

УДК 616-001:616-008+615.35

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.272>

Д. В. Литкін, Т. О. Брюханова, А. Л. Загайко, М. С. Мостович

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

## Вплив піридоксину на процес репарації шкіри за умов експериментальної інсулінорезистентності

**Актуальність.** За оцінками експертів ВОЗ на теперішній час поширеність цукрового діабету у світі набуває характеру пандемії, при цьому більше 80 % пацієнтів помирають від фатальних наслідків діабетичних ангиопатій. Одним із найпоширеніших ускладнень за цукрового діабету обох типів є формування хронічних ранових дефектів, а в подальшому гангрени нижніх кінцівок з переходом у сепсис, що у свою чергу складає 3,2 % смертей за умов цієї патології.

**Мета роботи.** Вивчення впливу комбінованого лікарського засобу, що містить магній та піридоксин на перебіг репаративного процесу шкіри у щурів з експериментальною інсулінорезистентністю.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 60 щурах-самцях масою 180-220 г. Експериментальну інсулінорезистентність у щурів індукували за умов гіперкалорійної дієти та інтраперитонеального введення дексаметазону. Дослідження процесу репарації шкіри проводили на моделях повношарової трафаретної і лінійної різаної рани, а також визначали маркери вуглеводного обміну і продукти глікозилювання в сироватці та гемолізаті крові.

**Результати та їх обговорення.** Застосування препарату піридоксину в комбінації з репаратом (ретинолу ацетатом) привело до вірогідного зменшення площі рани вже з 5 доби лікування та дозволяло ефективно зменшити загальний час повної епітелізації, а також сприяло збільшенню навантаження при тензіометрії, що відповідало 72,8 % репаративної активності терапевтичної схеми. На тлі застосування препарату піридоксину також вірогідно зменшувався вміст фруктозаміну та глікозилюваного гемоглобіну, що підтверджує антиглікозилюючі властивості засобу.

**Висновки.** Препарат піридоксину здатен потенціювати ранозагоювальну дію репаратів на тлі інсулінорезистентності за рахунок своїх антиглікозилюючих властивостей. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати подальше вивчення препаратів піридоксину в комбінації зі стандартними репарантами в терапії ран у хворих з гіперглікемією та цукровим діабетом.

**Ключові слова:** піридоксину гідрохлорид; інсулінорезистентність; загоєння ран; антиглікозилюючі властивості

D. Lytkin, T. Briukhanova, A. Zagayko, M. Mostovych

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

### Effect of piridoxin on the skin reparation process under experimental insulin resistance

**Topicality.** According to WHO experts estimation, the worldwide prevalence of diabetes mellitus is pandemic, with more than 80 % of patients dying from the fatal effects of diabetic angiopathy. One of the most common complications of diabetes of both types is the formation of chronic wound defects, and eventually gangrene of the lower limbs with the transformation into sepsis, which cases to 3.2 % of deaths against the background of diabetes.

**Aim.** To study the effect of combined medicine magnesium and pyridoxine on the course of the reparative skin process in rats with experimental insulin resistance.

**Materials and methods.** The study has been carried out in 60 rats males weighing 180-220 g. Experimental insulin resistance in rats was induced under conditions of the hypercaloric diet and intraperitoneal administration of dexamethasone. Studies of the process of skin repair have been performed on models of full-layer stencil and linear cut wounds, as well as determination of carbohydrate metabolism markers and glycosylation products in serum and hemolysate.

**Results and discussion.** The use of pyridoxine in combination with a reпарат (retinol acetate) resulted in a significant reduction in wound area as early as 5 day of treatment and effectively reduced the total time of complete epithelialization; and also increased the load under tensiometry, which corresponded to 72.8 % of the reparative activity of this therapeutic scheme. Against the background of the pyridoxine the content of fructosamine and glycosylated hemoglobin also has been significantly reduced, which confirms the antiglycosylative properties of vitamin.

**Conclusions.** Pyridoxine is able to potentiate the wound healing effect of reparants under the insulin resistance due to its antiglycosylation properties. The results of this study allow us to recommend further research of pyridoxine in combination with standard skin repairs in the treatment of wounds in patients with hyperglycemia and diabetes mellitus.

