

моделювали декілька форм гострої ниркової недостатності (ГНН): міоглобінуричну (гліцеролову), нефротоксичну (етиленглікольову) та гентаміцинову нефропатію. Мексидол і емоксипін (як антигіпоксанти) також досліджували на тлі моделювання ГНН, ускладненої хронічною гіпоксією.

За отриманими результатами встановлено, що досліджені лікарські засоби з антиоксидантними властивостями володіють нефропротекторними властивостями, попереджаючи прогресування різних форм ГНН. Так, доведено, що препарати кверцетину (у дозі 8 мг/кг внутрішньоочеревинно) покращують функціональну діяльність нирок із нормалізацією екскреції креатиніну, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням протеїнурії. При цьому тривале введення препаратів упродовж 7 діб проявляє більш виражені нефропротекторні властивості. Тривале введення обох препаратів кверцетину при гострій нирковій недостатності зменшує утворення не тільки продуктів перок-

сидного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів, малонового альдегіду), але й білків з одночасним підвищенням активності антиоксидантних ферментів та рівнів неферментних антиоксидантів у більшості випадків до рівня контролю. Досліджені препарати кверцетину значно збільшують виживаність тварин за нефротоксичної форми ГНН та відновлюють гістологічну структуру тканин нирок. Уведення емоксипіну і мексидолу (в однаковій дозі 100 мг/кг одноразово) та мелатоніну (у дозі 3,5 мг/кг впродовж 4-х діб) за умов моделювання гліцеролової ГНН також сприяють нормалізації як екскреторної, так й іоно- та кислоторегулювальної функцій нирок.

Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого клінічного вивчення лікарських засобів з антиоксидантними властивостями (препаратів кверцетину — корвітин і ліпофлавіон, а також мексидолу і мелатоніну) з метою застосування як нефропротекторів при лікуванні ГНН та інших захворювань нирок.

Звягинцева Т. В.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ: ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РАНЫ

Харьковский национальный медицинский университет

Непосредственная цель заживления — достижение целостности ткани, восстановление гомеостаза. Для достижения этой цели основные три фазы раневого процесса — воспаление, регенерация и ремоделирование рубца накладываются одна на другую во времени и пространстве. Особенность течения длительно незаживающих, хронических ран состоит в нарушении выраженности и длительности фаз раневого процесса при сохранении их последовательности. Персистирующее воспаление в раневом очаге — отличительная черта хронической раны. Механизмы обратной связи, которые прекращают воспалительную реакцию в обычной ране, прерываются, ведя к неконтрольной воспалительной петле. Эффект хронического воспаления — дальнейшая деструкция ткани. Для успешного заживления недостаточно замедлить воспалительный цикл — рана должна перейти в пролиферативную фазу с восстановленными межклеточными связями. Ключом к решению

этой задачи, по нашему мнению, может быть восстановление микросреды, в которой рана будет вынуждена оставить хроническую воспалительную фазу, переключиться на пролиферативную и, впоследствии, на фазу ремоделирования. Главным инструментом в создании микросреды могут быть метаболитотропные препараты, способные наладить межклеточные взаимодействия и восстановить местный гомеостаз. С этой целью на модели хронической радиоиндуцированной раны у морских свинок мы изучили эффективность лечения местных лучевых повреждений кожи АТФ, церебролизином (Ц), румалоном (Р), андекалином (Анд), пропесом (П) (2000–2008 гг.). Введение АТФ, а также его комбинация с Ц, Р, Анд проводилось паравульнарно. Для Ц и П кроме паравульнарного использовали внутримышечный путь введения. Анализ литературы и наши собственные исследования по изучению патогенеза хронической раны позволили заключить, что в ране любой этиологии

