

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

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

ВПЛИВ МАЗІ “БІОФЛОРИН” НА МОРФОСТРУКТУРУ ШКІРИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ

Л.В.Яковлєва, Ю.Б.Ларьяновська, О.В.Ткачова, Фаді Алі Саллуб

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення морфоструктури опікової рани у щурів під впливом лікування новою маззю “Біофлорин” у порівнянні з відомою ранозагоювальною маззю “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування опіків (ВАТ “ХФЗ Червона Зірка”). Згідно з отриманими результатами мазь “Біофлорин” стабілізує стан кровоносних судин у зоні ураження, запобігаючи подальшому розладженню місцевої гемодинаміки. Препарат не чинить стимулювального впливу на проліферативну активність клітин епідермісу, але впливає на проліферативну активність клітин дерми, внаслідок чого через 15 днів після утворення опікової рани формується більш повноцінний регенерат. За ефектом ранозагоювальної дії мазь “Біофлорин” випереджає препарат порівняння — мазь “Альгофін”. Отримані результати ефективності препарату при лікуванні опіків дозволяють прогнозувати перспективність подальших клінічних досліджень мазі “Біофлорин” з метою створення нового ранозагоювального засобу.

Згідно з даними медичної статистики в Україні щорічно до 50 000 пацієнтів звертаються за медичною допомогою з приводу опіків. Набагато більша кількість людей, які отримують поверхневі опіки в побутових умовах, взагалі не звертається до лікаря, самостійно приймаючи рішення, чим і як лікуватись [5, 9, 11].

Для лікування поверхневих опіків найбільш активно користуються попитом ті ранозагоювальні препарати, що відповідають основним медико-біологічним вимогам. Відповідно до цих вимог ранозагоювальний препарат місцевого призначення повинен забезпечувати багатоцільову дію (для І фази — антимікробна, протизапальна, дегідратаційна, знеболювальна дія) та відповідати патогенезу певної фази ранового процесу, не проявляти побічних ефектів, бути фармакоекономічно вигідним. Із врахуванням цих вимог у комплексній терапії ранового процесу доцільно використовувати препарати, створені з використанням при-

родної сировини. Природні компоненти, які входять до складу таких препаратів, завдяки широті фармакологічної дії та низькій токсичності виявляють комплексну дію і рідше викликають побічні реакції, ніж синтетичні засоби. Переваги фітопрепаратів також обумовлені тим, що їх природні компоненти містять комплекси біологічно активних речовин (БАР) у певних співвідношеннях, які сформувались у рослинах у процесі еволюції, і забезпечують високу біодоступність препаратів та їх більшу фізіологічну адекватність до людського організму.

З точки зору наукового пошуку перспективною є чисельна група біологічно активних сполук поліфенольної природи — дубильні речовини (ДР), оскільки їм притаманна протизапальна, антимікробна та в'язуча дії [1, 3, 6-8, 10]. Наявність цінних біологічно активних речовин у корі дуба широколистяного, а також достатня сировинна база стали передумовою для виділення нової біологічно активної субстанції екстракту кори дуба (ЕКД), а також розробки і фармакологічного вивчення ефективності нової ранозагоювальної мазі “Біофлорин”, до складу якої входить ЕКД.

Метою даної роботи було морфологічне дослідження лікувального ефекту нової мазі “Біофлорин” при опіковій травмі на 10-й та 15-й дні після термоураження у щурів. Препаратом порівняння служила відома ранозагоювальна мазь природного походження “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування опіків (ВАТ “ХФЗ Червона Зірка”).

