

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Розробка нових м'яких пов'язок та методик їх застосування при лікуванні ран. Прикладне наукове дослідження» (№ державної реєстрації 0118U002056).

Вступ. Шкіра – найбільший орган тіла і відіграє роль бар'єра, що захищає організм від несприятливих факторів довкілля і патогенних мікроорганізмів, та має фундаментальне значення у підтриманні гомеостазу [1]. Процес гоєння ран шкіри починається одразу після ураження і є динамічним та складним біологічним процесом, що включає три фази. Перша фаза – це фаза гемостазу, запалення і міграції тривалістю 2-3 дні від початку травмування. Під час цієї фази відбувається дегрануляція тромбоцитів і мобілізація нейтрофілів до місця ураження, після чого мобілізуються інші лейкоцити, такі як макрофаги, що продукують фактори росту і цитокіни [1,2]. Друга фаза – фаза грануляції, проліферації, результатом якої є утворення екстрацелюлярного матриксу і реепітелізацію [2-4]. Починається друга фаза з 3-4 дня після травмування. Фінальною стадією є фаза рубцювання і епітелізації, в якій проліферація клітин зменшується [2,3].

Лікування важких ушкоджень шкіри є серйозною проблемою у всьому світі і часто пов'язано зі значними економічними витратами та неефективністю лікування [4]. В останні роки зусилля вчених спрямовані на вивчення натуральних біологічно активних сполук, здатних прискорювати гоєння ран та впливати на інші захворювання [5]. Серед них особливе місце займає меланін. Меланін – це унікальний пігмент з багаточисленними функціями, який виявлений у всіх біологічних системах. Він володіє антиоксидантними [6], фото- і радіопротекторними [7,8], стрес- і цитопротекторними властивостями [9-12]. Доведено його гепатопротекторна [13], нейропротекторна [14], антивиразкова [12] і протипухлинна дія [15].

Раніше нами було показано, що меланін прискорює гоєння повношарових площинних вирізаных ран шкіри у щурів у всі фази гоєння та запобігає формування грубого келоїдного рубця [16]. Проте механізми дерматотропної дії меланіну досліджені не до кінця. За ключовими словами «меланін і загоєння ран шкіри» (англійською мовою: melanin and skin wound healing) в пошуковій системі PubMed NCBi знайдено лише 114 робіт. Але питання, які розглядаються в даній статті, не досліджені, що і обумовило мету наших досліджень.

Метою роботи було визначення вмісту цитокінів у рановому субстраті повношарових вирізаных площинних ран шкіри за дії гелю карбополу з меланіном.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили на білих лабораторних щурах-самцях масою 200-220 г, n=80. Тварин утримували у віварії Навчально-наукового центру “Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка за стандартних умов температурного ре-

жиму (21°C), освітлення (12/12 год), вологості та раціону харчування (повноцінний корм для лабораторних тварин К – 12-4, „Різан-1”, Україна), згідно “Стандартні правила по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)”.

Експерименти проводили згідно з етичними принципами, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики, міжнародним угодам, національному законодавству у цій галузі.

Перед початком експерименту тварини рандомізовано були поділені на 4 групи по 20 тварин у кожній:

I – контрольна група щурів, у яких вимірювали фізіологічний рівень досліджуваних показників;

II – група, щурам моделювали повношарову вирізану площинну рану, загоєння відбувалось самостійно, без лікування;

III – група, щурам моделювали повношарову вирізану площинну рану, уражену ділянку обробляли 0,5% розчином карбополу ((універсальний загущувач для надання розчину желеподібної консистенції («Carbopol 980»));

IV – дослідна група тварини з експериментальними повношаровими вирізанними площинними ранами, яким на уражену ділянку наносили отриманий нами мікробіологічним шляхом меланін (продуцентом якого є антарктичні чорні дріжджеподібні гриби *Pseudonadsoniella brunnea*), 0,1 % концентрації, розчинений в 0,5 % карбополі.

Перед моделюванням повношарових вирізаных площинних ран шкіри щурів наркотизували тіопенталом натрію (Thiopental sodium, BiochemieGmbH/Austria) в дозі 60 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні. Далі на спині голили шкіру і за допомогою хірургічних ножиць та пінцету вирізали ділянку шкіри 1x1 см² (100 мм²). Лікування починали через добу після утворення ран і до повного загоєння [17-19].

З кожної групи щурів на 9-й день і в день повного закриття рани відбирали тварин для отримання зразків шкіри.

