

## Фармакотерапевтична ефективність препарату «Пропес» при лікуванні хронічного ранового процесу

Харківський національний медичний університет

Зміна реактивності організму в сучасному світі, постійне збільшення хворих із судинною патологією, цукровим діабетом, травмами призводить до підвищення рівня захворюваності на хронічні ранові процеси. В арсеналі лікаря є велика кількість традиційних лікарських засобів, але вони мають низку недоліків. Розповсюджені мазеві лікарські засоби діють недостатньо довго та ефективно, більшість з них є монотропними, зі слабким вивільненням діючої речовини [1, 2]. Засоби з потужною фармакотерапевтичною активністю, що містять культури клітин, фактори росту, цитокіни та їхні антагоністи, в нашій країні доки ще не можуть знайти широкого застосування через високу вартість [3, 4]. Тому пошук та дослідження препаратів для ефективного лікування хронічних ран залишається актуальною проблемою сучасної фармакології.

Останнім часом з'явилися поодинокі дослідження про першорядну роль мікросередовища в загоюванні хронічних ран. Мікросередовище призупиняє альтеративний компонент хронічного запалення, відбувається переключення на проліферативні явища з наступним ремоделюванням та утворенням рубця [5]. Під таким кутом зору застосування біологічно активних стимуляторів, фито- і фітопрепаратів, що містять різноманітні природні біологічно активні речовини (органічні кислоти, амінокислоти, вітаміни, гормони, медіатори, мікроелементи та інші сполуки), є патогенетично обґрунтованим. Такі препарати можуть стати ефективними засобами під час лікування ран, які довго не загоюються [6–8]. З цієї точки зору, перспективним є препарат природного походження «Пропес» [9], що міс-

ить комплекс амінокислот та пептидів, одержаних з ембріонів великої рогатої худоби.

При паравульнарному введенні препаратів, у тканинах, що оточують рану, створюється максимальна та найбільш стійка їх концентрація, порівняно з іншими шляхами введення. Це стає найбільш зрозумілим, якщо взяти до уваги порушення мікроциркуляції в зоні ураження, які створюють перешкоду для надходження препаратів до тканини із судинного русла. Одночасно, обмежене надходження препарату до загального кровотоку повинно знизити негативний вплив лікарських засобів на організм. При лікуванні хронічних ран такий метод використовується доволі часто [10, 11], його ефективність також було доведено й нашими власними дослідженнями [12].

Мета роботи – оцінити фармакотерапевтичну ефективність препарату «Пропес» при лікуванні хронічної рани. Для контролю перебігу ранового процесу використовували клінічні показники, стан окислювально-антиоксидантної системи та морфологічні дослідження вогнища з оцінкою оптичної щільності колагену, як об'єктивні критерії загоювання.

**Матеріали та методи.** Хронічний рановий процес викликали однократним локальним рентгенівським опроміненням задньої частини стегна морських свинок масою 500–800 г (30 тварин) у дозі 60 Гр. Усіх тварин було розподілено на 4 групи. I група – морські свинки з хронічними ранами без лікування. У II групі тварин для лікування ран застосовували мазь «Метилурацилова» (препарат порівняння). У III групі тваринам вводили пропес внутрішньом'язово. У IV групі – паравульнарно. Досліджували також інтактних

тварин. Лікування розпочинали на 45-ту добу після опромінення (з появою хронічної виразки) і тривало воно 20 діб. Мазь наносили на всю поверхню рани щодня. Пропес вводили внутрішньом'язово через день у дозі 1 мл/кг; паравульнарно – за такою самою схемою, по периметру вогнища, на межі між ушкодженою та здоровою тканиною. Тварин усіх груп виводили з експерименту одночасно, у термін, відповідний закінченню лікування, з урахуванням принципів Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.). З периферичних відділів вогнища хронічної рани забирали шматочки тканини, робили зрізи завтовшки 5–6 мкм, фарбували гематоксином і еозином та пікрофуксином (за Ван-Гізеном), крім того, проводили фотометричне визначення оптичної щільності колагену дерми із застосуванням комп'ютерних зображень, що були отримані на мікроскопі Axiostar plus (Zeiss), та програми Progress. Оптичну щільність колагену оцінювали в умовних одиницях оптичної щільності [13]. У ті самі терміни у вогнищі визначали стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, за вмістом первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК) [14] та проміжних – тіобарбітурової кислоти активних продуктів (ТБК-АП) [15, 16], а також за активністю ключових антиоксидантних (АО) ферментів – каталази (Кат) [17] та супероксиддисмутази (СОД) [18]. Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета прикладної програми «Stadia-6» [19].