**Key words:** pyridoxine hydrochloride; insulin resistance; wound healing; antiglycosylation properties

Д. В. Литкин, Т. А. Брюханова, А. Л. Загайко, М. С. Мостович

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

### Влияние пиридоксина на процесс репарации кожи при экспериментальной инсулинорезистентности

**Актуальность.** По оценкам экспертов ВОЗ в настоящее время распространенность сахарного диабета в мире приобретает характер пандемии, при этом более 80 % пациентов умирают от фатальных последствий диабетических ангиопатий. Одним из самых распространенных осложнений при сахарном диабете обоих типов является формирование хронических раневых дефектов, а в дальнейшем гангрены нижних конечностей с переходом в сепсис, что в свою очередь составляет 3,2 % смертей при этой патологии.

**Цель работы.** Изучение влияния комбинированного лекарственного средства, содержащего магний и пиридоксин, на репаративный процесс кожи у крыс с экспериментальной инсулинорезистентностью.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на 60 крысах-самцах массой 180-220 г. Экспериментальную инсулинорезистентность у крыс индуцировали в условиях гиперкалорийной диеты и интраперитонеального введения дексаметазона. Исследование процесса репарации кожи проводили на моделях полнослойных трафаретных и линейных резаных ран, а также определяли маркеры углеводного обмена и продукты гликозилирования в сыворотке и гемолизате крови.

**Результаты и их обсуждение.** Применение препарата пиридоксина в комбинации с репаратом (ретинола ацетатом) приводило к достоверному уменьшению площади раны уже с 5 суток лечения и позволяло эффективно уменьшить общее время полной эпителизации, а также способствовало увеличению нагрузки при тензиометрии, что соответствовало 72,8 % репаративной активности терапевтической схемы. На фоне применения препарата пиридоксина также достоверно уменьшалось содержание фруктозамина и гликозилированного гемоглобина, подтверждающее антигликозилирующие свойства средства.

**Выводы.** Препарат на основе пиридоксина способен усиливать ранозаживляющее действие репаранта на фоне инсулинорезистентности за счет своих антигликозилирующих свойств. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать дальнейшее изучение препаратов пиридоксина в комбинации со стандартными репарантами в терапии ран у больных с гипергликемией и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** пиридоксина гидрохлорид; инсулинорезистентность; заживление ран; антигликозилирующие свойства

### ВСТУП

За оцінками експертів ВООЗ на теперішній час поширеність цукрового діабету (ЦД) у світі набуває характеру пандемії, при цьому більше 80 % пацієнтів помирають від фатальних наслідків діабетичних ангіопатій [1]. Одним із найпоширеніших ускладнень ЦД обох типів є формування хронічних ранових дефектів, а в подальшому гангрені нижніх кінцівок з переходом у сепсис, що, у свою чергу, складає 3,2 % смертей за умов діабету [2, 3]. В основі патогенетичного механізму погіршення регенерації на тлі ЦД є активація процесу глікозилювання білків [4], що у комплексі з нейропатіями, порушеннями мікроциркуляції та трофіки тканин призводить до хронізації ранового процесу, а підвищений ризик інфікування може призводити до фатальних наслідків [3]. Через це останніми роками особливої популярності набуває ідея використання антиглікозилюючих агентів у комбінованій терапії коморбідних пацієнтів з ранами кінцівок [5].

При вищезазначених умовах перспективним терапевтичним засобом може бути вітамін В<sub>6</sub>, який, у свою чергу, є коферментом більше ніж 50 ферментів, таких як трансамінази, декарбоксилази, рацемази тощо. Він бере участь у метаболізмі серину, триптофану, треоніну, сірковмісних амінокислот, синтезі гему. За рахунок своїх різноманітних біохімічних властивостей вітамін В<sub>6</sub> здатен реалізовувати антиглікозилюючий ефект за різними біохімічними механізмами: вступає у взаємодію з глюкозою в реакції Майяра замість білків та захищає їх аміногрупи від глікування, зменшує інтенсивність утворення продуктів Амадори та інгібує утворення токсичних кінцевих продуктів глікозилювання [6].

