ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 541.64:572.114:616-001.17+616-085+616-092.9+615.454.1 Паступіў у рэдакцыю 22.06.2021
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229 Received 22.06.2021

А. А. Бакуновіч[1], В. У. Буко[1], А. А. Сідаровіч[2], А. Б. Астроўская[2], В. Л. Мароз[1], Ю. У. Ярашэнка[1], А. А. Астроўскі[1]

[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 ЦЫКЛАДЭКСТРЫНАМ НА ЗАГОЙВАННЕ ПАЎНАСЛОЙНЫХ СКУРНЫХ РАН У ЛАБАРАТОРНЫХ ПАЦУКОЎ

Анатацыя. З дапамогай макраскапічнага, гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага, мікрабіялагічнага ды імуналагічнага метадаў вывучана загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацукоў пад уплывам кверцэтына (КВ) і яго комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрынам. Пад уздзеяннем КВ рана цалкам пакрывалася эпідэрмісам амаль на суткі раней, чым у кантролі, а пад уздзеяннем комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрынам – на 2,2 сут раней ($p < 0,02$). Гэта адбывалася пераважна за кошт паскарэння краявой эпідэрмізацыі. Пры гэтым пазітыўнага ўплыву ўзгаданых вышэй рэчываў на кантракцыю раны не выяўлена. КВ і асабліва яго комплекс з цыкладэкстрынам аказалі стымулюючы ўплыў на фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як на паверхні раны, так і ў крыві жывёл. Бактэрыяльная мікрафлора, якая прысутнічала на ранавай паверхні падчас загойвання, супадала з мікрафлорай інтактнай скуры. Ні КВ, ні кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрын істотна не паўплывалі на яе склад.

Ключавыя словы: кверцэтын, нанакомплекс з цыкладэкстрынам, паўнаслойная скурная рана, кантракцыя, эпідэрмізацыя, фагацытарны індэкс нейтрафілаў

Для цытавання: Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладэкстрынам на загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацукоў / А. А. Бакуновіч [і інш.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 219–229. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229

Aliaksei A. Bakunovich[1], Vyachaslau U. Buko[1], Alena A. Sidarovich[2], Aksana B. Astrowskaya[2], Valiantsina L. Maroz[1], Yulia V. Yarashenka[1], Aliaksandr A. Astrowski[1]

[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 FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS IN LABORATORY RATS

Abstract. Macroscopic, histological, electron microscopic, microbiological, and immunological methods were used to study the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats under the influence of quercetin and its complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. It was revealed that under the influence of quercetin, the wound was completely covered with the epidermis almost a day earlier than in the control, and under the influence of a complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 2.2 days earlier ($p < 0.02$). This was mainly due to the acceleration of marginal epidermization. There was no positive effect on the wound contraction. Quercetin and especially its complex with cyclodextrin had a stimulating effect on the phagocytic and metabolic activity of neutrophils both on the wound surface and in the blood of animals. The bacterial microflora present on the wound surface during healing coincided with the microflora of the intact skin. Neither the quercetin, nor the quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin significantly affected its composition.

Keywords: quercetin, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, full-thickness skin wound, contraction, epidermization, phagocytic neutrophil index

For citation: Bakunovich A. A., Buko V. U., Sidarovich E. A., Astrowskaya A. B., Maroz V. L., Yarashenka Yu. V., Astrowski A. A. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 219–229 (in Belarusian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229

Уводзіны. Механічныя пашкоджанні скуры ўяўляюць сабой сур'ёзную медыцынскую, сацыяльную ды эканамічную праблему. Яны займаюць трэцяе месца ў структуры траўматызму ў мірны час, што абумоўлена вялікай верагоднасцю атрымання ран у побыце, на вытворчасці, ва ўмовах тэхнагенных катастроф. Падчас рэгіянальных вайсковых канфліктаў механічнае

пашкоджанне носіць масавы характар і суправаджаецца ўскладненнямі, ранавым знясіленнем і ў выніку высокай смяротнасцю [1]. Вялікія механічныя пашкоджанні варта разглядаць як захворванні, якія вядуць да глыбокіх змен імуннай сістэмы – прыгнятаецца прыроджаны і набыты імунітэт [2].

Найбольш распаўсюджанымі і радыкальнымі метадамі мясцовага лячэння скурных ран з'яўляюцца хірургічныя падыходы, тады як традыцыйная тэрапія накіравана на зніжэнне праяў паталагічнага працэсу, хуткае аднаўленне мікрацыркуляцыі, што таксама спрыяе рэпарацыі [3].

У апошнія дзесяцігоддзі ўзрасла цікавасць да субстанцый раслiннага паходжання, якія спрыяюць загойванню ран. Сярод іх істотнае месца займаюць такія натуральныя поліфенолы, як куркумін, цімол, кампферол, каркавол, хларагенавая кіслата, рэсвератрол [4], якія здольны паглынаць свабодныя радыкалы [5]. Пры гэтым дадзеныя рэчывы адносна танныя, клінічна бяспечныя ў параўнанні са штучна сінтэзаванымі злучэннямі.

Да адзначаных вышэй рэчываў належыць і кверцэтын (КВ) [6], які асабліва прыцягвае ўвагу навукоўцаў [7]. КВ мае пяць гідраксільных груп, здольных звязваць актыўныя свабодныя радыкалы [8]. Гэта робіць яго адным з самых моцных антыаксідантаў сярод поліфенолаў. У дадатак ён з'яўляецца самым распаўсюджаным сярод раслінных поліфенолаў [9].

