі.

У тоўшчы апечанага ўчастка практычна заўсёды прысутнічаюць акруглыя поласці большага ці меншага памеру (мал. 6). Паколькі ў некаторых выпадках такія поласці аказваюцца запоўненымі рагавымі масамі, можна меркаваць, што яны ўтвораны трыхацытамі валасяных фалікулаў, якія перажылі тэрмічнае ўздзеянне, захавалі праліфератыўны патэнцыял, але з-за разбурэння іншых клеткавых кампанентаў, без якіх яны не могуць паўнаважна функцыянаваць, былі не ў стане сфармаваць валасяныя фалікулы *de novo*, а замест гэтага сфармавалі мікракісты (аднак для дакладнага адказу на пытанне, што гэта за поласці, патрабуецца дадатковае гісталагічнае даследаванне). Падскурная цягліца непасрэдна пад цэнтрам апёка ў большасці выпадкаў адсутнічала, але ў некаторых выпадках назіраўся працэс яе рэгенерацыі. Тут жа пераважна ў больш глыбокіх пластах грануляцыйнай тканкі ў вялікай колькасці знаходзіліся макрафагі, запоўненыя жоўта-карычневымі ліпафусцынавымі грануламі.

Праведзена параўнанне морфаметрычных рыс, выяўленых на гісталагічных зрэзах апечаных участкаў скуры праз 21 сут пасля пашкоджання, характэрных для жывёл кантрольнай і «кверцэтын-цыкладэкстрынавай» груп (табл. 2). Як бачна, ні адзін з параметраў даставерна не адрозніваўся паміж дадзенымі групамі.

Табліца 2. Паказчыкі, вымераныя на гісталагічных зрэзах праз 21 сут пасля апёка

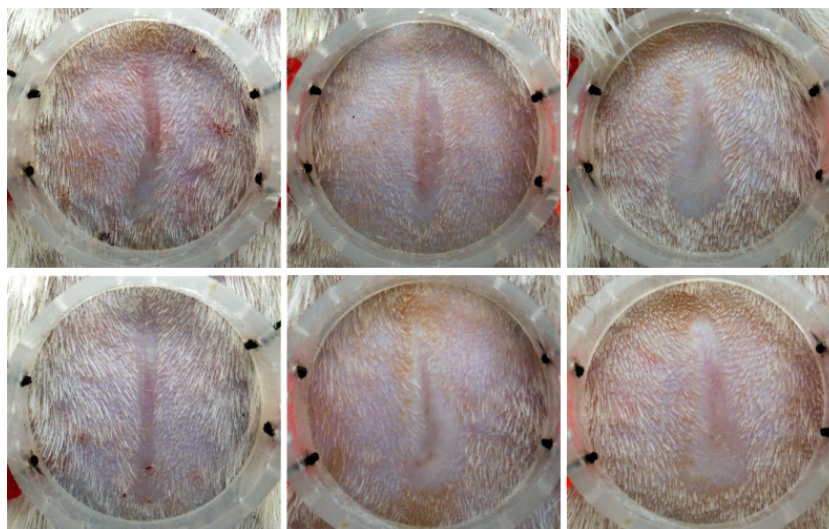
Table 2. Values measured on the histological slides after 21 days following burn

Адлегласць паміж валас. фалікуламі справа і злева ад зоны апёка, мм	Даўжыня мяжы паміж эпідэрмісам і грануляц. тканкай, мм	Таўшыня неарагавелай часткі эпідэрміса ў цэнтры апёка, мкм	Доля адслоенага ад грануляц. тканкі эпідэрміса, %	Колькасць мітозаў у разліку на 1 мм даўжыні эпідэрміса на паверхні грануляц. тканкі
Фіз. р-р				
5,99 ± 0,23	5,19 ± 0,27	43,4 ± 2,74	16,0 ± 7,2	0,49 ± 0,11
КВЦД				
6,74 ± 0,42	5,71 ± 0,50	47,1 ± 5,35	13,7 ± 5,4	0,61 ± 0,26
$p_1=0,1511$	$p_1=0,3783$	$p_1=0,5503$	$p_1=0,8010$	$p_1=0,6798$

З а ў в а г а. p_1 – даставернасць адрозненняў па няпарным *t*-тэсце адносна кантроля ўнутры адной серыі (фіз. р-р). Тое ж у табл. 3.

