

УДК:615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

ВПЛИВ ГЕЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ ГЛЮКОЗАМІН ТА НАНОЧАСТКИ СРІБЛА, НА ПРОЦЕСИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЗА УМОВИ ОПІКОВОЇ РАНИ В ЩУРІВ

© Л. О. Булига, К. С. Іванова, Я. О. Бутко

Опіки займають третє місце в структурі загального травматизму. Для ефективної фармакокорекції опікової рани місцеві лікарські препарати, повинні виявляти комплексну дію на патогенетичний процес. Попередження оксидативного стресу в рані усуває розвиток вторинних некрозів, та створює сприятливі умови для регенерації пошкоджених тканин.

Метою даної роботи було дослідити вплив гелів, що містять глюкозамін та наночастки срібла, на процесі пероксидного окиснення білків та ліпідів за умови опікової рани в щурів

Матеріали та методи. Термічну опікову травму II ступеня відтворювали за допомогою спеціального приладу з металевою пластиною на кінці діаметром 2,5 см. Час експозиції контактної пластинки нагрітої до 200 °C склав 4 сек. Гелі наносили на уражені ділянки щодня в визначеній експериментальним шляхом дозі 50 мг/см². Забір крові для аналізу здійснювали в два терміни: 7 день лікування, коли почали відходити струпи та на 15 день. Декапітували по 6 щурів з кожної групи та визначали рівень окисної модифікації білків (альдегід та кетодинітрофенілгідразонів), перекисного окиснення ліпідів (вміст дієнових кон'югатів та ТБК-р), вільні SH-групи.

Результати. В ході лікування опіків тварин гелем з глюкозаміном та гелем з наночастками срібла та глюкозаміном відбулось вірогідне зниження інтенсивності процесів ОМБ на 60%, рівня ПОЛ на 58 %. Відзначено нормалізацію стану антиоксидантної системи організму, що зменшує наслідки оксидативного стресу та сприяє процесу загоєння пошкоджених тканин.

Висновки. Перспективними є фармакологічне дослідження властивостей наночасток срібла та глюкозаміну з метою створення місцевих ранозагоювальних засобів нового покоління та покращення ефективності фармакокорекції ранового процесу

Ключові слова: рани, опіки, гель, наночастки срібла, глюкозаміну гідрохлорид, пероксидне окиснення білків та ліпідів

Burns ranks third in the overall structure of injuries. For efficient pharmacocorrection of burns, local medicines must show a complex effect on pathogenic process. Oxidative stress prevention in wound eliminates secondary necrosis development and creates favorable conditions for injured tissues regeneration.

Aim of the given research was to study the influence of gels containing Glucosamine and Silver nanoparticles on the proteins and lipids peroxidation processes under burn wounds conditions in rats.

Materials and methods. The second degree thermal burn injury was reproduced using special device with a metal plate with a diameter of 2.5 cm at the end. The exposure time of the contact plate heated to 200 °C was 4 sec. The gels were applied to the affected areas daily in the experimentally determined dose of 50 mg/cm². Blood sampling for analysis was carried out in two periods: the 7th day of treatment, when the scabs began to peel, and the 15th day of treatment. Each 6 rats from every group were decapitated, and proteins oxidative level (aldehyde and ketone dinitrophenylhydrazones), lipids oxidative level (the content of diene conjugates and TBA-r), free SH-groups were determined.

Results. During the animal burns treatment by gel containing Glucosamine and gel containing Silver nanoparticles and Glucosamine, a reliable decrease in the intensity of proteins oxidative modification processes of 60 % and lipids peroxidation processes of 58 % happened. Normalization of organism antioxidative system was determined, which reduces oxidative stress effects and promotes injured tissues regeneration processes.

Conclusion. Pharmacological study of Silver nanoparticles and Glucosamine is promising for local wound-healing remedies of new generation creation and improvement of efficiency of wounds pharmacocorrection

Keywords: wounds, burns, gel, Silver nanoparticles, Glucosamine hydrochloride, lipids and proteins peroxidation

1. Вступ

В Україні щорічно зростає кількість постраждалих з опіками, серед них 50–60 % мають поверхневі опіки шкіри I-II ступеня. Більшість постраждалих не звертається до лікарні та надає перевагу місцевому лікуванню в побутових умовах, що підвищує ризик виникнення інфекційних ускладнень та збільшення терміну загоєння. Питання раціонального підбору препаратів для ефективного місцевого лікуван-

ня опікових ран залишається важливою проблемою для практичної медицини та фармації.