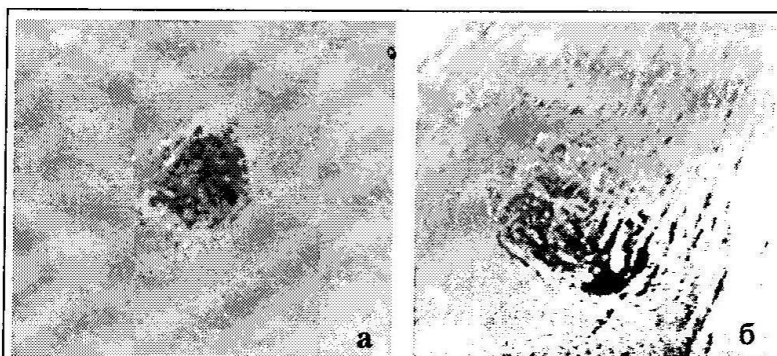


Рис. 1. Хронічна променева виразка задньої поверхні стегна морських свинок: а – через 30 діб після опромінення; б – через 40 діб після опромінення.

**Результати та обговорення.** В усіх групах тварин після опромінення різних відмін у розвитку ранового процесу не спостерігалось. На другу добу після опромінення відмічалася первинна гіперемія вогнища, через 13–15 діб з'являлася десквамація з вторинною гіперемією, через 25–30 діб формувалося щільне вогнище ушкодження, відмічалася десквамація та поява виразок. Незабаром над виразками з'являвся струп, що щільно вкривав вогнище. Струп через деякий час знов перетворювався на виразку (рис. 1). Самовільного загоювання рани у тварин контрольної групи зафіксовано не було.

У II групі через 6 діб від початку лікування маззю «Метилурацилова» вогнище залишалось блідим або блідо-рожевим, твердим, над виразкою формувалася струп, епітелізації не спостерігалось (рис. 2). Через 13 діб епітелізація була у одній дослідній тварини, в решті випадках позитивної динаміки на відмічалось. Через 20 діб епітелізація спостерігалася в усіх тварин, але повна – тільки у половини морських свинок, при цьому вогнище залишалось щільним, рубець легко травмувався та виникали повторні виразки.

Під час внутрішньом'язового лікування препаратом «Пропес» спостерігалася гіперемія навколо виразки через 5–6 діб. Після закінчення лікування у 83 % випадків з'являлася епітелізація зі зменшенням щільності її дна, в інших – площа дефекту зменшувалася, але при цьому спостерігалася вторинна деепітелізація (рис. 3).

У IV групі тварин при введенні пропесу паравульнарно вже на третю добу лікування виникала виразна гіперемія шкіри навколо виразки, ступінь її зростав до шостої доби та продовжував бути на тому самому рівні до десятої доби. При цьому кількість виразок зменшувалася, та наприкінці курсу лікування у 83 % тварин спостерігалася повна епітелізація дефекту (рис. 4).

