

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ, АНТИОКСИДАНТНИХ ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОЛІЇ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ

Комплекс локальних порушень, що виникає в результаті ушкодження тканин і мікробної інвазії, виявляється у вигляді розладів мікроциркуляції, метаболічних порушень під дією медіаторів запалення та прогресуючої гіпоксії, призводить до розвитку патологічних станів. Як наслідок розвивається гіпергідратація тканин, набряк, у крайніх випадках – загибель клітин, некроз. Роль вторинного ушкоджуючого фактора при запаленні відіграє активація вільнорадикальних процесів. Установлено, що механізми активації ПОЛ включаються вже на ранніх стадіях гіпоксії тканин, яка розвивається у вогнищі запалення. Отже, пошук нових протизапальних та ранозагоювальних фітопрепаратів є актуальним для медицини. Досліджено вплив олії насіння винограду на розвиток запального процесу з виразним ексудативним та альтеративним компонентом, а також антиоксидантну та антицитолітичну активність зазначеної олії на тлі модельної патології. Протизапальні властивості олії насіння винограду вивчали на моделях термічного запалення кінцівок у мишей та гострого асептичного ексудативного запалення стопи у щурів, викликаного дією різних флогогенів (карагеніном та зимозаном). Вплив олії насіння винограду на ексудативний компонент запальної реакції досліджували за визначенням ступеня проникності капілярної стінки, її вплив на перебіг запальної реакції з виразним альтеративним компонентом – на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини. Антиоксидантну активність вивчали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту за вмістом ТБК-активних продуктів та відновного глутатіону. Олія насіння винограду виявляє виразні протизапальні властивості, які обумовлені антагонізмом з медіаторами запалення (переважно лейкотриєнами). Установлено, що за виразністю протизапальної дії на моделі термічного запалення кінцівок у мишей та зимозанового запалення стопи у щурів олія насіння винограду виявляє тенденцію до переважання над препаратом порівняння обліпихової олії. Уведення олії насіння винограду значно зменшує проникність судинної стінки на моделі підвищеної проникності судин, яка відтворювалась шляхом введення трьох флогогенів. На моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, викликаного оцтовою кислотою, було також установлено, що олія насіння винограду виявляє виразний терапевтичний ефект, що, імовірно, виявляється через посилення репаративних процесів. На моделі тетрахлорметанового гепатиту олія насіння винограду виявляла антиоксидантну активність, яка була виразнішою щодо антиоксидантної дії препарату порівняння обліпихової олії. На тлі видавлених трафаретних ран використання досліджуваної олії зменшувало виразність цитодеструктивних процесів через зниження активності маркерних ензимів цитолізу та вмісту сечовини, які були на рівні референс-препарату – олії обліпихи.

Ключові слова: олія насіння винограду, ексудація, альтерація, протизапальна активність, перекисне окиснення ліпідів, відновний глутатіон, антиоксидантні властивості, цитодеструктивні процеси.

Вступ. Запальна реакція є початковим етапом та одним із найважливіших компонентів ранового процесу, її захисне значення полягає у локалізації та ліквідації ушкоджуючого чинника, а також забезпеченні умов для подальшого відновлення тканин. Проте виражений запальний процес сам по собі може обумовлювати вторинне ушкодження тканин та затримувати загоєння рани, тому дуже важливе значення для реалізації лікувальної дії препаратів, що застосовуються в терапії ранового процесу, мають протизапальні властивості [1, 2].

У процесі запалення альтеративні зміни в ушкодженій тканині супроводжуються реакцією з боку судинного русла, порушенням мікроциркуляції, підвищенням проникності судинної стінки, виходом рідини у позасудинний простір та міграцією лейкоцитів. Зазначені зміни призводять до значних метаболічних зрушень в оточуючих тканинах: набряк супроводжується розвитком гіпоксії, ацидозу, інтенсифікацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) як за рахунок викиду активних форм кисню лейкоцитами, так і внаслідок гіпоксії. Усі перелічені чинники призводять до погіршення стану тканин у вогнищі запалення, прогресування цитодеструктивних процесів та затримують початок регенерації [3–5]. Тому перспективним напрямом у сучасній медицині та фармакології є розробка та вивчення лікарських засобів рослинного походження, що є безпечними та можуть виявляти протизапальні, антиоксидантні та антицитолітичні властивості.

Останнім часом глибоку зацікавленість у дослідників викликає олія насіння винограду, що виявляє широкий спектр біологічної активності та входить до складу деяких фармацевтичних препаратів і косметичних засобів [6]. В науковій літературі є дані про олію насіння винограду

як повноцінний дієтичний та харчовий продукт. Існують дані літератури щодо застосування олії насіння винограду в медицині та парфюмерно-косметичній промисловості [7, 8]. Висока біологічна активність олії насіння винограду обумовлена комплексом біологічно активних сполук, важливе місце серед яких займають біофлавоноїди [9, 10]. Антиоксидантні властивості цих сполук, подібно до інших поліфенолів, обумовлені їхньою здатністю до зворотного окиснення: фенольні форми вступають у взаємодію з вільнорадикальними метаболітами, окиснюючись з утворенням малоактивних семіхінонних радикалів, які перетворюються на хінони. Останні можуть знову переходити у фенольні форми [11]. Можливий також процес окисної полімеризації. Поліфеноли олії насіння винограду представлені переважно полімерними проантоціандінами. До складу олії насіння винограду входить вітамін Е, який виступає у ролі синергіста поліфенолів. У науковій літературі наведені дані, що загальний вміст токоферолів в олії насіння винограду може становити до 200 мг/% [10]. Вони здійснюють модифікуючий вплив на мембранні фосфоліпіди, пригнічують перекисну модифікацію поліненасичених жирних кислот, які у великій кількості містяться в олії насіння винограду, а також можуть виступати в ролі антиоксидантів. Токофероли та ретиноли здатні регулювати проліферацію клітин та забезпечувати підтримання фізіологічного стану шкірного покриву. Інтенсивно зеленувате забарвлення олії насіння винограду обумовлено великим вмістом хлорофілу, що виявляє тонізуючу дію, посилює основний обмін, стимулює грануляцію та епітелізацію пошкоджених тканин. За даними літератури вміст хлорофілу у складі олії насіння вино-

граду, залежно від місця вирощування та технології виділення і обробки олії, становить 5–17 мг/кг [10].

Дані літератури свідчать про гастропротекторну активність олії насіння винограду та її позитивний вплив на функцію нирок. В експериментах на тваринах було встановлено, що олія насіння винограду збільшує кількість нефронів, знижує рівень небілкових азотовмісних компонентів плазми на тлі оксалатної нефропатії (щодо контрольного рівня), стимулює каліурез. На тлі інтоксикації тварин йодидом цезію олія насіння винограду сприяє зниженню рівня креатинину в плазмі крові, поліпшує роботу фільтруючого апарату нирок, зменшує азотемію та втрату калію [12]. Деякі автори зазначають, що олія насіння винограду зменшує виразність патологічних змін білкового, ліпідного та вуглеводного обміну на тлі токсичного гепатиту [7].

Останнім часом на фармацевтичному ринку з'являються препарати, що містять олію насіння винограду. Екстракт насіння винограду входить до складу деяких засобів, які в Україні зареєстровані як біологічно активні добавки. Французький препарат "Ендотелон" містить стандартизований очищений екстракт насіння винограду, до складу якого входять проантоціандинові олігомери. Зазначений препарат застосовується при злоякісних пухлинах молочної залози, для поліпшення венозної та лімфатичної циркуляції. Препарат чинить капіляррозміцнювальну дію, поліпшує симптоматику, пов'язану з набряками [13]. Було встановлено, що олія насіння винограду є ефективним засобом при лікуванні нейродерміту, екзemi, гнійних запалень [7, 14]. Деякі косметичні фірми випускають продукцію, яка містить активний компонент – тонко дисперговану олію насіння винограду. Фірма "Nivea" пропонує денний регенеруючий крем з вітамінами для шкіри "Nivea Vital" та очищаюче молочко для демакіяжу з додаванням олії насіння винограду [7]. Олію насіння винограду вводять до складу масажних кремів для нормальної та жирної шкіри. Болгарські виробники констатують, що олія насіння винограду регулює клітинну проникність та затримує вологу в клітинах, завдяки чому покращується зовнішній вигляд та еластичність шкіри. Ця рослинна олія регулює роботу сальних залоз, попереджає надмірне виділення шкірного сала та розширення пор [7].

Аналіз літератури показав, що експериментальні дослідження протизапальних, антиоксидантних та антицитолітичних властивостей олії насіння винограду не були достатньо представлені. Деякі дослідження зазначених властивостей представлені у іншому контексті з використанням інших субстанцій, отриманих із винограду (листя, екстракти з плодів). Наукові публікації щодо експериментальних досліджень олії насіння винограду присвячені переважно вивченню фітохімічного складу, фізико-хімічних характеристик та розробці технологічних алгоритмів її отримання [15–27].

Вищезазначене обумовлює актуальність вивчення фармакологічних властивостей олії насіння винограду з метою обґрунтування її практичного використання як діючої речовини або лікарського засобу, який прискорює загоювання ран різної етіології при місцевому лікуванні за рахунок антифлогенної, антиоксидантної та антицитолітичної дії.

