

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАЖИВЛЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКИХ КОЖНЫХ ЯЗВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МАЗИ ПРОЛИДОКСИД

Л. В. Яковлева, Ю. Б. Ларьяновская, С. С. Кальф-Калиф, О. В. Ткачева<sup>1</sup>

Проведена морфологическая оценка влияния мази пролидоксид на заживление асептических кожных язв у крыс. Установлено, что мазь пролидоксид в сравнении с аналогом по составу природных компонентов мазью вундехил проявила более выраженное ранозаживляющее действие, что позволяет рекомендовать препарат для ускорения заживления поверхностных ран кожи в первую и вторую фазу раневого процесса.

**Ключевые слова:** морфология, асептическая кожная язва, лечение, мазь

### ВВЕДЕНИЕ

Раневой процесс является одним из распространенных видов патологии в современной медицине.

Наиболее известными препаратами для местного лечения ран в гнойно-некротическую фазу раневого процесса являются мази левомеколь, левосин, офлоксацин, нитацид, стрептонитол, мирамистин. Не все из приведенных препаратов отвечают современным требованиям по широте фармакологического действия, особенностям технологии, фармакоэкономическим показателям [5]. В связи с этим поиск новых эффективных мазей, которые влияют на основные звенья раневого процесса, остается актуальным.

Издавна известные антимикробные, противовоспалительные, противовирусные, ускоряющие регенерацию свойства прополиса явились предпосылкой для выделения учеными НФаУ фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП) с целью создания и фармакологического изучения новой антимикробной, противовоспалительной и ранозаживляющей мази пролидоксид [7]. Субстанция ФГПП в составе мази пролидоксид содержит фенольные соединения (81,3 %), представленные флавонами — кверцетином, кемпферолом, апигенином, лютеолином, а также флавонолом робиданолом, которые обладают ранозаживляющим, противовоспалительным, спазмолитическим, антиоксидантным и противомикробным свойствами [6]. Стандартизацию фенольных соединений в препарате проводили по хроматоспектрометрическому методу (количественное определение), а подлинность определяли с раствором железа окисного хлорида — на содержание фенольных соединений, с порошком магния и хлористоводородной кислотой — на содержание флавоноидов.

Мазь пролидоксид имеет выраженную осмотическую активность и предназначена для использования в 1-ю и 2-ю фазы раневого процесса, которые сопровождаются альтерацией и экссудацией. Для изучения ан-

тиальтеративного действия препарата была использована модель асептической кожной язвы у крыс, вызванная подкожным введением 9 % раствора уксусной кислоты [4]. Целью данной работы явилась морфологическая оценка динамики заживления кожных язв под влиянием мази пролидоксид в сравнении с аналогом по составу природных компонентов мазью вундехил [2].

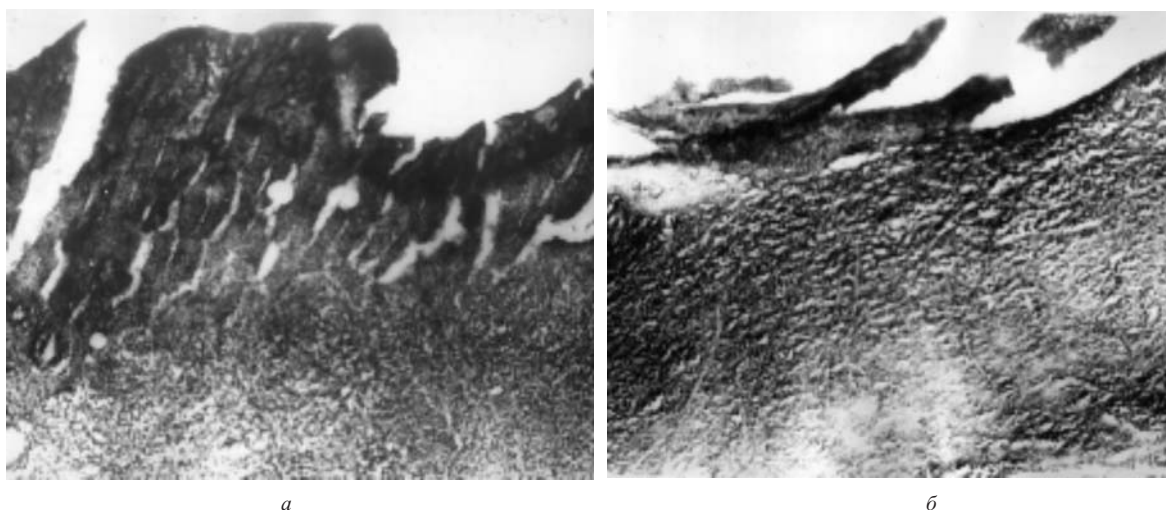
### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для патоморфологической оценки асептических кожных ран были взяты биоптаты из ран, не подвергшихся лечению (контрольная патология), леченных мазью пролидоксид и препаратом сравнения мазью вундехил. Взятие материала на исследование проводили на 7-й и 14-й день после абсцесса, вызванного уксусной кислотой. Для морфологии брали участки ткани из раны, готовили гистопрепараты, которые окрашивали гематоксилином и эозином [1]. Для более объективной характеристики влияния мазей на заживление кожных язв проводили полуколичественную оценку морфогенеза кожных язв по размерам дефекта, наличию гнойного налета на поверхности, зрелости новообразованной ткани и эпителизации поверхности. Оценка указанных показателей проводили по 5-балльной шкале, согласно которой: 0 — отсутствие признака; 1 балл — слабо выраженный признак; 2 — умеренно выраженный признак; 3 — выраженный признак; 4 — резко выраженный признак. Статистическую обработку проводили, используя непараметрический критерий U (Вилкоксона – Манна – Уитни) на IBM PC по программе Statgraphics [3].