Таким чином, препарат «Пропес» показав найбільш

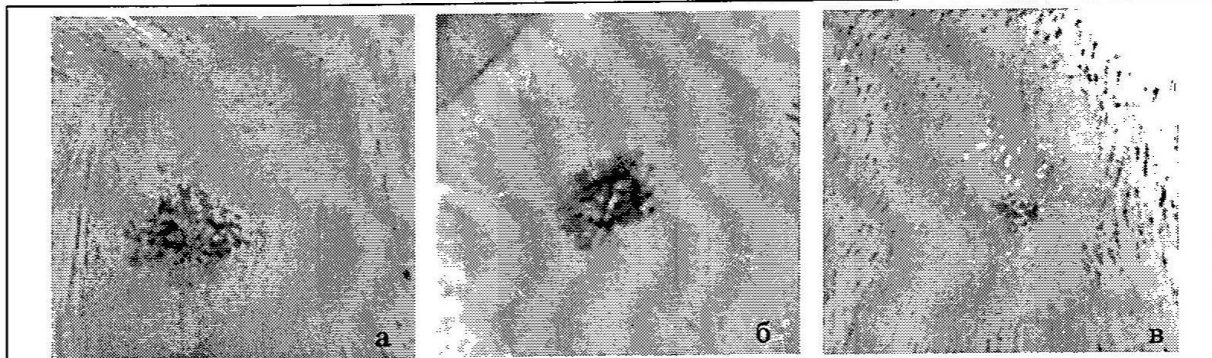


Рис. 2. Хронічна променева виразка задньої поверхні стегна морських свинок у динаміці лікування маззю «Метилурацилова»: а – через 6 діб, б – через 13 діб, в – через 20 діб.



Рис. 3. Хронічна променева виразка задньої поверхні стегна морських свинок у динаміці внутрішньом'язового лікування пропесом: а – через 6 діб, б – через 13 діб, в – через 20 діб.

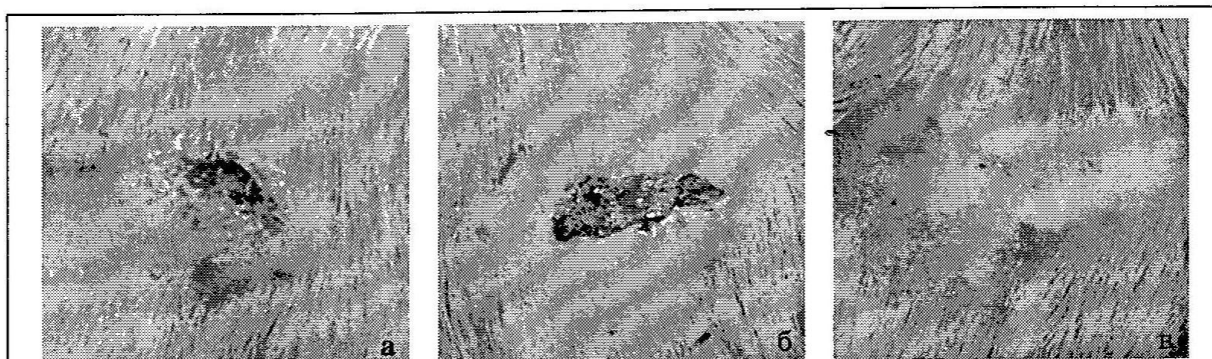


Рис. 4. Хронічна променева виразка задньої поверхні стегна морських свинок в динаміці лікування пропесом: а – через 6 діб, б – через 13 діб, в – через 20 діб.

високу фармакотерапевтичну ефективність особливо при паравульнарному введенні.

При дослідженні процесів ПОЛ у вогнищі рани експериментальних тварин I групи (без лікування) з'ясувалося, що окислювальні процеси активізувалися, порівняно з інтактними тваринами (рис. 5, а): вміст ДК зріс на 33 %, а ТБК-АП – на 22 %. Активність ферментів АО системи, навпроти, знизилася: активність СОД – на 10 %, Кат – на 75 % (рис. 5, б).