Вміст цитокінів в рановому субстраті визначали методом імуноферментного аналізу ELISA, який виконували згідно стандартного протоколу з певними модифікаціями [20].

Загальний білок визначали за методом Бредфорда [21].

Статистична обробка результатів виконана за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0. Для всіх наявних вибірок перевірена гіпотеза нормальності розподілу за методом Шапіро-Уїлка. Так як дані виявились нормально розподіленими, було використано t-тест Стюдента для незалежних вибірок. Для оцінки кількісних показників визначали середнє значення (M) та стандартне відхилення середнього значення (SD).

Результати дослідження та їх обговорення. У щурів з площинно вирізанними ранами на 9-й день

експерименту вміст ІЛ-1 β в гомогенаті ранової поверхні зростав на 29,0% ($p < 0,01$), а в день повної епітелізації не відрізнявся від рівня інтактного контролю ($p > 0,05$) (рис. 1).

У щурів з площинно вирізаними ранами, у яких ранову поверхню обробляли карбополом, на 9-й день експерименту вміст ІЛ-1 β в гомогенаті ранової поверхні статистично достовірно не відрізнявся від вмісту ІЛ-1 β в гомогенаті ранової поверхні щурів контрольної групи, у яких рани нічим не обробляли. При цьому він був на 32,3% ($p < 0,05$) більше за даний показник в групі інтактного контролю. В день повної реепітелізації вміст ІЛ-1 β в гомогенаті ранової поверхні щурів, у яких ранову поверхню обробляли карбополом, повертався до рівня інтактного контролю (рис. 1).

За умов щоденного нанесення на ранову поверхню гелю карбополу з меланіном вміст ІЛ-1 β в гомогенаті ранової поверхні вже на 9-й день експерименту був на рівні інтактного контролю, як і в день повної реепітелізації (рис. 1).

У щурів з площинно вирізаними ранами на 9-й день експерименту вміст ІЛ-6 в гомогенаті ранової поверхні зростав на 34,2% ($p < 0,01$), а в день повної епітелізації не відрізнявся від рівня інтактного контролю ($p > 0,05$) (рис. 2).

У щурів з площинно вирізаними ранами, у яких ранову поверхню обробляли карбополом, на 9-й день експерименту вміст ІЛ-6 в гомогенаті ранової поверхні статистично достовірно не відрізнявся від вмісту ІЛ-6 в гомогенаті ранової поверхні щурів контрольної групи, у яких рани нічим не обробляли. При цьому він був на 36,8% ($p < 0,01$) більше за даний показник в групі інтактного контролю. В день повної реепітелізації вміст ІЛ-6 в гомогенаті ранової поверхні щурів, у яких ранову поверхню обробляли карбополом, повертався до рівня інтактного контролю (рис. 2).

За умов щоденного нанесення на ранову поверхню гелю карбополу з меланіном вміст ІЛ-6 в гомогенаті ранової поверхні на 9-й день експерименту був на рівні інтактного контролю, як і в день повної реепітелізації (рис. 2).

У щурів з площинно вирізаними ранами на 9-й день експерименту вміст ІЛ-10 в гомогенаті ранової поверхні зростав на 60,0% ($p < 0,001$), а в день повної епітелізації не відрізнявся від рівня інтактного контролю ($p > 0,05$) (рис. 3).

У щурів з площинно вирізаними ранами, у яких ранову поверхню обробляли карбополом, на 9-й день експерименту вміст ІЛ-10 в гомогенаті ранової поверхні статистично достовірно не відрізнявся від вмісту ІЛ-10 в гомогенаті ранової поверхні щурів контрольної групи, у яких рани нічим не обробляли. При цьому він був на 48,9% ($p < 0,05$) більше за даний показник в групі інтактного контролю. В день повної реепітелізації вміст ІЛ-10 в гомогенаті ранової поверхні щурів, у яких її обробляли карбополом, повертався до рівня інтактного контролю (рис. 3).