Вывучаўся ўплыў КВ і на працэс раназагойвання. Некаторыя даследчыкі не заўважылі істотнага скарачэння часу рэгенерацыі [10], але большасць выявілі той ці іншы пазітыўны ўплыў КВ на гэты працэс [6, 10]. Аднак паскарэнне рэгенерацыі скуры тлумачылася па-рознаму: стымуляцыяй праліферацыі фібрабластаў, паскарэннем кантракцыі [11], больш хуткай эпідэрмізацыяй [12]. У якасці дадатковых механізмаў уплыву КВ на ранавы працэс навукоўцы называюць M_1/M_2 палярызацыю макрафагаў [11], павелічэнне экспрэсіі ў ране інтэгрынаў αV і β1 [10] ды іншых удзельнікаў запаленчага працэсу (IL-10, VEGF, TGF-β1, CD31, α-SMA, PCNA і GAP-43) [13], зніжэнне экспрэсіі TNF-α [13] і TGF-β1 [12].

Такая разнастайнасць звестак пра ўплыў КВ на загойванне раны можа быць патлумачана рознымі ўмовамі правядзення даследаванняў, таму гэтае пытанне патрабуе вывучэння на больш дасканалых мадэлях.

Дадаткова трэба ўлічваць, што КВ цяжка распушчальны ў вадзе. Гэта аб'ектыўна памяншае яго пазітыўны лекавы патэнцыял [14]. Для пераадолення такой уласцівасці дадзенага рэчыва выкарыстоўваюцца розныя метады [15]. Адным з найбольш эфектыўных з іх з'яўляецца нанакамплексацыя з цыкладэкстрынамі (ЦД). Дзякуючы сваёй унікальнай структуры апошнія інкапсулююць гідрафобныя малекулы поліфенолаў у свае непалярныя пустоты (напрыклад, КВ пры аб'яднанні з ЦД утварае комплекс кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрын (КВЦД)), што істотна павялічвае стабільнасць і біядаступнасць дадзеных рэчываў [15]. Паколькі КВ і ЦД з'яўляюцца натуральнымі і біялагічна бяспечнымі, яны дастаткова шырока выкарыстоўваюцца ў якасці харчовых дабавак [16]. Прэпараты для наскурнага выкарыстання на грунце комплексаў поліфенолаў з ЦД знайшлі прымяненне і ў касметалагічнай практыцы, у тым ліку ў Беларусі [17]. Паказаны пазітыўны ўплыў КВЦД на абарону мітахондрый ад разбурэння акісляльным стрэсам [18].

Аднак пытанне верагоднага пазітыўнага ўплыву КВЦД на ранавы працэс у параўнанні з адным КВ да сённяшняга часу застаецца нявывучаным. Наша ранейшае даследаванне, звязанае з ацэнкай наступстваў аплікацыі дадзенага комплексу на загойванне глыбокіх апёкавых ран [19], дало дваісты вынік. З аднаго боку, быў выяўлены пазітыўны ўплыў КВ і асабліва КВЦД на вяртанне да нормы лейкацытарнай формулы крыві, стымуляцыю фагацытарнай і метабалічнай актыўнасці нейтрафілаў. Аднак на дадзенай мадэлі не было атрымана даставерных доказаў таго, што гэтыя рэчывы могуць істотна паскараць загойванне апёкаў. Падобны вынік мог быць абумоўлены прысутнасцю вялікага аб'ёму некратычнах мас і струпа на ранавай паверхні (РП) [19]. Таму высвятленне пытання аб магчымасці пазітыўнага ўплыву КВЦД на ранавы працэс патрабавала выкарыстання мадэляў, пазбаўленых недахопаў апёкавай мадэлі.

Мэта даследавання – выяўленне магчымага пазітыўнага ўплыву комплекса кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрына ў параўнанні з эфектамі асобна кверцэтына і цыкладэкстрына на мадэлі загойвання плоскасных паўнаслойных скурных ран механічнай прыроды.

Матэрыялы і метады даследавання. Даследаванне было выканана ў дзве серыі на 58 белых лабараторных пацуках-самцах масай ад 340 да 420 г. Жывёлы першай серыі (n = 34) былі выка-

Т а б л і ц а 1. **Паказчыкі памераў ран, працягласці і тэмпаў іх загойвання ў пацукоў чатырох груп**

Table 1. **Indicators of wound size, healing duration and rate in rats of four groups**