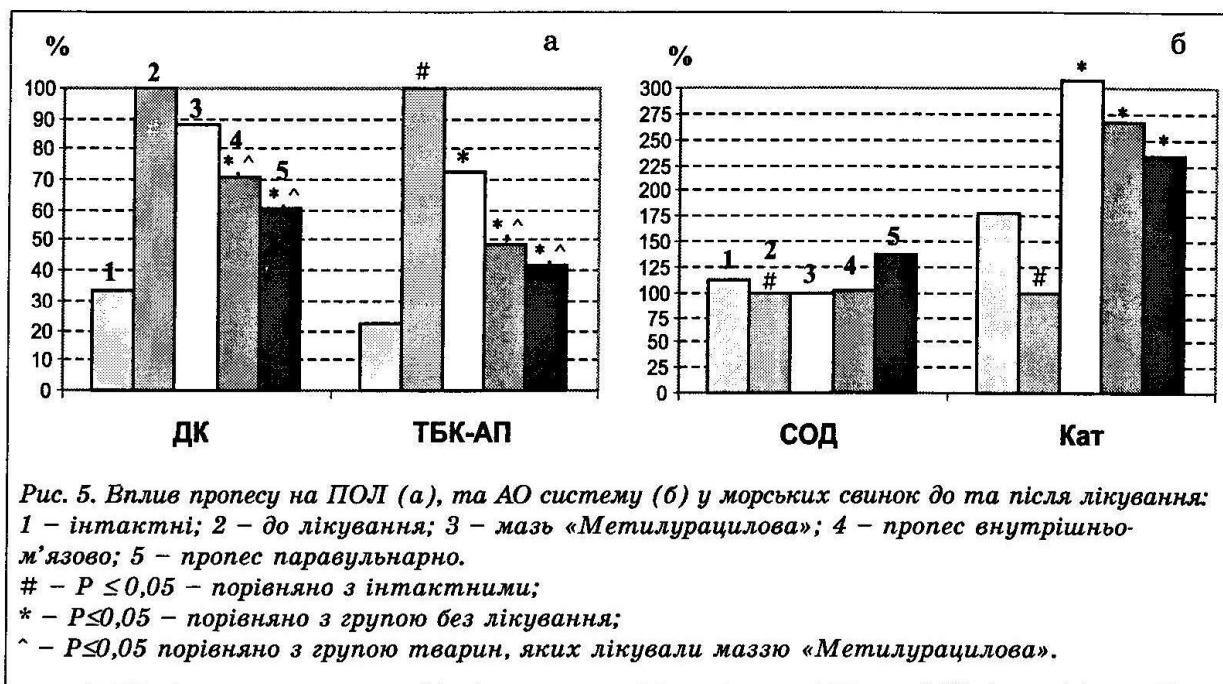
У II групі (лікування маззю «Метилурацилова») у вогнищі рівень ДК не змінювався, а ТБК-АП зменшився, порівняно з групою тварин без лікування,

на 27 % (рис. 5, а). Активність СОД у вогнищі залишалася у тих самих межах, Кат – збільшилася в 3 рази (рис. 5, б).

Таким чином, під впливом мазі «Метилурацилова» зменшується активація ПОЛ та стабілізується АО система.

При внутрішньом'язовому введенні пропесу, у вогнищі відмічалася зниження обох показників ПОЛ, порівняно з рівнем до лікування та при лікуванні маззю «Метилурацилова» (рис. 5, а). Активність СОД не змінювалася, а Кат – була вищою в 2,7 разів (рис. 5, б).

При паравульнарному введенні пропесу, через 20 діб від початку лікування кількість ДК у вогнищі дорів-



нювала 61 % від такого до лікування. Вміст ТБК-АП – 43 % від рівня у групі тварин, яким лікування не проводилося (рис. 5, а). Крім того, відмічалося достовірне зниження рівня продуктів ПОЛ, порівняно з лікуванням маззю «Метилурацилова» (рис. 5, а). Курс паравульнарного введення пропесу також призвів до підвищення активності СОД на 38 %, та Кат – на 220 %. При цьому, активність СОД була вищою, ніж у групі тварин, яким застосовували мазь «Метилурацилова» та яким вводили пропес внутрішньом'язово (рис. 5, б).

Таким чином, при хронічному рановому процесі порушується баланс між продуктами ПОЛ та ферментами АО системи. Паравульнарне введення препарату «Пропес» найбільш виразно відновлює рівновагу, що підтверджується пригніченням ПОЛ та активацією ферментів АО системи.