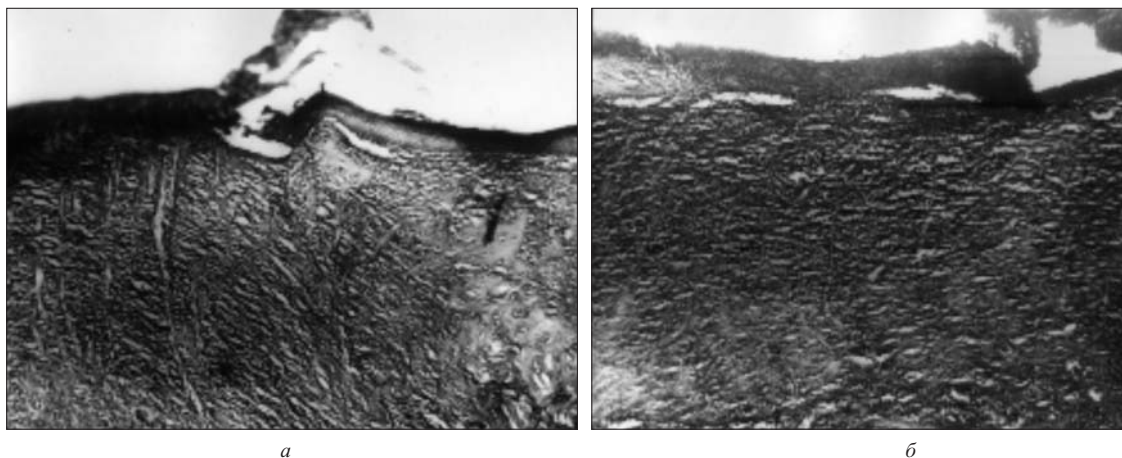
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное светооптическое исследование показало, что спустя 7 дней после самопроизвольного вскрытия язвы у крыс из группы контрольной патологии дефект имел значительный размер с многослойной структурой. Самый верхний, достаточно обширный слой, был представлен некротической массой, обильно инфильтрированной нейтрофильными гранулоцитами. К нему прилегал пласт грануляционной ткани, замещающий подкожно-жировой слой и дерму. Сте-

<sup>1</sup> Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — проф. Л. В. Яковлева) Национального фармацевтического университета (НФаУ) Украины, Харьков, 61002, ул. Мельникова, 12.



**Рис. 1.** Морфоструктура кожной язвы кожи крысы группы контрольной патологии. Дефект заполнен некротическими массами и незрелой грануляционной тканью на 7-й день после вскрытия язвы (*а*). Остатки гнойного налета на поверхности. Грануляционная ткань васкуляризована и многоядерная, 14-й день после вскрытия язвы (*б*).  $\times 160$ .



**Рис. 2.** Морфоструктура кожной язвы кожи крысы после лечения мазью вундехил. Умеренная краевая эпителизация, богато васкуляризованная грануляционная ткань после 7 дней лечения (*а*). Незрелая грануляционная ткань после 14 дней лечения (*б*).  $\times 160$ .