2. Постановка проблеми в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

Для ефективної фармакокорекції опікової рани місцеві лікарські препарати повинні виявляти комплексну дію на патогенетичний процес: протимікро-

бну, репаративну, протизапальну, антиоксидантну [1, 2]. Попередження оксидативного стресу в рані усуває розвиток вторинних некрозів та створює сприятливі умови для регенерації пошкоджених тканин [2]. Однак, більшість існуючих місцевих засобів мають однокомпонентний склад та вузькоспрямовану дію, що потребує розширення їх номенклатури.

3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы и на которые опирается автор

Опіки – ушкодження, викликані полум'ям, гарячими предметами або рідинами, а також електричним струмом, їдкими хімічними речовинами або опроміненням [1]. У початковому періоді опіку місцеві зміни клінічно проявляються серозним або серозно-геморагічним запаленням (опіковим дерматитом), результат якого залежить від площі й глибини ураження й характеру фактора, що ушкоджує. Опіки, крім місцевих змін, викликають комплекс системних порушень у роботі організму. Патогенез опікових ушкоджень зумовлений деструктивними змінами тканинних структур у ділянці опіку, порушенням мікроциркуляції. Активація процесів фагоцитозу в рані супроводжується утворенням активних форм кисню (АФК), які використовуються макрофагами та нейтрофілами для окиснювальної модифікації мембран патогенних мікроорганізмів та пошкоджених клітин. Надлишок АФК сприяє активації процесів вільно-радикального окиснення [2–5]. Внаслідок пошкодження АФК інтегральних білків клітинної мембрани виникають зміни внутрішньоклітинного гомеостазу, підсилюється вхід іонів кальцію в клітину, розвивається деполімеризація клітинної стінки. Біологічно активні речовини, які з'являються при пероксидному окисненню білків та ліпідів володіють цитотоксичною дією, сприяють поширенню некрозу та спотворюють молекулярно-біохімічні процеси регенерації (транскрипцію, реплікацію ДНК, синтез білків) [6–9].

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

Відомо, що при деяких патологічних станах саме окиснювальна модифікація білків розглядається, як один з найбільш ранніх та стабільних маркерів оксидативного стресу. Більшість дослідників приділяє увагу детальному вивченню динаміки пероксидного окиснення ліпідів при рановому процесі. Відомості про стан ОМБ при цій патології обмежені [6, 11].

5. Формулирование целей статьи

Метою даної роботи було дослідити вплив гелів, що містять глюкозамін та наночастки срібла, на процеси пероксидного окиснення білків та ліпідів за умови опікової рани в щурів.

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Матеріали та методи. Склад досліджуваних гелів було розроблено кафедрою заводської техноло-

гії ліків НФаУ. Першийгель містить наноккомпозит ПВП (полівнілпірролідон) /Ag – 0,164 %, що відповідає 0,1 % Ag та глюкозамін (1,0 %); другийгель – глюкозамін (1,0 %). Наноккомпозит срібла та ПВП, отриманий в Інституті електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України шляхом електронно-променевого випаровування [12]. Як препарат порівняння використовували крем «Дермазин» (виробник Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, серія SP0680), який містить 1 % сульфадіазину срібла (відповідає 0,301 % чистого іонізованого срібла). Термічну опікову травму II ступеня відтворювали в наркотизованих тварин на заздалегідь виголених ділянках шкіри міжлопаточної ділянки спини [3]. Для моделювання опіків використовували спеціальний прилад з металевою платиною на кінці діаметром 2,5 см. Час експозиції контактної пластинки нагрітої до 200⁰ С склав 4 сек. В експерименті було використано 90 білих щурів, що поділені на 5 груп по 12 тварин в кожній: 1 – тварини інтактного контролю (ІК), 2 – тварини контрольної патології (КП), 3 – тварини, яких лікували гелем з глюкозаміном, 4 – гелем з наночастками срібла та глюкозаміном (НЧС+Г), 5 – кремом «Дермазин». Гелі наносили на уражені ділянки щодня в визначеній еспериментальним шляхом дозі 50 мг на см². Забір крові для аналізу здійснювали в два терміни: 7 день лікування, коли почали відходити струпи та на 15 день. Декапітували по 6 щурів з кожної групи. Біохімічні дослідження сироватки крові тварин проводили на базі ХНМУ в співпраці з к. біол. н., доц. каф. біохімії Т. В. Горбач.