Разом з тим для активації пиридоксину завжди необхідна присутність іонів Mg<sup>2+</sup>, адже відомо, що антиглікозилюючі властивості по відношенню до низки біологічних молекул (в т. ч. ліпідів та нуклеїнових кислот) виявляє активна форма пиридоксину – піри-

доксальфосфат [7]. Роль іонів Mg<sup>2+</sup> в даному процесі наступна: вони зв'язують аденозиндифосфорну кислоту, яка утворюється після фосфорилювання піридоксину з аденозинтрифосфорною кислотою (тобто даний процес потребує затрат АТФ). За умов діабету в більшості випадків спостерігається знижений рівень магнію у крові (гіпомагніємія). В свою чергу, стан сполучної тканини регулюється більше ніж 20 магній-залежними білками, а нестача магнію гальмує реплікацію та репарацію ДНК. За дефіциту магнію в сполучній тканині наявна активація таких ферментів як матричні металопротеїнази, глутамінази, лізілоксидази, а також порушення синтезу фібрилярних білків – колагену та еластину, порушення синтезу гіалуронату, що призводить до уповільнення процесу загоєння ран. Також спостерігається більш швидкий розпад колагенових волокон, який значно перевищує синтез. З іншого боку, на структуру сполучної тканини позитивно впливають магнійзалежні білки сигнальних шляхів проліферації клітин. Так як Mg<sup>2+</sup> активує гексокіназу (що є одним з ключових ферментів у метаболізмі глюкози), нестача цього елемента на фоні розладів вуглеводного обміну може бути прямим та опосередкованим фактором погіршення регенеративного процесу [8, 9, 10].

Слід зазначити, що приховані форми гіповітамінозів є складовими факторами ризику розвитку більшості коморбідних патологій. Таким чином, застосування препаратів вітаміну В<sub>6</sub> у пацієнтів з різними типами ЦД може стати не тільки компонентом комплексної терапії трофічних язв нижніх кінцівок, але й засобом профілактики їх утворення. Крім того, прискорення регенерації поранень під впливом вітамінного препарату може значно поліпшити рівень життя таких пацієнтів.

**Метою** нашої роботи було вивчення впливу комбінованого лікарського засобу магнію та піридоксину на перебіг репаративного процесу шкіри у щурів з експериментальною інсулінорезистентністю.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на 60 аутобредних білих щурах самців віком 3 місяці масою 180-220 г. Впродовж терміну адаптації та експерименту щурів утримували в стандартних умовах, рекомендованих для даного виду лабораторних тварин у віварії ННТЦ МБД НФаУ [11], раціон харчування окремих груп тварин був модифікованим. Кожен з етапів даного дослідження проводився з дотриманням принципів Директиви 2010/63/EU Ради ЄС «Про охорону тварин, яких використовують з науковою метою» (Брюссель, 2010) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) [12].

Як основну патологію у тварин відтворювали стійку експериментальну інсулінорезистентність (ІР) шляхом утримання тварин на висококалорійній дієті, що в основі стандартного корму містила додаткові насичені жири (до 29 % ліпідів за калорійністю раціону), а питна вода заміщувалася на 10 % розчин фруктози. Крім того, впродовж аліментарного моделювання тваринам щоденно проводили внутрішньоочеревинну ін'єкцію дексаметазону в дозі 15 мкг/кг. Термін комбінованого аліментарного/фармакологічного моделювання складав 5 тижнів, що дозволяло експериментально одержувати стійку ІР [13]. Тварини груп негативного контролю впродовж експерименту знаходилися на стандартному харчовому раціоні та отримували еквівалентну ін'єкцію фізіологічного розчину. Всі тварини мали вільний доступ до їжі та води.

Після відтворення зазначеної модельної патології тварин розподілили на 5 експериментальних груп по 12 тварин (рандомізація за зменшенням різниці середньої маси) для подальшого вивчення терапевтичних заходів на моделях ран:

- група негативного контролю (НК) – тварини без ІР;
- група контрольної патології (КП) – тварини з ІР;
- референтна група (МП + рет) – тварини з ІР, які в подальших дослідженнях отримували терапію ретинолу ацетатом в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> топічно;
- тестова група № 1 (МП + В6) – тварини з ІР, які в подальших дослідженнях отримували терапію препаратом «Магне-В6» у дозі 4,1 мг/кг внутрішньошлунково у перерахунку на піридоксин;
- тестова група № 2 (МП + рет + В6) – тварини з ІР, які в подальших дослідженнях отримували комбіновану терапію «Магне-В6» в дозі 4,1 мг/кг внутрішньошлунково та ретинолу ацетатом у дозі 20 мг/см<sup>2</sup> топічно.