Мета роботи: вивчення впливу олії насіння винограду на розвиток запального процесу з виразним ексудативним та альтеративним компонентом; дослідження антиоксидантної та антицитолітичної активності рослинної олії за відповідними маркерами вільнорадикальних процесів та цитолізу.

Матеріали та методи дослідження. Досліджуваною субстанцією послужила олія насіння винограду від виробника ТМ "Олійниця", м. Новомосковськ, Україна. Олія насіння винограду є продуктом вторинної переробки та може отримуватися двома різними способами: холодним пресуванням і екстракцією органічними розчинниками. Досліджувана олія належить до продуктів, отриманих останнім способом, який відрізняється тим, що екстракція олії здійснюється за допомогою пристрою для низькотемпературної екстракції. Така технологія отримання забезпечує високий вміст біологічно активних сполук у складі кінцевого продукту [28, 29].

Протизапальні властивості олії насіння винограду вивчали на моделях термічного запалення кінцівок у мишей і гострого асептичного ексудативного запалення стопи у щурів, викликаного дією різних флогенів (карагеніном та зимозаном).

За препарат порівняння була обрана обліпихова олія (виробник – комунальне підприємство "Фармацевтична фабрика", м. Київ), що має подібне походження, а показання до застосування аналогічні тим, які пропонуються для олії насіння винограду.

Обліпихова олія містить у своєму складі суму жиророзчинних біоантиоксидантів [30], завдяки яким вона зменшує інтенсивність вільнорадикального окиснення, захищає від пошкодження клітинні мембрани, стимулює репаративні процеси, прискорює загоєння ран. У медичній практиці обліпихову олію використовують для лікування променевиїх уражень шкіри та слизових оболонок, ендодерміцитів, проктитів, екзем, трофічних виразок, опіків, ран [31, 32].

Оптимальну кількість олії насіння винограду та обліпихової олії для шкірних аплікацій визначали за допомогою методу, що був запропонований проф. Яковлевою Л. В. зі співавторами. [33]. Для цього піддослідним тваринам (щуре) на депільовану ділянку шкіри площею 4 см² за добу після депіляції наносили досліджувані зразки кількістю 0,02, 0,04, 0,06 та 0,08 мл. Протягом 30 с після нанесення експериментального зразка проводили його втирання та візуально оцінювали стан шкірного покриву на місці нанесення. У випадку, коли шкірний покрив виглядав недостатньо зволожений, кількість зразка вважали недостатньою, а при нанесенні надмірної кількості на шкірі залишався надлишок тест-зразка. Таким чином, було встановлено, що оптимальна кількість олії насіння винограду та обліпихової олії для шкірного нанесення становила 0,01 мл/см².

Перебіг запальної реакції, викликані різними флогенними агентами, має певні особливості, що визначаються переважною дією окремих патофізіологічних механізмів. Зазначене трактування дозволяє зробити попередній висновок про передбачувані механізми протизапальної дії досліджуваних субстанцій.

Термічне запалення кінцівок у мишей відтворювали шляхом занурення правої задньої кінцівки у гарячу воду (66,5 °C) на 4 с. Після цього тваринам першої дослідної групи на обпечену кінцівку наносили олію насіння винограду, тваринам другої дослідної групи – препарат порівняння (обліпихову олію). Досліджувана олія та препарат порівняння застосовували дозою 0,01 мл/см².

У тварин контрольної групи лікування ураженої кінцівки не проводили. Через 24 год дослідних тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом.

В експерименті було використано 18 нелінійних статевозрілих білих мишей-самців масою 25–30 г.

Виразність запального процесу в експериментах на мишах оцінювали за збільшенням маси ураженої кінцівки. Для цього обидві кінцівки ампутували на рівні гомілковостопного суглобу та зважували на торсійних терезах марки "BT-500" і розраховували різницю у масі набряклої та здорової кінцівки.

Протизапальну активність виражали у відсотках та розраховували за такою формулою:

$$A = 100 \% - \frac{M_{\text{досл}} \times 100}{M_{\text{к}}},$$

де А – протизапальна активність; Мк – середня різниця у масі набряклої та здорової кінцівки у контрольній групі; Мд – середня різниця у масі набряклої та здорової кінцівки у досліді.

Гострий карагеніновий набряк викликали у щурів шляхом субплантарного введення під апоневроз задньої кінцівки 0,1 мл 1 % розчину карагеніну [34]. Піддослідні тварини були розділені на три експериментальні групи. Усім тваринам субплантарно під апоневроз задньої кінцівки вводили по 0,1 мл 1 %-го розчину карагеніну. Тварин першої (контрольної) групи не лікували. Тваринам другої групи після введення флогогену наносили олію насіння винограду, а третьої – препарат порівняння (обліпихову олію). Досліджувану субстанцію та препарат порівняння застосовували дозою 0,01 мл/см². В експерименті було використано 18 нелінійних статевозрілих білих щурів-самців масою 160–180 г.

Висновок про виразність запальної реакції у досліді на щурах робили за збільшенням об'єму ураженої кінцівки, який визначали в умовних одиницях за допомогою механічного онкометра за Захар'євським А. С. [34] на третій годині експерименту (момент максимального розвитку запальної реакції).

Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення набряку у піддослідних тварин (%):

$$A = \frac{V_{\text{к}} - V_{\text{д}}}{V_{\text{к}}} \times 100 \%,$$

де V_к – середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої кінцівки у контрольній групі; V_д – середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої кінцівки у дослідній групі.

Зимозановий набряк викликали у щурів шляхом субплантарного введення 0,1 мл 2 %-ї суспензії зимозану [34]. Піддослідні тварини були розділені на три групи: перша – контрольна; тваринам другої групи наносили олію насіння винограду, а третьої – обліпихову олію. Досліджувану олію та препарат порівняння застосовували дозою 0,01 мл/см². Оцінювання протизапальної активності рослинних олій проводили аналогічно попередньому оцінюванню запального процесу. Об'єм кінцівки вимірювали у момент максимального розвитку набряку – через 30 хв після введення флогогену. Активність досліджуваних об'єктів розраховували за зменшенням набряку. В експерименті було використано 18 нелінійних статевозрілих білих щурів-самців масою 160–180 г.

З метою поглибленого вивчення впливу олії насіння винограду на експериментальний компонент запальної реакції проводили експерименти з визначенням впливу її на проникність капілярної стінки. Дослідження були проведені на моделі підвищеної проникності судин черевної стінки у щурів [35]. Для цього піддослідним тваринам на правій задній кінцівці оголювали стегнову вену, у яку за

допомогою туберкулінового шприца вводили барвник (1 %-й розчин трипанового синього дозою 2 мл/кг на фізіологічному розчині). Через 10 хв після внутрішньовенного введення барвника піддослідним тваринам підшкірно на попередньо депільовані черевні ділянки шкіри вводили з метою підвищення проникності судин черевної стінки різні флогогенні агенти: 0,02 мл 0,1 %-го розчину гістаміну; 0,02 мл 3 %-го розчину формаліну; 0,02 мл яєчного білка; 0,02 мл 0,1 %-го розчину карагеніну. За різницею в часі профарбовування папул робили висновок про вплив олії насіння винограду на судинну проникність. Досліджувану олію наносили на місце ін'єкції дозою 0,01 мл/см² за 40 хв до постановки експерименту. В експерименті було використано 18 нелінійних статевозрілих білих щурів-самців масою 180–220 г.

Вивчення впливу олії насіння винограду на перебіг запальної реакції з виразним альтеративним компонентом проводили на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини, яке викликали підшкірним введенням 9 %-го розчину оцтової кислоти (0,5 мл на тварину) одночасно із внутрішньочеревним введенням 6 %-го розчину декстрану дозою 300 мг/кг [34]. Останній вводили з метою сенсibilізації організму тварин та посилення некротичної реакції. Досліді було проведено на 24 нелінійних статевозрілих білих щурах-самцях масою 200–220 г.

Піддослідні тварини були розділені на чотири групи: інтактний контроль; контрольна патологія; групи тварин, яких лікували олією насіння винограду та препаратом порівняння (олією обліпихи). Олію насіння винограду та препарат порівняння починали наносити на ушкоджену поверхню на восьмий день (період формування шкірних виразок) дозою 0,01 мл/см². Після формування виразок кожні чотири дні вимірювали площу ран. На рану накладали прозорий трафарет, наносили її контури та за допомогою міліметрового паперу визначали площу рани у відповідні терміни дослідження.

З метою кількісного оцінювання ранозагоювальної активності олії насіння винограду та препаратом порівняння враховували коефіцієнт швидкості загоєння рани (V, ум. од.) та кількість тварин з ранами, що зарубцювалися у різні терміни, %. Коефіцієнт швидкості загоєння ран розраховували за формулою

$$V = \frac{(S_{\text{макс}} - S_{\text{дос}})}{S_{\text{дос}}},$$

де S_{макс} – максимальна площа рани, мм²; S_{дос} – площа рани у день вимірювання, мм².

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення антиоксидантної складової дії олії насіння винограду. Провідним патогенетичним механізмом розвитку запалення є активація вільнорадикальних процесів та послаблення антиоксидантного захисту [36]. До складу досліджуваної олії у значній кількості входять антиоксиданти – поліненасичені жирні кислоти, біофлавоноїди та токофероли.

