

УДК 577.352

DOI: <https://doi.org/10.17721/1728.2748.2025.102.41-47>

Наталія НІКІТИНА, д-р філософії

ORCID ID: 0000-0003-4209-5741

e-mail: natalianikitina@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Тетяна КОВАЛЬ, канд. біол. наук

ORCID ID: 0000-0002-8803-9182

e-mail: kovaltanya@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Людмила СТЕПАНОВА, канд. біол. наук

ORCID ID: 0000-0002-8833-9409

e-mail: liudmyla.stepanova@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ПОКАЗНИКИ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ІЗ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ РАНАМИ ШКІРИ

Вступ. Гнійно-некротичні ураження шкіри є складною патофізіологічною проблемою, що супроводжується інтенсивним запаленням, бактеріальною контамінацією та посиленням окислативного стресу, який дестабілізує процеси регенерації. Одним із важливих механізмів патогенезу є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що спричиняє пошкодження клітинних структур і гальмує загоєння. У цьому контексті актуальним є пошук засобів, здатних модулювати прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз. Перспективним напрямом є використання композицій на основі протеолітичних ферментів природного походження, зокрема з гідробіонтів. Метою дослідження було оцінити показники перекисного окиснення ліпідів у щурів із гнійно-некротичними ранами при застосуванні композиції на основі ферментів із гідробіонтів морського їжака *Stereochinus neumayeri* та морської зірки *Odontaster validus*.

Методи. У дослідженні було використано 88 білих нелінійних щурів, яким моделювали гнійно-некротичні рани площею до 400 мм². Визначали вміст дієнових кон'югатів, шифових основ, ТБК-активних продуктів і пероксиду водню у гомогенаті шкіри та сироватці крові на 3-тю, 6-ту, 9-ту, 14-ту добу експерименту та після повної реепітелізації шкіри за використання композиції на основі протеолітичних ферментів, очищених із гідробіонтів антарктичного регіону (морського їжака *Stereochinus neumayeri* та морської зірки *Odontaster validus*).

Результати. Установлено підвищення вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів із гнійно-некротичними ранами: у середньому ДК – у 2 рази, ШО – у 2,5 рази, ТБК-активних продуктів – у 2,5 рази. У гомогенаті шкіри щурів були підвищені в середньому: ДК – у 2,4 рази, ШО – у 1,9 рази, ТБК-активних продуктів – у 2,7 рази. За лікування ран композицією на основі ферментів морських гідробіонтів спостерігалось зниження показників до контрольних, починаючи з 14-ї доби експерименту.

Виявлено підвищення концентрації пероксиду водню у сироватці крові щурів із гнійно-некротичними ранами шкіри протягом усього експерименту. Використання композиції на основі протеолітичних ферментів сприяло зниженню показника в середньому в 1,3 раза.

Висновки. Дослідження показали значне зростання продуктів ПОЛ у сироватці крові та гомогенаті шкіри щурів із гнійно-некротичними ранами в усі періоди загоєння рани. У групи тварин, яким наносили композицію на основі протеолітичних ферментів один раз на добу, досліджувані показники поступово повертались до контрольних значень.

Ключові слова: гнійно-некротичні рани, перекисне окиснення ліпідів, композиція на основі протеолітичних ферментів.

Вступ

Пошук ефективних засобів для лікування ран залишається однією з найважливіших проблем у сучасній медицині та фармакології. Особливо це стосується гнійно-некротичних ран, які становлять одну з найскладніших проблем у сучасній клінічній медицині, оскільки супроводжуються надмірним запаленням, інфекційними ускладненнями та порушенням регенерації тканин. Одним із ключових чинників, що сприяє погіршенню перебігу процесу загоєння ран, є розвиток окислативного стресу – стану, за якого порушується баланс між утворенням активних форм кисню (АФК) та антиоксидантною системою організму. Надлишкове утворення АФК стимулює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що призводить до деструкції клітинних мембран, пошкодження білків і нуклеїнових кислот, а також пригнічення процесів репарації. При гнійно-некротичних ураженнях цей процес посилюється внаслідок масивної інфільтрації нейтрофілів і макрофагів у зону пошкодження, що є відповіддю на некроз тканин і мікробну контамінацію. Ці імунні клітини інтенсивно продукують АФК у межах захисного механізму, але при хронічному запаленні або високому бактеріальному навантаженні цей механізм стає патологічним (Khorsandi et al., 2022).

Ушкодження шкіри різного походження – травми, опіки, хірургічні втручання та діабетичні ускладнення – часто потребують комплексного лікування, що включає хірургічне оброблення та застосування місцевих засобів із протизапальними, антимікробними й репаративними властивостями (Avila-Rodríguez et al., 2020). Хронічні рани є поширеною проблемою, яка зачіпає приблизно двох осіб на тисячу населення (Martinengo et al., 2019). Ця проблема набуває особливої гостроти в умовах воєнного конфлікту в Україні, який призвів до значного збільшення кількості постраждалих із глибокими ушкодженнями шкіри. Такі ушкодження часто супроводжуються інфекційним процесом, дисбалансом між про- й антиоксидантними системами та гіпоксією тканин, що може призвести до формування рубців або гангрені (Avila-Rodríguez et al., 2020).