Рівень окисної модифікації білків (ОМБ) визначали спектрофотометрично за реакцією взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразоном (метод Дубініної Е. Е). Концентрація окиснених продуктів, що утворилися: альдегід- (АФГ) і кетодинітрофенілгідразонів (КФГ), пропорційна оптичній щільності (ОД/мг білка) [5]. Оцінку ПОЛ здійснювали шляхом спектрофотометричного визначення концентрації дієнових кон'югатів (ДК) та ТБК-р за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (набір фірми «ТБК-АГАТ» (Україна)). Вільні SH-групи визначали методом, який ґрунтується на застосуванні в реакції реактиву Елмана. Для вимірювання оптичної густини використовували спектрофотометр СФ-46 (Росія) [5].

Всі хірургічні втручання та етаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом. Дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), гармонізованих із «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р). Результати обробляли за допомогою програми «Statistica», використовуючи критерій Мана-Уїтні (p<0,05).

7. Результаты та їх обговорення

Після моделювання у тварин опіку на шкірі утворився щільний струп темно-бурого кольору з обмеженою зоною некрозу (323,63±3,71 мм²) і з вираженими запальними змінами навколишніх тканин.

У перші дні після опікової травми тварини були неактивними і мали поганий апетит. Протягом усього досліджуваного періоду загинули тварини як у дослідних, так і в групі КП не спостерігали.

Результати біохімічних досліджень (табл. 1) показали, що на 7 день рівень АФГ та КФГ в групі КП перевищував значення інтактного контролю в 2,0 та 3,4 рази ($p < 0,05$). На 15 день вміст ОМБ перевищував норму в 1,5 та 2,1 рази ($p < 0,05$). Повне за-

гоєння ран у тварин, яких не лікували спостерігали на 21 день досліджування. Це підтверджує дані літератури, що багатоступеневий механізм патогенезу опікової рани включає підвищення вмісту АФК, які руйнують структурні компоненти цитоплазматичних мембран клітин, запускаючи перекисне окиснення ліпідів та ліпопротеїнів, продукти якого пригнічують репаративні процеси та подовжують строки загоєння [11].

Таблиця 1

Динаміка показників ОМБ, ПОЛ, АОС в щурів з опіковими ранами при лікуванні досліджуваними гелями (n = 18)

Показники	Дні	Інтакт	КП	Гель НЧС+Г	Гель з глюкозаміном	Крем «Дермазин»
АФГ Од/мг	7	0,068± ±0,002	0,133±0,002*	0,126±0,005*	0,097±0,002**/#	0,129±0,003*
	15	±0,002	0,101±0,002*/@	0,082±0,002**/#	0,056±0,002**/#	0,080±0,001**/#
ДФГ Од/мг	7	0,143± ±0,002	0,484±0,011**	0,295±0,006**/#	0,193±0,004**/#	0,329±0,013**
	15	±0,002	0,295±0,003*/@	0,171±0,002**/#	0,116±0,002**/#	0,183±0,002**/#
ТБК, мкмоль/л	7	2,07± ±0,08	8,95±0,12*	5,91±0,12**	4,14±0,07**/#	6,72±0,35**
	15	±0,08	4,63±0,17*/@	1,92±0,06**/#	2,93±0,05**/#	3,46±0,13**/#
ДК, мкмоль/л	7	52,60± ±0,78	91,04±0,36*	81,19±0,38**	71,34±0,50**/#	83,15±3,03**
	15	±0,78	69,74±0,89*/@	53,95±0,70**/#	62,53±0,68**/#	71,25±0,22*/@
SH-групи, ммоль/л	7	16,97± ±0,13	34,14±0,92*	25,68±0,25**	22,11±0,81**	24,54±0,43**
	15	±0,13	26,58±0,88*/@	23,04±1,01**/#	16,11±0,31**/#	19,10±0,42**/#

Примітки: значення вірогідні відносно: * – групи інтактних тварин ($p < 0,05$); ** – групи КП ($p < 0,05$); @ – значень на 7 день лікування ($p < 0,05$); # – групи препарату порівняння ($p < 0,05$); «n» – кількість тварин у групі.