Вплив олії насіння винограду на перебіг процесів ПОЛ вивчали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів, який відтворювали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення 50 %-го олійного розчину тетрахлорметану дозою 10 мл/кг [34].

В експерименті було використано 30 нелінійних статевозрілих білих щурів-самців масою 180–220 г. Піддослідні тварини були розділені на п'ять груп: інтактний

контроль; контрольна патологія; тварини, ліковані олією насіння винограду; тварини, яких лікували препаратом порівняння (обліпиховою олією); тварини, яким вводили другий препарат порівняння – "Силібор". Олію насіння винограду та обліпихову олію вводили внутрішньошлунково дозою 2 мл/кг за годину до та через дві години після введення розчину тетрахлорметану. Препарат порівняння "Силібор" вводили дозою 25 мг/кг (E_{D30}) за аналогічним лікувально-профілактичним режимом.

Наступної доби тварин виводили з експерименту шляхом декапітації та проводили визначення біохімічних показників сироватки крові та печінки.

Висновок про вплив олії насіння винограду та препарату порівняння на перебіг процесів ПОЛ робили за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у тканині печінки.

Вміст ТБК-АП у тканині печінки визначали колориметричним методом, який ґрунтується на здатності їх утворювати у кислому середовищі забарвлені триметинові комплекси з тіобарбітуровою кислотою, що мають максимум поглинання за довжини хвилі 532 нм [37].

Вміст (С, мкмоль/г) ТБК-АП розраховували за формулою $C = E \times 641$, де Е – екстинція досліджуваного розчину; 641 – розрахунковий коефіцієнт.

Стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом у тканині печінки відновленого глутатіону (ВГ).

Принцип визначення вмісту ВГ ґрунтується на здатності низькомолекулярних тіолових сполук утворювати з 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензоатом забарвлену сполуку – тіо-2-нітробензойну кислоту, водний розчин якої має характерний максимум поглинання за довжини хвилі 412 нм [37]. Екстинцію розчину визначали на СФ-46. Вміст ВГ (С, ум. од.) у тканині печінки визначали за формулою $C = E \times 1094$, де Е – екстинція досліджуваного розчину; 1094 – розрахунковий коефіцієнт.

Для оцінювання впливу олії насіння винограду та обліпихової олії на репаративні процеси проводили визначення активності ферментів-маркерів цитолізу (АлАТ і АсАТ) у сироватці крові піддослідних тварин. Порушення цілісності клітинних мембран та руйнування клітинних структур призводить до вивільнення у кров ферментів, що мають внутрішньоклітинну локалізацію, внаслідок чого їхня активність у сироватці крові значно зростає.

Для визначення активності трансаміназ використовували уніфікований динітрофенілгідразинний метод, запропонований S. Reitman та S. Frenkel (1957) [38]. Внаслідок реакції переамінування, що відбувається за участю АлАТ і АсАТ, утворюється піривиноградна (щавелевооцтова) кислота, яка у присутності 2,4-динітрофенілгідразину у лужному середовищі утворює забарвлений гідрозон, який має характерний пік поглинання за довжини хвилі 500–560 нм. Зазначений метод запропонований для визначення активності АлАТ та АсАТ у наборах фірми "Lachema" (Чехія).

Для оцінювання інтенсивності деструкції тканинних білків у сироватці крові піддослідних тварин визначали вміст сечовини. Вміст сечовини визначали за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом [37]. Сечовина у присутності тіосемікарбазиду та солей феруму у сильно кислому середовищі утворює з діацетилмонооксимом сполуку червоного кольору, що характеризується максимумом поглинання за довжини хвилі 500–560 нм. Розрахунок концентрації сечовини проводили за формулою

$$C = (E_d / E_{ст}) \times 16,65,$$

де С – вміст сечовини у сироватці крові (ммоль/л); E_d – екстинція досліджуваного розчину; $E_{ст}$ – екстинція стандартного розчину; 16,65 – концентрація сечовини у стандартній пробі (ммоль/л).

Біохімічні показники реєстрували тричі: на п'яту, дев'яту та тринадцяту добу експерименту за моделлю видавлених трафаретних ран у щурів.

Тварини утримувалися в однакових умовах, на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних вимог [39] у віварії ЦНДЛ НФаУ (посвідчення № 058/15 від 08.12.2015 р.; чинне до 07.12.2019 р.).

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики (середнє значення (M), його стандартна помилка (m) або мінімальне (min) та максимальне (max) значення вибірки) з використанням непараметричних (t-критерій Ст'юдента, u-критерій Манна – Уїтні) та параметричних (тест Ньюмана – Кейлса) методів аналізу. Експериментальні дані були оброблені з використанням стандартного пакету програм "Statistica 6.0" за допомогою дисперсійного аналізу алгоритмом ANOVA (t-критерій). Прийнятний рівень значущості становив $p \leq 0,05$ [40–42].

Експериментальні дослідження безпечності екстрактів із плодів сливи домашньої були виконані з дотриманням принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС "Про захист тварин, що використовуються з науковою метою" (Брюссель, 2010), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу Міністерства молоді та спорту України "Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах" № 249 від 01.03.2012 р.

Експериментальна робота проведена у рамках НДР Національного фармацевтичного університету "Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів" (№ держреєстрації 0114U000956; 2014–2018 рр.).

Результати та їх обговорення. Вивчення протизапальних властивостей олії насіння винограду проводили на моделях запалення з переважно виразною ексудативною та альтеративною ланкою.

Початковим етапом дослідження протизапальних властивостей олії насіння винограду стало вивчення антиексудативної активності досліджуваної олії на моделі термічного запалення кінцівок у мишей. Вплив термічного фактора (вода доведена до температури 66,5 °C) призводить до розвитку запального процесу з виразним ексудативним компонентом. У піддослідних тварин спостерігалось почервоніння ураженої кінцівки та набряк.

Експериментальні дані (табл. 1) свідчать, що олія насіння винограду виявляє виразну протизапальну активність, зменшуючи при місцевому застосуванні на 35,7 % масу набряклої кінцівки порівняно з контролем. Встановлено також, що за виразністю протизапального ефекту олія насіння винограду на 10,4 % перевищує препарат порівняння обліпихову олію (протизапальна активність – 25,5 %), що свідчить про певну тенденцію до більшої ефективності протизапальної дії олії насіння винограду.

Таблиця 1. Вивчення протизапальної дії олії насіння винограду в умовах термічного запалення кінцівок у мишей (n = 6)

Умови досліджу	ΔM, мг	ПА, %
Контрольна патологія	89,66 ± 6,83	–
Олія насіння винограду	57,50 ± 7,34*	35,7
Обліпихова олія	66,83 ± 7,39*	25,5

Примітка. ΔM – різниця у масі ураженої та здорової кінцівок; ПА – протизапальна активність; * – розбіжність достовірна щодо контрольної патології, p ≤ 0,05; n – кількість тварин у групі.

Вивчення протизапальної дії олії насіння винограду в умовах термічного запалення кінцівок у мишей показало, що досліджувана олія має антиексудативний потенціал, який, імовірно, реалізується через гальмування синтезу ейкозаноїдів, яким належить ключова роль у регуляції клітинного імунітету та здатність впливати на Т-клітинну проліферацію [43–45].

Аналіз отриманих експериментальних даних (табл. 2) дозволяє зробити висновок, що в умовах гострого кара-

генінового набряку стопи у щурів олія насіння винограду при місцевому застосуванні виявляє помірний антиексудативний ефект, зменшуючи набряк на 25,6 %. Препарат порівняння (обліпихова олія) виявляв досліджувану активність на рівні 30,7 %. Протизапальні активності досліджуваної олії та препарату порівняння достовірно не відрізняються один від одного.

Таблиця 2. Вплив олії насіння винограду на ексудативну фазу запалення в умовах гострого карагенінового набряку кінцівки у білих щурів (n = 6)

Умови досліджу	ΔV, ум. од.	ПА, %
Контрольна патологія	33,16 ± 2,48	–
Олія насіння винограду	24,67 ± 3,39*	25,6
Обліпихова олія	23,00 ± 3,69*	30,7

Примітка. ΔV – різниця в об’ємі кінцівки до початку досліджу та після введення флогогену; ПА – протизапальна активність; * – розбіжність достовірна щодо контрольної патології, p ≤ 0,05; n – кількість тварин у групі.

Експериментальні дані (табл. 3) свідчать, що в умовах зимозанового запалення олія насіння винограду при місцевому застосуванні виявляє виразну протизапальну активність, зменшуючи набряк на 33,3 %, і не поступається препарату порівняння обліпиховій олії (протизапальна активність 24,2 %).

Відомо, що на ранніх етапах розвитку зимозанового запалення провідну роль відіграють лейкотриєни (ЛТ)

[46], що дозволяє зробити припущення про антиліпооксигеназні властивості комплексу біологічно активних сполук, які містяться в олії насіння винограду. Отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок про помірний пригнічуючий вплив досліджуваної олії щодо утворення простагландинів (циклооксигеназний шлях перетворення арахідонату) та здатність до гальмування реакції калекреїн-кінінової системи [47–49].