Зростання кількості складних, мультифакторних ран підкреслює нагальну потребу в розробленні більш ефективних дерматотропних засобів і вдосконаленні підходів до їх лікування. Процес загоєння рани є складним, динамічним біологічним явищем, що включає послідовні та взаємопов'язані фази: запалення, проліферацію та ремодельовання. На кожному із цих етапів критично важливу роль відіграють протеолітичні ферменти, які

© Нікітина Наталія, Коваль Тетяна, Степанова Людмила, 2025

беруть участь не лише в деградації некротичних тканин, але й у регуляції клітинної міграції, ремоделюванні позаклітинного матриксу та модуляції імунної відповіді (Beeton, & Jackson, 2013). Незважаючи на те, що протеїнази вже використовуються для очищення ран, їхній потенціал у всіх фазах ранового процесу все ще залишається недостатньо дослідженим. Такий стан речей підкреслює актуальність подальшого вивчення протеаз як багатообіцяючого інструменту, що може розширити багатокомпонентний підхід до лікування ран. З огляду на обмеження традиційних джерел ферментів, актуальним є пошук нових біологічно активних речовин природного походження. У цьому аспекті значний інтерес викликають ферменти з гідробіонтів, які можуть стати перспективною основою для створення інноваційних дерматотропних засобів із комплексною дією.

Метою роботи було оцінити стан показників перекисного окиснення ліпідів у щурів із гнійно-некротичними ранами за природного гоєння та за використання композиції на основі ферментів, очищених із гідробіонтів – морського їжака *Sterechinus neumayeri* і морської зірки *Odontaster validus*.

Методи

Досліди проводили на 88 білих нелінійних щурах масою 200–250 г. Маніпуляції з тваринами проводили згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, чинним законодавством і нормативно-правовими актами про поводження та експериментальні дослідження з лабораторними тваринами (Council of Europe, 1986; Закон України від 21.02.2006). Тварин утримували у віварії Навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно зі "Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)". Усі больові процедури проводили після знеболювання тварин силезазину гідрохлоридом ("Ксила", Interchemie) у дозуванні 20 мг/кг маси тварини. Знеболювальне вводили внутрішньочеревинно. Тварин тримали в індивідуальних клітках протягом усього експерименту. Тварини були поділені на три групи: перша група – контроль, друга – щури з гнійно-некротичними ранами, третя – щури з гнійно-некротичними ранами, обробленими композицією на основі ферментів із гідробіонтів. Гнійно-некротичні рани моделювали шляхом підшкірного введення 0,1 мл 10 %-го розчину CaCl_2 . Звертали увагу на стандартизованість одержуваних ран, розміри яких не мали перевищувати 400 мм². На 4–5-й день здійснювали некротомію уражених ділянок. Для приготування композиції використовували фракції протеолітичних ферментів, очищені з гідробіонтів морського їжака *Sterechinus neumayeri* та морської зірки *Odontaster validus*. Композицію готували на основі 0,6 %-го карбополу "Carborol 980", який забезпечує створення гелеподібної консистенції засобу. Експеримент продовжували до повного загоєння ран, а саме до повної їх епітелізації. Тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийного відділу хребта на 3-тю, 6-ту, 9-ту, 14-ту добу експерименту (n=8) і після епітелізації рани. Для досліджень використовували гомогенат шкіри в місці рани та сироватку крові. Для отримання гомогенату шкіри гомогенізували у 0,9 %-му розчині NaCl на холоді, фільтрували крізь чотири шари нейлонової сітки й використовували для проведення біохімічних досліджень. Сироватку крові ссавців отримували із цільної крові без використання антикоагулянту. Кров залишали за 37 °C на 30 хв, потім чистою сухою

скляною паличкою обережно відділяли згусток крові від стінок пробірки для пришвидшення отримання сироватки й центрифугували протягом 40 хв за 2000 g.

Вміст дієвих кон'югатів визначали в гептанізопропанольному екстракті спектрофотометричним методом, а шифрових основ – флуориметричним методом. Вміст ТБК-активних продуктів визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Дворченко та ін., 2007), вміст пероксиду водню – за здатністю пероксиду водню окиснювати комплекс двовалентного феруму (Fe^{2+}) з о-діанізидином до тривалентної форми феруму (Fe^{3+}) (Erel, 2005).

Статистичний аналіз результатів проводили методами варіаційної статистики в програмі Statistica 8.0. Для перевірки на нормальність використовували W-тест Шапіро – Вілка. Оскільки наші вибірки мали нормальний розподіл, то для оцінювання значущих відмінностей між групами використовували t-критерій Стьюдента. Результати представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне; m – помилка середнього значення. Відмінності між групами вважали вірогідними за рівня значущості $p \leq 0,05$.

Результати

Вільні радикали, зокрема активні форми кисню (АФК), відіграють подвійну роль у загоєнні ран. У нормальних концентраціях вони беруть участь у клітинній сигналізації, регуляції запалення, стимуляції ангиогенезу та проліферації клітин. Нейтрофіли й макрофаги продукують АФК на початкових етапах ранового процесу як захисний механізм. Однак надмірне утворення АФК призводить до окисного стресу, що пошкоджує клітинні компоненти (мембрани, білки, ліпіди, ДНК) й уповільнює регенерацію тканин (Jomova et al., 2023; Sharma et al., 2012; Yang et al., 2024). Дисбаланс між утворенням вільних радикалів та антиоксидантним захистом є типовим для хронічних ран. Високий рівень вільних радикалів у таких випадках підтримує запалення, активує протеолітичні ферменти, деградує позаклітинний матрикс та інгібує проліферацію фібробластів (Yang et al., 2024). При патологічних станах, хронічних захворюваннях або неефективній терапії може спостерігатися порушення відновлення шкірного бар'єра. Це знижує захисну функцію шкіри, сприяючи проникненню алергенів і мікроорганізмів, розвитку інфекцій, а також посиленій втраті вологи. Такі зміни ускладнюють загоєння, що може призвести до формування гіпертрофічних / келоїдних рубців, хронічних виразок, тривалих незагойних ран і навіть новоутворень (Rajkumar et al., 2023; Han, & Seille, 2017). Окреме вимірювання різних видів АФК є тривалим, дорогим і складним. Тому, урахувавши адитивний ефект окиснювачів, для оцінювання загального окисного статусу зазвичай вимірюють рівень пероксиду водню (Erel, 2005).

