

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором І.М.Риженко

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

ВПЛИВ МАЗІ “ФІЛЕТОЛ” НА МОРФОСТРУКТУРУ ШКІРИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОЇ ТРАФАРЕТНОЇ РАНИ У ЩУРІВ

Ахмад Ібрагім Солейман, Ю.Б.Лар'яновська, О.В.Ткачова

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати впливу мазі “Філетол” на морфоструктуру шкіри щурів в динаміці при моделюванні асептичної вирізаної трафаретної рані. Встановлено, що при місцевому застосуванні мазь “Філетол” сприяла виразному підсиленню контракції, збільшенню інтенсивності формування грануляційної тканини і прискоренню процесу епітелізації ранової поверхні. На 13-й день досліду під впливом препарату відбулося повне загоєння ран. За виразністю ранозагоювальної дії мазь “Філетол” випереджає відомі препарати порівняння — мазь “Вундехіл” та гель “Пантестин-Дарниця”.

Проблема лікування ран має багаторікую історію. Незважаючи на певні досягнення в цій області, актуальність проблеми зберігається і дотепер, що обумовлено ростом числа хворих з гнійними захворюваннями шкіри та м'яких тканин, а також гнійно-септичними післяопераційними ускладненнями. Загоєння ран шкіри та дефектів слизових оболонок є складним процесом, хронологія та кінцевий результат якого залежать від перебігу послідовних фаз, включаючи судинну реакцію, запалення, проліферацію клітин із закриттям дефекту грануляційною тканиною, контракцію та епітелізацію рани з ремоделюванням сполучної тканини [6-10].

Хоча арсенал методів та лікарських препаратів для лікування ран досить великий, але вузько-спрямована фармакологічна дія одних та недостатня ефективність інших є підґрунтам до пошуку нових ефективних препаратів, які чинять багатопрофільний коригуючий вплив на основні ланки ранового процесу: інфекцію, запалення, пошкодження тканин. На основі оптимально підібраних компонентів вченими НФаУ була створена нова комбінована мазь “Філетол”®, яка містить три діючі компоненти — екстракт хлорофіліпу, етакридіну лактат і декспантенол. Мазь

має помірну осмотичну активність (180%), що дозволить використовувати її при лікуванні ран та опіків як на I-й, так і на II-й фазах ранового процесу [1]. Метою даної роботи є дослідження морфоструктури шкіри на моделі трафаретної рані під впливом мазі “Філетол” у порівнянні з аналогами за лікарською формою, фармакологічною дією, показаннями до застосування — маззю “Вундехіл” і гелем “Пантестин-Дарниця”.

Матеріали та методи

Асептичну трафаретну рану відтворювали у білих нелінійних статевозрілих щурів масою 200-220 г. Для моделювання патології у наркотизованих тварин в асептичних умовах під трафаретом розміром $2\times2\text{ см}^2$ вирізали ділянку шкіри. Відразу після операції на відкриту ранову поверхню тваринам накладали асептичну пов’язку з 3% розчином перекису водню. Після виходу тварин з наркозу їх рандомізували на 4-и групи: позитивний контроль (ПК), тварини якої не отримували лікування і групи тварин, яких лікували мазями “Філетол”, “Вундехіл” та гелем “Пантестин-Дарниця”. Мазі та гель наносили тонким шаром на рану та прилягаючи до рани ділянки в умовно-терапевтичній дозі 20 mg/cm^2 , яка повністю всмоктується в шкіру та достатньо її зволожує. Гістологічні показники впливу препаратів на стан трафаретної рани реєстрували на 7-й та 13-й день експерименту, для чого використовували по 6 тварин із кожної групи. Зразки тканин витинали з ділянки трафаретної рані та з прилеглих до неї ділянок здорової шкіри. Підготовку зразків до дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [3].