Морфологічне дослідження хронічної рани без лікування виявило наявність ділянки шкіри без епідермісу. Ближче до дефекту епідермоцити базального шару розташовуються горизонтально, за відсутності епідермоцитів шипуватого шару. Ці клітини мають пікнотичне ядро, що є свідченням некробіозу. Базальна мембрана епідермісу в цих ділянках відсутня. Дерма, що розташовується нижче, ущільнена, капілярів у сосочковому шарі мало, макрофаги й лімфоцити

поодинокі. Дно виразки представлене ушкодженим колагеном: він набряклий, зливається в загальну масу. Оптична щільність колагену значно знизилася, порівняно з інтактними тваринами (таблиця).

Зміни у вогнищі, під впливом мазі «Метилурацилова», характеризувалися вираженою гіперпроліферацією епітеліоцитів епідермісу. При цьому, він легко відшаровується від підлягаючої дерми, що можна пояснити недостатньою диференційованістю епітеліоцитів і відсутністю продукції ними колагену II типу й інших білків, необхідних для побудови базальної мембрани епідермісу. З іншого боку, це є можливим внаслідок відсутності нормального кровопостачання епітелію, через недостатню васкуляризацію сосочкового шару дерми. Безпосередньо в зоні виразки колаген у поверхневих шарах – щільний, гомогенний, компактний, що є властивим для стану коагуляційного некрозу. У нижніх шарах дерми колаген набряклий, оптична щільність його не відрізняється від контролю (див. таблицю). Клітинні елементи в дермі відсутні.

Таким чином, під впливом мазі «Метилурацилова» відмічено активацію проліферативного процесу епітеліоцитів епідермісу, однак морфофункціональний стан дерми, некротизованого колагену змінюється мало, ос-

*Оптична щільність колагену на препаратах, що пофарбовані пікрофуксином (за Ван-Гізоном), при лікуванні хронічної рани у морських свинок ( $M \pm m$ )*

Експериментальна група	Оптична щільність колагену, ум. од.
Інтактні	0,377 ± 0,014
Без лікування	0,174 ± 0,008 <sup>*</sup>
Мазь «Метилурацилова»	0,192 ± 0,009 <sup>*</sup>
Пропес внутрішньом'язово	0,253 ± 0,012 <sup>*#</sup>
Пропес паравульнарно	0,289 ± 0,017 <sup>*^</sup>

Примітки:

\* –  $P \leq 0,05$  порівняно з інтактними тваринами;

# –  $P \leq 0,05$  порівняно з групою без лікування;

^ –  $P \leq 0,05$  порівняно з групою тварин, яких лікували маззю «Метилурацилова».

кільки немає стимуляції новоутворення капілярів, а значить, надходження макрофагів, необхідних для утилізації некротичних мас і живлення епітелію.

Після 20-добового курсу лікування хронічної рани шкіри пропесом (внутрішньом'язове введення), мікроскопічно епітелій активно проліферує та формує базальну мембрану, за виключенням центральних ділянок. У субепідермальних відділах відмічаються судини мікроциркуляторного русла, виразна макрофагальна інфільтрація, фібробласти.

Колагенові волокна перебувають як паралельно поверхні шкіри, так і звивисто. Волокна мають чіткі межі, фуксинофільні (при фарбуванні за Ван Гізоном) (рис. 6). Оптична щільність колагену є більшою, ніж у тварин, яких лікували маззю «Метилурацилова» (див. таблицю). При цьому, видно, що це новий колаген. Однак у глибині дерми зберігаються гомогенні ділянки з пікринофілією.

Після курсу лікування пропесом (паравульнарно), мікроскопічно спостерігається ділянка (вона раніше була виразкою), вкрита товстим шаром епідермісу, причому базальні клітини розміщуються «частоколом», багато шипуватих клітин. Базальна мембрана тонка, чітка, але ближче до цен-

тру – фрагментарна. Стан дерми в більшості випадків можна оцінити, як повну регенерацію: у поверхневих шарах колагенові волокна тонкі, пухкі, в інших – як формування рубця для заміщення грануляційної тканини, що була раніше (рис. 7). Значна макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація є ознакою гарної васкуляризації дерми (рис. 8).