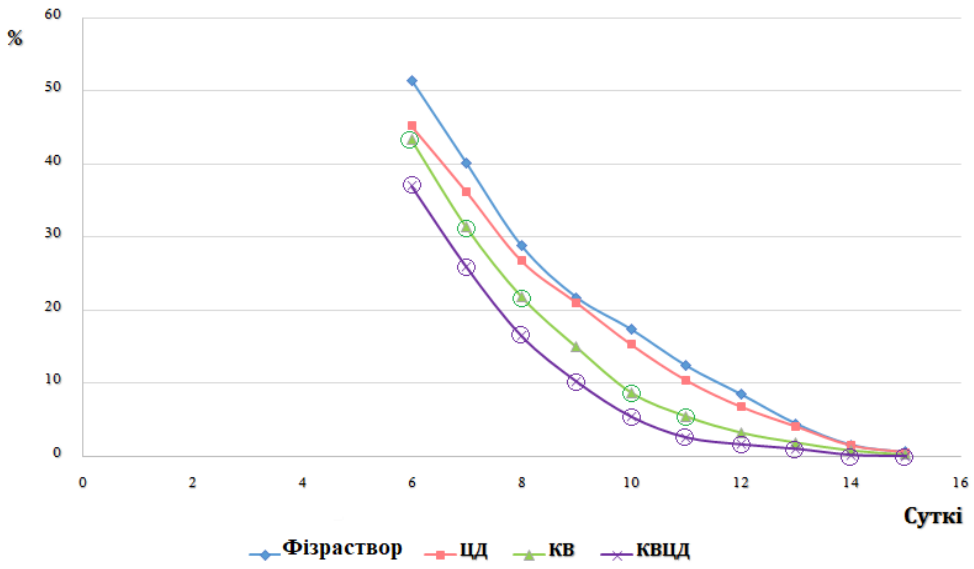
Паказчык	Фізраствор (кантроль) (n = 10)	ЦД (n = 6)	КВ (n = 7)	КВЦД (n = 11)
Зыходная плошча раны, мм^2	114,5 ± 5,1	110,4 ± 5,11 p_1 = 0,6474 p_2 = 0,3676	124,3 ± 9,2 p_1 = 0,3063 p_2 = 0,4173	118,0 ± 3,05 p_1 = 0,4914 p_2 = 0,6047
Час да наступлення поўнай эпідэрмізацыі, сут	14,95 ± 0,32	14,58± 0,78 p_1 = 0,6199 p_2 = 0,9374	14,0 ± 0,75 p_1 = 0,2115 p_2 = 0,2253	12,77 ± 0,41 p_1 = 0,0006 p_2 = 0,0012
Тэмпы загойвання, мм^2/сут	7,64 ± 0,35	7,65 ± 0,44 p_1 = 0,9885 p_2 > 0,9999	8,84 ± 0,28 p_1 = 0,0246 p_2 = 0,0185	p_2 = 9,28 ± 0,19 p_1 = 0,0005 p_2 = 0,0001

З а ў в а г а. Тут і далей прыведзена сярэдняе арыфметычнае значэнне ± стандартная памылка сярэдняга значэння; p_1 – дакладнасць у параўнанні з групай «фізраствор», разлічаная па няпарным t-тэсце; p_2 – дакладнасць у параўнанні з групай «фізраствор», разлічаная па тэсце Мана–Ўітні.

Па выніках штосутачных вымярэнняў плошчы раны, абмежаванай краем эпідэрміса (мал. 1), бачна, што плошча РП, на якой адсутнічаў эпідэрміс, у жывёл, якім на рану наносілі КВ, была некаторы час даставерна меншай, чым у кантролі. Затое ў жывёл, якім наносілі КВЦД, адрозненні ад кантрольных значэнняў ва ўсе часавыя кропкі, калі ацэньвалі гэты паказчык, былі яшчэ большымі і статыстычна значнымі.

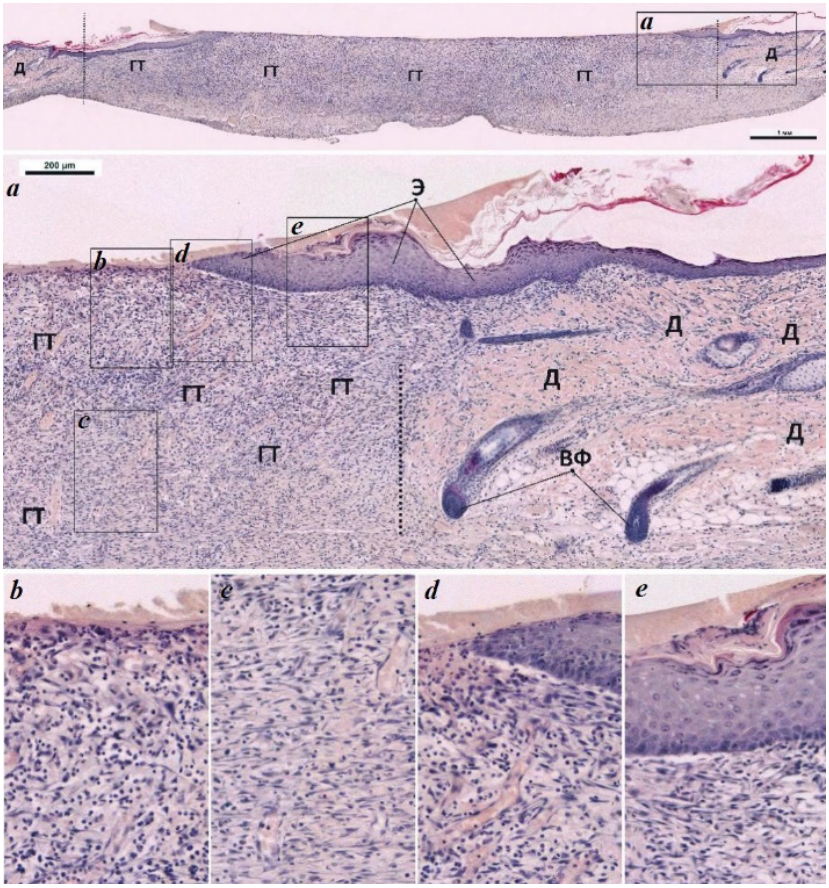
Атрыманыя даныя сведчаць, што паскарэнне працэсу загойвання, асабліва выразнае ва ўмовах выкарыстання КВЦД, абумоўлена паскарэннем працэсу эпідэрмізацыі з краёў раны (дарэчы, гэты ж эфект быў выяўлены намі раней на заключным этапе загойвання апёкавай раны [19]).