Для зручності порівняння стану ранових дефектів шкіри тварин різних груп на мікропрепаратах визначали умовний ступінь виразності морфологічних ознак загоєння за бальною шкалою, в основу якої покладено метод В.В.Соколовського: ознака відсутня — 0 балів; слабко виражена — 1 бал; помірно виражена — 2 бали; виразна ознака — 3 бали

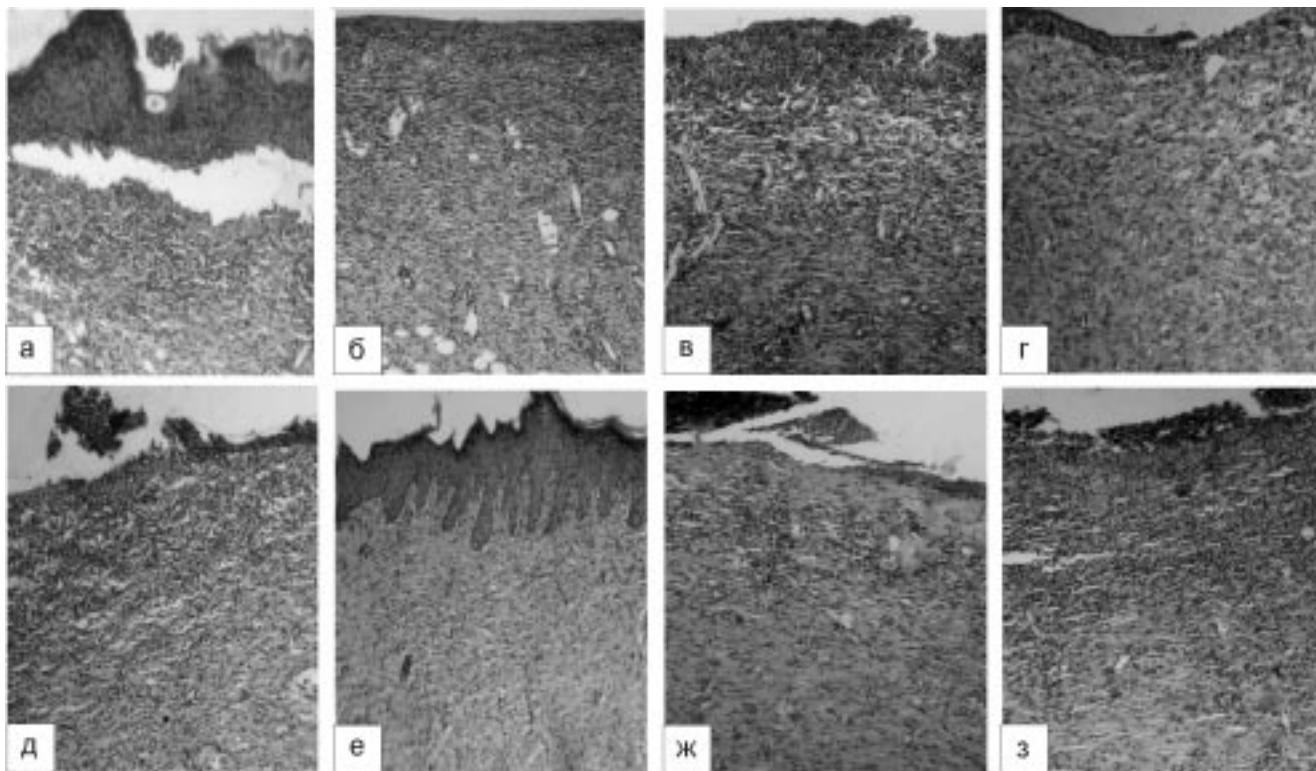


Рис. 1. Морфологічні показники динаміки загоєння повношарової трафаретної рани шкіри щурів.
а — трафаретна рана щура на 7-й день з групи позитивного контролю; б — трафаретна рана щура на 7-й день лікування маззю "Філетол"; в — трафаретна рана щура на 7-й день лікування маззю "Вундехіл"; г — трафаретна рана щура на 7-й день лікування гелем "Пантестин-Дарниця"; д — трафаретна рана щура на 14-й день з групи позитивного контролю; е — трафаретна рана щура на 14-й день лікування маззю "Філетол"; ж — трафаретна рана щура на 14-й день лікування маззю "Вундехіл"; з — трафаретна рана щура на 14-й день лікування гелем "Пантестин-Дарниця".