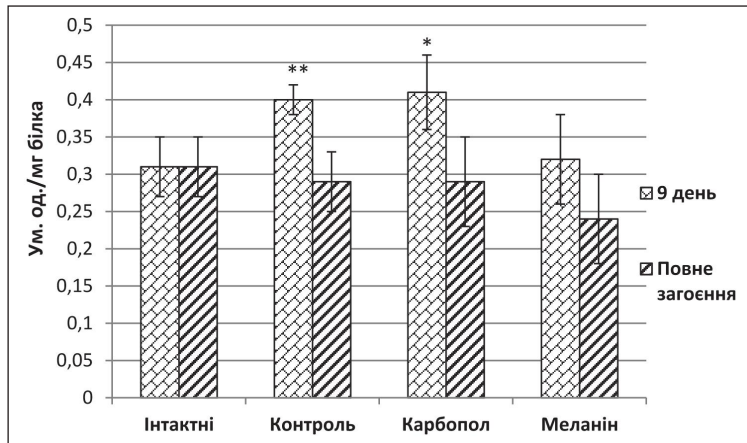


Рис. 1. Вміст інтерлейкіну-1 β в гомогенаті шкіри щурів інтактної групи та щурів з площинною раною на 9-й день та день повного загоєння, ($M \pm SD$): інтактні – група здорових щурів без моделювання ран; контроль – група щурів з площинною раною без лікування; карбопол – група щурів з площинною раною після нанесення гелю карбополу; меланін – група щурів з площинною раною після нанесення гелю карбополу з меланіном.

Примітка. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - у порівнянні з інтактною групою.

За умов щоденного нанесення на ранову поверхню гелю карбополу з меланіном вміст ІЛ-10 в гомогенаті ранової поверхні на 9-й день експерименту зменшувався до рівня інтактного контролю, як і в день повної реепітелізації (рис. 3).

Упродовж процесу гоєння ран численні цитокіни і хемокіни грають роль медіаторів міграції клітин, проліферації і диференціації. Ряд цитокінів секретується активованими кератиноцитами під час фази проліферації і ре-епітелізації гоєння ран. Вони діють як хемоатрактанти, що активують сусідні кератиноцити [22]. ІЛ-10 це регуляторний цитокін, що продукується різними типами клітин і може гальмувати продукцію прозапальних цитокінів, в т.ч. і ІЛ-6 [23]. ІЛ-6, що походить з макрофагів, фібробластів і кератиноцитів, впливає на формування грануляційної тканини, ре-епітелізацію і ангиогенез [24]. Проте, надмірна продукція прозапальних цитокінів, в т.ч. ІЛ-1 β , який є стимулятором секреції ІЛ-6 [25], може призвести до сильного запалення та ризику сепсису [26].

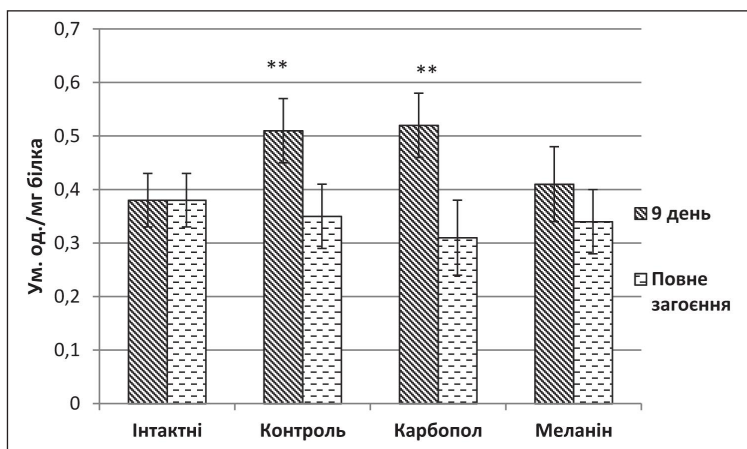


Рис. 2. Вміст інтерлейкіну-6 в гомогенаті шкіри щурів інтактної групи та щурів з площинною раною на 9-й день та день повного загоєння, ($M \pm SD$): інтактні – група здорових щурів без моделювання ран; контроль – група щурів з площинною раною без лікування; карбопол – група щурів з площинною раною після нанесення гелю карбополу; меланін – група щурів з площинною раною після нанесення гелю карбополу з меланіном.

Примітка. ** - $p < 0,01$ у порівнянні з інтактною групою.