У ході дослідження нами встановлено підвищення концентрації пероксиду водню у сироватці крові щурів із гнійно-некротичними ранами шкіри (рис. 1). Зокрема, концентрація зростала у 2,8 раза ($p \leq 0,05$) на 3-тю та 6-ту добу ранового процесу порівняно з контрольною групою тварин. Водночас щури, яким наносили на рану композицію на основі протеолітичних ферментів, мали нижчі рівні пероксиду водню: на 3-тю добу рівень пероксиду водню був нижчим у 1,2 раза ($p \leq 0,05$), на 6-ту – в 1,6 раза ($p \leq 0,05$) порівняно зі щурами, яким моделювали гнійно-некротичні рани шкіри. Однак навіть при нанесенні композиції рівень пероксиду водню залишався вищим за показники контрольних щурів. Так, на 14-ту добу ще спостерігалось підвищення у 1,2 раза ($p \leq 0,05$) відносно контролю.

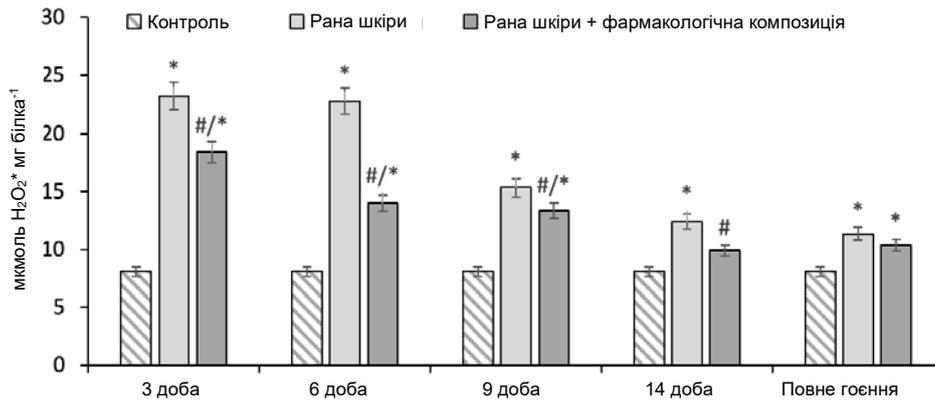


Рис. 1. Вміст H₂O₂ в сироватці крові щурів (M±m, n=8)

Примітка: * – p ≤ 0,05 порівняно з контрольною групою; # – p ≤ 0,05 порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

Отримані результати свідчать про те, що на 3-тю та 6-ту добу ранового процесу в щурів із гнійно-некротичними ранами спостерігалось значне підвищення рівня АФК, що може вказувати на активізацію окисного стресу та процесів, пов'язаних із запаленням у відповідь на травму.

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – це багатостадійний біохімічний процес, під час якого утворюється різноманіття продуктів окиснення. Основними первинними продуктами перекисного окиснення ліпідів є гідропероксиди ліпідів (Tsikas, 2017).

Далі внаслідок розпаду первинних продуктів формуються численні вторинні продукти. Серед них найбільш вивченими є малоновий діальдегід (МДА) та 4-гідроксинафталеналь. Ці альдегіди є високореакційними й можуть утворювати ковалентні зв'язки з важливими біомолекулами, такими як білки, ферменти й нуклеїнові кислоти. Така взаємодія призводить до зміни їхньої структури та втрати функціональної активності. Особ-

ливо небезпечними є малоновий діальдегід, що відомий своєю мутагенною дією, і 4-гідроксинафталеналь, який демонструє високу токсичність (Catalá, 2009).

Кінцеві продукти ПОЛ включають флуоресцентні сполуки, що утворюються в результаті окисної полімеризації ліпідів із білками, наприклад шиффові основи (ШО). Також до фінальних продуктів належать леткі органічні сполуки, нітрати й нітрити (Cordiano et al., 2023).

Показником утворення первинних продуктів реакції вільнорадикального окиснення ліпідів є вміст дієнових кон'югатів. У ході дослідження нами було встановлено (рис. 2), що в щурів із гнійно-некротичними ранами шкіри вміст ДК у сироватці крові був підвищеним упродовж усього дослідження. Так, із 3-ї по 6-ту добу він був вище за контрольні показники в середньому в 1,8 раза (p ≤ 0,05). Максимального значення показник набував на 9-ту добу експерименту – він був вищим у 2,2 раза (p ≤ 0,05) за контроль. Починаючи із 14-ї доби вміст ДК поступово знижувався, але був достовірно вищим за контрольні значення.