Матеріали та методи

Асептичну опікову травму відтворювали у щурів на депільованій ділянці шкіри на спині, відступивши від хребта 1,5 см, під барбаміловим наркозом (внутрішньоочеревинне введення 0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тварини). Для моделювання опіків використовували прилад з установленою температурною шкалою та електропаяльником, на кінці якого кріпиться кругла металева пластина діаметром 2,5 см. Час експозиції нагрітої до 200°C контактної пластинки складав 4 с [2]. Даний метод дозволив сформувати

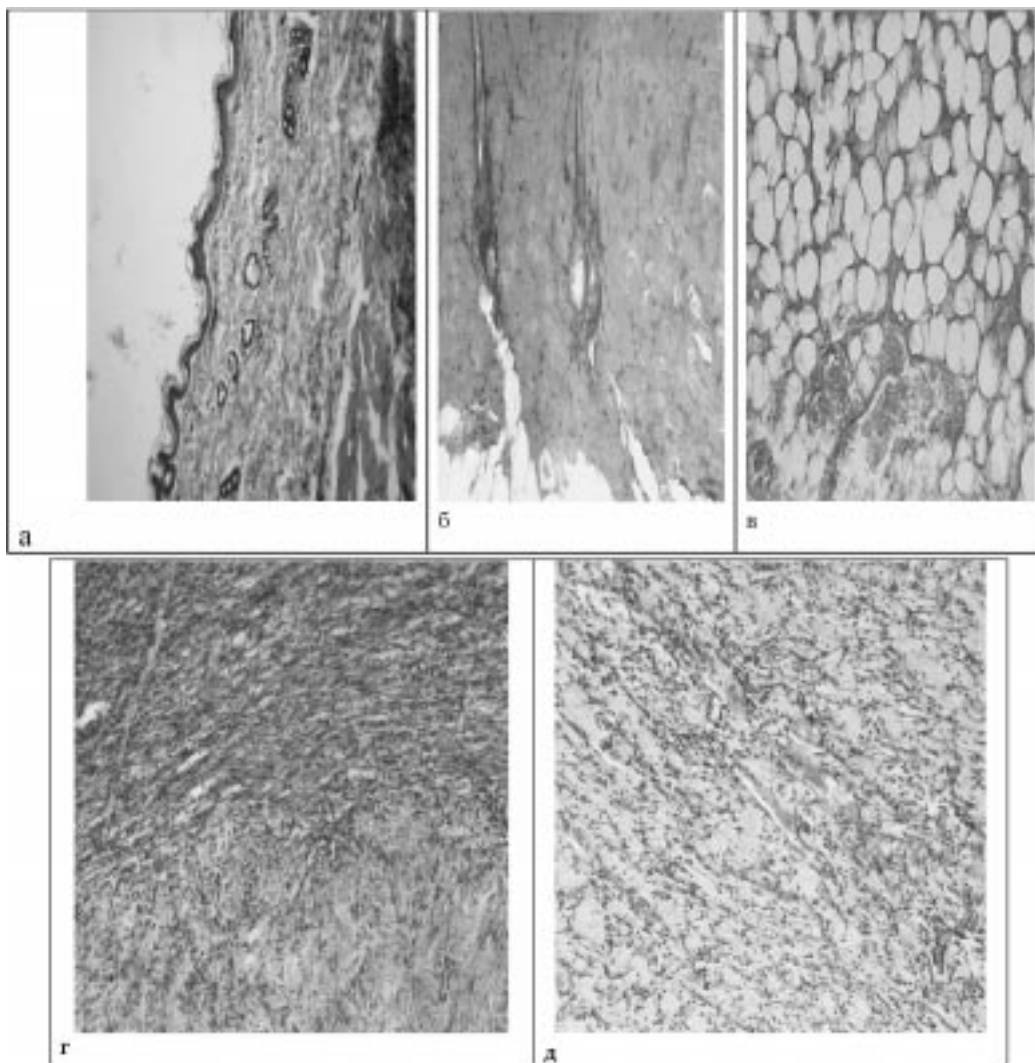


Рис. 1. Шкіра щура. Здорового (а), на 10-й день після опіку (б-д). Контрольна патологія — некроз дерми (б), некробіоз, крововиливи в підшкірній клітковині (в); Лікування — маззю "Біофлорин" (г), лікування маззю "Альгофін" (д) — формування грануляційної тканини у підшкірній клітковині; Гематоксилін-еозин. х150.