На гісталагічных зрэзах (другая серыя даследавання) было бачна, як эпідэрміс нарастаў на паверхню новаўтворанай ГТ. Ён рос у выглядзе шматклеткавага эпідэрмальнага «языка» як з пярэдняга, так і з задняга краёў раны, якія распазнаваліся па нахіле валасяных фалікулаў. Пры гэтым эпідэрміс, як правіла, апынаўся пад напластаваннямі фібрына (мал. 2). Ён меў большыя памеры ў жывёл, якім на РП наносілі КВ і КВЦД, што пацвярджала вынікі макраскапічнага даследавання. Такія ж вынікі атрымаў A. Gopalakrishnan [12], які таксама назіраў паскарэнне



Мал. 1. Дынаміка памяншэння плошчы РП, не пакрытай эпідэрмісам пад уплывам фізраствора, ЦД, КВ ці КВЦД, адносна памераў раны праз суткі пасля пашкоджання. Даставерна значныя кропкі пазначаны колами

Fig. 1. Dynamics of reducing the area of the wound uncovered with epidermis upon the effect of saline, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, quercetin, or quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin on the relative wound size a day after the injury. Statistically reliable points are marked with a circle



Мал. 2. Выгляд скурнага дэфекта, які знаходзіцца паміж пярэднім і заднім краямі інтактнай скуры (яе межы пазначаны пункцірнымі лініямі на верхнім і сярэднім фота), на сагітальным зрэзе праз 7 сут пасля пашкоджання. Уверсе паказана зыходнае панарамнае фота. Ніжэй (*a*–*e*) пададзены яго фрагменты, выдзеленыя на папярэдніх фота чорнымі рамкамі, пры ўсё большых павелічэннях. На другім зверху фота бачна, як эпідэрмальны «язык» нарастае на РП з задняга края скуры (пры гэтым ён знаходзіцца пад фібрынам і эрытрацытамі). На шэрагу ніжніх фота бачна, што клеткавы склад ГТ адрозніваецца ў яе павярхоўных (дзе значна больш нейтрафільных лейкацытаў) і глыбокіх пластах, бачны таксама асаблівасці будовы эпідэрмальнага пласта на розных яго ўчастках. Э – эпідэрміс, ГТ – грануляцыйная тканка, Д – дэрма спераду (злева) і ззаду ад раны, ВФ – валасяны фалікул

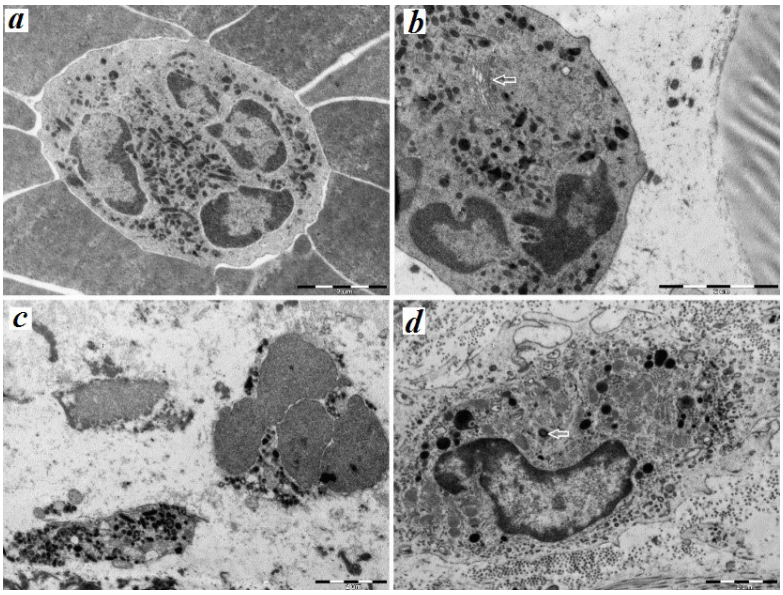
Fig. 2. The type of skin defect, located between the anterior and posterior edges of the intact skin (its borders are indicated by the dotted line on the top and middle photo), on the sagittal section 7 days after the injury. The original panoramic photo is shown on the top. Below (*a*–*e*) are its fragments, highlighted in the previous photos with black frames, at increasingly large magnifications (indicated by the letters). The second photo from the top shows how the epidermal "tongue" grows on the wound surface from the front edge of the skin (while it is located under the fibrin layers). The bottom row of the photo shows that the cellular composition of the granulation tissue differs significantly in its surface (where there is a cluster of neutrophilic leukocytes) and deeper layers. Э – epidermis, ГТ – granulation tissue, Д – dermis, ВФ – hair follicle

загойвання скурных ран (праўда, пад уплывам аднаго толькі КВ), найперш за кошт эпідэрмізацыі з краёў.