[5]. Ступінь зрілості грануляційної тканини у рановому дефекті оцінювали за насиченістю її клітинним матеріалом, зменшенням клітин гематогенного походження, перевагою фібробластів, виразністю васкуляризації та редукції судин, ознаками волокноутворення (проліферация фібробластів, редукція судин та волокноутворення характерні для більш зрілої тканини). Потужність епітелізації оцінювали за виразністю крайового регенерату, наявністю диференціювання шарів у ньому, повноти епітелізації поверхні [4]. Статистичну обробку результатів проводили за критеріями Крускала-Уоліса та Мана-Уйтні [2]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Micros 400 (Австрія). Мікрофотографування зображень здійснено цифровим фотоапаратом Nicon Col Pix 4500 і оброблено за допомогою програми Nicon View 5.

Результати та їх обговорення

Як показало мікроскопічне дослідження, у тварин групи ПК на 7-й день після травми поверхня рани була прикрита різним за розміром струпом. Під ним спостерігали фібриноїдно-сукровично-некротичний шар з макрофагами та поліморфно-ядерними лейкоцитами. Дно дефекту заповнювалася незріла, невелика за об'ємом грануляційна тканина, насичена лімфоцитами, макрофагами, нечисленними незрілими фібробластами, яка містила новоутворені кровоносні судини капілярно-

го виду (рис. 1а). На 13-й день досліду у поверхневих зонах дефекту видна різна за виразністю некротична маса із значним вмістом деградованих клітин. Сам рановий дефект був різним за глибиною. Грануляційна тканина, що заповнювала дефект, мала досить незрілий вигляд. З країв та у ділянці дна дефекту у новоутвореній тканині спостерігали ознаки волокноутворення (рис. 1д). Епітелізація поверхні дефекту проходила мляво, явища контракції виразно не збільшувалися.

У щурів, яких лікували маззю "Філетол", на 7-й день спостережень на поверхні рани спостерігали різні за розміром залишки деструктивного шару. Рановий дефект був повністю заповнений новоутвореною, добре васкуляризованою тканиною, переважаючими клітинними елементами якої були фібробласти. У внутрішніх зонах тканини добре простежувалось волокноутворення. Об'єм грануляційної тканини був доволі значним. Крайова епітелізація досить помітно активізувалася. Епітеліальний клин у вигляді одного шару витягнутих клітин простежувався під струпом (рис. 1б). Спостерігали чіткі прояви контракції. На 13-й день лікування маззю "Філетол" у всіх щурів рановий дефект повністю загоївся. У 1-го з 5-ти щурів на місці дефекту виявилася грануляційна тканина із значним вмістом клітинних елементів та кровоносними судинами, мозаїчним волокноутворенням.

Таблиця

Напівкількісна оцінка морфологічних показників стану асептичних трафаретних ран щурів, бали, Me (LQ; UQ)

Показники, бали	Дні дослідження	Позитивний контроль	Мазь “Філетол”	Мазь “Вундехіл”	Мазь “Пантестин”
Клітини гематол. походження	7-й	3,0 (3; 3)	1,0 (1; 1)*	1,5 (1; 2)*	1,0 (0; 1)*
	13-й	2,0 (2; 2)****	0,0 (0; 0)*/***	1,0 (0; 1)*	1,0 (0; 1)*
Проліферація фібробластів	7-й	1,1 (1; 1)	2,5 (2; 3)*	2,0 (2; 3)*	3,0 (3; 3)*
	13-й	2,0 (2; 2)****	3,0 (3; 3)*/**	3,0 (0; 3)	2,0 (0; 2)****
Волокноутворення	7-й	0,0 (0; 0)	2,0 (2; 2)*	2,0 (2; 2)*	3,0 (2; 3)*
	13-й	1,0 (1; 2)****	3,0 (3; 3)*/***/****	2,5 (0; 3)	2,0 (2; 2)****
Швидкість росту епітелію	7-й	0,0 (0; 0)	2,0 (2; 2)*	1,0 (1; 2)*	2,0 (2; 2)*
	13-й	1,0 (1; 2)****	3,0 (3; 3)*/***/****	2,0 (2; 2)	1,5 (1; 2)
Виразність контракції	7-й	1,0 (1; 1)	2,0 (2; 2)*/***/***T	1,0 (1; 1)	1,0 (1; 2)
	13-й	2,0 (2; 2)****	3,0 (3; 3)*/**T/**T/****	2,0 (2; 3)****	2,0 (2; 3)****