основними маркерами хронизації будуть активність протеаз, обусловлена клітинним складом очага, стан системи прооксидантно-антиоксидантної системи та цитокиновий профіль. Для оцінки ефективності АТФ, Ц, Р, Анд, крім клінічних спостережень та морфологічних даних, використовували гістохімічні методи дослідження активності фосфатаз (АТФ-азы, кислій (КФ) та щелочної (ЩФ)), ацетилхолінестерази (АХЭ)), SH-груп в різних структурних елементах шкіри очага пошкодження. Крім того, для оцінки ефективності Ц та П досліджували процеси ПОЛ (дієнові кон'югати, тіобарбітурової кислоти активні продукти), активність каталази (Кат), супероксиддисмутази (СОД), вміст цитокинів (ІЛ-1 β , ФНО- α , ІЛ-8) в очагу та периферическої крові. Длительність самопрозвольного заживлення лучевих язв у морських свинок складала 2,5–3 місяця. Окончателюго відновлення цілостності шкіри не відбувалося. Спостережувалися рецидиви. Длительність заживлення при паравульнарному ліанні АТФ (15–20 сеансів через день) складала 37–40 днів. При цьому повне заживлення та епітелізація раневої поверхності настала у 50 % морських свинок, у рештих 50 % в течение цього терміну зменшилася площа дефекта на 80 %, відбулося розм'якшення ділянок фіброза. До початку ліанних заходів активність АТФ-азы, ЩФ, КФ, АХЭ була однонаправленою та виражалася в значному підвищенні активності во всіх структурних елементах шкіри в області краю рани в порівнянні з нормою. Кількість SH-груп, навпроти, була зменшеною по краю язви. По мірі видалення від центра очага активність гідролаз зменшувалася, а SH-груп збільшувалася до рівня, близького до нормального. Позитивна динаміка рани внаслідок паравульнарного введення АТФ супроводжувалася відновленням або тенденцією до відновлення активності специфічної та неспецифічної фосфатаз, АХЭ та кількості SH-груп. Приєднання до АТФ паравульнарного введення Ц, Р, Анд дозволило підвищити ефективність ліання — длительність заживлення зменшилася до 20–25, 27–35 та 30–35 сут відповідно. При цьому відмічалось достовірне зменшення активності всіх фосфатаз в клоногенних шарах епідерміса по порівнянню з активністю ензи-

мів до початку ліання. Кількість SH-груп значно перевищило їх вміст в разгар процесу. Найбільш високим клінічним ефектом, підтверджено біохімічними індикаторами та гістологічною динамікою очага, показало комбінованне застосування АТФ та Ц, що дозволило виділити останній як препарат з потенційно високим ранозаживляючим ефектом та дослідити механізми цього ефекту. Крім того, по тій же схемі досліджували ефективність порівняльно нового метаболічного препарату пропес. Застосування Ц та П паравульнарно стимулює заживлення (закриття дефекту спостережується к 21 сут) з подальшим розм'якшенням очага та його повною епітелізацією к 35 суткам. Встановлено наступні закономірності. Найбільш виражений ранозаживляючий ефект відмічається при паравульнарному введенні обох препаратів. Ранозаживляючий ефект Ц декілька відстає по порівнянню з П. Внутрим'язеве застосування Ц та П відстає паравульнарному, але перевищує ефект мазі «Метилурацилова», яка використовувалася як препарат порівняння. Під впливом мазі зменшується активація процесів ПОЛ, виявлена в групі без ліання. Під впливом П та Ц відмічаються однонаправлені зміни окислювально-антиоксидантного гомеостазу, виражені в зменшенні концентрації продуктів ПОЛ в очагу та крові, підвищенні активності СОД та Кат, зростанні антиоксидантного коефіцієнта по порівнянню з групою без ліання та при ліанні препаратом порівняння. Внутрим'язеве введення П та Ц мало достатньо виражений ефект, але нижче, ніж при паравульнарному введенні. Діяння Ц виявляється декілька відстає. Дослідження маркерів хронизації раневого процесу (ІЛ-1 β , ФНО- α , ІЛ-8) показало їх різке зростання в очагу лучевого пошкодження та крові. Мазь «Метилурацилова» має певний протизапальний ефект, зменшуючи рівень ІЛ-1 β та TNF- α в очагу та ІЛ-1 β та ІЛ-8 в крові, але різко підвищений рівень ІЛ-8 в очагу та відсутність зменшення рівня TNF- α в крові свідчать на користь продовжуваного хронічного запалення. Застосування П супроводжується зменшенням рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та TNF- α та в очагу та в