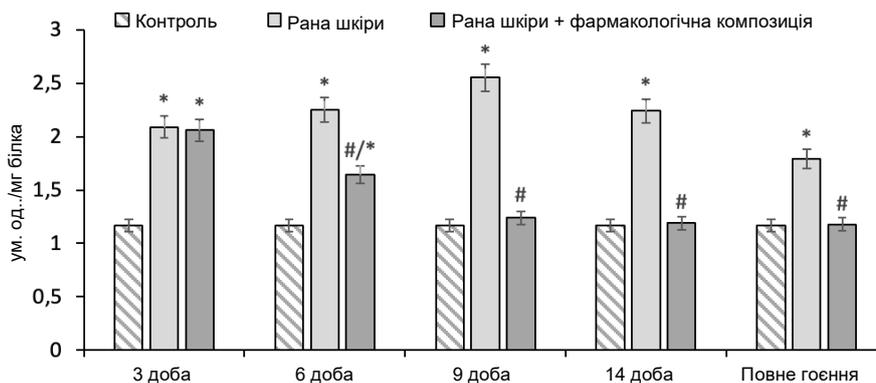


Рис. 2. Вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів (M±m, n=8)

Примітка: * – p ≤ 0,05 порівняно з контрольною групою; # – p ≤ 0,05 порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

У групі щурів, яким наносили композицію на основі протеолітичних ферментів, спостерігалось поступове зниження рівня показника в сироватці крові. Уже на 6-ту добу їх вміст знижувався у 1,3 раза (p ≤ 0,05), на 9-ту – у 2 рази (p ≤ 0,05) порівняно з показниками щурів із ранами. До 14-ї доби рівень ДК наближався до контрольних значень.

У гомогенаті шкіри щурів із гнійно-некротичними ранами вміст ДК був підвищеним протягом усього експерименту (рис. 3).

Так, на 3-тю добу він був у 3,3 раза (p ≤ 0,05) вище за показник контрольних тварин. Починаючи з 9-ї доби вміст дієнових кон'югатів був підвищеним у 1,5 раза (p ≤ 0,05). Водночас у групі тварин, яким наносили на рани композицію, рівень ДК на 3-тю та 6-ту добу був нижчим у середньому в 1,5 раза (p ≤ 0,05) відносно групи з гнійно-некротичними ранами. Починаючи з 9-ї доби рівень ДК для цієї групи майже не змінювався, однак був достовірно вищим за контроль.

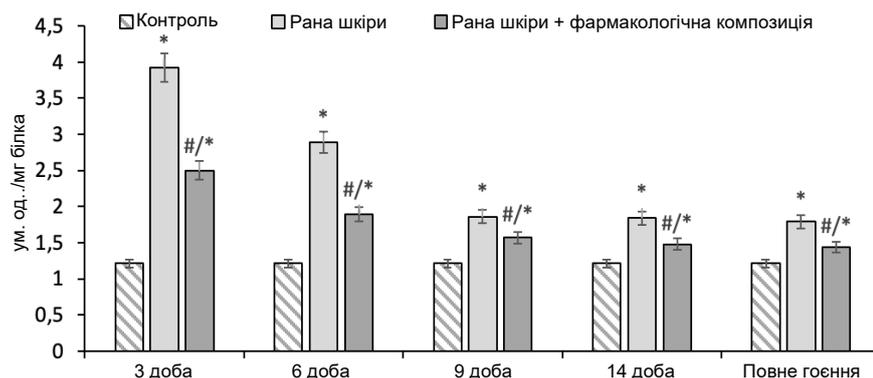


Рис. 3. Вміст дієнових кон'югатів у гомогенаті шкіри щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Примітка. * – $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою; # – $p \leq 0,05$ порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

Вторинними продуктами ПОЛ є альдегіди, серед яких ключову роль відіграє малоновий діальдегід. МДА утворюється в результаті розщеплення подвійних зв'язків у вуглецевих скелетах окиснених молекул. Синтез МДА, зокрема з арахідонової кислоти та інших поліненасичених жирних кислот, відбувається під впливом перекисів і вільних радикалів кисню (Jagc, & Petan, 2019). Визначення рівня МДА за допомогою тіобарбітурової кислоти є поширеним методом, проте його специфічність обмежена. Це пов'язано з тим, що ТБК утворює реактивні продукти не тільки з МДА, а й з іншими альдегідами та деякими амінокислотами. Отже, за допомогою цього методу фактично вимірюється сукупність усіх речовин, які взаємодіють із ТБК.

Під час дослідження нами було встановлено підвищення рівня ТБК-активних продуктів у сироватці крові

щурів із гнійно-некротичними ранами впродовж усього експерименту (рис. 4). Показник був вище за контроль на 3-тю добу у 2,1 раза ($p \leq 0,05$), на 6-ту – у 3,5 раза ($p \leq 0,05$), на 9-ту добу – у 2,8 раза ($p \leq 0,05$). Починаючи з 14-ї доби вміст ТБК-активних продуктів поступово знижувався, але був вищим за контрольні значення.

Натомість у групі тварин, яким на рани наносили композицію на основі протеолітичних ферментів, відзначалося зниження рівня ТБК-активних продуктів у сироватці крові відносно групи з ранами. Показник був нижче на 3-тю добу у 1,2 раза ($p \leq 0,05$), на 6-ту – у 2,1 раза ($p \leq 0,05$), на 9-ту – у 2,7 раза ($p \leq 0,05$). Крім того, починаючи з 9-ї доби вміст ТБК-активних продуктів був таким, як і в контрольній групі тварин.