Піддослідних тварин розподіляли на 2 кластери по 30 тварин у кожному для проведення серії подальших досліджень. В якості тестового зразка застосовували препарат «Магне-В6» розчин для перорального застосування, ампула 10 мл, № 10 (Sanofi-Aventis, Франція). Як референтний засіб з добре вивченими репаративними властивостями застосовували розчин олійний нашкірний ретинолу ацетат 34,4 мг/мл флакон 10 мл (ПАТ «Вітаміни», Україна). Дози лікарських

засобів еквівалентні для тварин були перераховані з середньотерапевтичних доз людини з урахуванням міжвидової різниці в площі поверхні тіла та маси [14, 15]. Розчин «Магне-В6» вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого ентєрального зонду натще. Ретинолу ацетат наносили на поверхню рани за допомогою стерильного шпателя.

Ранозагоювальну активність запропонованої терапевтичної схеми вивчали на моделі повношарової трафаретної рани [14, 16]. Хірургічну рану відтворювали у наркотизованих тварин на попередньо депільованій ділянці шкіри розміром 1 × 1 см<sup>2</sup>. Після хірургічного втручання рану обробляли 3 % розчином перекису водню. За добу після моделювання трафаретних ран розпочинали лікування. Терапевтичні заходи у кожної тварини проводили щодоби до повного загоєння рани. Основними показниками оцінки ранозагоювальної дії вважали площу трафаретних ран (S, мм<sup>2</sup>) у динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 добу лікування та середній час (T, діб), що знадобився до повного загоєння рани. Вимірювання площі рани здійснювали за допомогою прозорого міліметрового трафарету. Спостереження проводили щодня до повного рубцювання ран, характер загоєння оцінювали при наявності набряку та гіперемії.

Для оцінки репаративних властивостей запропонованої терапевтичної схеми на іншому кластері експериментальних тварин моделювали лінійні різані рани. Операцію проводили під інгаляційним наркозом з премедикацією, для відтворення лінійної різаної рани 30-ти щурам самцям в асептичних умовах хірургічними ножицями робили розріз довжиною 5,0 см на заздалегідь депільованій ділянці спини розміром 5 × 3 см<sup>2</sup>. Одразу накладали шви на відстані 1,0 см один від одного і обробляли шкіру 5 % спиртовим розчином йоду [14, 16]. На наступну після операції добу починали лікування за вищенаведеними схемами впродовж 5 діб. На 7-й день після відтворення ран тваринам проводили евтаназію в CO<sub>2</sub>-боксі, відбирали кров для отримання сироватки і гемолізату та вирізали фрагмент шкіри з рубцем.

Випробування міцності зростання країв рани проводили шляхом ранотензіометрії [16]. Репаративну активність визначали за формулою:

$$A_p = \frac{(\Delta M_{\text{досл}} - \Delta M_{\text{к}}) \cdot 100 \%}{\Delta M_{\text{к}}},$$

де:  $A_p$  – репаративна активність, %;  $\Delta M_{\text{досл}}$  – навантаження, при якому розходився шов у щурів дослідних груп;  $\Delta M_{\text{к}}$  – навантаження, при якому розходився шов у щурів групи контролю.

У сироватці крові та гемолізаті визначали вміст маркерів вуглеводного обміну. Вміст глюкози в зразках сироватки крові визначали електрохімічним експрес-методом за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy® (LifeScan, США). Рівень інсуліну в сироватці



Таблиця 1

**ДИНАМІКА ПЛАНІМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТРАФАРЕТНИХ РАН ЩУРІВ  
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, S мм<sup>2</sup> (M ± SEM, n = 6)**

Доба експерименту	НК	КП	МП + рет	МП + В6	МП + рет + В6
1 доба	107,83 ± 3,38	106,17 ± 4,00	103,00 ± 3,48	105,00 ± 4,63	108,67 ± 2,53
5 доба	102,67 ± 3,14	101,67 ± 3,92	98,17 ± 3,46	99,67 ± 3,95	87,33 ± 1,93*/**/#
10 доба	95,00 ± 3,25	96,17 ± 3,71	90,83 ± 3,41	93,33 ± 3,67	64,50 ± 3,50*/**/#
15 доба	64,67 ± 3,21	85,00 ± 2,78*	59,83 ± 3,39**	79,67 ± 2,67*/#	20,17 ± 2,65*/**/#
20 доба	6,67 ± 1,84	53,00 ± 3,92*	4,67 ± 1,73**	28,50 ± 2,46*/**/#	0,00 ± 0,00*/**/#
25 доба	0,00 ± 0,00	19,50 ± 2,01*	0,00 ± 0,00**	8,83 ± 1,99*/**/#	0,00 ± 0,00**
30 доба	0,00 ± 0,00	5,83 ± 2,07*	0,00 ± 0,00**	0,00 ± 0,00**	0,00 ± 0,00**
Діб до повної епітелізації рани	21,67 ± 0,49	31,17 ± 0,48*	20,83 ± 0,54**	26,83 ± 0,54*/**	17,67 ± 0,76*/**/#