Під час лікування тварин з опіками спостерігали вірогідне зниження рівня токсичних продуктів ОМБ, що свідчить про припинення деструктивних процесів у рані та не перешкоджає процесу регенерації тканин. Порівняно з групою КП, в тварин, яких лікували гелем з глюкозаміном рівень АФГ на 7 день був на 27 % ($p < 0,05$) нижчим, а в тварин, яких лікували гелем НЧС+Г – на 5,3 %, кремом «Дермазин» – на 3 %; рівень ДФГ – на 60 %; 39 %; 32 % ($p < 0,05$) відповідно. На 15 день вміст АФГ був нижчим ніж у тварин КП на 44%, 18,8 %, 21 %; рівень ДФГ – на 61 %, 42 %, 38 % ($p < 0,05$) відповідно. В ході лікування тварин досліджуваними гелями спостерігали активізацію процесів загоєння опікових ран. Повна епітелізація відбулась на 15 добу, в групах яким наносили досліджувані гелі, що на 6 днів швидше, ніж в КП та на 2 дні, ніж в крему «Дермазин».

Отже, за виразністю зменшення рівня ОМБ у тварин з ранами досліджувані засоби можна розташувати таким чином: гель з глюкозаміном > гель з НЧС+Г > крем «Дермазин».

Дослідження стану ПОЛ та АОС при розвитку опікової травми показали, що на 7 день в групі КП вміст ТБК-р перевищував інтактні значення в 4,3 ра-

зу ($p < 0,05$); рівень ДК – в 1,7 рази ($p < 0,05$), на 15 день – в 2,2 рази та в, 1,3 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Наявність мембранстабілізуючого ефекту в досліджуваних гелях дозволяють припустити вірогідне зниження рівня ТБК-р та ДК у крові тварин протягом лікування. На 7 день рівень ТБК був нижче ніж у групі КП в тварин, яким наносили гель з глюкозаміном на 53,7 %, гель НЧС+Г – на 34,9 %, крем «Дермазин» – на 24,8 %, ($p < 0,05$); рівень ДК – на 21,6 %, 10,8 %, 8,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Тоді, як на 15 день в групі, яку лікували гелем з НЧС+Г показники ТБК-р та ДК вірогідно нормалізувались, та були нижчими ніж в КП на 58,3 % та 22,64 % ($p < 0,05$); в групі, якій наносили монокомпонентний гель на 34,5 % та 10,3 % ($p < 0,05$). У тварин, яким наносили крем «Дермазин» рівень ТБК-р був на 25,3 % ($p < 0,05$) нижче ніж в КП, а рівень ДК на рівні КП (2,0 % вище). Отже, за зниженням процесів ПОЛ у тварин препарати можна розташувати таким чином: гель НЧС+Г > гель з глюкозаміном > крем «Дермазин»

Зазвичай, сильно виражені запальні процеси супроводжуються зниженням рівня середньомолекулярних SH-груп, яке відбувається пропорційно підвищенню рівня продуктів ПОЛ. Виражене й тривале зниження кількості сульфгідрильних груп в

опіковій рані свідчить про розвиток значного оксидативного стресу, внаслідок руйнування білків, амінокислот, пуринових і піримідинових лугів, РНК, ДНК, про зміну синтезу й властивостей структурних білків. Однак, при помірних запальних процесах відбувається компенсаторна активація внутрішніх антиоксидантних механізмів, зокрема, може підвищуватись рівень SH-груп, які нейтралізують вільні радикали [1].

Підвищення рівня SH-груп ми спостерігали в даних дослідженнях. Так, на 7 день в групі КП рівень SH-груп був вірогідно вищим ніж в ІК в 2 рази, на 15 – в 1,6 разу. При лікуванні в групах, яким наносили гель з глюкозаміном, гель з НЧС+Г, крем «Дермазин» вміст SH-груп був на 35,2 %, 24,7 %, 28,11 % нижчим ніж в КП ($p < 0,05$). На 15 день в групі, яку лікували гелем з глюкозаміном вміст SH-груп досяг рівня інтактних значень. Порівняно з групою КП вміст SH-груп в крові щурів, яким наносили монотонентний гель, гель з НЧС+Г та препарат порівняння, був нижчим на 39,4 %, 13,3 %, 28,1 % в 1,5 разу, ($p < 0,05$).

Слід відзначити, що на 15 день лікування вміст ДФГ у тварин, яким наносили гель з глюкозаміном та гель з ГНЧС+Г був на 36,6 % та 6,5 % вірогідно нижчим ніж в групі препарату порівняння, рівень ТБК-Р на 15,3 % та 44 %; рівень ДК на 12,2 % та 24 % відповідно. Вміст SH-груп у сироватці крові тварин яким наносили досліджуваний гель з ГНЧС+Г був на 20 % вище ніж в групі препарату порівняння, а у тварин, яких лікували гелем з глюкозаміном на 15,5 % нижче ($p < 0,05$).