Таблиця 3. Вплив олії насіння винограду на ексудативну фазу запалення в умовах зимозанового набряку кінцівки у щурів (n = 6)

Умови досліджу	ΔV, ум. од.	ПА, %
Контрольна патологія	19,80 ± 1,46	–
Олія насіння винограду	13,20 ± 1,32*	33,3
Обліпихова олія	15,00 ± 0,84*	24,2

Примітка. ΔV – різниця між об’ємом кінцівки до початку досліджу та через 30 хв після введення зимозану; ПА – протизапальна активність; * – розбіжність достовірна щодо контрольної патології, p ≤ 0,05; n – кількість тварин у групі.

Антифлогогенний ефект досліджуваної олії за умов зимозанового набряку опосередковується через гальмування синтезу продуктів перетворення арахідонової кислоти за участі ліпооксигенази – лейкотрієнів (на початковому етапі запалення, 0,5–2 год) та гальмування вивільнення інших прозапальних факторів: кінінів, гістаміну, серотоніну (на пізніших термінах, 4–5 год) [34, 50].

Отримані експериментальні дані щодо вивчення впливу олії насіння винограду на судинну проникність (табл. 4) свідчать, що найшвидше розвивався запальний ефект за дії гістаміну (5,02 хв); наступні за швидкістю розвитку запалення флогоген – яєчний білок (5,59 хв) та карагенін (5,72 хв).

Введення олії насіння винограду спричинило значне уповільнення профарбовування папул. При застосу-

ванні карагеніну в якості флогогену олія насіння винограду виявляла найвиразнішу здатність зменшувати проникність судинної стінки: швидкість профарбовування папули зменшувалась на 82,9 %. В умовах порушення судинної проникності, спричиненого яєчним білком та гістаміном, швидкість профарбовування папул зменшувалась відповідно на 43,5 та 42,9 %.

Олія насіння винограду виявляла виразну капілярно-розміцнювальну активність: від 42,9 до 82,9 % залежно від виду флогогену. При введенні яєчного білка та гістаміну швидкість профарбовування папул зменшувалась відповідно на 43,5 та 42,9 %, за використання карагеніну в якості флогогену ефект був значно виразніший – 82,9 %.

Таблиця 4. Вплив олії насіння винограду на судинну проникність (n = 6)

Умови досліджу	Швидкість профарбовування папули, хв		
	Гістамін	Білок	Карагенін
Контрольна патологія	5,02 ± 0,33	5,59 ± 0,54	5,72 ± 0,41
Олія насіння винограду	7,16 ± 0,62*	8,02 ± 0,41*	10,46 ± 0,82*
Капіляррозміцнювальна активність, %	42,9	43,5	82,9

Примітка. * – розбіжність достовірна щодо контрольної патології (p ≤ 0,05); n – кількість тварин у групі.

Здатність олії насіння винограду зменшувати проникність капілярної стінки, імовірно, обумовлена антагонізмом з медіаторами запалення та пов'язана з її антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, які, у свою чергу, продиктовані наявністю у фітохімічному складі субстанції унікальної комбінації поліфенольних сполук, α-токоферолу та есенціальних поліненасичених жирних кислот [51–53].

Результати проведених досліджень з вивчення впливу олії насіння винограду на перебіг запального процесу з виразним альтеративним компонентом (табл. 5) показали, що протягом перших семи діб після ін'єкції оцтової кислоти відбувалося формування виразкових дефектів шкіри (відторгнення некротичної тканини, у деяких випадках – відділення гнійного ексудату). На восьмий день площа ранової поверхні була максимальною. Загоєння ран у тварин контрольної групи тривало протягом 28 днів із коефіцієнтом швидкості 0,12–11,80. За весь термін експерименту загинули тварини у всіх дослідних групах не спостерігалось. На четверту добу лікування коефіцієнт швидкості загоєння ран у

тварин, лікованих олією насіння винограду, перевищував цей показник у контрольній групі у 2,92 раза, а у тварин, яких лікували обліпиховою олією, – у 2,75 раза. Коефіцієнт швидкості загоєння ран у тварин, яких лікували олією насіння винограду, на 9 добу становив 1,14 проти 1,07 у тварин, лікованих препаратом порівняння, та 0,40 у контрольній групі. На 13 добу цей показник становив 3,12, 2,5 та 1,23, а на 17 добу – відповідно 7,92, 8,22 та 2,77. На 21 добу від початку лікування коефіцієнт швидкості загоєння ран у тварин, лікованих олією насіння винограду, становив уже 15,46, а у тварин, яких лікували обліпиховою олією, – 10,27 проти 6,3 у тварин контрольної групи.

У тварин, яких лікували олією насіння винограду, на відміну від тварин, лікованих обліпиховою олією, рубці починали формуватися вже на 17 добу, а на 21 добу відносна частка тварин з ранами, що зарубцювалися, становила 50 %, у той час як в іншій дослідній групі (тварини, ліковані препаратом порівняння) їхня відносна частка становила 33,3 %. Повне загоєння ран у тварин обох дослідних груп відбувалося між 21 та 25 добою.

Таблиця 5. Вивчення антиальтеративної дії олії насіння винограду на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів (n = 8)

Умови досліджу		Терміни дослідження, доба							
		1	4	9	13	17	21	25	
Контрольна патологія	S, см ²	2,19±0,18	1,96±0,21	1,56±0,22	0,98±0,16	0,58±0,12	0,30±0,10	0,17±0,06	
	V, ум. од.	-	0,12	0,4	1,23	2,77	6,3	11,8	
	%	-	-	-	-	-	16,7	50	
Олія насіння винограду	S, см ²	2,14±0,18	1,58±0,25	1,00±0,27*	0,52±0,17*	0,24±0,11*	0,13±0,06*	0,00±0,00*	
	V, ум. од.	-	0,35	1,14	3,12	7,92	15,46	-	
	%	-	-	-	-	16,7	50	100	
Обліпихова олія	S, см ²	2,03±0,14	1,53±0,21	0,98±0,20*	0,58±0,16*	0,22±0,08*	0,18±0,05	0,00±0,00*	
	V, ум. од.	-	0,33	1,07	2,5	8,22	10,27	-	
	%	-	-	-	-	-	33,3	100	

Примітка. S – середня площа рани; V – коефіцієнт швидкості загоєння рани; % – кількість тварин з ранами, що зарубцювалися; * – розбіжність достовірна щодо контрольної патології (p < 0,05); n – кількість тварин у групі.

Таким чином, результати експериментальних досліджень, які були отримані на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, викликаною оцтовою кислотою, доводять наявність антиальтеративних властивостей олії насіння винограду: вона гальмує першу фазу запального процесу, який ініціює весь каскад запалення, зумовлюючи деструктивні зміни в ураженій тканині [54, 55]. Встановлено також, що за виразністю антиальтеративної дії досліджувана олія дещо перевищує препарат порівняння (обліпихову олію).

Згідно з результатами проведених експериментальних досліджень з вивчення впливу олії насіння винограду на показники вільнорадикальних процесів у печінці за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту (табл. 6) спостерігалася інтоксикація тетрахлометаном у тварин контрольної групи, яка супроводжувалася розвитком виразного синдрому пероксидації, що виявилось у зростанні вмісту ТБК-АП у тканині печінки у 2,64 раза та у зменшенні рівня ВГ на 30,6 %. Лета-

льність серед тварин групи контрольної патології становила 33,3 %. У групі тварин контрольної патології відбувалося зростання рівня сечовини у сироватці крові тварин усіх дослідних груп, що пояснюється посиленням розпаду тканинних білків внаслідок локального накопичення лізосомальних гідролаз у вогнищі запалення. Інтенсифікація процесів ПОЛ та активація лізосомальних ферментів, що були спричинені значними метаболічними зсувами в ушкодженій тканині, призводили до посилення вторинної деструкції тканин, яке виявлялося зростанням активності ферментів-маркерів цитолізу у сироватці крові [56–58].

Лікувально-профілактичне введення олії насіння винограду супроводжувалося пригніченням перекисних деструктивних процесів та зменшенням вмісту ТБК-АП у тканині печінки на 34,5 %. Дещо виразніший вплив на перебіг процесів ПОЛ виявляв препарат порівняння "Силібор", зменшуючи рівень ТБК-АП на 38,7 %. Най-

меншу антиоксидантну активність виявляла обліпихова олія, зменшуючи рівень ТБК-АП на 26,13 %.

Олія насіння винограду та препарати порівняння (обліпихова олія, "Силібор") нормалізували антиокси-

дантний статус клітин, про що свідчить зростання рівня ВГ в усіх піддослідних групах тварин майже до рівня інтактного контролю.

Таблиця 6. Вплив олії насіння винограду на показники вільнорадикальних процесів у печінці за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту (n = 6)

Умови досліджу	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Олія насіння винограду, 2 мл/кг	Обліпихова олія, 2 мл/кг	"Силібор", 25 мг/кг
Загибель тварин	0	2	0	0	0
ТБК-АП, мкмоль/г	33,69 ± 4,40	88,94 ± 9,57*	58,23 ± 7,96**	65,70 ± 6,33**	54,49 ± 5,73**
ВГ, ум. од.	33,91 ± 3,10	23,52 ± 2,60*	30,27 ± 2,04**	30,08 ± 1,93**	30,81 ± 2,44**

Примітка. * – розбіжність достовірна щодо інтактного контролю (p ≤ 0,05); ** – розбіжність достовірна щодо контрольної патології (p ≤ 0,05); n – кількість тварин у групі.