У більш глибоких шарах фуксинофільні товсті колагенові волокна розміщуються як паралельно, так і з «закрутами». Між ними виявляються фібробласти та фібродити. Оптична щільність такого колагену є значно більшою, ніж при лікуванні маззю «Метилурацилова», та наближається до щільності колагену шкіри інтактних тварин (див. таблицю).

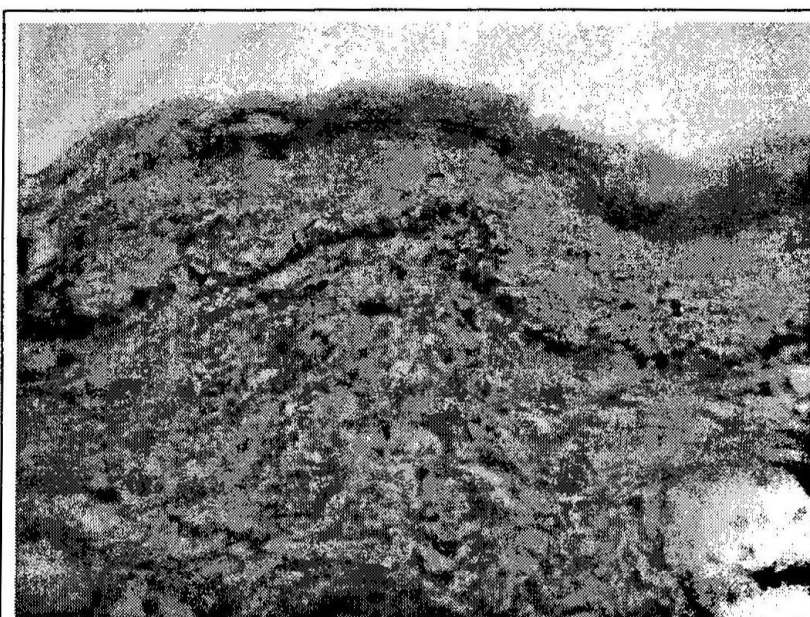


Рис. 6. Ділянка рани морської свинки після внутрішньом'язового лікування пропесом. Інтенсивне фарбування колагену фуксином у субепідермальній зоні. Фарбування за Ван-Гізоном. Зб.  $\times 400$ .

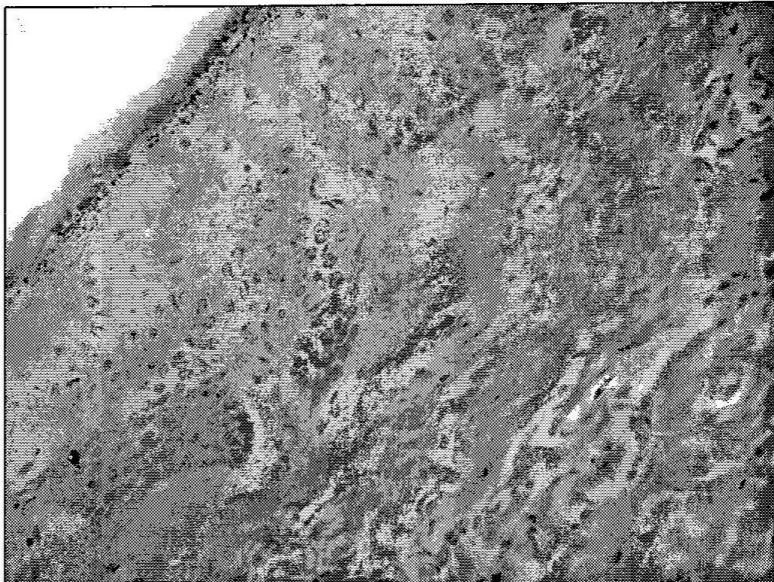


Рис. 7. Ділянка рани морської свинки після лікування пропесом. Гіперпроліферація епідермісу з формуванням сосочків. Інтенсивно фуксинофільний колаген в сосочковому шарі. Фарбування пікрофуксином за Ван-Гізоном. Зб.  $\times 400$ .