Безвалосыя шнары, якія сфармаваліся ў пацукоў першай серыі у выніку рэмадэлявання рубца за дадатковыя пасля завяршэння эпідэрмізацыі 3 тыдні (праз 43 дні пасля апёку), былі выразана выцягнутымі ўздоўж сагітальнай лініі, пры гэтым часцей мелі альбо вераценападобную, альбо кроплепадобную форму (мал. 7; параўн. з фота на мал. 3). У апошнім выпадку іх завостраны канец паказваў у кірунку галавы, а закруглены – каўдальна. Гэта доказ таго, што істотныя пераўтварэнні ў апечанай скуры адбываліся і пасля завяршэння эпідэрмізацыі. Галоўную ролю тут выконваюць фібрабласты і міяфібрабласты, якія і пад эпідэрмісам працягваюць забяспечваць кантракцыю раны з адначасовым ператварэннем у яе тоўшчы грануляцыйнай тканкі ў рубцовую [19]. Згодна з нашай мадэллю, названыя працэсы маюць тэндэнцыю да паслядоўнасці ў кірунку ад галавы да хваста, а галоўныя сілы кантракцыі дзейнічаюць у папярочным адносна сагітальнай лініі кірунку. Апошняе, верагодна, тлумачыцца тым, што кантракцыя стымулюецца «сцяканнем» скуры па баках тулава пацука [20]. У цэлым шнары мелі плошчу ў межах 31–33 мм², што складала каля 1/4–1/5 ад зыходнай плошчы апечанай скуры. Даставерных адрозненняў паміж дадзенымі паказчыкамі ў жывёл трох груп другой серыі не выяўлена.

У выніку імуналагічнага даследавання зрываў, узятых з паверхні апёкавай раны ў пацукоў першай серыі на 12-я суткі пасля апёку, выяўлена, што ў жывёл кантрольнай групы ФІ склаў 48,0 ± 7,0, а ў жывёл, якім на рану штодзённа наносілі КВ і КВЦД – 71,6 ± 5,6 % ($p = 0,0304$) і 90,4 ± 3,8 % ($p = 0,0007$) адпаведна. Такім чынам, абодва рэчывы аказвалі стымулюючы ўплыў, але ў «кверцэтын-цыкладэкстрынавага» комплексу ён быў большым. Актывацыя мясцовай фага-



Мал. 7. Варыянты выгляду вобласці былога тэрмічнага пашкодвання праз 43 дні пасля апёку ў 6 пацуюў.
Поўсць пастрыжана, на скуру для маштабу пакладзена ахоўная камера дыяметрам 21 мм.
Галава пацука знаходзіцца ўверсе

Fig. 7. Variants of the type of the area of the former thermal damage 43 days after the burn by example of 6 rats.
Wool is trimmed, a protective chamber with a diameter of 21 mm is applied to the skin.
Rat is placed tail to the viewer

цытарнай рэакцыі ў ране, верагодна, звязана з уплывам даследаваных злучэнняў на рэцэптарны апарат нейтрафілаў раны. Большы ўплыў нанаконструкцыі ў параўнанні з манапрапаратам можна патлумачыць павышэннем біядаступнасці КВ у зоне апёка.