Зниження рівня ТБК-АП на тлі введення олії насіння винограду є наслідком гальмування ПОЛ за рахунок інгібування процесу окисної деструкції ліпідів з ненасиченими подвійними зв'язками, нормалізації обміну ліпідів, а також зниження вивільнення простагландинів, лейкотриєнів та інших прозапальних агентів. Зростання ВГ у разі застосування досліджуваної олії доводить її антиоксидантний ефект, який опосередковується через зв'язування глутатіону з тіоловими групами агресивних

субстанцій та виконує захисну функцію для HS-груп у мембранних протеїнах [59, 60].

Загоєння ран у тварин дослідних груп супроводжувалося достовірним зниженням активності АлАТ та АсАТ, а також вмісту сечовини у сироватці крові піддослідних тварин на 11 добу експерименту, що свідчить про суттєве зменшення виразності цитодеструктивних процесів. На 22 добу досліджуваної повна нормалізація активності маркерних ферментів та рівня сечовини у сироватці крові піддослідних тварин (табл. 7).

Таблиця 7. Вплив олії насіння винограду та обліпихової олії на динаміку деяких біохімічних показників на моделі опікових ран у щурів (n = 8)

Умови досліджу	Показники		
	АлАТ, ммоль/г-л	АсАТ, ммоль/г-л	Сечовина, ммоль/л
Інтактний контроль	0,45 ± 0,03	0,49 ± 0,02	7,32 ± 1,21
11 доба дослідження			
Контрольна патологія	0,96 ± 0,04*	1,05 ± 0,05*	15,50 ± 2,91*
Олія насіння винограду	0,89 ± 0,04*	0,97 ± 0,02*	11,27 ± 1,40*
Обліпихова олія	0,92 ± 0,02*	0,94 ± 0,04*	11,37 ± 1,99*
17 доба дослідження			
Контрольна патологія	0,78 ± 0,03*	0,74 ± 0,02*	11,52 ± 1,61*
Олія насіння винограду	0,60 ± 0,03**	0,65 ± 0,02**	9,07 ± 0,74**
Обліпихова олія	0,59 ± 0,02**	0,65 ± 0,02**	9,72 ± 1,20**
22 доба дослідження			
Контрольна патологія	0,58 ± 0,02*	0,57 ± 0,02*	9,73 ± 0,89*
Олія насіння винограду	0,49 ± 0,02**	0,47 ± 0,02**	8,33 ± 0,95
Обліпихова олія	0,51 ± 0,01**	0,49 ± 0,03**	8,75 ± 1,68

Примітка. * – розбіжність достовірна щодо інтактного контролю (p ≤ 0,05); ** – розбіжність достовірна щодо контрольної патології (p ≤ 0,05); n – кількість тварин у групі.

Зниження активності ензимів АлАТ та АсАТ (маркери цитолізу запальних процесів) при введенні олії насіння винограду та референс-препарату вказує на гальмування цитолітичного синдрому клітин. Досліджувана олія виявляла також інгібуючу дію щодо катаболізму тканинних білків, який є наслідком локального накопичення лізосомальних гідролаз у вогнищі запалення за умов модельної патології [61, 62].

Здатність фенольних сполук олії насіння винограду підвищувати стабільність клітинних мембран та попереджати або обмежувати розвиток цитолітичного синдрому є одним із провідних механізмів, що обумовлює її антиоксидантні властивості.

Висновки. Проведені експериментальні дослідження на моделях гострого ексудативного запалення, викликаного дією термічного чинника та флогогенних агентів (карагеніну та зимозану), показали, що олія насіння винограду виявляє виразні протизапальні властивості, які обумовлені антагонізмом з медіаторами запалення (переважно лейкотриєнами). Встановлено, що за виразністю протизапальної дії на моделі

термічного запалення кінцівок у мишей та зимозанового запалення стопи у щурів олія насіння винограду виявляє тенденцію до переважання над препаратом порівняння (обліпиховою олією).

На моделі підвищеної проникності судин, яка відтворювалась шляхом введення трьох різних флогогенів, встановлено, що введення олії насіння винограду значно зменшує проникність судинної стінки.

На моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, викликаного оцтовою кислотою, було також встановлено, що олія насіння винограду показує виразний терапевтичний ефект, що виявляється через посилення репаративних процесів. Висока ефективність олії насіння винограду в умовах альтеративного запалення, імовірно, пов'язана з обмеженням процесів некротизації запалення в ушкодженій тканині, що пояснюється її здатністю до нормалізації обмінних процесів. За виразністю антиальтеративної активності досліджувана олія насіння винограду в 1,5 раза перевищує препарат порівняння (обліпихову олію).

На моделі тетрахлорметанового гепатиту олія насіння винограду виявляла антиоксидантну активність, що була більш виразною щодо антиоксидантної дії препарату порівняння обліпихової олії. На тлі видавлених трафаретних ран використання досліджуваної олії зменшувало виразність цитодеструктивних процесів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням антиоксидантних та ранозагоювальних властивостей олії винограду в комбінації з іншими субстанціями з метою виявлення їх потенціуючої дії для створення інноваційного ранозагоювального лікарського засобу.