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи НК ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи КП ( $p \leq 0,05$ ); # – відмінності вірогідні відносно тварин групи МП + рет ( $p \leq 0,05$ ).

крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору реактивів «Insulin (Rat) Elisa» (DRG Instruments, Німеччина) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 407 plus (Awareness Technology, США). Вміст фруктозаміну в сироватці крові визначали фотометричним методом за допомогою стандартного набору реактивів «ФРУКТОЗАМІН-кін. «СпЛ» (ТОВ «СпайнЛаб», Україна) на фотоелектроколориметрі КФК-3 при довжині хвилі 540 нм. Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали фотометричним методом за допомогою стандартного набору реактивів «Глікозильований гемоглобін (GHb 100)» (Erba Lachema s.r.o., Чехія) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі MarLab plus (Biochemical Systems, Італія) при довжині хвилі 450 нм.

Отримані результати експерименту виражали у вигляді середнього значення (M) та стандартної помилки (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою параметричних (ANOVA) і непараметричних (критерій Манна-Уїтні) методів аналізу. Відмінності між досліджуваними групами вважали вірогідними при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США) [17].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 1 добу після відтворення трафаретних ран у тварин усіх груп спостерігали порівняну площу ранового дефекту. Впродовж перших діб спостереження процес репарації супроводжувався виразними гіперемією та набряком. Починаючи з 10 доби, макроскопічні ознаки запалення у тварин групи негативного контролю поступово зменшувалися, а епітелізація рани ставала помітною. Середня тривалість часу до повного загоєння рани в групі НК склала 21,67 доби (табл. 1).

У тварин з експериментальною ІР процес загоєння відбувався менш ефективно, ніж у тварин з нормальним обміном вуглеводів. Починаючи з 15 доби спостереження у тварин контрольної патології різ-

ниці в площі рани порівняно з показниками в групі НК була статистично значущою ( $p \leq 0,05$ ). При цьому середній час до повної репарації сповільнювався практично в 1,5 рази.

Варто відзначити, що на тлі застосування ретинолу ацетату у тварин з ІР процес репарації проходив ідентично до такого в групі НК у тварин без ІР, що віддзеркалювалося відсутністю жодних вірогідних відмінностей між планіметричними показниками в динаміці та часом репарації в цих групах. Дані результати демонструють, що на тлі інсулінорезистентності не лише погіршується інтенсивність регенерації, а й може нівелюватися ефект стандартних репаративів.

У тварин, які отримували розчин «Магне-В6», з 15 доби відмічалось значуще зменшення площі ранової поверхні порівняно з аналогічними показниками в групі КП, а час повної епітелізації дещо прискорювався ( $p \leq 0,05$  проти КП). Однак в рамках даної моделі застосування референтного засобу – потужного репаранту було суттєво ефективнішим за монотерапію досліджуваним препаратом.

Вагомий ефект відзначався в групі тварин, де використовувалась комбінована терапія препаратом «Магне-В6» внутрішньошлунково та ретинолу ацетатом нашкірно. Вірогідне зменшення площі рани у порівнянні з іншими експериментальними групами (в т. ч. НК) спостерігалось вже на 5 добу спостереження. Час до повного загоєння ран тварин у групі МП + рет + В6 був статистично меншим за аналогічний показник у групі негативного контролю ( $p \leq 0,05$ ), який скоротився до 17,67 доби, що свідчить про потенціювання репаративної дії ретинолу ацетату за рахунок антиглікозильуючого агента в умовах інсулінорезистентності.