стандартні опіки за площею і глибиною ураження шкіри, що відповідали 2-му ступеню клінічної класифікації опіків. Усіх тварин поділили на 3-и групи: 1-ша — група контрольної патології, тварини якої не отримували лікування, тварин 2-ї та 3-ї груп лікували відповідно маззю "Біофлорин" та препаратом порівняння маззю "Альгофін". Гістологічні показники впливу мазей реєстрували 2 рази: на 10-й день і на 15-й день експерименту, для чого використовували по 6 тварин із кожної групи. Зразки тканин витинали безпосередньо з ділянки опікової рани та з прилеглих до неї ділянок здорової шкіри. Підготовку зразків до гістологічного дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [4]. Огляд мікропрепаратів проводили на мікроскопі Micros 400. Мікрофотографування мікроскопічних зображень виконували на цифровому фотоапараті Nikon COOL Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 4 за допомогою програми Nikon View 5.

Результати та їх обговорення

Як показало гістологічне дослідження, у всіх щурів з групи контрольної патології на відміну від здорової шкіри (рис. 1а) на місці нанесення термічної травми через 10 днів виявлено некроз епідермісу, сосочкового та сітчастого шарів дерми. Некротизовані тканини посилено пофарбовані еозином. Колагенові волокна спаяні в гомогенну масу, яка не містила клітинних елементів. Некротизовані також волосяні фолікули та сальні залози (рис. 1б). На межі дерми та підшкірної тканини (гіподерми) видно розмиті окреслення демаркаційного валу. Колагенові волокна сполучнотканинних перетинок, які розподіляють жирові ділянки гіподерми, набрякли, місцями зруйновані. Частина жирових клітин також зруйнована, на їх місці спостерігали утворені мікрокісти. Вся підшкірна жирова тканина помірно інфільтрована круглоклітинними елементами. Підлегли шари м'язів також інфільтровані недиференційованими кліти-