Між тым паміж жывёламі дзвюх груп у ходзе гісталагічнага даследавання не было выяўлена адрозненняў у працэсе фарміравання ГТ. Дадзеная тканка ўтваралася пераважна з падскурнай клятчаткі за кошт знікнення тлушчавых клетак, месца якіх займалі фібрабласты, якія сінтэзавалі новыя калагенавыя валокны. Тут жа прысутнічалі макрафагі, міяфібрабласты, новыя крывяносныя сасуды.

Цікава, што ў прэпаратах, афарбаваных па Малоры, эрытрацыты, якія знаходзіліся ў прасвеце вен, прыблізна ў роўнай прапорцыі афарбоўваліся ў сіні альбо жоўта-аранжавы колер. Тлумачэння дадзенага феномена ў навуковай літаратуры намі не знойдзена.

У месцы, дзе на РП знаходзіўся эпідэрміс, як правіла, у большай ці меншай колькасці знаходзіліся і нейтрафільныя лейкацыты. Іх прысутнасць выяўлялася, акрамя гісталагічнага (мал. 2), і пры электронна-мікраскапічным даследаванні (мал. 3). Пры выкарыстанні апошняга метада



Мал. 3. Электронна-мікраскапічныя фотаздымкі клетак у ране праз 5 сут пасля пашкоджання: *a* – нейтрафільны лейкацыт, які знаходзіцца ў прасвеце венулы ў атачэнні эрытрацытаў; *b* – нейтрафільны лейкацыт, які толькі адносна нядаўна трапіў у рану; *c* – часткова разбураныя нейтрафілы ў павярхоўным пласце ГТ; *d* – макрафаг, які адрозніваецца ад нейтрафільных лейкацытаў будовай ядра і складам цытаплазмы (у апошняй гранулы маюць іншую будову, прысутнічае больш мітаходрый, сустракаюцца цэнтрыёлі). Стрэлкамі пазначаны: *b* – комплекс Гольджы, *d* – цэнтрыёль

Fig. 3. Electron-microscopic photos of the cells in the wound tissue 5 days after the injury: *a* – neutrophilic leukocyte located in the venule lumen surrounded by red blood cells; *b* – neutrophilic white blood cell that has only recently entered the wound; *c* – neutrophils in the surface layer of the granulation tissue are partially destroyed; *d* – macrophage that differs from neutrophilic leukocytes in the structure of the nucleus and the composition of the cytoplasm (its granules have a different structure, there are more mitochondria, there are more centrioles). The arrow on photo *b* stands for the Golgi complex, the arrow on photo *d* stands for the centriole

было бачна, што нейтрафілы, якія прысутнічалі ў павярхоўных пластах ГТ, былі пераважна дэфармаваныя і часткова дэгрануляваныя (таму іх падлік на гісталагічных прэпаратах цяжка выканаць дастаткова дакладна). Такім чынам, эпідэрміс, які нарастаў на РП, увесь час знаходзіўся ў асяроддзі, якое было зменена нейтрафільнымі лейкацытамі.

Як вядома, нейтрафілы маюць шматлікія гранулы, якія ўтрымліваюць розныя біялагічна актыўныя рэчывы. Лічыцца, што за мікробацыдную функцыю дадзеных клетак у найбольшай ступені адказваюць азурафільныя гранулы. Ёсць яшчэ гранулы з лактаферынам, калагеназай, жэлаціназай [23]. Нейтрафілы крывянога русла знаходзяцца ў стадыі спакою. Калі ж клеткі трапляюць у вобласць запалення (у тым ліку ў вобласць раны), адбываецца дэгрануляцыя, якая забяспечвае мікробацыдную актыўнасць нейтрафілаў [24].

Адным з прадуктаў дэгрануляцыі азурафільных гранул, якія забяспечваюць мікробацыдны патэнцыял нейтрафілаў, з'яўляюцца актыўныя формы кісларода (АФК). Яны могуць вызваляцца з клеткі ў вонкавае асяроддзе альбо ўтвараюцца ў фагалізасомах пры фагацытозе бактэрый. Гэта адбываецца пад уздзеяннем фермента NADPH-аксідазы. Апошні вядомы таксама пад назвай «акісляльны фагацытарны комплекс» (phox) і ўваходзіць у мультыбялковую электрон-транспартную сістэму, якая складаецца з пяці кампанентаў і бялка Rac2. У ёй электроны з NADPH пераносяцца на малекулярны кісларод, прадукуючы супераксід аніён (O^{2-}), з якога далей утвараюцца АФК, якія ў сваю чаргу і пашкоджваюць ДНК, бялкі, ліпіды бактэрый [25]. Аднак пры выкананні сваёй мікрабацыднай функцыі нейтрафільныя лейкацыты могуць часткова перашкаджаць і саматычным клеткам удзельнічаць у працэсе раназагойвання [26]. Таму абмежаванне залішняга ўздзеяння свабодных радыкалаў кісларода можа быць карысным, асабліва калі на РП адсутнічае агрэсіўная гноеродная мікрафлора.

Паколькі, як адзначана вышэй, КВ здольны бараніць тканкі ад акісляльнага стрэсу, нейтралізуючы свабодныя радыкалы кісларода [6], можна дапусціць, што такое дзеянне КВ (у тым ліку

ўзмоцненае злучэннем з ЦД) і дазволіла эпідэрмісу хутчэй нарастаць на РП у жывёл адпаведных груп.