Отже, біохімічні дослідження крові тварин з опіковими ранами під час лікування експериментальними гелями доводять, що у тварин, яких лікували гелями з наночастками срібла та глюкозаміном знижуються процеси пероксидного окиснення білків і ліпідів та відновлюється стан АОС, що підтверджує мембранстабілізуючі та антиоксидантні властивості розроблених препаратів.

8. Выводы из проведенного исследования и перспективы дальнейшего развития данного направления

1. Проведено дослідження інтенсивності процесів пероксидного окиснення білків та ліпідів на моделі опікової рани в щурів. Встановлено, що протікання ранового процесу супроводжується вірогідним підвищенням продуктів ОМБ, активацією ПОЛ та дисбалансом показників АОС, що негативно впливає на процес загоєння опікових ран.

2. На тлі лікування опіків тварин гелем з глюкозаміном та гелем з наночастками срібла та глюкозаміном відбулось вірогідне зниження інтенсивності процесів ОМБ на 60 %, рівня ПОЛ на 58 %. Відзначено нормалізацію стану антиоксидантної системи організму, що зменшує наслідки оксидативного стресу та сприяє процесу загоєння пошкоджених тканин.

3. Таким чином, перспективними є подальше фармакологічне дослідження властивостей наночасток срібла та глюкозаміну з метою створення місце-

вих ранозагоювальних засобів нового покоління та покращення ефективності фармакокорекції ранового процесу.

Література

1. Кривошапко, О. В. Роль прозапальних цитокінів у механізмах хронізації опікової рани [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / О. В. Кривошапко. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, 2012. – 23. с.
2. Разкевич, О. С. Вплив мазевої композиції Мареполіміел на стабільність клітинних мембран та активність цитолітичних процесів при термічному опіку шкіри [Текст] / О. С. Разкевич, Я. В. Рожковський // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 13–17.
3. Яковлева, Л. В. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран [Текст]: метод. рек. / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Харків, 2013. – 52 с.
4. Некрасова, Т. А. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией [Текст] / Т. А. Некрасова, Т. Г. Щербатюк, Д. В. Давыденко и др. // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2011. – Т. 77, № 44. – С. 38–43.
5. Рахманова, Т. И. Методики оценки оксидативного статуса [Текст]: уч.-метод. пос. / Т. И. Рахманова, Л. В. Матасова, А. В. Семенихина и др. – Воронеж, 2009. – 61 с.
6. Одинец, Т. Н. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов при ОКИ бактериальной и ротавирусно-бактериальной этиологии [Текст] / Т. Н. Одинец, И. З. Каримов, Д. К. Шмойлов, Н. Г. Лось-Яценко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 170–173.
7. Go, Y.-M. Protein Cysteines Map to Functional Networks According to Steady-state Level of Oxidation [Text] / Y.-M. Go, D. M. Duong, J. Peng, D. P. Jones Journal of Proteomics & Bioinformatics. – 2011. – Vol. 4, Issue 10. doi: 10.4172/jpb.1000190
8. Caia, Z. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health [Text] / Z. Caia, L. J. Yan // J. Biochem. Pharmacol. Res. – 2013. – Vol. 1, Issue 1. – P. 15–26.
9. Jacob, C. Control of oxidative posttranslational cysteine modifications: from intricate chemistry to widespread biological and medical applications [Text] / C. Jacob, E. Battaglia, T. Burkholz, D. Peng, D. Bagrel, M. Montenarh // Chemical Research in Toxicology. – 2012. – Vol. 25, Issue 3. – P. 588–604. doi: 10.1021/tx200342b
10. Wall, S. B. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling [Text] / S. B. Wall, J. Y. Oh, A. R. Diers, A. Landar // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – P. 369. doi: 10.3389/fphys.2012.00369
11. Нетюхайло, Л. Г. Активні форми кисню (огляд літератури) [Текст] / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко // «Young Scientist». – 2014. – Т. 12, № 9. – С. 131–135.
12. Пат. № 92307 UA, МПК А61К 9/06 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01), А61Р 31/02 (2006.01), А61Р 31/00. Фармацевтична композиція у формі гелю з наночастками срібла для лікування ран та запальних інфекційних захворювань [Текст] / Патон Є. Б., Черних В. П., Мовчан Б. О. та ін. – Власники: Патон Борис Євгенович, Національний фармацевтичний університет. – № u201402559; заявл. 14.03.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15.