В рамках проведення дослідження на другому кластері експериментальних тварин у них відтворювали лінійні різані рани та оцінювали параметри тензіометрії ураженого фрагменту шкіри, а наявність стійкої інсулінорезистентності підтверджува-

Таблиця 2

**ПОКАЗНИКИ ТЕНЗИОМЕТРІЇ ФРАГМЕНТУ ШКІРИ ЩУРІВ З ЛІНІЙНИМИ РАНАМИ  
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ (M ± SEM, n = 6)**

Експериментальна група	Показник тензіометрії, г	Репаративна активність, %	
		контроль – К	контроль – КП
НК	378,50 ± 38,05	–	
КП	262,33 ± 31,66*	-30,7 %	–
МП + В6	329,67 ± 42,34	-12,9 %	25,7 %
МП + рет	407,33 ± 52,67	7,6 %	55,3 %
МП + В6 + рет	453,21 ± 48,73	19,7 %	72,8 %

Примітка: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи НК ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 3

**ПОКАЗНИКИ МАРКЕРІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ЩУРІВ З ЛІНІЙНИМИ РАНАМИ  
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ (M ± SEM, n = 6)**

Експериментальна група	Фруктозамін, ммоль/л	Глікозильований гемоглобін, %	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, пмоль/л
НК	0,92 ± 0,08	5,82 ± 0,63	6,32 ± 0,74	74,88 ± 5,04
КП	1,73 ± 0,15*	11,25 ± 1,03*	11,53 ± 1,12*	110,37 ± 5,70*
МП + рет	1,62 ± 0,14 *	10,69 ± 0,82 *	11,09 ± 0,57*	112,25 ± 8,20*
МП + В6	1,33 ± 0,11*/**	8,25 ± 0,84/**	10,87 ± 0,85*	105,67 ± 5,49*
МП + рет + В6	1,19 ± 0,13**	8,01 ± 0,75/**	12,70 ± 1,34*	102,03 ± 4,96*

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи НК ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи КП ( $p \leq 0,05$ ).

лася за рахунок аналізу маркерних показників вуглеводного обміну.

На моделі лінійних ран також було продемонстровано, що та тлі експериментальної інсулінорезистентності пригнічується процес репарації шкіри. Так, у тварин групи КП під час тензіометричного тестування сила, необхідна для розриву рубця, вірогідно зменшувалася на 30,7 % у порівнянні з аналогічним параметром у групі негативного контролю (табл. 2).

Застосування тестових та референтної схем терапії впродовж 5 днів призводило до помірного підвищення коефіцієнту репарації шкіри у щурів, що виражалося у вірогідному збільшенні показника тензіометрії у дослідних групах у порівнянні з КП (в групі МП + В6 – на 25,7 %, МП + рет – на 55,3 %, МП + В6 + рет – на 72,8 %;  $p \leq 0,05$ ), що також призводило до відповідного зростання показників репаративної активності. Найбільш вагомий показник репаративної активності був зафіксований на тлі комбінованого застосування «Магне-В6» (внутрішньошлунково) з ретинолу ацетатом (нашкірно), що склав 19,7 % від контролю за групою тварин без інсулінорезистентності і 72,8 % від контролю за групою контрольної патології, де тварини мали аналогічні розлади вуглеводного обміну.

При постмортальному дослідженні сироватки та гемолізату крові цих тварин було показано, що у всіх щурів, які отримували висококалорійний раціон та внутрішньоочеревинні ін'єкції дексаметазону впродовж першого етапу моделювання, спостерігали ви-

разу стійку гіперглікемію (збільшення в 1,71-2,01 рази від норми негативного контролю;  $p \leq 0,05$ ) та помірну компенсаторну гіперінсулінемію. Разом з тим у тварин, які не отримували піридоксин впродовж періоду лікування (групи КП та МП + рет), відмічалася статистично значуще збільшення вмісту продуктів глікозильованого білків крові – фруктозаміну та глікозильованого гемоглобіну. На відміну від цього за умов вживання препарату «Магне-В6» у тварин у групах МП + В6 та МП + рет + В6 спостерігався менший рівень маркерів глікозильовання у порівнянні з аналогічними показниками в групі КП, що підтверджує результати досліджень інших авторів про прямі антиглікозильовуючі властивості піридоксину [6] та пояснює ймовірний механізм синергії даного вітамінного засобу з репаративним при терапії ран, обтяжених перебігом інсулінорезистентності (табл. 3).