Даследаванне ўплыву КВЦД на фагацытарную актыўнасць нейтрафільных лейкацытаў, якія знаходзіліся ў паверхневых пластах раны, паказала, што праз 3 і 5 сут пасля стварэння ПСД фагацытарны індэкс дадзеных форм быў у 1,6–1,7 разы большы, чым у жывёл кантрольнай групы (табл. 2), тады як адзін КВ статыстычна нязначна падвышаў гэты паказчык.

Т а б л і ц а 2. **Паказчыкі функцыянальнай актыўнасці нейтрафільных лейкацыйтаў у змывах з ран праз 3 і 5 сут пасля іх стварэння, а таксама ў крыві праз 21 сут у жывёл усіх паддоследных груп**

Table 2. **Indicators of the functional activity of neutrophilic leukocytes in the flushes from wounds 3 and 5 days after their creation, as well as in the blood after 21 days in the animals of all experimental groups**

Паказчык	Фагацытарны індэкс нейтрафілаў у змывах з РП, %		Актыўнасць нейтрафільных лекацыйтаў і сістэмы камплемента ў крыві праз 21 сут	
	праз 3 сут	праз 5 сут	НСТ, %	СК СН50
Фізраствор (кантроль)	52,5 ± 6,5	48,25 ± 8,3	2,25 ± 0,48	94,4 ± 3,57
ЦД	68,2 ± 6,95 $p_1 = 0{,}1508$ $p_2 = 0{,}1746$	72,6 ± 8,9 $p_1 = 0{,}0906$ $p_2 = 0{,}1270$	3,50 ± 1,89 $p_1 = 0{,}5457$ $p_2 = 0{,}9999$	86,3 ± 5,57 $p_1 = 0{,}2513$ $p_2 = 0{,}2857$
КВ	63,0 ± 7,6 $p_1 = 0{,}3456$ $p_2 = 0{,}2857$	69,40 ± 7,9 $p_1 = 0{,}1087$ $p_2 = 0{,}1270$	13,7 ± 10,7 $p_1 = 0{,}2584$ $p_2 = 0{,}2857$	86,0 ± 3,06 $p_1 = 0{,}1129$ $p_2 = 0{,}1905$
КВЦД	85,25 ± 4,2 $p_1 = 0{,}0055$ $p_2 = 0{,}0286$	79,75 ± 6,3 $p_1 = 0{,}0230$ $p_2 = 0{,}0571$	9,25 ± 2,05 $p_1 = 0{,}0161$ $p_2 = 0{,}0286$	90,3 ± 1,59 $p_1 = 0{,}3264$ $p_2 = 0{,}6286$

КВЦД статыстычна значна падвышаў функцыянальную актыўнасць нейтрафілаў у крыві пацукоў, ацэненую па НСТ-тэсце, праз 21 сут пасля стварэння ПСД, у той час як адзін КВ падвышаў гэты паказчык статыстычна недаставерна. Лейкацытарная формула крыві і паказчык СК СН50 праз 21 сут пасля пашкоджання былі ў жывёл усіх груп блізкімі да кантрольных значэнняў.

Такім чынам, выяўлена, што аплікацыя на рану комплекса КВЦД статыстычна значна (а КВ – верагодна) стымулявала фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як у вобласці скурнай раны пацукоў, так і ў іх крыві. Гэтыя вынікі прынцыпова супалі з вывучэннем уплыву КВ і КВЦД на актыўнасць нейтрафільных лейкацытаў у апёкавай ране і крыві пацукоў з апёкамі [19].

Верагодна, выяўленыя эфекты можна патлумачыць стымуляцыяй экспрэсіі рэцэптарнага апарата нейтрафілаў, узмацненнем працэсаў адгезіі, распазнання патаген-асацыяваных малекулярных патэрнаў, актывацыяй унутрыклеткавых мікробацыдных сістэм пад уздзеяннем КВ.

У ходзе мікрабіялагічнага даследавання ні ў адным з 27 пасеваў не выяўлена росту на асяроддзі Сабура, што сведчыць пра адсутнасць грыбоў. Максімальны рост у большасці проб назіраўся на ЖСА, што сведчыць пра перавагу грампазітыўнай кокавай флоры ў ране. У мікрабіялагічным даследаванні пры аналізе найбольш часта сустракаемых калоній быў выяўлены *Staphylococcus warneri*. Гэтыя мікраарганізмы прысутнічалі як на паверхні ран, так і на паверхні інтактнай скуры. У цэлым мікрабіялагічнае даследаванне не выявіла розніцы ў колькасці і характары мікрафлоры на РП у жывёл паддоследных груп, якім на рану наносілі КВ і КВЦД, адносна кантрольнай групы.

Заключэнне. На мадэлі механічнай пласкасной ПСР, створанай у міжлапаткавай вобласці ў лабараторных пацукоў, шляхам правядзення параўнальнага макраскапічнага, гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага, імуналагічнага і мікрабіялагічнага аналізу ацэнена раназагойвальная актыўнасць нанесеных на рану ЦД, КВ і КВЦД. Выяўлена, што пад уздзеяннем КВ рана цалкам закрываецца эпідэрмісам амаль на суткі раней, чым у кантролі ($p > 0{,}05$), а пад уздзеяннем комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэкстрынам – на 2,2 сут раней ($p < 0{,}02$). Пры гэтым у абодвух выпадках назіраецца павелічэнне тэмпаў рэгенерацыі. Стымуляцыя раназагойвання адбываецца пераважна за кошт паскарэння краявой эпідэрмізацыі, пры гэтым уплыву на кантракцыю раны не выяўлена. КВ і асабліва КВЦД актывізаваў фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як на паверхні раны, так і ў крыві жывёл. Бактэрыяльная мікрафлора, якая