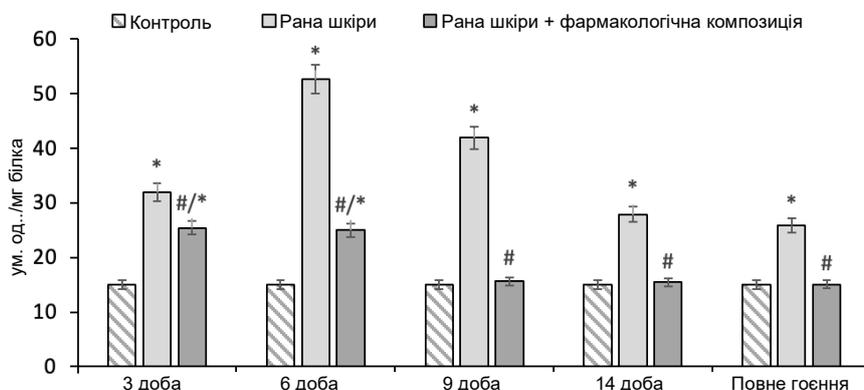


Рис. 4. Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Примітка. * – $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою; # – $p \leq 0,05$ порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

У гомогенаті шкіри щурів із гнійно-некротичними ранами також спостерігалось значне підвищення вмісту ТБК-активних продуктів (рис. 5). Зокрема, на 3-тю та 6-ту добу концентрація цих сполук зростала в середньому у 2,7 раза ($p \leq 0,05$), а на 9-ту добу експерименту – у 3 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи. Починаючи з 14-ї доби вміст продуктів поступово знижувався.

У тварин, яким наносили композицію на рани, рівень ТБК-активних продуктів у гомогенаті шкіри мав тенденцію до зниження порівняно з тваринами без нанесення композиції на основі протеолітичних ферментів. Найбільш виражене зниження показника спостерігалось

на 9-ту та 14-ту добу експерименту – у 1,4 та 1,6 раза ($p \leq 0,05$), відповідно.

У результаті реакції амінів з ароматичними альдегідами утворюються кінцеві продукти ПОЛ – шиффові основи, накопичення яких дестабілізує мембрани клітин і спричиняє їх деструкцію (Mongoe et al., 2025)].

Нами показано достовірне підвищення вмісту ШО у сироватці крові тварин із гнійно-некротичними ранами (рис. 6). Зокрема, на 3-тю добу їх рівень зростав у 2,6 раза ($p \leq 0,05$), а на 6-ту – у 2,8 раза ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками контрольних тварин. Далі в експерименті вміст ШО поступово знижувався.

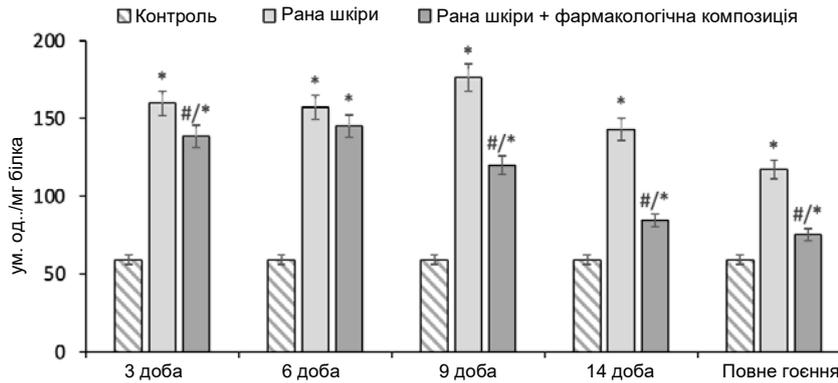


Рис. 5. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенаті шкіри щурів (M±m, n=8)

Примітка. * – $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою; # – $p \leq 0,05$ порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

Натомість у групі щурів, яким наносили композицію на рани, спостерігалось поступове зниження вмісту шиффових основ у сироватці крові відносно групи тварин із гнійно-некротичними ранами: на 6-ту добу експерименту – у 1,3 раза ($p \leq 0,05$), на 9-ту – у 1,6 раза

($p \leq 0,05$). Починаючи з 14-ї доби вміст ШО статистично достовірно не відрізнявся від контролю.

У гомогенаті шкіри щурів із гнійно-некротичними ранами спостерігалось підвищення вмісту ШО протягом усього експерименту (рис. 7).

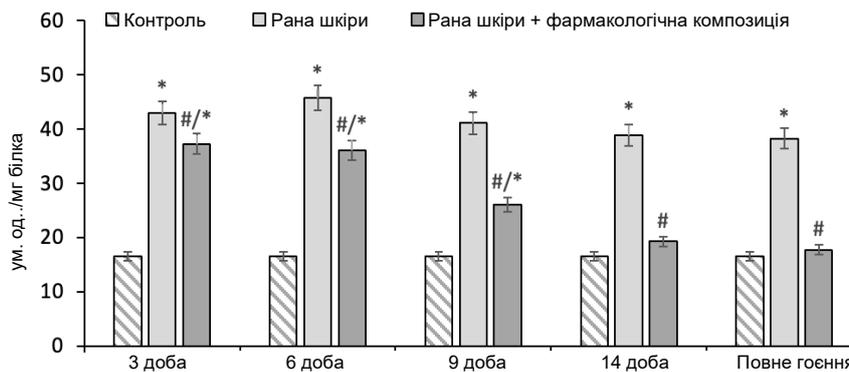


Рис. 6. Вміст шиффових основ у сироватці крові щурів (M±m, n=8)

Примітка. * – $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою; # – $p \leq 0,05$ порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