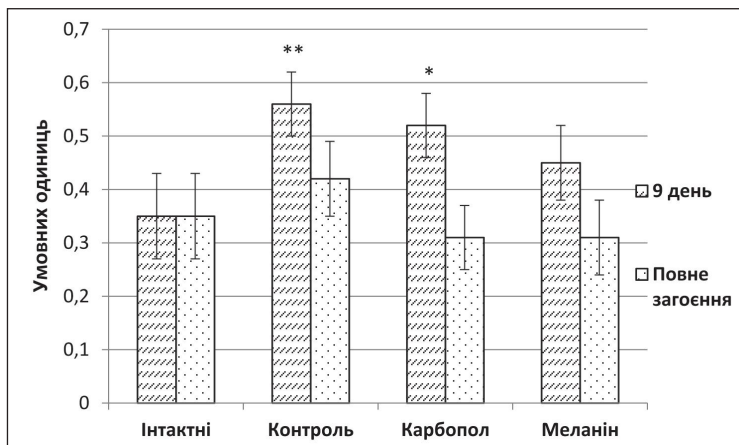


Рис. 3. Вміст інтерлейкіну-10 в гомогенаті шкіри щурів інтактної групи та щурів з площинною ранною на 9 день та день повного загоєння, (M±SD): інтактні – група здорових щурів без моделювання ран; контроль – група щурів з площинною ранною без лікування; карбопол – група щурів з площинною ранною після нанесення гелю карбополу; меланін – група щурів з площинною ранною після нанесення гелю карбополу з меланіном.

Примітка. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - у порівнянні з інтактною групою.

Як видно з наведених результатів, у щурів на 9-у добу після моделювання повношарових площинних вирізаних ран в рановому субстраті зростає вміст як прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1b і ІЛ-6, так і протизапального ІЛ-10. Це свідчить про те, що і в третю фазу процесу гоєння в рановій поверхні, яку нічим не обробляли, запальний процес був достатньо виражений.

Так як гель карбополу практично не змінював досліджувані показники (вони залишалися на рівні контролю), а гель карбополу з меланіном знижував їх до рівня інтактного контролю, зроблено висновок про

те, що діючою субстанцією в новій фармакологічній композиції є меланіном, а гель карбополу виступає його носієм без негативного впливу на рановий процес. Наші дані узгоджуються з даними літератури, за якими поліфеноли з інших джерел гальмують експресію гену ІЛ-1b і знижують вміст ІЛ-1b в ділянці рани шкіри [25]. Отже, меланін, який є поліфенольною сполукою, зменшує запальний процес, а, як відомо головною умовою загоєння ран без рубців є відсутність запального процесу, при якому відбувається зниження вмісту і протизапального ІЛ-10, що, власне, ми спостерігали в наших дослідженнях.

Висновки

1. У щурів, у яких рани загоювалися без лікування, на 9-у добу після моделювання ран в рановому субстраті зростає вміст ІЛ-1b, ІЛ-6 та ІЛ-10.

2. За умов щоденної обробки ран 0,5% гелем карбополу з меланіном (0,1%) вміст досліджуваних цитокінів на 9-у добу після моделювання ран в рановому субстраті був на рівні інтактного контролю.

3. Одержані дані пояснюють механізм загоєння повношарових площинних вирізаних ран під дією гелю карбополу з меланіном без утворення рубця.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні в рановому субстраті вмісту матричних металопротеїназ, залучених до формування рубця, у щурів без лікування та з лікуванням ран гелем карбополу з меланіном.