Даследаванне крыві паказала, што ў жывёл першай серыі лейкацытарная формула крыві нармалізавалася значна хутчэй (асабліва колькасць нейтрафільных лейкацытаў і лімфацытаў) пад уплывам КВЦД (табл. 3). У жывёл другой серыі асноўныя параметры лейкацытарнай формулы крыві адпавядалі норме. Што да ФІ, то ў кантрольных пацуюў абедзвюх серый ён быў зніжаны (табл. 3) адносна нормы [12], а пад уплывам кверцетына падвышаўся, прычым у другой серыі – дакладна. У КВЦД-групам жывёл абедзвюх серый, мяркуючы па выніках НСТ-тэста, таксама дакладна павышалася адносна катроля метабалічная актыўнасць нейтрафілаў. Атрыманыя вынікі можна патлумачыць актывацыяй рэцэптарнага апарата нейтрафілаў крыві, актывацыяй унутры-клеткавых мікрабацыйных сістэм.

Табліца 3. Імуналагічныя паказчыкі крыві пасля апрацоўкі апёкавай раны КВ і яго нанаконструкцыя з ГПЦД

Table 3. Immunological blood parameters after treating a burn wound with QE and its nanocomplex with QECD

Паказчык	Непасрэдна пасля загойвання (1-я серыя)			Праз 43 дні пасля гаення (2-я серыя)	
	Фіз. р-р	КВ	КВЦД	Фіз. р-р	КВЦД
Нейтрафілы, %	33,8 ± 2,17	34,1 ± 5,20 $p_1=0,4655$	27,35 ± 2,00 $p_1=0,0281$	20,0 ± 4,34	21,6 ± 5,44 $p_1=0,4267$
Эазінафілы, %	3,36 ± 0,81	3,17 ± 1,02 $p_1=0,4500$	2,35 ± 0,62 $p_1=0,1730$	5,785 ± 0,83	2,13 ± 1,80 $p_1=0,0304$
Монацыты, %	11,4 ± 1,80	7,01 ± 1,92 $p_1=0,0643$	8,725 ± 1,18 $p_1=0,1200$	13,5 ± 3,57	7,77 ± 2,80 $p_1=0,4911$
Лімфацыты, %	51,4 ± 3,025	55,8 ± 4,70 $p_1=0,2107$	61,6 ± 2,54 $p_1=0,0134$	60,7 ± 3,44	68,5 ± 4,00 $p_1=0,1200$
ФІ, %	28,5 ± 8,09	45,2 ± 9,10 $p_1=0,1002$	36,0 ± 6,875 $p_1=0,2481$	25,3 ± 2,90	38,75 ± 6,08 $p_1=0,0279$
НСТ-тэст, %	23,8 ± 5,86	26,7 ± 4,32 $p_1=0,3484$	46,2 ± 6,405 $p_1=0,0161$	31,2 ± 4,60	40,0 ± 6,52 $p_1=0,0325$

Дадатковую інфармацыю аб сувязях паміж ключавымі колькаснымі параметрамі ранавага працэсу, атрыманымі ў даследаванні, даў карэляцыйны аналіз.

Найбольш моцныя і даставерныя карэляцыйныя сувязі ў першай серыі аказаліся паміж такімі паказчыкамі, як сярэднія тэмпы эпідэрмізацыі і тэмпы эпідэрмізацыі на яе заключным этапе ($r = 0,89$), паміж гэтымі двума паказчыкамі і агульнай працягласцю эпідэрмізацыі ($r = 0,85$ у абодвух выпадках), а таксама паміж плошчай раны на завяршальным этапе эпідэрмізацыі, ацэненай па плошчы струпа на 14-я суткі пасля апёку, і працягласцю эпідэрмізацыі ($r = 0,76$). Аднак зыходная плошча апёка, ацэненай па ружовым коле, аказалася слаба звязанай з сярэднімі тэмпамі эпідэрмізацыі ($r = 0,46$; $p = 0,0369$) і ніяк не звязанай з яе працягласцю ($r = 0,06$). Своеасаблівай праверкай на надзейнасць атрыманых вынікаў стала выяўленне карэляцыйных сувязей паміж адзначанымі параметрамі ў другой серыі. І тут, нягледзячы на выдаленне некратычных тканак, выявілася станоўчая сувязь паміж працягласцю эпідэрмізацыі і плошчай струпа на 14-я суткі пасля апёку ($r = 0,65$), а таксама паміж апошнім паказчыкам і тэмпамі загойвання на заключным этапе ($r = 0,63$). У дадзенай серыі павялічылася станоўчая сувязь паміж зыходнай плошчай апёка і сярэднімі тэмпамі эпідэрмізацыі ($r = 0,66$; $p = 0,0029$), а сувязь першага паказчыка з працягласцю эпідэрмізацыі засталася слабай ($r = 0,44$; $p = 0,0704$). Такім чынам, ва ўмовах выкарыстанай мадэлі такі параметр, як плошча струпа на 14-я суткі пасля пашкоджання, нечакана вылучыўся ў якасці адзнакі, якая можа на прамежкавым этапе загойвання прагназаваць працягласць эпідэрмізацыі апёкавай раны, тады як зыходная плошча апёка можа слаба прагназаваць сярэднія тэмпы эпідэрмізацыі і не здольна прагназаваць яе працягласць.