Список використаних джерел

- Reinke J. M. Wound Repair and Regeneration / J. M. Reinke, H. Sorg // *European Surgical Research*. – 2012. – № 49. – P. 35–43. doi: 10.1159/000339613.
- Sorg H. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. / H. Sorg, D. J. Tilkorn, S. Hager et al. // *European Surgical Research*. – 2017. – Vol. 58, № 1–2. – P. 81–94. doi: 10.1159/000454919.
- Markers of Inflammation / D. R. Germolec, K. A. Shipkowski, R. P. Frawley, E. Evans // *Methods in Molecular Biology*. – 2018. – № 1803. – P. 57–79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5.
- Peiseler M. Macrophages play an essential role in trauma-induced sterile inflammation and tissue repair / M. Peiseler, P. Kubus // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. – 2018. – № 44. – P. 335–349. doi: 10.1007/s00068-018-0956-1.
- The multifaceted link between inflammation and human diseases / R. Peramaiyan, C. Ya-Fang, C. Yu-Feng et al. // *Journal of Cellular Physiology*. – 2018. – Vol. 233, № 9. – P. 6458–6471. doi: 10.1002/jcp.26479.
- До біологічної дії олій, отриманих із насіння гарбуза та насіння винограду // *Навколишнє середовище і здоров'я*: матер. наук. конф. – Чернівці: ЧМУ, 1993. – С. 71.
- Масло із косточек винограда – перспективне сирове для фармацевтичної і косметичної продукції / Е. В. Бокшан, Р. Е. Дармограй, В. Дзера і др. // *Провизор*. – 2000. – № 6. – С. 38–40.
- Пат. 46445 Україна, МПК А 61 К 36/00, А 61 К 31/00. Лікувальна-профілактична та косметична засіб з репаративною та протизапальною активністю / Л. М. Вороніна, А. Л. Загайко, Г. Б. Кравченко та ін.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет; заявл. 09.06.2009; опубл. 25.12.2009. Бюл. № 24.
- Дурминидзе С. В. Семена винограда как источник биофлавоноидов / С. В. Дурминидзе // *Виноделие и виноградарство СССР*. – 1961. – № 6. – С. 8.
- Разуваев Н. И. Виноградное масло из семян / Н. И. Разуваев // *Виноградарство и виноделие*. – 1973. – № 1. – С. 54.
- Roberts S. A. Skin and soft tissue infections / S. A. Roberts, S. D. Lang // *N. Z. Med. J.* – 2000. – Vol. 113. – P. 164–167.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2010.
- Исследования комплекса биоантиоксидантов в средствах лечебной косметики: матер. IV конф. "Биоантиоксидант", 2–4 июня 1992 г. – М., 1993. – Т. 2.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России / под ред. Е. А. Толмачевой. – М.: АстраФармСервис, 2007.
- Антиокиснювальні властивості олій, отриманих з різних сортів виноградного насіння / С. О. Котляр, Н. А. Ткаченко, К. С. Здренко, І. Г. Радзівська // *Харчові технології*. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 187–196. doi: 10.24263/2225-2924-2019-25-5-22.
- Рябчун Ю. В. Розробка емульсійного крему з олією виноградних кісточок та екстрактом обліпихи: магістер. робота / Ю. В. Рябчун. Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут ім. І. Сікорського". – 2019.
- Кароматов И. Д. Лечебные свойства косточек винограда и виноградного масла / И. Д. Кароматов, А. Т. Абдувохидов // *Электронный научный журнал "Биология и интегративная медицина"*. – 2018. – № 1(18). – С. 49–86.
- Свиридов Д. А. Разработка технологии использования вторичных ресурсов виноградарско-винодельческой отрасли с целью повышения биологической ценности пищевых продуктов: дисс. ... канд. техн. наук / Д. А. Свиридов. – М., 2017.
- Procyanidin B2 inhibits the activation of hepatic stellate cells and angiogenesis via the Hedgehog pathway during liver fibrosis / J. Feng, C. Wang, T. Liu et al. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2019. – № 23(9). – P. 6479–6493. doi: 10.1111/jcmm.14543.
- Cocoa and Grape Seed Byproducts as a Source of Antioxidant and Anti-Inflammatory Proanthocyanidins / L. M. de Cádiz-Gurrea, I. Borrás-Linares, J. Lozano-Sánchez et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 10, № 18(2). – P. 376. doi: 10.3390/ijms18020376.
- Molecular characterization of the grape seeds extract's effect against chemically induced liver cancer: In vivo and in vitro analyses / A. A. Hamza, G. H. Heeba, H. M. Elwy et al. // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 9, № 8(1). – P. 1270. doi: 10.1038/s41598-018-19492-x.
- Mast cells and pro-inflammatory cytokines roles in assessment of grape seeds extract anti-inflammatory activity in rat model of carrageenan-induced paw edema / A. A. M. Abd-Allah, N. A. M. Nasr El-Deen, M. M. Wafaa Abdou, F. M. Naguib // *Iran J. Basic Med. Sci.* – 2018. – № 21(1). – P. 97–107. doi: 10.22038/IJBMS.2017.25067.6219.
- Comparative anti-platelet and antioxidant properties of polyphenol-rich extracts from: berries of *Aronia melanocarpa*, seeds of grape and bark of *Yucca schidigera* in vitro / B. Olas, B. Wachowicz, A. Tomczak et al. // *Platelets*. – 2008. – № 19(1). – P. 70–77. doi: 10.1080/09537100701708506.
- Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals / V. Georgiev, A. Ananga, V. Tsolova // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 21, № 6(1). – P. 391–415. doi: 10.3390/nu6010391.
- Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits / B. Salehi, A. P. Mishra, M. Nigam et al. // *Biomedicines*. – 2018. – Vol. 9, № 6(3). – P. 91. doi: 10.3390/biomedicines6030091.
- Supercritical fluid extraction of grape seeds: extract chemical composition, antioxidant activity and inhibition of nitrite production in LPS-stimulated Raw 264.7 cells / C. Pérez, M. L. Ruiz del Castillo, C. Gil et al. // *Food Funct.* – 2015. – № 6(8). – P. 2607–13. doi: 10.1039/c5fo00325c.
- Zillich O. V., Schweiggert-Weisz U., Eisner P., Kerschmer M. / Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. // *Int J Cosmet Sci.* – 2015. – N37(5). – P. 455–64. doi: 10.1111/ics.12218
- Lago L. A. Analysis of production efficiency of grape oil pressing / L. A. Lago, A. A. Zavaliy, V. S. Rutenko // *Scientific works of the southern-branch of the National University of Bioresources and Nature Management of Ukraine "Crimean Agrotechnological University"*. – 2012. – № 146. – P. 128–135.
- Effects of exogenous abscisic acid on antioxidant capacities, anthocyanins, and flavonol contents of muscadine grape (*Vitis rotundifolia*) skins / K. S. Amandeep, J. G. Dennis, L. Jiang, G. Liwei // *Food Chemistry*. – 2011. – Vol. 126, № 3. – P. 982–988. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.11.105.
- Zielińska A. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil / A. Zielińska, I. Nowak // *Lipids in health and disease*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 95. doi: 10.1186/s12944-017-0469-7.
- Marsiñach M. S. The impact of sea buckthorn oil fatty acids on human health / M. S. Marsiñach, A. P. Cuenca // *Lipids in health and disease*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 145. doi: 10.1186/s12944-019-1065-9.
- Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds / M. Edraki, A. Akbarzadeh, M. Hosseinzadeh et al. // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2014. – Vol. 27, № 7. – P. 317–323. doi: 10.1097/01.ASW.0000451061.85540.f9.
- Яковлева Л. В. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів: інформ. лист № 101-2008 / Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – К.: Укрмедпатентінформ, 2008.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001.
- Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко, Н. Ф. Калинин, В. К. Лепехин и др. – М., 1989.
- Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972.
- Строев Е. А. Практикум по биологической химии / Е. А. Строев, В. Г. Макарова. – М.: Высш. шк., 1986. – С. 208–211.
- Vlizo, V. V. Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary / V. V. Vlizo, R. S. Fedoruk, I. B. Ratych // *Spolom*. – 2012. – P. 764.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова / Держ. фармакол. центр. – К.: Вид. дім "Авіцена", 2002. – С. 153–155.
- Халафян А. А. *Statistica 6. Статистический анализ данных: учебник / А. А. Халафян*. – 3-е изд. – М.: ООО "Бином-Пресс", 2007.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006.
- Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
- Воложина А. И. Воспаление / А. И. Воложина, Д. Н. Маянский. – М.: ММСИ, 1996.
- Mari A. Proinflammatory and Immunoregulatory Roles of Eicosanoids in T Cells / A. Mari, L. K. Taskén // *Front Immunol.* – 2013. – № 4. – P. 130. doi: 10.3389/fimmu.2013.00130.
- Polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators and T cell function / A. Nicolau, C. Mauro, P. Urquhart, F. Marelli-Berg // *Front Immunol.* – 2014. doi: 10.3389/fimmu.2014.00075.
- Jo-Watanabe A. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders / A. Jo-Watanabe, T. Okuno, T. Yokomizo // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3580. doi: 10.3390/ijms20143580.
- Anti-Inflammatory, Antinociceptive, and Antioxidant Properties of Anacardic Acid in Experimental Models / J. A. L. Gomes, M. I. Torequ,

A. Duarte et al. // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 19506–19515. doi: 10.1021/acsomega.0c01775.

48. Kayashima Y. The kallikrein-kinin system and oxidative stress / Y. Kayashima, O. Smithies, M. Kakoki // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2012. – № 21(1). – P. 92–6. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.

49. Vio C. P. Prostaglandins as mediators and modulators of the kallikrein-kinin system / C. P. Vio, M. M. Bednar, J. C. McGiff // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1983. – № 156. – P. 501–14.

50. Day R. O. Republished research: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / R. O. Day, G. G. Graham // *British Journal of Sports Medicine.* – 2013. – № 47(17). – P. 1127–1127.

51. Profiling of Lipids, Nutraceuticals, and Bioactive Compounds Extracted from an Oilseed Rich in PUFA / R. Gopalani, V. Manasa, S. R. Vaishnav et al. // *Plant Foods Hum Nutr.* – 2022. doi: 10.1007/s11130-021-00945-0.

52. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid increment hepatic n-3 LCPUFA, modulating the fatty acid metabolism and antioxidant response in rats / M. A. Rincón-Cervera, R. Valenzuela, M. C. Hernandez-Rodas et al. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2016. – № 111. – P. 25–35. doi: 10.1016/j.plefa.2016.02.002.

53. Efficiency of natural phenolic compounds regenerating alpha-tocopherol from alpha-tocopheroxyl radical / M. Pazos, M. Andersen, I. Medina, L. H. Skibsted // *J. Agric Food Chem.* – 2007. – Vol. 2, № 55(9). – P. 3661–6. doi: 10.1021/jf063165l.

54. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes / M. A. Moro-García, J. C. Mayo, R. M. Sainz, R. Alonso-Arias // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 339. doi: 10.3389/fimmu.2018.00339.

55. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats / V. Stupin, N. Manturova, E. Silina et al. // *J. Exp. Pharmacol.* – 2020. – № 12. – P. 409–422. doi: 10.2147/JEP.S275791.

56. Cañedo-Dorantes L. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review / L. Cañedo-Dorantes, M. Cañedo-Ayala // *Int J. Inflamm.* – 2019. – P. 3706315. doi: 10.1155/2019/3706315.

57. Burn: An inflammatory process // F. Ravat, J. Payre, P. Pésalages et al. // *Pathol Biol (Paris).* – 2011. – № 59(3). – P. 63–72. doi: 10.1016/j.patbio.2009.12.001.

58. Assessment of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and its correction with L-arginin and L-ornitin / O. M. Krekhovska-Lepiavok, B. A. Lokay, S. O. Yastremska et al. // *Pol Merkuri Lekarski.* – 2021. – № 49(292). – P. 290–294.

59. Protective effect of phenolic acids from *Chebulae Fructus immaturus* on carbon tetrachloride induced acute liver injury via suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis in mouse / L. Nan, L. Bin, J. Zhang et al. // *Nat. Prod. Res.* – 2020. – № 34(22). – P. 3249–3252. doi: 10.1080/14786419.2018.1553174.

60. Hepatoprotective properties of *Penthorum chinense Pursh* against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice / Meng Wang, X.-J. Zhang, R. Feng et al. // *Chin. Med.* – 2017. – № 12. – P. 32. doi: 10.1186/s13020-017-0153-x.

61. Hepatoprotective Screening of *Seriphidium kurramense* (Qazilb.) Y.R. Ling. / A. Maroof, H. Hidayat, A. Hussain et al. // *Biomed Res Int.* – 2021. – P. 9026731. doi: 10.1155/2021/9026731.

Reference

1. Reinke J. M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research.* 2012; 49:35–43. doi: 10.1159/000339613.

2. Sorg H., Tilkorn D. J., Hager S., Hauser J., Mirastschijski U. Skin Wound Healing. An Update on the Current Knowledge and Concepts. *European Surgical Research.* 2017; 58(1-2):81–94. doi: 10.1159/000454919.

3. Germolec D. R., Shipkowski K. A., Frawley R. P., Evans E. Markers of Inflammation. *Methods in Molecular Biology.* 2018; 1803:57–79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5.