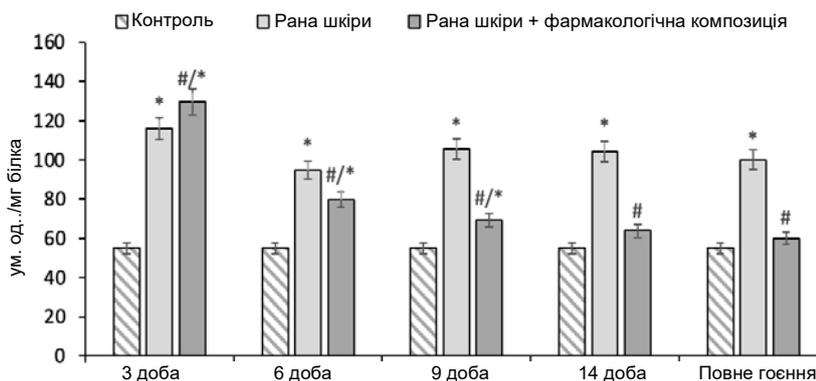


Рис. 7. Вміст шиффових основ у гомогенаті шкіри щурів (M±m, n=8)

Примітка. * – $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою; # – $p \leq 0,05$ порівняно з групою тварин із гнійно-некротичними ранами шкіри.

На 3-тю добу їх вміст зростав у 2 рази ($p \leq 0,05$), на 6-ту – у 1,7 раза ($p \leq 0,05$), а на 9-ту – у 1,9 раза ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольними значеннями й залишався на такому рівні до кінця експерименту.

У тварин, яким застосовували композицію для нанесення на рани, вміст ШО в гомогенаті шкіри знижувався,

починаючи з 9-ї доби експерименту відносно показників у тварин із гнійно-некротичними ранами. На 6-ту добу вміст ШО був зниженим у 1,5 раза ($p \leq 0,05$), на 14-ту добу – у 1,6 раза ($p \leq 0,05$). Починаючи з 14-ї доби експерименту показник перебував у межах контролю.

Дискусія і висновки

Відомо, що залежно від концентрації пероксид водню може виконувати різні біологічні функції у процесі гоєння: за низьких концентрацій (близько 10 мкМ) він здатен залучати клітини до зони ураження та стимулювати проліферацію фібробластів і ендотеліальних клітин, тоді як за помірного підвищення (до 100 мкМ) він сприяє ангіогенезу через активацію синтезу судинного ендотеліального фактора росту. Натомість високі концентрації (приблизно 500 мкМ) можуть спричинити розвиток прозапального середовища внаслідок підвищеної продукції медіаторів запалення, зокрема макрофагального запального білка 1- α (Sen, & Roy, 2008). Зниження рівня пероксиду водню у щурів, яким наносили на рани композицію на основі протеолітичних ферментів, свідчить про потенційну здатність цієї композиції впливати на регуляцію окисно-відновного гомеостазу та знижувати інтенсивність окисного стресу в тканинах, що зазнали uszkodження.

У ході дослідження встановлено, що в динаміці перебігу модельованого гнійно-некротичного ранового процесу, починаючи з 3-ї доби, відбувається інтенсивне накопичення продуктів ПОЛ, про що свідчить підвищення рівнів ТБК-активних продуктів, ШО та ДК. Варто зазначити, що підвищений рівень продуктів ПОЛ залишається достовірно підвищеним і після повної реепітелізації шкіри. У групі тварин, яким наносили композицію на основі протеолітичних ферментів, починаючи з 3–6-ї доби відзначалася виражена тенденція до нормалізації показників ПОЛ, які також повертались до контрольних значень після повної реепітелізації. Зменшення концентрації продуктів ПОЛ у групі тварин, яким наносили композицію на основі ферментів, імовірно, пов'язано зі значною активацією ферментів антиоксидантного захисту, оскільки морські гідробіонти відомі своєю здатністю виживати в умовах значних коливань навколишнього середовища, що часто супроводжуються оксидативним стресом. Це зумовлює наявність у них потужних систем антиоксидантного захисту, включаючи різноманітні ферменти (Bakıu et al., 2024).

З літературних джерел відомо, що гоєння ран є багатофазним процесом, тісно пов'язаним із балансом між окисним стресом та антиоксидантним захистом. У початковій (запальній) фазі гоєння активується інфільтрація нейтрофілів і макрофагів, які продукують велику кількість АФК, що запускає ПОЛ у клітинах ушкоджених тканин. Надмірне утворення ТБК-активних продуктів, ДК і ШО свідчить про високу інтенсивність ПОЛ, що може призводити до пошкодження клітинних мембран, інгібування проліферації клітин і порушення процесів ремоделювання (Feng et al., 2022). Однак помірні рівні ПОЛ є фізіологічно необхідними для активації сигнальних шляхів, пов'язаних з ангіогенезом, диференціюванням фібробластів і синтезом колагену (Katikaneni et al., 2020). За нормальних умов процес ПОЛ перебуває під контролем систем антиоксидантного захисту, які здатні підтримувати прооксидно-антиоксидантний гомеостаз.

Отже, композиція на основі ферментів морських гідробіонтів *Stereichinus neumayeri* і *Odontaster validus* виявила здатність відновлювати порушені внаслідок гнійно-некротичного ураження шкіри показники окисного гомеостазу в щурів, зокрема знижувати концентрацію продуктів ПОЛ.