Література

- Hameedalddeen A, Liu J, Batres A, Graves GS, Graves DT. FOXO1, TGF-beta regulation and wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:16257-69. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms150916257>
- Guo S, Di Pietro LA. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010;89:219-29. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012;49:35-43. Available from: <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Sarandy MM, Lopes FB, Da MS, Pinto MV, Sartori SS, Novaes RD, et al. Effect of Topical administration of fractions and isolated molecules from plant extracts on skin wound healing: a systematic review of murine experimental models. *Mediators Inflamm.* 2016;4916068. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/4916068>
- Deng Z, Yin J, Luo W, Kotian RN, Gao S, Yi Z, et al. The effect of earthworm extract on promoting skin wound healing. *Bioscience Reports.* 2018;38:1366. Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20171366>
- Sysoieva MA. Vysokoaktivnyie antioksidanty na osnove griba Inonotus obliquus [avtoreferat]. Kazanj, 2009. 32 s. [in Russian].
- Allam NG, El-Zaher EA. Protective role of *Aspergillus fumigatus* melanin against ultraviolet (UV) irradiation and Bjerkandera adusta melanin as a candidate vaccine against systemic candidiasis. *Afr J Biotechnol.* 2012;11:6566-77.
- Ye M. Purification, structure and anti-radiation activity of melanin from *Lachnum YM404*. *Int J Biol Macromol.* 2014;63:170-6.
- Chyzhanska NV, Tsyryuk OI, Beregova TV. Ryivenj kortysolu v krovji schuriv do ta pislja stresu na fonyi diyi melaninu. *Visnyk problem biologiyi i medycyny.* 2001;1:40-3. [in Ukrainian].
- Golyshkin D, Virchenko O, Falalyeyeva T, Galyanova T, Savchuk O. Vmist tsytokiniv u syrovatsyi krovji schuriv za umov diyi stresu ta vvedennya melaninu. *Visnyk Kyivskogo natsionalnogo unyversytetu imeni Tarasa Shevchenka (Biologiya).* 2014;67(2):69-73. [in Ukrainian].
- Chornenka NM, Raetska YB, Savchuk OM, Torgalo EO, Beregova TV, Ostapchenko LI. Correction parameters of endogenous intoxication in experimental burn disease at the stage of toxemia. *Research Journal of Pharmaceutic, Biological and chemical sciences.* 2016;7(5):1042-7. Available from: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2016_7\(5\)/\[127\].pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2016_7(5)/[127].pdf)
- Golyshkin DV, Falalyeyeva TM, Kukharskyj VM, Chyzhanska NV, Beregova TV. Vplyv melaninu na urazhennya v slysovyj obolontsyi shlunka schuriv, vyklykanyj metodom nervovo-m'jazeвого napruzhenhnyia za Selye. *Visnyk problem biologiyi i medycyny.* 2010;1:47-51. [in Ukrainian].
- Sava V, Hung Y, Blagodarsky V, Hong MY, Huang G. The liver-protecting activity of melanin-like pigment derived from black tea. *Food Res Int.* 2003;36:505-11.
- Petrosyan TR, Gevorkyan OV, Meliksetyan IB, Hovsepyan AS, Manvelyan LR. Neuroprotective action of bacterial melanin in rats after corticospinal tract lesions. *Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology / ISP.* 2012;19(2):71-80.
- El-Obeid A, Al-Harbi S, Al-Jomah N, Hassib A. Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. *Phytomed.* 2006;13:324-33.
- Taburets OV, Morgaienko OO, Kondratyuk TO, Beregova TV, Ostapchenko LI. The Effect of "Melanin-Gel" on the Wound Healing. *Research Journal of Pharmaceutic, Biological and Chemical Sciences (RJPBSCS).* 2016;7(3):2031-8.
- Berchenko GN. Morfologicheskiye aspekty zazhyvleniya oslozhnjonykh ran [avtoreferat]. 1997. 40 s. [in Russian].
- Henry SL, Concannon MJ, Yee GJ. The effect of magnetic fields on wound healing. *Experimental study and review of the literature.* *Open Access Journal of Plastic Surgery.* 2008;8:393-9.
- Mi B, Liu J, Liu G, Zhou W, Liu Y, Hu L, et al. Icarin promotes wound healing by enhancing the migration and proliferation of keratinocytes via the AKT and ERK signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine.* 2018;42:831-8.

20. Halenova TI, Varenjuk IM, Roslova NM, Dzerzhynsky ME, Savchuk OM, Ostapchenko LI, et al. Hepatoprotective effect of orally applied water-soluble pristine C60 fullerene against CCl4-induced acute liver injury in rats. RSC Adv. 2016;6:100046-55.
21. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analyt Biochem.* 1976;72:248-54.
22. Freedberg IM, Tomic-canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest dermatol.* 2001;116:633-40.
23. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: The master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008;180:5771-7.
24. Feng Y, Sanders AJ, Morgan LD, Harding KG, Jiang WG. Potential roles of suppressor of cytokine signaling in wound healing. *Regen Med.* 2016;11:193-209.
25. Studzinska-Sroka E, Dudek-Makuch M, Chanaj-Kaczmarek J, Czepulis N, Korybalska K, Rutkowski R, et al. Anti-inflammatory Activity and Phytochemical Profile of *Galinsoga Parviflora* Cav. *Molecules.* 2018;23:2133. DOI: 10.3390/molecules23092133
26. Mahlapuu M, Hakansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial peptides: An emerging category of therapeutic agents. *Front cell Infect Microbiol.* 2016;6:194.

ВПЛИВ ГЕЛЮ КАРБОПОЛУ З МЕЛАНІНОМ НА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У РАНОВОМУ СУБСТРАТІ ПОВНОШАРОВИХ ВИРІЗАНИХ ПЛОЩИННИХ РАН ШКІРИ У ЩУРІВ

Нікітіна Н. С., Степанова Л. І., Верещака В. В., Савчук О. М., Берегова Т. В.