Істотныя сувязі былі выяўлены і паміж колькаснымі данымі, атрыманымі пры гісталагічным даследаванні (другая серыя, 21-я суткі пасля апёка). Так, дастаткова моцнымі аказаліся сувязі паміж шырынёй зоны апёка, ацэненай па фота, і адлегласцю паміж валасянымі фалікуламі справа і злева ад гэтай зоны ды даўжынёй лініі кантакта эпідэрміса з грануляцыйнай тканкай, выяўленымі на гісталагічных зрэзах ($r = 0,72$ і $r = 0,77$ адпаведна). Гэта сведчыць пра адэкватнасць выкарыстаных у даследаванні гісталагічных вымярэнняў. Дадаткова аказалася, што чым менш адлегласць паміж валасянымі фалікуламі на фронтальным зрэзе апечанага ўчастка, тым большай можа быць доля адслоенага на паверхні грануляцыйнай тканкі эпідэрміса ($r = -0,66$; $p = 0,0230$). Верагодна, дадзены феномен можа быць патлумачаны кантракцыяй – чым яна інтэнсіўней (што вядзе да памяншэння шырыні зоны апёка), тым больш слабай можа быць сувязь паміж эпідэрмісам і падлеглай грануляцыйнай тканкай. Своеасаблівым дадатковым пацверджаннем адзначанага стала выяўленне таго, што чым менш шырыня апечанай зоны, тым, як правіла, больш мітозаў керацінацытаў у эпідэрмісе на паверхні грануляцыйнай тканкі ($r = -0,65$; $p = 0,0226$). Найбольш праўдападобным тут, верагодна, будзе аналагічнае тлумачэнне: чым большыя тэмпы кантракцыі ў вобласці апёка, тым больш актыўна мусіць перабудоўвацца эпідэрміс, адаптуючыся да ўсё новых умоў на паверхні грануляцыйнай тканкі, у тым ліку і праз большую праліферацыю. Нарэшце апошняе: паміж таўшчынёй эпідэрміса ў цэнтры апечанай зоны і іншымі колькаснымі параметрамі, якія характэрызавалі апошнюю, не было выяўлена ніякіх надзейных сувязей.

Заклучэнне. У выніку праведзенага даследавання на дзвюх мадэлях апёка скуры 3Б ступені лабараторных пацукоў атрымана пацверджанне, што выдаленне некратычных тканак з ранавай паверхні спрыяе хутчэйшаму загойванню тэрмічнага пашкоджання. Даставерных доказаў таго, што КВ ці КВЦД могуць істотна паскараць эпідэрмізацыю апёкавай раны, ні на адной з мадэляў не атрымана. Аднак пад уплывам КВ у першай мадэлі аказалася істотна меншай плошча другаснага струпа, прысутнага на ранавай паверхні на 14-я суткі пасля пашкоджання, а ў другой – пад уплывам КВ і КВЦД істотна павялічваліся тэмпы эпідэрмізацыі раны на заключным яе этапе. Акрамя таго, быў выяўлены пазітыўны уплыў КВ і асабліва КВЦД на вяртанне да нормы лейкоцитарнай формулы крыві, актывізацыю фагацитарнай і метабалічнай актывінасці нейтрафілаў у крыві і на паверхні раны. Апошняе сведчыць аб магчымасці распрацоўкі новага імунамадулюючага прэпарата для мясцовага выкарыстання.