Примітки: 1) * — відмінності вірогідні щодо даних групи позитивного контролю; 2) ** — відмінності вірогідні щодо даних групи мазь “Вундехіл”; 3) *** — відмінності вірогідні щодо даних групи мазь “Пантестин”; 4) **** — відмінності вірогідні щодо даних групи на 7-й день.

У 1-го щура дефект замістився волокнистим рубцем. Поверхня колишніх дефектів була вкрита диференційованим (навіть з роговим шаром) потовщеним епідермісом. У решти тварин загоєння дефекту сталося за рахунок виразної контракції, оскільки протягом всього зりзу видно нормальну дерму, над якою дуже вузькою стрічкою лежить волокниста тканина. Все це прикрито гіпертрофіваним епідермісом (рис. 1e).

Після лікування маззю “Вундехіл” на 7-й день експерименту у всіх щурів під фібриноїдно-сукровично-некротичною масою, об’єм якої варіював, спостерігалася грануляційна тканина, верхні зони якої у більшості тварин містили лімфоцити, різні за зрілістю фібробласти, новоутворені, вертикально орієнтовані кровоносні судини. Місцями видні залишки жирової клітковини. Тканина у глибоких зонах дефекту складалася з паралельних тяжів фібробластів, тонких колагенових волокон та, як правило, зі значно меншої кількості кровоносних судин. Співвідношення цих зон у новоутвореній тканині, що заповнювала дефект, у різних тварин, а також в залежності від області дефекту (крайова-центральна) доволі виразно коливалося (рис. 1в). У 2-х із 6-ти щурів відмічена доволі помітна крайова епітелізація. Епітеліальний регенерат проростав у вигляді клину під струпом. У решти тварин епідермальний пласт крайів рани був у стані гіпертрофії без помітних ознак росту. Контракція виражена помірно. На 13-й день лікування маззю “Вундехіл” у більшості щурів розмір ранової поверхні залишався ще доволі значним. У деяких тварин зменшення площі рани відбувалося насамперед за рахунок контракції. Практично у всіх на поверхні дефекту зберігався сукровично-фібрин-

нійдний деструктивний шар, який часто легко відшаровувався. Під ним у центральних областях дефекту у частини випадків було видно дещо розмитий демаркаційний вал. Грануляційна тканина, що заповнила дефект, приблизно на 2/3 мала достатньо виразний волокнистий характер, хоча повної редукції кровоносних судин не відбувалося. Темпи епітелізації помітно відставали від темпів дозрівання грануляцій (рис. 1ж).

Після лікування трафаретної рани гелем “Пантестин-Дарниця” на 7-й день досліду у переважної більшості щурів виразно зменшився розмір дефекту. Тканина, що заповнювала дефект, була значно більш зрілою, ніж у тварин групи ПК на цей термін. Співвідношення в ній добре васкуляризованої, насыченої лімфоцитами, фібробластами та макрофагами зони і зони з виразними ознаками волокноутворення було близьким 1:1. У всіх тварин дуже добре видно крайову епітелізацію поверхні (рис. 1г). Епітеліальний клин вже багатошаровий, нарости на молоду грануляційну тканину на значну відстань. На 13-й день лікування гелем “Пантестин-Дарниця” у 1-го щура рановий дефект повністю загоївся, а у 5-ти інших тварин розмір рани хоча і зменшився, але був ще достатньо великим. Скорочення його відбувалося на самперед внаслідок контракції. Стан новоутвореної тканини у дефекті, темпи епітелізації поверхні практично були без динаміки відносно попереднього терміну (рис. 1з).