Резюме. Метою роботи було визначення вмісту цитокінів у рановому субстраті повношарових вирізованих площинних ран шкіри у щурів за дії гелю карбополу з меланіном. Встановлено, що у щурів, у яких рани нічим не обробляли, на 9-у добу після моделювання ран в рановому субстраті зростає вміст інтерлейкіну-1b (ІЛ-1b), ІЛ-6 та ІЛ-10. За умов щоденної обробки ран 0,5% гелем карбополу з меланіном (0,1%) вміст досліджуваних цитокінів на 9-у добу після моделювання ран в рановому субстраті був на рівні інтактного контролю.

Ключові слова: меланін, вирізані площинні рани шкіри, рановий субстрат, інтерлейкін-1b, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10.

ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ КАРБОПОЛА С МЕЛАНИНОМ НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В РАНЕВОМ СУБСТРАТЕ ВЫРЕЗАННЫХ ПЛОСКОСТНЫХ ПОЛНОЙ ТОЛЩИНЫ РАН КОЖИ У КРЫС

Никитина Н. С., Степанова Л. И., Верещака В. В., Савчук А. Н., Береговая Т. В.

Резюме. Целью работы было определение содержания цитокинов в раневом субстрате вырезанных плоскостных полной толщины ран кожи у крыс при действии геля карбополя с меланином. Установлено, что у крыс, у которых раны ничем не обрабатывали, на 9-е сутки после моделирования ран в раневом субстрате возрастало содержание интерлейкина-1b (ІЛ-1b), ІЛ-6 и ІЛ-10. В условиях ежедневной обработки ран 0,5% гелем карбополя с меланином (0,1%) содержание исследуемых цитокинов на 9-е сутки после моделирования ран в раневом субстрате было на уровне интактного контроля.

Ключевые слова: меланин, вырезанные плоскостные раны, раневой субстрат, интерлейкин-1b, интерлейкин-6 и интерлейкин-10.

INFLUENCE OF CARBOPOL GEL WITH MELANINE ON CONTENT OF CYTOKINES IN THE WOUNDS SUBSTRATE OF FULL-THICKNESS EXCISIONAL WOUNDS OF SKIN IN THE RATS

Nikitina N. S., Stepanova L. I., Vereschaka V. V., Savchuk O. M., Bereгова T. V.

Abstract. Formerly we have shown that the use carbopol gel with melanin accelerates wound healing without the formation of rough scar. However, the mechanism of dermatotropic action of melanin is not studied until the end.

The purpose of the study was to determine the content of cytokines in wound substrates of full-thickness excisional wounds of skin in the rats after their treatment with gel of carbopol with melanin.

Object and methods. The research was conducted on 80 white laboratory rats weighing 200-220 g which were kept in the animals house of the Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Rats were divided into three groups: I – the intact control group, II – the control group with wounds without treatment, III, IV – experimental groups in which the wounds were treated with 0,5% gel of carbopol and 0,5% gel of carbopol with melanin (0,1%) consequently. The modeling of full-thickness excisional wounds of skin in the rats was carried out in accordance with the Berchenko G.N. On the 9th day of experiment and in the day of complete wound closure in wound substrate the content of interleukin-1b (ІЛ-1b), ІЛ-6 and ІЛ-10 were assayed by ELISA according to the manufacturer's recommendations (R&D Systems). Skin samples were immobilized onto 96-well plate and incubated with corresponding specific primary antibodies (Santa Cruz, USA). After that secondary antibodies conjugated with horseradish peroxidase (Bio- Rad, USA) were added. To enable colorimetric detection, reaction with the substrate o'-phenylenediamine/hydrogen peroxide (Sigma, USA) was performed and absorbance of each well was read at 422 nm ("Synergy", BioTek, USA). Values were expressed as optical density / mg of protein. Total proteins were determined by Bradford's method.

Results. It was established that in rats with wounds without treatment on the 9th day of study in the wound substrate the content of ІЛ-1b increased by 29,0% (p<0,01), the content of ІЛ-6 increased by 34,2% (p<0,01) and the content of ІЛ-10 increased by 60,0% (p<0,001). On the 9th day of study in rats after wounds treatment with 0,5% gel of carbopol the content of ІЛ-1b, ІЛ-6 and ІЛ-10 was the same as in the control group. Under the conditions of daily treatment of wounds with 0.5% gel of carbopol with melanin (0.1%), the content of and the cytokines in the wound substrate on the 9th day after wound modeling was at the level of intact control. On the day of complete wound closure, the content in the wound substrate of the studied cytokines was at the level of intact control.

Key words: melanin, full-thickness excisional wounds, wounds substrate, interleukin-1b, interleukin-6, interleukin-10.

*Рецензент — проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 08.05.2019 року*