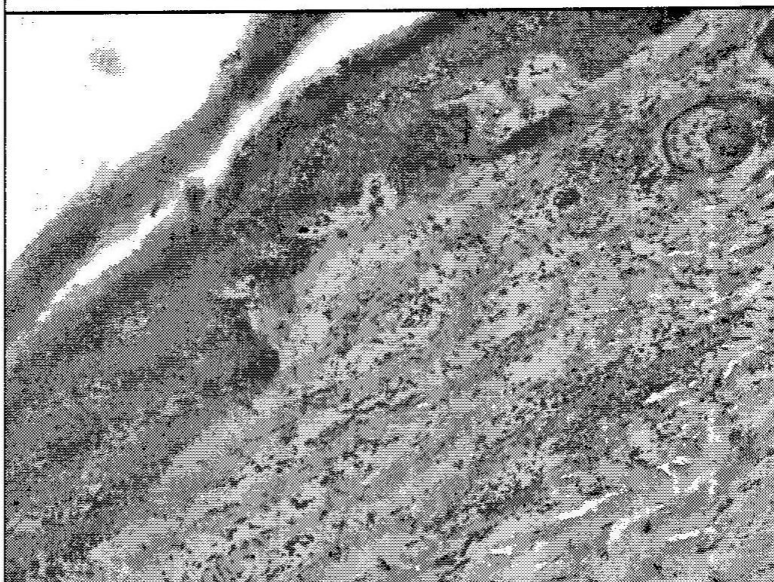


Рис. 8. Ділянка рани морської свинки після лікування пропесом, що загоїлася з наявністю значної макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації в субепітеліальному шарі. Фарбування гематоксилином та еозином. Зб.  $\times 100$ .

### Висновки

1. Хронічний перебіг ранового процесу супроводжується активацією ПОЛ та зниженням активності ферментів АО системи. Дефект не лізується й не відчужується, але продовжує спричиняти метаболічні порушення. Колаген є некротичною масою, що доводить також і його низька оптична щільність.

1. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей / Под ред. М.И.Кузина, Б.М.Костючонок. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.

2. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. // BMJ. – 2002. – V. 324. – P.160–163.

2. Мазь «Метилурацилова» має ранозагоюючу дію за рахунок тільки проліферації епідермісу, також відмічається помірне покращення стану окислювально-антиоксидантного балансу. Але через недостатню васкуляризацію клітини не в змозі синтезувати колаген, необхідний для побудови дерми та базальної мембрани, оптична щільність не відрізняється від контролю, все це й обумовлює повторні виразки.

3. Препарат «Пропес», при внутрішньом'язовому введенні, призводить до зниження процесів ПОЛ та активації ферментів АО системи більш виразному, ніж при застосуванні мазі «Метилурацилова». Крім того, у вогнищі формується новий колаген, що доводить висока оптична щільність, однак у глибині дерми зберігаються гомогенні ділянки некрозу, які є ознакою хронічної рани.

4. Препарат «Пропес», при паравульнарному введенні, має найбільш виразну фармакотерапевтичну ефективність, що підтверджує нормалізація прооксидантно-антиоксидантної системи: зниження рівнів продуктів ПОЛ та підвищення активності ферментів АО системи. Відновлена шкіра має епідерміс і колаген, аналогічний такому ж у інтактних тварин. Паравульнарне введення пропесу забезпечує повне загоювання ран, що якісно перевищує загоювання маззю «Метилурацилова» та внутрішньом'язовим введенням пропесу.