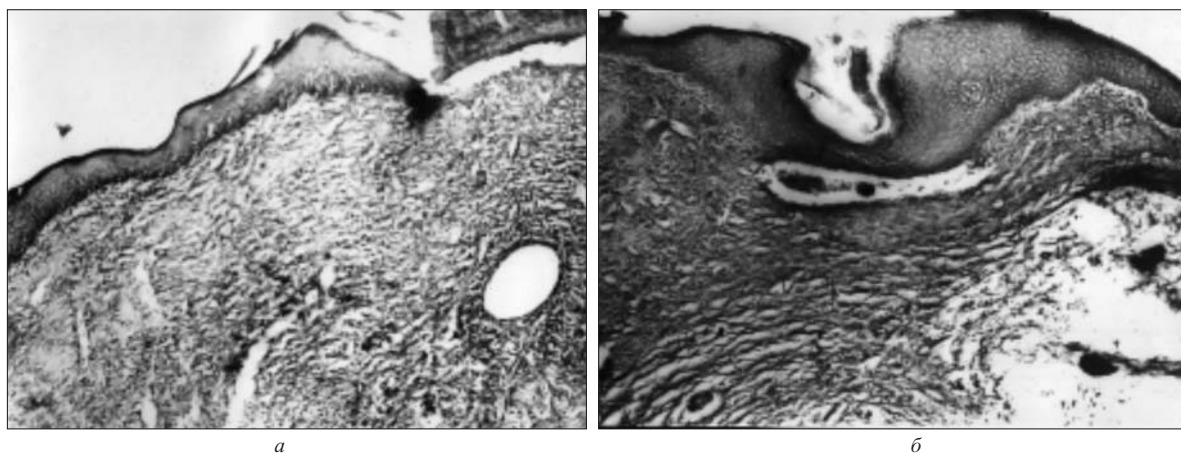
пень зрелости новообразованной ткани варьировала на разных участках дефекта. Центральная часть дефекта была заполнена незрелой грануляционной тканью с наличием немногочисленных молодых вертикально ориентированных кровеносных сосудов (рис. 1, *а*). Среди клеток имелось много нейтрофильных гранулоцитов. В значительно меньшем количестве определялись лимфо- макрофагальные клетки.

В нижних отделах дефекта, а также на боковых сторонах его ткань имела выраженные признаки волокнообразования. В разных по глубине зонах дефекта были обнаружены мелкие очажки нагноения. Эпителизация дефекта идет вяло. В пограничных к дефекту участках кожи эпидермис был гипертрофирован, но рост его в направлении поверхности дефекта практически отсутствовал. Местами наблюдалась пролиферация эпителиальных клеток наружного корневого влагалища волосяных фолликулов. На отдельных препаратах име-

лась умеренная контракция окружающей кожи (с боков) в зону дефекта.

Через 14 дней после вскрытия язвы дефект имел обширные размеры с наличием на поверхности гнойного налета. Весь дефект был заполнен более зрелой грануляционной тканью, участки которой имели выраженные признаки волокнообразования. Центральные отделы дефекта содержали незрелую ткань (рис. 1, *б*). В отдельных случаях сохранялись мелкие фокусы нагноения в новообразованной ткани. Более активно наблюдалась эпителизация поверхности дефекта. Эпителиальный пласт имел многослойный характер и прочно удерживался на поверхности дефекта, но не закрывал его еще на значительном протяжении.

Под воздействием мази вундехил после 7 дней лечения дефект был обширен по протяженности, но не одинаков по глубине на разных участках. Ткань, заполняющая его, с характерными признаками волокнооб-



**Рис. 3.** Морфоструктура кожной язвы кожи крысы после лечения мазью пролидоксид. Выраженная краевая эпителизация, умеренно клеточная грануляция на 7-й день лечения (*а*). Полное заживление дефекта на 14-й день лечения (*б*).  $\times 160$ .

разования в боковых участках, была богата молодыми сосудами и клеточным содержимым в центральной области. Темпы эпителизации оставались умеренными (рис. 2, *а*).

Спустя 14 дней лечения полного заживления ни в одном из образцов не отмечалось. Размер дефекта оставался значительным, лишь в одном случае он был заметно сокращен. Эпителизация поверхности по выраженности варьировала, но полной эпителизации не отмечалось (рис. 2, *б*).