4. Peiseler M., Kubes P. Macrophages play an essential role in trauma-induced sterile inflammation and tissue repair. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2018; 44:335–349. doi: 10.1007/s00068-018-0956-1.

5. Peramaiyan R., Ya-Fang C., Yu-Feng C., Li-Chin C., Shanmugam T., Chia-Yao S. The multifaceted link between inflammation and human diseases. *Journal of Cellular Physiology.* 2018; 233(9):6458–6471. doi: 10.1002/jcp.26479.

6. Do biologichnyy diyi olij, otry'many'x iz nasinnya garbuza ta nasinnya vy'nogradu // "Navkolyshnye seredovy'shhe i zdorov'ya": materialy' nauk. konf. – Chernivci: ChMU. – 1993. – S. 71.

7. Maslo y'z kostoček vy'nograda – perspekty'vnoe syr'e dlya farmacevtycheskoj y' kosmetycheskoj produkcy' / E. V. Bokshan, R. E. Darmograj, V. Dzera y' dr. // *Provy'zor.* – 2000. – № 6. – S. 38–40.

8. Pat. 46445 Ukrainy, MPK A 61 K 36/00, A 61 K 31/00. Likuval'no-profilaktychnyj ta kosmetychnyj zasib z reparaty'vnoy ta proty'zapal'noy akty'vnisty' / L. M. Voronina, A. L. Zagajko, G. B. Kravchenko, N. V. Shy'shkina, L. V. Galuzins'ka, S. V. Zayika, Yu. O. Ogaj, L. M. Solovjova, Bakir Maxer Nazen.; zayavny'k ta patentovlasny'k Nacional'nyj farmacevtychnyj universy'tet; zayavl. 09.06.2009; opubl. 25.12.2009, Byul. № 24.

9. Durminidze S. V. Semena vinograda kak istochnik bioflavonidov / S. V. Durminidze // *Vinodelie i Vinogradarstvo SSSR.* – 1961. – № 6. – S. 8.

10. Razuvaev N. I. Vinogradnoe maslo iz semyan / N. I. Razuvaev // *Vinogradarstvo i vinodelie.* 1973. – № 1. – S. 54.

11. Roberts S. A. Skin and soft tissue infections / S. A. Roberts, S. D. Lang // *N. Z. Med. J.* – 2000. – Vol. 113. – P. 164–167.

12. Mashkovskij M. D. Lekarstvennye sredstva. / M. D. Mashkovskij. – 16-e izd., pererab., ispr. i dop. – M.: OOO "Izdatel'stvo Novaya Volna", 2010. – 1216 s.

13. Issledovaniya kompleksa bioantioksidantov v sredstvakh lechebnoj kosmetiki: materialy IV konf. "Bioantioksidant", 2–4 iyunya 1992 g. – M., 1993. – T. 2. – 367 s.

14. Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty v Rossii / Pod red. E. A. Tolmachevoj. – M.: AstraFarmServis, 2007. – 1632 s.

15. Machev'oklyuval'ni vlasty'vosti olij, otry'many'x z rizny'x sortiv vy'nogradnogo nasinnya / Ye. O. Kotlyar, N. A. Tkachenko, K. S. Zdorenko, I. G. Radziyevs'ka // *Xarchovi tehnologiyi.* – 2019. – T. 25, № 5. – S. 187–196. doi: 10.24263/2225-2924-2019-25-5-22.

16. Ryabchun Y. V. Magisters'ka robota "Rozrobka emul'sijnogo kremu z oliyeyu vy'nogradny'x kistoček ta ekstraktom oblipty'xy' ". Nacional'nyj technichnyj universy'tet Ukrainy'ny' "Ky'yivs'kyj politexnichnyj insty'tut im. I. Sikors'kogo". – 2019. – 91 s.

17. Karomatov I. D., Abduvohidov A. T. Lechebnye svojstva kostoček vinograda i vinogradnogo masla. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal "Biologiya i integrativnaya medicina"*. № 1(18). – 2018. – S. 49–86.

18. Sviridov D. A. Dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata tekhnicheskix nauk "Razrabotka tekhnologii ispol'zovaniya vtorichnyx resursov vinogradarsko-vinodel'cheskoj otrasli s celyu povysheniya biologicheskoy cennosti pishchevyx produktov". Moskva – 2017. – 189 s.

19. Feng J., Wang C., Liu T., Li J., Wu L., Qiang Y., Li S., Zhou Y., Zhang J., Chen J., Ji J., Chen K., Mao Y., Wang F., Dai W., Fan X., Wu J., Guo C. Procyranidin B2 inhibits the activation of hepatic stellate cells and angiogenesis via the Hedgehog pathway during liver fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(9):6479–6493. doi: 10.1111/jcmm.14543.

20. Cádiz-Gurrea M. de L., Borrás-Linares I., Lozano-Sánchez J., Joven J., Fernández-Arroyo S., Segura-Carretero A. Cocoa and Grape Seed Byproducts as a Source of Antioxidant and Anti-Inflammatory Proanthocyanidins. *Int J Mol Sci.* 2017; 10:18(2):376. doi: 10.3390/ijms18020376.

21. Hamza A. A., Heeba G. H., Elwy H. M., Murali C., El-Awady R., Amin A. Molecular characterization of the grape seeds extract's effect against chemically induced liver cancer: In vivo and in vitro analyses. *Sci Rep.* 2018; 19:8(1):1270. doi: 10.1038/s41598-018-19492-x.

22. Abd-Allah A. A. M., Nasr El-Deen N. A. M., Wafaa Abdou M. M., Naguib F. M. Mast cells and pro-inflammatory cytokines roles in assessment of grape seeds extract anti-inflammatory activity in rat model of carrageenan-induced paw edema. *Iran J Basic Med Sci.* 2018; 21(1):97–107. doi: 10.22038/IJBMS.2017.25067.6219.

23. Olas B., Wachowicz B., Tomczak A., Erler J., Stochmal A., Oleszek W. Comparative anti-platelet and antioxidant properties of polyphenol-rich extracts from: berries of *Aronia melanocarpa*, seeds of grape and bark of *Yucca schidigera* in vitro. *Platelets.* 2008; 19(1):70–77. doi: 10.1080/09537100701708506.

24. Georgiev V., Ananga A., Tsoleva V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients.* 2014; 21:6(1):391–415. doi: 10.3390/nu6010391.

25. Salehi B., Mishra A. P., Nigam M., Sener B., Kilic M., Sharifi-Rad M., Fokou P. V. T., Martins N., Sharifi-Rad J. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines.* 2018; 9:6(3):91. doi: 10.3390/biomedicines6030091.

26. Pérez C., Ruiz del Castillo M. L., Gil C., Blanch G. P., Flores G. Supercritical fluid extraction of grape seeds: extract chemical composition, antioxidant activity and inhibition of nitrite production in LPS-stimulated Raw 264.7 cells. *Food Funct.* 2015; 6(8):2607–13. doi: 10.1039/c5fo00325c.

27. Zillich O. V., Schweiggert-Weisz U., Eisner P., Kerschner M. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *Int J Cosmet Sci.* 2015; 37(5):455–64. doi: 10.1111/ics.12218.

28. Lago L. A., Zavalij A. A., Rutenko V. S. Analysis of production efficiency of grape oil pressing. Scientific works of the southern branch of the National University of Bioresources and Nature Management of Ukraine "Crimean Agrotechnological University". 2012; 146:128–135.

29. Amandeep K. S., Dennis J. G., Jiang L., Liwei Gu S. Effects of exogenous abscisic acid on antioxidant capacities, anthocyanins, and flavonol contents of muscadine grape (*Vitis rotundifolia*) skins. *Food Chemistry.* 2011; 126(3):982–988. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.11.105.

30. Zielińska A., Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids in health and disease.* 2017; 16(1):95. doi: 10.1186/s12944-017-0469-7.

31. Marsiñach M. S., Cuenca A. P. The impact of sea buckthorn oil fatty acids on human health. *Lipids in health and disease.* 2019; 18(1):145. doi: 10.1186/s12944-019-1065-9.

32. Edraki M., Akbarzadeh A., Hosseinzadeh M., Tanideh N., Salehi A., Koochi-Hosseiniabadi O. Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds. *Advances in Skin & Wound Care.* 2014; 27(7):317–323. doi: 10.1097/01.ASW.0000451061.85540.f9.

33. Yakovlyeva L. V. Opty'mizaciya doklinichnogo vy'vchennya efekty'vnosti ta neshkidly'vosti likars'kyx zasobiv u formi maz' ta geliv: inform. Ly'st N 101-2008 / L. V. Yakovlyeva, I. G. Butenko, K. P. Bezditko. – K.: Ukrmedpatentinform, 2008. – 5 s.