крови, причем снижение содержания TNF- α оказывается более выраженным, чем при лечении мазью «Метилурациловой». Хотя в крови уровень хемокина IL-8 не изменяется, в очаге он значительно снижается. Продолжающееся снижение (35-е сутки) в очаге и крови провоспалительных цитокинов в динамике заживления под влиянием П свидетельствует о стихании воспалительной фазы раневого процесса. Ц вызывает значительное снижение содержания всех цитокинов в очаге и крови, причем количество провоспалительных IL-1 β и TNF- α в крови оказывается меньше, чем при применении мази «Метилурациловой». В динамике заживления (35-е сутки) тенденции к дальнейшему снижению уровня цитокинов, как при применении П, не наблюдается. Результаты исследований доказывают, что метаболитотропные препараты восстанавливают параметры гомеостаза, а значит, повышают компенсаторно-восстановительные процессы, активируют адаптационно-трофические функции органов. Исследуемые

препараты создают особую микросреду в ране, которая обеспечивает переход хронического воспаления в физиологическое русло и инициирует пролиферацию с дальнейшей репарацией. Если сопоставить действие исследуемых препаратов на процессы ПОЛ, АО-систему и систему цитокинов, то прослеживается четкая содружественность изменений показателей. Это подтверждается тесной корреляционной связью между показателями прооксидантно-антиоксидантной системы и количеством цитокинов в очаге. Кроме того, если активность воспалительного процесса в данные сроки сравнить с развитием «нормального» раневого процесса, становится очевидным, что процессы, в целом, повторяют друг друга. Таким образом, исследуемые метаболитотропные препараты оказывают комплексное действие на хроническое воспаление, разрывают «порочный круг» и перестраивают течение раневого процесса в «нормальное русло», которое, как подтверждают данные морфологии, заканчивается успешной регенерацией.

Звягинцева Т. В., Миронченко С. И., Желнин Е. В., Федак Н. Н.

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ОБЛУЧЕНИИ КОЖИ

Харьковский национальный медицинский университет

При местных лучевых повреждениях кожи возникает комплекс нарушений общей и иммунологической реактивности, морфологических изменений, характерных для хронического воспаления. В реализации воспаления важное место занимают про- и противовоспалительные интерлейкины (IL), дисбаланс между которыми в сторону увеличения провоспалительных приводит к массивным повреждениям клеток и тканей. Персистирующие воспалительные явления лежат в основе нарушения макрофагально-фибробластической реакции, слабого развития грануляционной ткани, задержки эпителизации и неспособности заживления. В настоящее время проблема предупреждения и лечения местных лучевых реакций остается актуальной, поскольку существующие препараты не обеспечивают в полном объеме желательной эффективности и

безопасности фармакотерапии. Поэтому поиск и изучение новых эффективных препаратов с политропным фармакологическим действием является актуальным. Целью исследования явилось изучение ранозаживляющего действия препарата «Мазь тиотриазолина 2 %», обладающего противовоспалительным и антиоксидантным действием, при действии на кожу ионизирующего излучения. Препаратом сравнения служила широко применяемая в настоящее время для профилактики и лечения местных лучевых повреждений мазь метилурациловая, обладающая противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, улучшающая трофику тканей, стимулирующая процесс регенерации. Исследование проводили на половозрелых крысах-самках линии Вистар массой 250–300 г. Животные подвергались локальному однократному