Неадназначнасць атрыманых вынікаў адносна ўплыву КВ і КВЦД на апёкавую рану можа быць абумоўлена не столькі слабым раназагойвальным патэнцыялам дадзеных рэчываў, колькі

прысутнасцю на ранавай паверхні некратычных тканак і струпа, а таксама дадатковай траўматызацыяй раны пры спробах іх выдалення. Гэта дазваляе меркаваць, што даследаванне ўплыву КВ ці КВЦД на працэс загойвання скурных ран варта прадоўжыць на такіх лабараторных мадэлях, дзе будзе мінімізавана прысутнасць некратычных тканак на ранавай паверхні і дзе апошняя не будзе дадаткова траўматызавацца шляхам іх механічнага выдалення.

Канфлікт інтарэсаў. Аўтары заяўляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Падзякі. Праца выканана ў межах праекта па заданню 2.13 «Распрацоўка нанаструктураваных лекавых прэпаратаў для вонкавага ўжывання» ДПНД «Фізічнае матэрыялазнаўства, новыя матэрыялы і тэхналогіі».

Acknowledgements. This work was performed as a part of the project 2.13 “Development of nanostructured drugs for external use” of SPSR “Physical materials science, new materials and technologies”.

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов : клин. рек. [Электронный ресурс] / А. А. Алексеев [и др.] // Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». – Режим доступа : <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Mestnoe-konservativnoe-lechenie-postradavshih-ot-ozhogov.pdf>. – Дата доступа : 02.03.2019.
2. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin / I. M. Savic [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2015. – Vol. 82, N 3–4. – P. 383–394. <https://doi.org/10.1007/s10847-015-0500-4>
3. Quercetin accelerated cutaneous wounds healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF- β 1 / A. Gopalakrishan [et al.] // *Indian J. Exp. Biol.* – 2016. – Vol. 54, N 3. – P. 187–195.
4. Quercetin and low level laser therapy promote wound healing process in diabetic rats via structural reorganization and modulatory effects on inflammation and oxidative stress / O. M. Ahmed [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – N 101. – P. 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.040>
5. Fabrication of quercetin and curcumin bionanovesicles for the prevention and rapid regeneration of full-thickness skin defects on mice / I. Castangia [et al.] // *Acta Biomater.* – 2014. – Vol. 10, N 3. – P. 1292–1300. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.11.005>
6. Wound healing effect of ethanolic extract from Morning Glory (*Ipomoea carnea* Jacq.) leaves by using different models in rats / R. Shukla [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2018. – Vol. 31, N 4. – P. 1355–1361.
7. Quercetin and its natural sources in wound healing management / N. Polera [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 25. – P. 3. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713150626>
8. *In vitro* and *in vivo* characterization of quercetin loaded multiphase hydrogel for wound healing application / R. Jangde [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2018. – Vol. 115. – P. 1211–1217. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.010>
9. Ameliorative effect of nanoencapsulated flavonoid against chlorpyrifos-induced hepatic oxidative damage and immunotoxicity in Wistar rats / S. G. Suke [et al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2018. – Vol. 32, N 5. – P. e22050. <https://doi.org/10.1002/jbt.22050>
10. Protective effect of quercetin in LPS-induced murine acute lung injury mediated by cAMP-Epac pathway / X. F. Wang [et al.] // *Inflammation.* – 2018. – Vol. 41, N 3. – P. 1093–1103. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0761-3>
11. Formulation optimization and in situ absorption in rat intestinal tract of quercetin-loaded microemulsion / Y. Gao [et al.] // *Colloids. Surf. B: Biointerfaces.* – 2009. – Vol. 71, N 2. – P. 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.03.005>
12. *In vitro* and *in vivo* anticancer efficacy potential of Quercetin loaded polymeric nanoparticles / R. Baksi [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 106. – P. 1513–1526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.106>
13. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин-гидроксипропин- β -циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко [и др.] // *Вес. НАН Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512.
14. Current concepts in debridement: science and strategies / E. L. Anghel [et al.] // *Plast Reconstr. Surg.* – 2016. – Vol. 138. – P. 82S–93S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002651>
15. Tiwari, V. K. Burn wound: How it differs from other wounds? / V. K. Tiwari // *Indian J. Plast. Surg.* – 2012. – Vol. 45, N 2. – P. 364–373. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101319>
16. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Витебск : Витеб. мед. ин-т, 1996. – 282 с.
17. Новикова, И. А. Метод комплексной оценки вне- и внутриклеточных факторов бактерицидности нейтрофилов / И. А. Новикова, В. В. Железко. – Гомель : ГомГМУ, 2014. – 7 с.
18. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Мед. лит., 2009. – 448 с.
19. Myofibroblast-mediated contraction / W. M. Kattan [et al.] // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 38–43.
20. Involvement of eIF6 in external mechanical stretch-mediated murine dermal fibroblast function via TGF- β 1 pathway / Q. Shu [et al.] // *Sci. Reports.* – 2016. – Vol. 6, N 1. – Art. 36075. <https://doi.org/10.1038/srep36075>