Внесок авторів: Наталія Нікітіна – виконання досліджень, написання статті; Тетяна Коваль – виконання досліджень, аналіз отриманих результатів; Людмила Степанова – виконання досліджень, аналіз отриманих результатів.

Список використаних джерел

- Верховна Рада України. (2006). *Про захист тварин від жорстокого поводження*. Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV. *Відомості Верховної Ради України*, 27, 230. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15/>
- Дворченко, К., Ковальова, В., & Харченко, О. (2007). Пероксидація ліпідів у гепатоцитах щурів за умов виразки шлунка. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Біологія*, 49(1), 54–55.
- Avila-Rodríguez, M., Meléndez-Martínez, D., Licona-Cassani, C., Aguilar-Yañez, J., Benavides, J., & Sánchez, M. (2020). Practical context of enzymatic treatment for wound healing: A secreted protease approach (Review). *Biomedical Reports*, 13(1), 3–14. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1356>
- Bakıu, R., Piva, E., Pacchini, S., & Santovito, G. (2024). Antioxidant Systems in Extremophile Marine Fish Species. *Journal of Marine Science and Engineering*, 12(8), 1280. <https://doi.org/10.3390/jmse12081280>
- Beeton, C., & Jackson, J. (2013). Proteases and delayed wound healing. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 17(10), 1239–1250. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.827661>
- Catalá, A. (2009). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chemistry and Physics of Lipids*, 157(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004>
- Cordiano, R., Giocchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. (2023). Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Molecules*, 28(16), 5979. <https://doi.org/10.3390/molecules28165979>
- Council of Europe. (1986). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg: Council of Europe. <https://rm.coe.int/168007a67b>
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
- Feng, J., Wang, J., Wang, Y., Huang, X., Shao, T., Deng, X., Cao, Y., Zhou, M., & Zhao, C. (2022). Oxidative stress and lipid peroxidation: Prospective associations between ferroptosis and delayed wound healing in diabetic ulcers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 898657. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.898657>
- Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in therapy*, 34(3), 599–610.
- Jarc, E., & Petan, T. (2019). Lipid Droplets and the Management of Cellular Stress. *Yale J Biol Med*, 92(3), 435–452.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S., Alwasel, S., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of toxicology*, 97(10), 2499–2574.
- Katikaneni, A., Jelcic, M., Gerlach, G., Ma, Y., Overholtzer, M., & Niethammer, P. (2020). Lipid peroxidation regulates long-range wound detection through 5-lipoxygenase in zebrafish. *Nature cell biology*, 22(9), 1049–1055.
- Khorsandi, K., Hosseinzadeh, R., Esfahani, H., Zandsalimi, K., Shahidi, F., & Abrahamse, H. (2022). Accelerating skin regeneration and wound healing by controlled ROS from photodynamic treatment. *Inflammation and Regeneration*, 42, 40. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00226-6>
- Martínengo, L., Olsson, M., Bajpai, R., Soljak, M., Upton, Z., Schmidtchen, A., Car, J., & Järbrink, K. (2019). Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of epidemiology*, 29, 8–15.
- Monroe, T., Hertzler, A., Dickey, D., Hagen, T., Santibanez, S., Berdaweel, I., Halley, C., Puchalska, P., Anderson, E., Camell, C., Robbins, P., & Bernlohr, D. (2025). Lipid peroxidation products induce carbonyl stress, mitochondrial dysfunction, and cellular senescence in human and murine cells. *Aging Cell*, 24(1), e14367. <https://doi.org/10.1111/accel.14367>
- Rajkumar, J., Chandan, N., Lio, P., & Shi, V. (2023). The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair. *Skin pharmacology and physiology*, 36(4), 174–185.
- Sen, C., & Roy, S. (2008). Redox signals and wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1780(11), 1348–1361.
- Sharma, P., Jha, A., Dubey, R., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of Botany [online]*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/217037>
- Tsikakos, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*, 524, 13–30.
- Yang, J., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y., Li, Y., & Wu, X. (2024). Progress in understanding oxidative stress, aging, and aging-related diseases. *Antioxidants*, 13(4), 394. <https://doi.org/10.3390/antiox13040394>

References

- Avila-Rodríguez, M., Meléndez-Martínez, D., Licona-Cassani, C., Aguilar-Yañez, J., Benavides, J., & Sánchez, M. (2020). Practical context of enzymatic treatment for wound healing: A secreted protease approach (Review). *Biomedical Reports*, 13(1), 3–14. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1356>
- Bakıu, R., Piva, E., Pacchini, S., & Santovito, G. (2024). Antioxidant Systems in Extremophile Marine Fish Species. *Journal of Marine Science and Engineering*, 12(8), 1280. <https://doi.org/10.3390/jmse12081280>

Beeton, C., & Jackson, J. (2013). Proteases and delayed wound healing. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 17(10), 1239–1250. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.827661>

Catalá, A. (2009). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chemistry and Physics of Lipids*, 157(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004>

Cordiano, R., Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. (2023). Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Molecules*, 28(16), 5979. <https://doi.org/10.3390/molecules28165979>

Council of Europe. (1986). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasbourg: Council of Europe. <https://rm.coe.int/168007a67b>

Dvorschenko, K., Kovaleva, V., & Kharchenko, O. (2007). Lipid peroxidation in rat hepatocytes under conditions of gastric ulcer. *Visnyk of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Biology*, 49(1), 54–55 [in Ukrainian].

Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103–1111.