3. Mustoe T. // Am. Journal of Surgery.– 2004.– V.187.– I.5, S. 1.– P.S65-S70.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства.– М.: ООО «Новая Волна», 2008, – 1200 с.
5. Nathan B.M., Kevin R.W., Tarynn M.W. et al. // Clinics in Dermatology.– 2007.– V.25.– P. 19–25.
6. Сотникова Е.П. // III Нац. съезд фармакологов Украины «Фармакология 2006 – шаг в будущее», 17–20 октября.– Тезисы докл.– Одесса, 2006.– С. 93.
7. Короленко Т.А. Катаболизм белка в лизосомах.– Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990.– 189 с.
8. Георгієвський В.П., Чайка Л.О., Шейн А.Т. та ін. // Тези Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу «Ліки та життя» (15–18 лютого 2005 р.).– К., 2005.– С. 23.
9. Бобров О.Е., Найштетик В.Я., Мендель Н.А. // Науковий вісник Ужгородського університету.– 1995.– № 3.– С. 34–38.
10. Михайлов С.В. Экспериментально-клиническое обоснование возможности сохранения жизнеспособности ткани при огнестрельных переломах: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.– С-Пб., 1996.– 18 с.
11. Клигуненко Е.Н. // В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине.– Пушкино, 1999.– С. 146–149.
12. Звягинцева Т.В., Губина-Вакулик Г.И., Халин И.В., Горбач Т.В. // Вісник Вінницького держ. мед. університету.– 2007.– № 11 (2/1).– С. 592–596.
13. Ташке К. Введение в количественную морфологию.– Бухарест: Издательство Академии Социалистической республики Румынии, 1980.– 191 с.
14. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. // Лаб. дело.– 1987.– № 5.– С. 335–337.
15. Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. // Лаб. дело.– 1983.– № 3.– С. 25–28.
16. Якушев В.С., Лифшиц Р.И. // Вопр. мед. химии.– 197.– Т.22, № 4.– С. 476–478.
17. Методы определения активности каталазы // Лаб. дело.– 1988, № 1.– С. 16–19.
18. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // Вопр. мед. химии.– 1990.– № 2.– С. 88–91.
19. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. STADIA 6.0 – Изд. 2-е перер. и доп.– М.: Информатика и компьютеры, 1998.– 270 с.

**Т.В.Звягинцева, И.В.Халин**

### **Фармакотерапевтическая эффективность препарата «Пропес» при лечении хронического раневого процесса**

В патогенезе хронической раны важную роль играет прооксидантно-антиоксидантное равновесие. На модели местного лучевого повреждения кожи морских свинок изучали ранозаживляющее действие пропеса, содержащего комплекс аминокислот и полипептидов из эмбрионов крупного рогатого скота. Пропес вводили внутримышечно и паравульнарно. Препаратом сравнения была мазь «Метилурациловая». Показано, что паравульнарное введение пропеса при хроническом раневом процессе приводит к нормализации окислительно-восстановительного баланса в раневом очаге на 21-е сутки. При этом регистрируется положительная морфологическая динамика: образование толстого слоя эпителия со сформированной базальной мембраной, образование коллагена, близкого по своей оптической плотности к нормальному, что свидетельствует о более выраженном ранозаживляющем эффекте, чем у мази «Метилурациловая» и внутримышечного введения пропеса.

**T.V.Zvyagintseva, I.V.Khalin**

### **The pharmacotherapeutic efficacy of the Propesum for treatment of the chronic wound in the experiment**

The pro oxydant-antioxydant balance plays the main role in chronic wounds pathogenesis. On the model of local skin radiation of guinea pigs the healing effects of Propesum containing the amino acids and polypeptides complex from cattle embryo were studied. The Propesum was administrated by intramuscular and paravulnar route. The methyluracil ointment was brought info comparison. It was shown under chronic wound process that the paravulnar introduction of Propesum causes normalization of the oxydant-antioxydant balance in wound focus on 21st day. Histological studies examined the thick layer of epithelium with basal membrane, full-blown angiogenesis and normalization of collagen and cell structure, that confirm more intensive effect of Propesum than methyluracil ointment.

Надійшла : 30.10.2008 р.

Контактна особа: Звягинцева Т.В., д.м.н., проф., зав. кафедрою фармакології та медичної рецептури, Харківський національний медичний університет, 4, пр. Леніна, м. Харків.  
Тел. (057) 707-72-01