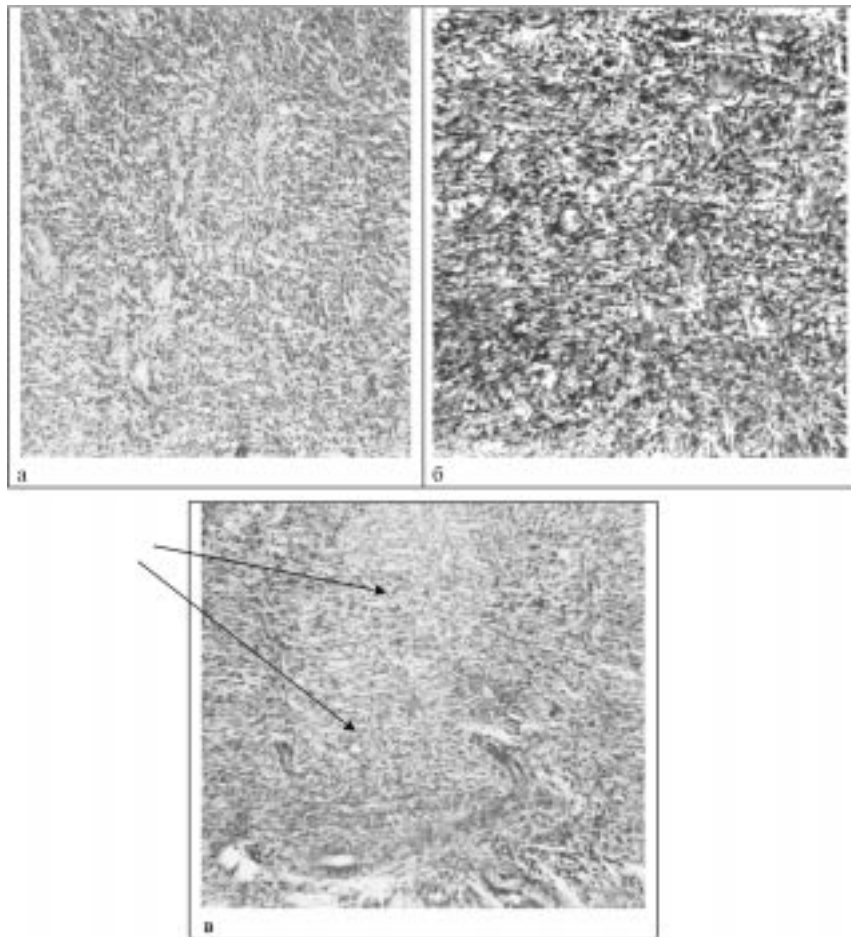


Рис. 2. Шкіра щура на 15-й день після опіку. Контрольна патологія — незріла грануляційна тканина (а). Лікування маззю “Біофлорин” — “дермоподібна” грануляційна тканина (б). Лікування маззю “Альгофін” — грануляційна тканина з хаотичними осередками волокноутворення (стрілка), значною кількістю клітин та судин (в). Гематоксилін-еозин. x150.

нами, часто фрагментовані. На межі гіподерми та м'язів виявлено малочисленні молоді фібробласти. В пухкій волокнистій сполучній тканині, підлеглий до шару м'язів, відмічено помірне збільшення клітинного вмісту. Капілярна сітка в верхніх відділах підшкірної тканини розширена, часто зруйнована, видно дрібні крововиливи. Кровоносні судини, розташовані в нижніх відділах гіподерми, також розширені, частина з них тромбована або не містить крові. Стінка деяких з них зруйнована (рис. 1в). На межі з зоною ураження (на неушкодженій ділянці шкіри) епітелій потовщений з помітним невеликим зростанням його у вигляді клину, що насувався на ранову поверхню. Він неміцний та легко відторгався разом з ділянкою некротизованої тканини.

Після 10-ти денного лікування маззю “Біофлорин” стан епідермісу, дерми, всіх її дериватів та інтенсивність крайової епітелізації у зоні опікової рани залишились подібними до контрольної патології. В той же час на відміну від контрольної патології в підшкірній тканині чітко видно досить великі ділянки грануляцій з добре сформованими молодими кровоносними судинами та проліферами фібробластів (рис. 1г). Грануляції часто роз-

повсюджувались і на фрагментовані м'язові волокна. В деяких ділянках межева пухка волокниста тканина набувала впорядкованого волокнистого характеру. Більша частина судин у різних шарах підшкірної тканини та підлеглих до неї тканин була в кращому стані, ніж у тварин контрольної патології: менш виразні тромбоз, кількість спорожнілих судин, руйнування судинної стінки, дрібні крововиливи. Об'єм підшкірної тканини у щурів, лікованих маззю “Біофлорин”, в 1,5-2,5 рази перевищував відповідний показник у групі тварин контрольної патології.

Препарат порівняння мазь “Альгофін” у перші 10 днів застосування впливав на стан опікової рани та підшкірної тканини практично аналогічно до мазі “Біофлорин” (рис. 1д).

Через 15 днів у всіх щурів групи контрольної патології спостерігався дефект ще значної глибини, відмічено секвестрацію некротизованих тканин. У той же час на поверхні дефекту залишився гнійний наліт. Уся ділянка опікової рани заповнена грануляційною тканиною. В одних тварин вона мала невелику кількість фібробластів та інших клітинних елементів, помірну кількість новоутворених кровоносних судин (рис. 2а), помічені та-

кож у зоні колишньої гіподерми між фрагментами м'язових волокон. Пухка сполучна тканина мала волокнистий характер. У інших тварин новоутворена тканина була значно менш зрілою. У ній спостерігали дрібні осередки нагноєння та інколи велетенські клітини. В усіх випадках по краях дефектів визначався невеликий епітелізований рубець.