References

1. Krivoshapko, O. V. (2012). Rol' protizapalnih tsitokiniv u mehanizmi hronizatsiyi opikovoyi rany [The role of inflammatory cytokines in the mechanisms of chronic burn wounds]. Kharkiv National Medical University, 23.

2. Raskevich, O. S., Rozhkovskiy, Ya. V. (2012). Vpliv mazevoyi kompozitsiyi Marepolimiel na stabil'nist' membrane ta aktivnist' tsitolitychnikh protsesiv pry termichnomu opiku shkiry [Impact ointment composition Marepolimiel the stability of cell membranes and cytolytic activity of thermal processes in skin care]. Actual issues pharmaceutical and medical science and practice, 8 (1), 13–17.
3. Yakovleva, L. V., Tkachova, O. V., Butko, Ya. O. (2013). Metodicheskiye rekomendatsiyi "Eksperimental'ne doslidzhenn'a novyh preparativ dlya mistcevoogo likuvann'a ran" [Methodical recommendations "Experimental study of new drugs for the topical treatment of wounds"]. Kharkiv, 52.
4. Nekrasova, T. A., Shcherbatyuk, T. G., Davidenko, D. V. (2011). Osobennosti perekisnogo okisleniya belkov pry autoimmunom tireoidit'e bez i s minimslnoy tireoidnoy disfunktsiyey [Features peroxide oxidation of proteins and lypidov at autoimmunom tireoidite without and with the minimum tyreoydnoy dysfunction]. Clinical and Experimental tyreoydolohyya, 77 (44), 38–43.
5. Rahmanova, T. I., Matasova, L. V., Semeniagina, A. V. (2009). Metodiki otsenki oksidativnogo sttsusa [Valuation techniques oxidative status]. Voronezh, 61.
6. Odinets', T. N., Karimov, I. Z., Shmoylov, D. K., Los'-Yatsenko, N. G. (2012). Okislitel'naya modifikatsiya belkov I perekisnoe okislenie lipidov pri OKI bakterialnoy I rotavirusno-bakterialnoy etiologii [Oxidative modification of proteins and lipid peroxidation at AII bacterial and rotavirus-bacterial etiology]. Taurian biomedical herald, 15 (2), 170–173.
7. Go, Y.-M., Duong, D. M., Peng, J., P. Jones, D. (2011). Protein Cysteines Map to Functional Networks According to Steady-state Level of Oxidation. Journal of Proteomics & Bioinformatics, 04 (10). doi: 10.4172/jpb.1000190
8. Caia, Z., Yan, L. J. (2013). Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. J. Biochem. Pharmacol, 1 (1), 15–26.
9. Jacob, C., Battaglia, E., Burkholz, T., Peng, D., Bagrel, D., Montenarh, M. (2012). Control of Oxidative Posttranslational Cysteine Modifications: From Intricate Chemistry to Widespread Biological and Medical Applications. Chemical Research in Toxicology, 25 (3), 588–604. doi: 10.1021/tx200342b
10. Wall, S. B., Oh, J.-Y., Diers, A. R., Landar, A. (2012). Oxidative Modification of Proteins: An Emerging Mechanism of Cell Signaling. Frontiers in Physiology, 3, 369. doi: 10.3389/fphys.2012.00369
11. Net'uhaylo, L. G., Kharchenko, S. V. (2014). Aktivni formi kish'nu (ogl'ad literature) [Reactive oxygen species (literature review)]. «Young Scientist», 12 (9), 131–135.
12. Paton, Je. B., Chernykh, V. P., Movchan, B. O. (2014). A pharmaceutical composition in the form of a gel with silver nanoparticles for treatment of wounds and inflammatory infections. Patent Of Ukraine for used model A61K 9/06 (2006.01), A61K 33/38 (2006.01), A61P 17/02 (2006.01), A61P 31/02 (2006.01), A61P 31/00. № 92307; declared 14.03.2014; published 11.08.2014, № 15.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Дереведмідь С. В.
Дата надходження рукопису 12.04.2016*

Булига Лідія Олексіївна, аспірант, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: hinidin@mail.ru

Іванова Катерина Сергіївна, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: katechk@gmail.com

Бутко Ярослава Олександрівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: yaroslavabutko79@mail.ru