References

1. Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Krutikov M. G., Tyurnikov Yu. I., Bogdanov S. B. Local conservative treatment of wounds at the stages of care for burn victims: clinical recommendations. *All-Russian public organization Association of Combustionologists "A world without burns"*. Available at: <http://combustionlog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Mestnoe-konservativnoe-lechenie-postradavshih-ot-ozhogov.pdf> (accessed 02.03.2019) (in Russian).
2. Savic I. M., Nikolic D. V., Savic-Gajic I., Nikolic L. B., Radovanovic C. B., Mladenovic J. D. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2015, vol. 82, no. 3–4, pp. 383–394. <https://doi.org/10.1007/s10847-015-0500-4>
3. Gopalakrishan A., Ram M., Kumawat S., Tandan S., Kumar D. Quercetin accelerated cutaneous wounds healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF- β 1. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2016, vol. 54, no. 3, pp. 187–195.
4. Ahmed O. M., Mohamed T., Moustafa H., Hamdy H., Ahmed R. R., Aboud E. Quercetin and low level laser therapy promote wound healing process in diabetic rats via structural reorganization and modulatory effects on inflammation and oxidative stress. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2018, no. 101, pp. 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.040>
5. Castangia I., Nácher A., Caddeo C., Valenti D., Fadda A. M., Díez-Sales O., Ruiz-Sauri A., Manconi M. Fabrication of quercetin and curcumin bionanovesicles for the prevention and rapid regeneration of full-thickness skin defects on mice. *Acta Biomaterialia*, 2014, vol. 10, no. 3, pp. 1292–1300. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.11.005>
6. Shukla R., Gupta G., Kashaw S. K., Jain A. P., Lodhi S. Wound healing effect of ethanolic extract from Morning Glory (*Ipomoea carnea* Jacq.) leaves by using different models in rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, vol. 31, no. 4, pp. 1355–1361.
7. Polera N., Badolato M., Perri F., Carullo G., Aiello F. Quercetin and its natural sources in wound healing management. *Current Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 25, p. 3. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713150626>
8. Jangde R., Srivastava S., Singh M. R., Singh D. *In vitro* and *in vivo* characterization of quercetin loaded multiphase hydrogel for wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, vol. 115, pp. 1211–1217. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.010>
9. Suke S. G., Sherekar P., Kahale V., Patil S., Mundhada D., Nanoti V. M. Ameliorative effect of nanoencapsulated flavonoid against chlorpyrifos-induced hepatic oxidative damage and immunotoxicity in Wistar rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2018, vol. 32, no. 5, p. e22050. <https://doi.org/10.1002/jbt.22050>
10. Wang X.-F., Song S., Li Y.-J., Hu Z. Q., Zhang Z.-W., Yan C.-G., Li Z.-G., Tang H.-F. Protective effect of quercetin in LPS-induced murine acute lung injury mediated by cAMP-Epac. pathway. *Inflammation*, 2018, vol. 41, no. 3, pp. 1093–1103. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0761-3>
11. Gao Y., Wang Y., Ma Y., Yu A., Cai F., Shao W., Zhai G. Formulation optimization and in situ absorption in rat intestinal tract of quercetin-loaded microemulsion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009, vol. 71, no. 2, pp. 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.03.005>