На 15-й день лікування маззю “Біофлорин” глибина дефекту у 66,6% щурів була значно меншою, ніж у тварин контрольної патології, хоча за площею дефект не так виразно поступався контролю. Поверхня рани була більш очищена від некротичних залишок. Грануляції, що заповнювали дефект, у верхніх відділах вміщали велику кількість судин та клітинний матеріал, тонкі волокна. Нижні відділи складалися із сітків волокон, яка за своєю будовою нагадувала розташування волокон у нормальній дермі. Серед цих пучків були видні жирові клітини та новоутворені кровеносні судини. В окремих ділянках рани “дермоподібна” будова простежувалася майже по всій глибині (рис. 2б). У останніх 33,3% щурів глибина дефекту та стан грануляцій в ньому відповідали контрольній патології. Помічені були також і окремі дрібні осередки нагноєння в глибоких шарах рани. Практично у всіх щурів не помічено виразної регенерації епітелію.

У той же час на відміну від мазі “Біофлорин” через 15 днів лікування опіків маззю “Альгофін” поверхня дефекту менш очищена від некротичних мас, площа опікової рани візуально на рівні з групою контрольної патології. Сам дефект заповнений грануляційною тканиною, ступінь зрілості якої в основному співпадав з групою контрольної патології. У грануляційній тканині відсутні “дермоподібні” ділянки, але глибина дефекту набагато менша за глибину контрольної патології (рис. 2в). Крайова епітелізація поверхні дефекту досить невиразна.

Таким чином, проведене дослідження показало, що у щурів після термічної травми виникає некроз усіх відділів шкіри та її дериватів. Через 10 днів у щурів контрольної патології під зоною первинного некрозу утворюється зона прихованого ураження (підшкірна тканина, м'язова тканина), в якій спостерігається різке розлагодження місцевої гемодинаміки, що призводить до подальшого порушення трофіки тканин цієї зони. Внаслідок порушення трофіки в зоні дефекту гальмується утворення грануляційної тканини. Як ві-

домо, джерелом фібробластів та капілярів служить саме підшкірна тканина, яка найбільш представлена капілярами, має більше перичитів, з яких саме і походять фібробласти. Тому зрозуміло, чому дозрівання грануляційної тканини в більш віддалений термін спостереження — на 15-й день затримується.

Лікування маззю “Біофлорин” сприяє стабілізації гемодинаміки в зоні прихованого ураження через 10 днів, оскільки судини, заповнені еритроцитами, не тромбовані, що свідчить про їх добру прохідність. Крововиливів на поверхні рани не визначається. Швидше формуються осередки грануляцій. Відновлення кровообігу в паранекротичній зоні перешкоджає поглибленню рани, сприяє більш швидкому дозріванню новоутвореної тканини та формуванню в зоні дефекту більш повноцінного регенерату на 15-й день лікування.

Препарат порівняння мазь “Альгофін” за ефектом ранозагоювальної дії в перші 10 днів знаходиться на рівні з досліджуваною маззю “Біофлорин”. В подальшому, проте, незважаючи на відсутність мікроскопічних ознак поглиблення рани, формування більш повноцінного регенерату під впливом препарату порівняння не відбувається. Ступінь зрілості новоутвореної тканини залишається практично на рівні контрольної патології. Як у мазі “Біофлорин”, так і у препараті порівняння не помічено виразкового стимулювального впливу на проліферативну активність клітин епідермісу. Можливо, що в основному скорочення розмірів дефекту та його епітелізація у всіх щурів відбувається за рахунок контракцій (концентричного стягування країв) та позаранового вставлюваного росту (процес розростання шкіри навколо рани).

ВИСНОВКИ

1. На моделі опікової рани мазь “Біофлорин” стабілізує стан кровеносних судин у зоні ураження, запобігаючи подальшому розлагодженню місцевої гемодинаміки. Препарат не чинить стимулювального впливу на проліферативну активність клітин епідермісу, але впливає на проліферативну активність клітин дерми, внаслідок чого через 15 днів після утворення рани формується більш повноцінний регенерат.