ijukmlgeqZZJIiZ^qzZkZ]hc\Zkgmyi^ZfeZdjZnehjZbZdlkZdcmjugD<gD<P>
klhlgZ†ieu\ZgeZy_kdeZ^
Fyjdm_prpZkluf mexxqiueufD<ZkZ[eD\ZP>gZwi^wjf aZjZgwZ[mfh†
e_gg_cljZe aZ:NUDyycdyl\ZjZxpgp_cljZn evegucdZpugZZfZ_jogjZg m
exxqZjZgulZf^a_gZjZkwZi^wjf k
DZgne dl glZ:jwkZZudZy†eyZkZV^kmlgZZgne dgmZjwkZ†

Ki•k \udZjuklZguo djug•p

IZlheh]bq_ZkgdZlyhf[dhy_\uidnjZ`_gbbdohkeh`g_gmbqi_hkh[bK: Ih\am>gj^j @h^j_^
K: Ih\amgGZ> Dehqdh F\Z< Jh]Zqz\kZl[±<h_g fZdZ^ ± c
(uHFRWLVQWHUOH,/XNDLQQUDQVIJRUPZLQRWRU7E)HEVHDVQHXWUHPSDKVUWHDVHDVH
8 %DQNDVO ,QÀDPPDWLRQ1RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ EI
@bZggDmAZimsg_gbeugg_ijZ\bekwjjhZ[hlZgjZug uD @bZggFm;Ze^Z:gFhe^_<h_ggh
ihe_\ZoybjmjjbJyZ[hlZbjmjjh\mkeh\bhyjoZgbq_ggjh_kmbjkhh\j_fy\hhjm`_ggduhgnebdlh\
b^jm]bkoblmZgjZkbekvjZ\ba^ F_`^mgDjhfbl_DljZkghDjh_klZ@±g_\Z ± K
3RO\SKHUHQEHUVLDVLHQQQWKHUDVSHOXWRRRQWHGU,HXLPDU>HDWVS@SSOFL ± ±
9RO 1 ±3UW KWWSV GRL RUJ DSS
)ODYRQRLGVWKHQRFRPSRXQGHPHGLFSLQDDQWDUDPDFHXWLFDOSHDFHIXOYHUYHLHZ
' 7XQJPXQ>HDWKXGHPGLFL%QDHWHO 9RO 1 ±3UW KWWSV GRL RUJ PHGLFLQH
4XHUFHWLQWRUXUDUHWXUQDPDQJDJHEHHPDQJDJHEHQ&XUUHG&KHP ±9RO6
N31 ±3 ± KWWSV GRL RUJ
3KDUPDFRNRQRPSDWEHUHWWHUQUFHQWUDWLRQXFXULQDQDLWKI+3/&06706/
/ / <DQ>HDW@6F5HS± 9RO ±3 KWWGRLRUJ V3544560
3URWHFWHUWHRQLQ GTHXHULYHHQGOLXDPDWHKLPSGRLFDWHDWHQGKDQ>HDW @
3KDUPDFRJQ± 9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ
6PDOOE RDWUU\LDS]RO\SKHQROHDQWWLRQDLFGVWDDEZLLQWKHPHDQGGRVLRQ
UR[JORXS$ %RDHKWD $&&6&RPE6FL ± 9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ
DFVFRPEVFL E
7KHuHRWXHUFVKSQHPHQDWRQDWRLPSRUWDQWWLRQHVDQGWLLRQHVUHDQRXFVHGDPDLJHDFHV
LQWKO*HSWHNV>HDW ,@W3UHOYHG ± 9RO 1 ±3 ±
'RUV.FK 7KHPSDRFWXHUFHQWRLXQGHDULHQGWDWKHDVQGHDWHQGDW>HDW @
. 0 'RUVOFK 1HZHOO 5[JSHULRE G ± 9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ
4XUFSHUWRLPQGWDHZHRVXQGHDYLWZFHKDLFQUSKUDQHWRSRDUL-DXV>HDW @
-6XUJHV ± 9RO ±3 ± KWWSV GRL RUJ M MVV
4XUFDHFWFLHQFHXWDWQGRXQGDWRQLQDDWLRQDOVDQGWKDWDEZLQQQUHVQ(Y) DQ7G*) $ *RSDOD>NULVK
QD>QHDW ,@GL[DJS%LRZ016 9R54 13 ±3 ±
4XUFDHFWFLHQFHXWDWQGZRXQGDWRQLQDDWLRGXOHWRRQWLQQQUSRZDWKRUV
9.DQ>HDW *@URZ)WKRUV 9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ
,PSURYHUHDEVRUSWLXLHQFHWRXPHXQLWSHKWWLRQVEQHHGSHOLV\WHWEHDVRHQRJUDGHHFLWKLQ
$5LY>HDW (@U'UJHWBKEDUDFRNL Q9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ V
.DXU$FULWDSSUDQRVRDXEQQKLVWWHHKQQRLSXOH\SKHQEXU.DXU3KDUDFHXWLFV ±
9RO ±3UW KWWSV GRL RUJ
KZgblZjguhjfubijZ\beZLj_[h\ZdbbylZgbgxZk_e_gbyfunbabheh]bqihkdb[qghkl_c
\wg_j]bbbs_\ub_s_kl\Zeyj Zaebqgjumoigk_e_gbkyim[eb,dbZjmkv ml\F \hf
a^jZhbojJ_ki;_eZjmkv kbafml\ihklZgh\e_gb\Za^jZ\hhojZgJ_gkiy eZjmkv ghy[
]< E±bgkdF \ha^jZ\hhJojki;_eZjmkv ±k
NZjfZdh]ghmaqy[f_ilhk^h[h^eykm^_gilhk\i_pbZevghklb ©<_l_jbgZnjZZfyZpby ª
GI EmdZr_>bqj @<b±l_[kd=:<F ±F
D\Zglh\h obfbdqih^k_dehbjh\Zwgeb_dljhgkdjmdlmdju_jp_lbgbZg]b[bjh\Zdg\b_jp_lbghf
bdhfie_dkdh\f_jp_lbg]b^jhdkbijhibg pbidejh^dbdkglhjhbkge_gbyb^h\fblhohg^jbywqjbljh
pblZdojuk: =<_cd>•gr @<_kG:G;_eZjmKk•j[•ygZ\md ± ± < ±K ±
Mieudl_jpwlugZZhdZf[•gZapuudeZ^wdklgZuZgZ]hc\ZZgigzdZ\juZogmeZ[ZjZlhjgZupom
dh†: : ;Zdmgh>bqgr @<_kG:G;_eZjmKk•jf_^gZ\md ± ± < ±K ±
<udZjuklZbgZkdZgZZogZZdZf_jueyZ^wey\ZgZgyh^`ZgkgdymjueZ[ZjZlhjgZupomdh†
: : ;Zdmgh>Lqgr @:dlmZevgjuh[e_fu_^bpbgku[fZl_jbZebHh]h\bqZmq ijdZhdgn=jh^gh
Å yg\ ] MH© =jh^]ghkf_^mg l^j_^dhe? GDjhldh\hZl\j_^ K ; <hevF GDmj[Zl ±
=jh^gh K ±
Gh\bdhBZ: F_lh^lhfie_dkgph cgldg_b\gmljbde_lhmqZgdldhjhZdl_jbpb^ggh_kdlbjh
nbeh\bgkljmdjhbjbf_g_gbBx: Gh\bdh<Z< @_e_adHhf_±ev ±k
5H\QR(OG7KHVRHLHDLGWDKVLWEHDVQHOFWURVQRDQTHXFHVLEERVF\SH\QROGV
-&H%OLO ±9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ MFE