### ВИСНОВКИ

Результати дослідження продемонстрували, що супутня інсулінорезистентність пригнічує процес регенерації шкіри на моделях трафаретних та лінійних ран у щурів.

У свою чергу, внутрішньошлункове введення комбінованого препарату піридоксину та магнію за цих умов дозволяло вірогідно покращувати планіметричні показники рани та зменшувати час, необхідний для повної епітелізації на моделі трафаретних ран, та збільшувати показники тензіометрії на моделі ліній-

них ран. При комбінованій терапії з ретинолу ацетатом при наскірному нанесенні відзначалося потенціювання терапевтичної дії.

Крім того, результати демонструють, що на тлі застосування піридоксину як за умов монотерапії, так і в комбінації з ретинолу ацетатом вірогідно зменшувався вміст продуктів глікозилювання в крові тварин, що обумовлює механізм реалізації фармакологічної дії піридоксину як антиглікозилюючого аген-

та в процесі ранозагоєння за умов експериментальної інсулінорезистентності.

Таким чином, використання антиглікозилюючих агентів, зокрема вітамінної природи, в комбінації зі стандартними репарантами може стати перспективним терапевтичним заходом при лікуванні ран у пацієнтів з гіперглікемією та ЦД і потребує подальшого поглибленого доклінічного та клінічного вивчення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Diabetic angiopathy and angiogenic defects / L. Xu, K. Kanasaki, M. Kitada, D. Koya // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2012. – № 5 (1). – P. 13. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-13>
2. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer : A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)-Two-Year Follow-Up Study / L. Yazdanpanah et al. // *International J. of Endocrinol.* – 2018. – Article ID:7631659. <https://doi.org/10.1155/2018/7631659>
3. Global epidemiology of diabetic foot ulceration : a systematic review and meta-analysis / P. Zhanget et al. // *Annals of Medicine*. – 2017. – № 49 (2). – P. 106–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
4. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications / V. P. Singh, A. Bali, N. Singh, A. S. Jaggi. // *Korean J. of Physiol. and Pharmacol.* – 2014. – № 18 (1). – P. 1–14. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
5. Brem, H. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes / H. Brem, M. Tomic-Canic // *J. of Clin. Investigation*. – 2007. – № 117(5). – P. 1219–1222. <https://doi.org/10.1172/JCI32169>
6. Inhibition of Glycosylation Processes : the Reaction between Pyridoxamine and Glucose / M. Adrover, B. Vilanova, F. Muñoz, J. Donoso // *Chemistry&Biodiversity*. – 2005. – № 2 (7). – P. 964–975. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200590074>
7. Aminophospholipid glycation and its inhibitor screening system : a new role of pyridoxal 5'-phosphate as the inhibitor / O. Higuchiet et al. // *J. of Lipid Res.* – 2006. – № 47 (5). – P. 964–974. <https://doi.org/10.1194/jlr.m500348-jlr200>
8. Jahnhen-Dechent, W. Magnesium basics / W. Jahnhen-Dechent, M. Ketteler // *Clinical Kidney J.* – 2012. – № 5 (1). – P. 3–14. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>
9. Associations of serum Magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications / D. Arpaciet et al. // *Hippokratia*. – 2015. – № 19 (2). – P. 153–157.
10. Barbagallo, M. Magnesium and type 2 diabetes / M. Barbagallo, L. J. Dominguez // *World J. of Diabetes*. – 2015. – № 6 (10). – P. 1152–1157. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>
11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдинова. – К. : Авіценна, 2002. – 156 с.
12. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Official Journal of the European Union*. – 2010. – № 276. – P. 33–79.
13. Інформаційний лист «Модифікація методу моделювання експериментальної інсулінорезистентності у щурів» // А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шапо. – К., 2015. – 7 с.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2013. – 944 с.
15. Nair, A. B. A simple practice guide for dose conversion between animals and human / A. B. Nair, S. Jacob // *J. of Basic and Clinical Pharmacy*. – 2016. – № 7 (2). – P. 27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
16. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова. Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Х. : Вид-во НФаУ, 2013. – 52 с.
17. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва // М.: МедиаСфера 2006. – 312 с.