2. За ефектом ранозагоювальної дії мазь “Біофлорин” має перевагу над препаратом порівняння маззю “Альгофін”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Максимов О.Б., Горовой П.Г., Кольцова Е.А., Кулеш Н.И. // *Вестник ДВО РАН*. — 1996. — №1. — С. 40-51.
2. Мищук И.И., Нагайчук В.И., Гомон Н.Л. // *Клин. хирургия*. — 1994. — №4. — С. 21-22.
3. *Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И.Путырский, В.Прохоров*. — Мн: Книжный дом; М.: Махаон, 2000. — 656 с.
4. Хэм А., Кормак Д. *Гистология*. — Т. 4. / Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — С. 84.
5. Edwards-Jones V., Dawson M.M., Childs C.A. // *Burns*. — 2000. — №4. — P. 323-333.

6. Feldman K.S., Sahasrabudhe K., Smith R.S., Scheuchenzuber W.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №7. — P. 985-990.
7. Ferguson L.R. // *Mutation Res.* — 2001. — №475. — P. 89-111.
8. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. et al. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
9. Lad A.R., Alaghehbandan R., Nikui R. // *Iran Burns.* — 2001. — №26. — P. 49-53.
10. Robak J., Gryglewski R.J. // *Pol. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 6, №3. — P. 555-564.
11. Sheridan R.L., Ryan C.M., Yin L.M. et al. // *Burns.* — 1998. — Vol. 24, №4. — P. 307-311.

УДК 615.272.4 : 615.451.1 : 616.5-001.17

ВЛИЯНИЕ МАЗИ “БИОФЛОРИН” НА МОРФОСТРУКТУРУ КОЖИ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

Л.В.Яковлева, Ю.Б.Ларьяновская, О.В.Ткачева, Фади Али Саллуб

Приведены результаты изучения морфоструктуры ожоговой раны у крыс под влиянием новой мази “Биофлорин” в сравнении с известной ранозаживляющей мазью “Альгофин”, которую используют в медицинской практике для местного лечения ожогов (ОАО “ХФЗ Красная Звезда”). Согласно полученным результатам мазь “Биофлорин” стабилизирует состояние кровеносных сосудов в зоне поражения, предотвращая дальнейшее нарушение местной гемодинамики. Препарат не оказывает стимулирующего влияния на пролиферативную активность клеток эпидермиса, но влияет на пролиферативную активность клеток дермы, вследствие чего через 15 дней после образования ожоговой раны формируется более полноценный регенерат. По эффекту ранозаживляющего действия мазь “Биофлорин” превосходит препарат сравнения мазь “Альгофин”. Полученные результаты эффективности препарата при лечении ожогов позволяют прогнозировать перспективность дальнейших клинических исследований мази “Биофлорин” с целью создания нового ранозаживляющего средства.

UDC 615.272.4 : 615.451.1 : 616.5-001.17

THE INFLUENCE OF THE OINTMENT “BIOFLORIN” ON THE SKIN’S MORPHOLOGICAL STRUCTURE IN THE CONDITIONS OF THE ASEPTIC BURN INJURY IN RATS
L.V.Yakovleva, Yu.B.Laryanovskaya, O.V.Tkacheva, Fadi Ali Sallub

The results of studying the morphological structure of a burn wound in rats under the influence of a new ointment “Bioflorin” in comparison with the known wound healing ointment “Algofin” used in the medical practice for local treatment of burns have been given. According to the results obtained the ointment “Bioflorin” stabilises the state of blood vessels in the site of affection preventing the further disorder of the local hemodynamics. The medicine does not have a stimulating effect on the proliferative activity of the epidermis cells, but influences on the proliferative activity of the derma cells. As a result, the more valuable regenerate is formed in 15 days after a burn wound. By its wound healing effect of the ointment “Bioflorin” surpasses the reference drug — the ointment “Algofin”. The results of the drug’s efficiency obtained in treating burns allow forecasting the prospects of the further clinical trials of the ointment “Bioflorin” with the purpose of creating a new wound healing medication.