Feng, J., Wang, J., Wang, Y., Huang, X., Shao, T., Deng, X., Cao, Y., Zhou, M., & Zhao, C. (2022). Oxidative stress and lipid peroxidation: Prospective associations between ferroptosis and delayed wound healing in diabetic ulcers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 898657. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.898657>

Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in therapy*, 34(3), 599–610.

Jarc, E., & Petan, T. (2019). Lipid Droplets and the Management of Cellular Stress. *Yale J Biol Med*, 92(3), 435–452.

Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S., Alwasel, S., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of toxicology*, 97(10), 2499–2574.

Katikaneni, A., Jelcic, M., Gerlach, G., Ma, Y., Overholtzer, M., & Niethammer, P. (2020). Lipid peroxidation regulates long-range wound detection through 5-lipoxygenase in zebrafish. *Nature cell biology*, 22(9), 1049–1055.

Khorsandi, K., Hosseinzadeh, R., Esfahani, H., Zandsalimi, K., Shahidi, F., & Abrahamse, H. (2022). Accelerating skin regeneration and wound healing by controlled ROS from photodynamic treatment. *Inflammation and Regeneration*, 42, 40. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00226-6>

Martiniengo, L., Olsson, M., Bajpai, R., Soljak, M., Upton, Z., Schmidtchen, A., Car, J., & Järbrink, K. (2019). Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of epidemiology*, 29, 8–15.

Monroe, T., Hertz, A., Dickey, D., Hagen, T., Santibanez, S., Berdaweel, I., Halley, C., Puchalska, P., Anderson, E., Camell, C., Robbins, P., & Bernlohr, D. (2025). Lipid peroxidation products induce carbonyl stress, mitochondrial dysfunction, and cellular senescence in human and murine cells. *Aging Cell*, 24(1), e14367. <https://doi.org/10.1111/ace1.14367>

Rajkumar, J., Chandan, N., Lio, P., & Shi, V. (2023). The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair. *Skin pharmacology and physiology*, 36(4), 174–185.

Sen, C., & Roy, S. (2008). Redox signals and wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1780(11), 1348–1361.

Sharma, P., Jha, A., Dubey, R., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of Botany [online]*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/217037>

Tsikakos, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*, 524, 13–30.

Verkhovna Rada of Ukraine. (2006). *On the Protection of Animals from Cruelty*. Law of Ukraine No. 3447-IV. *Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine*, 27, 230 [in Ukrainian]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>

Yang, J., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y., Li, Y., & Wu, X. (2024). Progress in understanding oxidative stress, aging, and aging-related diseases. *Antioxidants*, 13(4), 394. <https://doi.org/10.3390/antiox13040394>

Отримано редакцією журналу / Received: 12.06.25
Прорецензовано / Revised: 09.07.25
Схвалено до друку / Accepted: 28.08.25

Nataliia NIKITINA, PhD
 ORCID ID: 0000-0003-4209-5741
 e-mail: nataliianikitina@knu.ua
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Tetiana KOVAL, PhD (Biol.)
 ORCID ID: 0000-0002-8803-9182
 e-mail: kovaltanya@knu.ua
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Liudmila STEPANOVA, PhD (Biol.)
 ORCID ID: 0000-0002-8833-9409
 e-mail: liudmyla.stepanova@knu.ua
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN RATS WITH PURULENT NECROTIC SKIN WOUNDS

Background. Purulent necrotic skin lesions are a complex pathophysiological problem accompanied by intense inflammation, bacterial contamination, and increased oxidative stress, which destabilizes regeneration processes. One of the important mechanisms of pathogenesis is the activation of lipid peroxidation (LPO), which causes damage to cellular structures and inhibits healing. In this context, the search for agents capable of modulating prooxidant-antioxidant homeostasis is relevant. A promising direction is the use of compositions based on proteolytic enzymes of natural origin, in particular from aquatic organisms. The aim of the study was to evaluate lipid peroxidation in rats with purulent necrotic wounds when using a composition based on enzymes from the aquatic organisms sea urchin *Sterechinus neumayeri* and starfish *Odontaster validus*. Translated with DeepL.com (free version).

Methods. The study used 88 white nonlinear rats, which were modeled with purulent necrotic wounds up to 400 mm². The content of diene conjugates, cipher bases, TBA-active products and hydrogen peroxide in skin homogenate and blood serum was determined on days 3, 6, 9, 14 of the experiment and after complete skin reepithelialization using a composition based on proteolytic enzymes purified from aquatic organisms of the Antarctic region (sea urchin *Sterechinus neumayeri* and starfish *Odontaster validus*).

Results. An increase in the content of lipid peroxidation products in the blood serum of rats with purulent necrotic wounds was found: on average, DC 2-fold, SHO 2.5-fold, TBA-active products 2.5-fold. In the skin homogenate of rats, the following were increased on average: DC – 2.4 times, SHO – 1.9 times, TBA-active products – 2.7 times. During the treatment of wounds with a composition based on enzymes of marine hydrobionts, a decrease in indicators to control ones was observed, starting from day 14 of the experiment.

An increase in the concentration of hydrogen peroxide in the blood serum of rats with purulent necrotic skin wounds was detected throughout the experiment. The use of a composition based on proteolytic enzymes contributed to a 1.3-fold decrease in the index on average.

Conclusions. Studies have shown a significant increase in the serum and skin homogenate of rats with purulent necrotic wounds in all periods of wound healing. In the group of animals treated with a composition based on proteolytic enzymes once a day, the studied parameters gradually returned to control values.

Keywords: Purulent necrotic wounds, lipid peroxidation, composition based on proteolytic enzymes.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.