in mitochondria and red blood cells of rats. *Vestsi Natsyyanal'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).

20. Bakunovich A. A., Astrouski A. A., Shlyakhtun A. G., Maroz V. L., Astrouskaya A. B., Melamed U. D., Buko V. U. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of burn wounds in laboratory rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 410–423 (in Belarusian).

21. Bakunovich A. A., Astrouski A. A., Buka V. U., Raduta A. F., Yarashenka Yu. U. Use of an advanced protective camera to simulate skin damage in laboratory rats. *Aktual'nye problemy meditsiny: sbornik materialov itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Grodno, 28–29 yanvarya 2021)* [Actual problems of medicine: collection of materials of the final scientific and practical conference (Grodno, January 28–29, 2021)]. Grodno, 2020, pp. 51–56 (in Belarusian).

22. Novikova I. A., Zhelezko V. V. *Method of complex assessment of extracellular and intracellular factors of neutrophil bactericidal activity: instructions for use*. Gomel, 2014. 7 p. (in Russian).

23. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*, 1963, vol. 17, no. 1, pp. 208–212. https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208

24. Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory Investigation. Journal of Technical Methods and Pathology*, 2000, vol. 80, no. 5, pp. 617–653. https://doi.org/10.1038/labinvest.3780067

25. Björnsdóttir H. *Intracellular radicals in neutrophils – processing and functional implications.* Gothenburg, 2015. 55 p.

26. Nguyen T. A., Liu B., Zhao J., Thomas D. S., Hook J. M. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex. *Food Chemistry*, vol. 136, no. 1, pp. 186–192. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104

27. Ebaid H. Neutrophil depletion in the early inflammatory phase delayed cutaneous wound healing in older rats: improvements due to the use of un-denatured camel whey protein. *Diagnostic Pathology*, 2014, vol. 9, art. 46. https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-46

Інфармацыя пра аўтараў

Бакуновіч Аляксей Аляксеевіч – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Буко Вячаслаў Ульянавіч – д-р біял. навук, прафесар, загадчык аддзелам. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: vu.buko@tut.by

Сідаровіч Алена Анатольеўна – асістэнт. Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: elenasidm@rambler.ru

Астроўская Аксана Барысаўна – канд. біял. навук, дацэнт, ст. навук. супрацоўнік. Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Мароз Валянціна Леапольдаўна – навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: valmor655@gmail.com

Ярашэнка Юлія Уладзіміраўна – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: julia2222@yandex.ru

Астроўскі Аляксандр Аляксандравіч – д-р мед. навук, прафесар, вяд. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: astrowski@gmail.com

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

Vyachaslau 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: vu.buko@tut.by

Alena A. Sidarovich – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: elenasidm@rambler.ru

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

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

Yulia V. Yarashenka – 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: julia2222@yandex.ru

Aliaksandr 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