#### REFERENCES

1. Xu, L., Kanasaki, K., Kitada, M., Koya, D. (2012). Diabetic angiopathy and angiogenic defects. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 5 (1), 13. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-13>
2. Yazdanpanah, L., Shahbazian, H., Nazari, I., Arti, H. R., Ahmadi, F., Mohammadianinejad, S. E., Cheraghian, B., & Hesam, S. (2018). Incidence and risk factors of diabetic foot ulcer: a population-based diabetic foot cohort (adfcstudy)-two-year follow-up study. *International journal of endocrinology*, 7631659. <https://doi.org/10.1155/2018/7631659>
3. Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 49 (2), 106–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
4. Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean journal of physiology and pharmacology*, 18 (1), 1–14. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
5. Brem, H., Tomic-Canic, M. (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1219–1222. <https://doi.org/10.1172/JCI32169>
6. Adrover, M., Vilanova, B., Muñoz, F., & Donoso, J. (2005). Inhibition of Glycosylation Processes: the Reaction between Pyridoxamine and Glucose. *Chemistry & Biodiversity*, 2 (7), 964–975. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200590074>
7. Higuchi, O., Nakagawa, K., Tsuzuki, T., Suzuki, T., Oikawa, S., & Miyazawa, T. (2006). Aminophospholipid glycation and its inhibitor screening system: a new role of pyridoxal 5'-phosphate as the inhibitor. *Journal of Lipid Research*, 47 (5), 964–974. <https://doi.org/10.1194/jlr.m500348-jlr200>
8. Jahnhen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal*, 5 (Suppl 1), i3–i14. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>
9. Arpac, D., Tocoglu, A. G., Ergenc, H., Korkmaz, S., Ucar, A., & Tamer, A. (2015). Associations of serum Magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. *Hippokratia*, 19 (2), 153–157.
10. Barbagallo, M., Dominguez, L. J. (2015). Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6 (10), 1152–1157. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>
11. Kozhem'iakyn, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdynova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv : Avitsenna, 156.
12. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. (2010). On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Official Journal of the European Union*, 276, 33–79.

13. Zahaiko, A. L., Briukhanova, T. O., Shkapo, A. I. (2015). *Informatsiyni lyst "Modyfikatsiia metodu modeliuвання eksperimentalnoi insulinorezistentnosti u shchuriv"*. Kyiv, 7.
14. Mironov, A. N. (Ed.). (2013). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya*. Moscow: Grif i K, 944.
15. Nair, A., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7 (2), 27. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
16. Yakovlieva, L. V., Tkachova, O. V., Butko, Ya. O., Lar'ianovska, Yu. B. (2013). *Eksperimentalne vuvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannia ran. Metodychni rekomendatsii*. Kharkiv: Vyd-vo NFaU, 52.
17. Rebrova, O. Iu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa programm Statistica*. Moscow: MediaSfera, 312.

**Відомості про авторів:**

Литкін Д. В., асистент кафедри біологічної хімії, заступник директора ННІПФ, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Брюханова Т. О., канд. біол. наук, асистентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: [tatiana.briukhanova@gmail.com](mailto:tatiana.briukhanova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Загайко А. Л., доктор біол. наук, проректор з НПП, професор кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: [andrey.zagayko@gmail.com](mailto:andrey.zagayko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Мостович М. С., студентка, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [margaritafalina16@gmail.com](mailto:margaritafalina16@gmail.com)

**Information about authors:**

Lytkin D., assistant of the biological chemistry department, head's assistant of ESAP, National University of Pharmacy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Briukhanova T., Candidate of Biological Sciences, assistant of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: [tatiana.briukhanova@gmail.com](mailto:tatiana.briukhanova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Zagayko A., Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Biological Chemistry, vice-rector, National University of Pharmacy.

E-mail: [andrey.zagayko@gmail.com](mailto:andrey.zagayko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Mostovych M., student, Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: [margaritafalina16@gmail.com](mailto:margaritafalina16@gmail.com)

**Сведения об авторах:**

Лыткин Д. В., ассистент кафедры биологической химии, заместитель директора УНИПФ,

Национальный фармацевтический университет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Брюханова Т. А., канд. биол. наук, ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [tatiana.briukhanova@gmail.com](mailto:tatiana.briukhanova@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Загайко А. Л., доктор биол. наук, проректор по НПП, профессор кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: [andrey.zagayko@gmail.com](mailto:andrey.zagayko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Мостович М. С., студентка, Национальный фармацевтический университет. E-mail: [margaritafalina16@gmail.com](mailto:margaritafalina16@gmail.com)

Надійшла до редакції 20.04.2020 р.