12. Baksi R., Singh D. P., Borse S. P., Rana R., Sharma V., Nivsarkar M. *In vitro* and *in vivo* anticancer efficacy potential of quercetin loaded polymeric nanoparticles. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2018, vol. 106, pp. 1531–1526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.106>
13. Veiko A. G., Il'ich T. V., Lapshina E. A., Buko V. U., Zavodnik I. B. Quantum-chemical modeling of the electronic structure of quercetin and inhibition by quercetin and quercetin–hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex of lipid peroxidation in mitochondria and red blood cells of rats. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 500–512 (in Russian).
14. Anghel E. L., DeFazio M. V., Barker J. C., Janis J. E., Attinger C. E. Current concepts in debridement: science and strategies. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2016, vol. 138, pp. 82S–93S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002651>
15. Tiwari V. K. Burn wound: How it differs from other wounds. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 2012, vol. 45, no. 2, pp. 364–373. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101319>
16. Novikov D. K., Novikova V. I. *Evaluation of the immune status*. Vitebsk, Vitebsk Medical Institute Publ., 1996. 282 p. (in Russian).
17. Novikova I. A., Zhelezko V. V. *Method of integrated assessment of extra-and intracellular factors of bactericidal neutrophils*. Gomel, Gomel State Medical University Publ., 2014. 7 p. (in Russian).
18. Novikov D. K., Novikov P. D. *Clinical immunopathology*. Moscow, Meditsinskaya literatura Publ., 2009. 448 p. (in Russian).
19. Kattan W. M., Alarfaj S. F., Alnooh B. M., Alsaif H. F., Alabdul Karim H., Al-Qattan N. M., Al-Qattan M. M., El-Sayed A. A. Myofibroblast-mediated contraction. *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 38–43.
20. Shu Q., Tan J., Ulrike van D., Zhang X., Yang J., Yang S., Hu X., He W., Luo G., Wu J. Involvement of eIF6 in external mechanical stretch-mediated murine dermal fibroblast function via TGF- β 1 pathway. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, no. 1, art. 36075. <https://doi.org/10.1038/srep36075>

Информация об авторах

Бакунович Алексей Алексеевич – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Островский Александр Александрович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: astrowski@gmail.com

Шляхтун Алексей Генрихович – науч. сотрудник, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: shlyahntun@ibiochemistry.by

Мороз Валентина Леопольдовна – науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: valmor655@gmail.com

Островская Оксана Борисовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Меламед Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: alllotransplan@mail.ru

Буко Вячеслав Ульянович – д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: buko@bioch.busnet.by

Information about the authors

Aliaksei A. Bakunovich – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Alexander A. Astrowski – D. Sc. (Med.), Professor, Leading researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowski@gmail.com

Alexej H. Shlyahntun – Researcher, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: shlyahntun@ibiochemistry.by

Valiantsina L. Maroz – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: valmor655@gmail.com

Aksana B. Astrovskaja – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Vladimir D. Melamed – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: alllotransplan@mail.ru

Vyacheslav U. Buko – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: buko@bioch.busnet.by