Динаміка процесу загоєння ранових дефектів шкіри щурів різних експериментальних груп наведена у таблиці. Як видно з результатів напівкількісної оцінки, мазь “Філетол” вже на 7-й день експерименту вірогідно зменшувала насыченість

новоутвореної тканини клітинами гематогенного походження, посилювала в ній проліферацію фібробластів та виразність краєвої епітелізації. Крім того, препарат достовірно щодо тварин груп ПК та препаратів порівняння посилював процеси контракції. Всі ці ознаки вірогідно відрізнялися від позитивного контролю, від мазі “Вундехіл” і гелю “Пантестин-Дарница” і надалі, що сприяло на 13-й день досліду перетворенню грануляційної тканини на волокнисту та епітелізації ранової поверхні, тобто повному загоєнню ран. Препарати порівняння мазь “Вундехіл” і гель “Пантестин-Дарница” також проявили лікувальний вплив на

загоєння трафаретної рани, але за багатьма ознаками поступалися мазі “Філетол”.

ВИСНОВКИ

1. Мазь “Філетол” на моделі трафаретної рани шкіри у щурів проявила виразну ранозагоювальну дію, про що свідчило виразне підсилення контракції, інтенсивне формування грануляцій і перетворення їх на волокнисту тканину, а також прискорення процесу епітелізації ранової поверхні.

2. За виразністю ранозагоювальної дії мазь “Філетол” випереджає препарати порівняння мазь “Вундехіл” і гель “Пантестин-Дарница”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дикий І.Л., Остапенко В.М., Філімонова Н.І. та ін. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 73-76.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
3. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. — 424 с.
4. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистоморфологические исследования кожи. — М.: Медицина, 2006. — 376 с.
5. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии. — М.: Медицина, Ленингр отд-ние, 1971. — 176 с.
6. Agren M.S., Werthen M. // Int. J. Low. Extrem. Wounds. — 2007. — Vol. 6, №2. — P. 82-97.
7. Basson M.D. // Am. J. Pathol. — 2002. — Vol. 161. — P. 1101-1105.
8. Desmouliere A., Chaponnier C., Gabbiani G. // Wound Repair and Regenerat. — 2005. — Vol. 3, №1. — P. 7-12.
9. Hinz B. // Eur. J. of Cell Biol. — 2006. — Vol. 85, №3-4. — P. 175-181.
10. Mirastschijski U., Haaksma C.J., Tomasek J.J., Agren M.S. // Experim. Cell Res. — 2004. — Vol. 299, №2. — P. 465-475.

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

ВЛИЯНИЕ МАЗИ “ФИЛЕТОЛ” НА МОРФОСТРУКТУРУ КОЖИ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОЙ ТРАФАРЕТНОЙ РАНЫ У КРЫС

Ахмад Ибрагим Солейман, Ю.Б.Ларьоновская, О.В.Ткачева
Приведены результаты влияния мази “Филетол” на морфоструктуру кожи крыс в динамике при моделировании асептической вырезанной трафаретной раны. Мазь “Филетол” способствовала усилиению контракции, увеличению интенсивности формирования грануляционной ткани и ускорению процесса эпителизации раневой поверхности. На 13-й день опыта под влиянием препарата произошло полное заживление ран. По выраженности ранозаживляющего действия мазь “Филетол” опережает препараты сравнения мазь “Вундехіл” и гель “Пантестин-Дарница”.

UDC 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

THE EFFECT OF “FILETOL” OINTMENT ON THE SKIN MORPHOLOGICAL STRUCTURE UNDER ASEPTIC SCREEN INJURY IN RATS

Ahmad Ibragim Soleiman, Yu.B.Laryanovska, O.V.Tkachova
The results of the influence of “Filetol” ointment on the skin morphological structure of rats in the dynamics simulation of aseptic carved screen wound are presented. “Filetol” ointment promoted intensification of contractions, increasing the intensity of the granulation tissue formation and acceleration of epithelialization of the wound surface. On the 13-th day of the experiment under the influence of the drug there was a complete healing. By the wound-healing expressiveness of “Filetol” ointment is much better than the reference medicines — “Wundahyl” ointment and “Pantestin-Darnitsa” gel.