34. Doklinichni doslidzhennya likars'ky'x zasobiv: metod. rek. / Za red. chl.-kor. AMN Ukrainy / O. V. Stefanova. – K.: Avicena, 2001. – 528 s.
35. Metodicheskie rekomendacii po eksperimental'nomu (doklinich-eskomu) izucheniyu lekarstvennykh preparatov dlya mestnogo lecheniya gnojnykh ran / B. M. Dacenko, N. F. Kalinichenko, V. K. Lepahin i dr. – M., 1989. – 45 s.
36. Vladimirov Yu. A. Perekisnoe okislenie lipidov v boiologicheskikh membranah / Yu. A. Vladimirov, A. I. Archakov. – M.: Nauka, 1972. – 252 s.
37. Stroev E. A. Praktikum po biologicheskoy himii / E. A. Stroev, V. G. Makarova. – M.: Vyssh. shk., 1986. – S. 208–211.
38. Vlizlo V. V., Fedoruk R. S., Ratysh I. B. / Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary // Spolom. – 2012. – P. 764.
39. Kozhem'yakin Yu. M., Xromov O. S., Filonenko M. A., Safetdinova G. A. Naukovo-prakty'chni rekomendaciyi z utry'mannya laboratorny'x tvary'n ta roboty z ny'my' / Derzh. farmakol. centr. Ky'viv : Vy'd. dim "Avicena", 2002. S. 153–155.
40. Halafyan A. A. Statistica 6. Statisticheskij analiz dannyh : uchebnik. 3-e izd. M. : OOO "Binom-Press", 2007. 512 s.
41. Rebrova O. Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa program Statistica. M. : MediaSfera, 2006. 312 s.
42. Osnovnye metody statisticheskoy obrabotki rezul'tatov farmakologicheskikh eksperimentov. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. M. : Remedium, 2000. S. 349–354.
43. Volozhina A. I., Mayanskij D. N. Vospalenie. M.: MMSI, 1996. 111 s.
44. Mari A., Taskén L. K. Proinflammatory and Immunoregulatory Roles of Eicosanoids in T Cells // Front Immunol. – 2013. – №4. – P. 130. doi: 10.3389/fimmu.2013.00130.
45. Nicolaou A., Mauro C., Urquhart P., Marelli-Berg F. Polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators and T cell function. Front Immunol. 2014. doi: 10.3389/fimmu.2014.00075.
46. Jo-Watanabe A., Okuno T., Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. A. Jo-Watanabe, T. Okuno, T. Yokomizo. International journal of molecular sciences. 2019; 20:14: 3580. doi: 10.3390/ijms20143580.
47. Gomes J. A. L., Torequill M. I., Duarte L. A., Duarte N. N. Lucas Piauí, More B., Nicolau L. A. D., Luan K. M., Araújo T. S. L., Oliveira G. A. L., Nogueira K. M., Luciano S. L., Jand-Venes R. M., Mubarak M. S., Melo-Cavalcante A. A. C. Anti-Inflammatory, Antinociceptive, and Antioxidant Properties of Anacardic Acid in Experimental Models. ACS Omega. 2020; 5(3):19506–19515. doi: 10.1021/acsomega.0c01775.
48. Kayashima Y., Smithies O., Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012; 21(1):92-6. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
49. Vio C. P., Bednar M. M., McGiff J. C. Prostaglandins as mediators and modulators of the kallikrein-kinin system. Adv Exp Med Biol. 1983;156:501-14.
50. Day R. O., Graham G. G. Republished research: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). British Journal of Sports Medicine. 2013; 47(17):1127–1127.
51. Gopalam R., Manasa V., Vaishnav S. R., Daga P., Tumaney A. W. Profiling of Lipids, Nutraceuticals, and Bioactive Compounds Extracted from an Oilseed Rich in PUFA. Plant Foods Hum Nutr. 2022. doi: 10.1007/s11130-021-00945-0.
52. Rincón-Cervera M. Á., Valenzuela R., Hernandez-Rodas M. C., Barrera C., Espinosa A., Marambio M., Valenzuela A. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid increment hepatic n-3 LCPUFA, modulating the fatty acid metabolism and antioxidant response in rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2016; 111:25-35. doi: 10.1016/j.plefa.2016.02.002.
53. Pazos M., Andersen M., Medina I., Skibsted L. H. Efficiency of natural phenolic compounds regenerating alpha-tocopherol from alpha-tocopheroxyl radical. J Agric Food Chem. 2007; 2:55(9):3661-6. doi: 10.1021/jf063165l.
54. Moro-García M. A., Mayo J. C., Sainz R. M., Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. Front Immunol. 2018; 9:339. doi: 10.3389/fimmu.2018.00339.
55. Stupin V., Manturova N., Silina E., Litvitskiy P., Vasin V., Artyushkova E., Ivanov A., Gladchenko M., Aliev S. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats. J Exp Pharmacol. 2020; 12:409-422. doi: 10.2147/JEP.S275791.
56. Cañedo-Dorantes L., Cañedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. Int J Inflam. 2019; 3706315. doi: 10.1155/2019/3706315.
57. Ravat F., Payre J., Peslages P., Fontaine M., Sens N. Burn: An inflammatory process. Pathol Biol (Paris). 2011; 59(3):63-72. doi: 10.1016/j.patbio.2009.12.001.
58. Krekhovska-Lepiavkob O. M., Lokay B. A., Yastremka S. O., Danchak S. V., Mazur L. P. Assessment of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and its correction with L-arginin and L-ornitin. Pol Merkur Lekarski. 2021; 49(292):290-294.
59. Nan L., Bin L., Zhang J., Xinguang L., Jing L., Kun L., Taowen P., Shouyu W., Yunpeng D. Protective effect of phenolic acids from Chebulae Fructus immaturus on carbon tetrachloride induced acute liver injury via suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis in mouse. Nat Prod Res. 2020; 34(22):3249-3252. doi: 10.1080/14786419.2018.1553174.
60. Wang Meng, Zhang X.-J., Feng R., Jiang Y., Zhang D.-Y., Chengwei H., Peng L., Jian-Bo W. Hepatoprotective properties of Penthorum chinense Pursh against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. Chin Med. 2017; 12:32. doi: 10.1186/s13020-017-0153-x.
61. Maroof A., Hidayat H., Hussain A., Rauf A., Hussain W., Ullah M., Abbas S., Al-Awthan Y. S., Bahattab O., Khan M., Olatunde A., Almarhoon Z. M., Mabkhot Y. N., Alshehri M. M., Daştan S. D., Ramadan M. F., Sharif-Rad J. Hepatoprotective Screening of Seriphidium kurramense (Qazilb.) Y.R. Ling. Biomed Res Int. 2021. 9026731. doi: 10.1155/2021/9026731

Надійшла до редколегії 3.03.2022
Отримано виправлений варіант 3.04.2022
Підписано до друку 3.04.2022

Received in the editorial 3.03.2022
Received version on 3.04.2022
Signed in the press on 3.04.2022

V. Kravchenko, PhD, Professorat an institution of higher education
I. Seniuk, PhD, Associate Professor at an institution of higher education
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY, ANTIOXIDANT AND ANTICYTOLYTIC PROPERTIES OF GRAPE SEED OIL

A complex of local disturbances, which occurs as a result of tissue damage and microbial invasion, appears in the form of disorder of microcirculation, in metabolichny disorder under the influence of inflammation mediators and progressive hypoxia, lead to the development of pathological states. As a result develop hyperhydration of tissues, bloating, in extreme cases, death of cells, necrosis. The role of secondary damage factor in the inflammation is played by the activation of radical processes. It was found that the mechanisms of activation of LPO included already in the early stages of hypoxia tissues, which necessarily develop in the ignition fire. Therefore, the search for new anti-inflammatory and wound healing photopreparations is relevant for medicine. Investigation of the influence of grape seed oil on the development of the inflammation process with a pronounced exudative and alterative component, study of the antioxidant and anticytolytic activity of the investigated oil against a background of model pathology. Antipyretic properties of grape seed oil were studied using models of hot flame of the mice's ends and of severe aseptic environmental foot odour in beetles caused by the action of different phlogogens (caragenin and zymosan). The effect of grape seed oil on the exudative component of the inflammatory reaction was investigated by determining the degree of penetration of the capillary wall. The effect of the investigated oil on the course of the inflammatory reaction with a pronounced alterative component was studied on the model of aseptic inflammation of the skin and of the hypodermic cell. Grape seed oil and the confounding preparation (olive oil, silibor) normalized the antioxidant status of cells as indicated by the increased level of total glutathione in all groups of test animals up to the level of the intact control. The application of grape seed oil normalised the activity of marker enzymes and urea levels in the blood serum of experimental animals. Grape seed oil exhibits diverse anti-inflammatory properties which are conditioned by antagonism with flame mediators (mainly leukotrienes). It was found that for the widespread anti-inflammatory effect on the model of thermal burning of the ends of the mice and zymozanovogo ignition. foot in the snapper grape seed oil tends to outperform the drug in comparison with olivine oil. Introduction of grape seed oil significantly reduces the permeability of the vessel wall on the model of increased vessel permeability, which was created by the introduction of three phlogogens. On the model of aseptic inflammation of the skin and hypodermic cells in acetic acid-induced gnats, it was also found that grape seed oil produces a pronounced therapeutic effect, which is probably manifested by an increase in reparative processes. At the model of tetrachloromethane hepatitis grape seed oil showed antioxidant activity, which was more visible in relation to the antioxidant action of the preparation of olive oil. Against the background of extruded stencil wounds, the use of the investigated oil reduced the severity of cytodestructive processes by reducing the activity of marker enzymes of cytolysis and urea content, which were at the level of the reference drug, sea buckthorn oil.

Keywords: grape seed oil, acidification, alteration, antioxidant activity, lipid peroxidation, basic glutathione, antioxidant properties, cytodegrative processes.