После 7 дней лечения мазью пролидоксид дефект имел еще большие размеры, но заполняющая его грануляционная ткань была более зрелая, чем в группе контрольной патологии и в группе животных, леченных мазью вундехил. Меньший объем занимал также поверхностный некротический слой. Более активно проходила эпителизация дефекта как краевая, так и из эпителия сохраненных придатков кожи (рис. 3, *а*). В одном случае на месте дефекта была обнаружена гру-

боволокнистая ткань, имеющая сходство с сетчатым слоем дермы, с обилием волосяных фолликулов, прикрытая утолщенным эпителием с признаками акантоза. В самом центральном участке на поверхности эпидермиса оставались остатки гнойного напластования.

Через 14 дней лечения у 66,6 % животных на месте дефекта наблюдался рубец из зрелой соединительной ткани, практически полностью эпителизованный (рис. 3, *б*). У оставшихся крыс дефект еще имелся, но был значительно сокращен в размере, на его поверхности оставался небольшой остаток налета. Сам дефект на 2/3 заполнен волокнистой соединительной тканью. В центральном отделе дефекта ткань была еще васкуляризована и многоклеточна. Активно проходила эпителизация дефекта.

Результаты полуколичественной оценки морфоструктуры асептической язвы кожи крыс (таблица) показали, что мазь пролидоксид оказывала наиболее выраженное репаративное и противовоспалительное действие. Под ее влиянием язва быстрее очищалась от гнойно-некротических масс (в 2,1 – 3,6 раза), в результате чего ускорялось созревание новообразованной соединительной ткани (примерно на 30 – 50 %), быстрее и интенсивнее проходила эпителизация дефекта (на 66 %) и полное его заживление. Мазь вундехил оказывала менее выраженное антиальтеративное действие, уступая мази пролидоксид как в темпах созревания грануляционной ткани, так и по эпителизации поверхности дефекта, особенно в более поздний период наблюдения.

## ВЫВОД

На модели асептической кожной язвы мазь пролидоксид в сравнении с мазью вундехил проявила более выраженное ранозаживляющее действие, что позволяет рекомендовать препарат для ускорения заживления поверхностных ран кожи в первую и вторую фазы раневого процесса.

### Полуколичественная оценка морфоструктуры асептических язв кожи крыс, баллы

Признак	Контрольная патология	Мазь пролидоксид	Мазь вундехил
Размер дефекта			
7-й день	4	2,5	3,5
14-й день	2,8	0,86	2
Очаги гнойного налета на поверхности			
7-й день	3,16	1,5	2
14-й день	2	0,55	0,9
Зрелость новообразованной ткани			
7-й день	1,93	2,5	2,3
14-й день	2,25	3,3	2,95
Эпителизация поверхности			
7-й день	0,66	1,1	0,9
14-й день	2	3,5	2,5

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Г. Автандилов, *Введение в количественную патологическую морфологию*, Медицина, Москва (1980), с. 216.
2. С. В. Гладченко, И. И. Бутенко, И. Н. Дранова, И. Г. Жемерева, *Провизор*, № 17, с. 52 – 53 (1997).
3. С. Глянц, *Медико-биологическая статистика (пер. с англ.)*, Практика, Москва (1998).
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)*, О. В. Стефанова (ред.), „Авіцена”, Киев (2001).
5. *Теория и практика местного лечения гнойных ран*, Е. П. Безуглая, С. Г. Белов, В. Г. Гунько и др., Б. М. Даценко (ред.), Здоров'я, Киев (1995).
6. А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. П. Черных и др., *Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса*, А. И. Тихонов (ред.), Основа, Харьков (1998).
7. Л. В. Яковлева, С. С. Кальф-Калиф, О. В. Ткачева, *Провизор*, № 1, 44 – 45 (1999).

Поступила 29.11.04

## MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE PROCESS OF ASEPTIC SKIN ULCER HEALING UNDER THE ACTION OF PROLIDOXIDE OINTMENT

L. V. Yakovleva, Yu. B. Lar'yanovskaya, S. S. Kalf-Kalif, and O. V. Tkacheva

Central Research Laboratory, National Pharmaceutical University, ul. Mel'nikova 12, 61002 Kharkov, Ukraine

The effect of prolidoxide ointment on the healing of aseptic skin ulcers in rats was evaluated in terms of skin morphology. Prolidoxide exhibited more pronounced healing action than the analogous (with respect to the composition of natural components) reference ointment ("Wundahyl"). It is recommended to use prolidoxide for accelerated skin surface healing in the first and second stage of the ulceration process.