

Р.З. ОГОНОВСЬКИЙ

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ В ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНИХ РАН 2% ГЕЛЕВОЇ ФОРМИ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ ТА Zn-КАРНОЗИНУ

В статтє показаны результаты визиологического исследования применения 2%-ной гелевой формы композиционной смеси производных γ -кратонолактона и Zn-карнозина при лечении инфицированных дерматомных ран у экспериментальных животных (30 белых крыс).

Полученные результаты свидетельствуют, что предложенная композиционная смесь владеет значительным антисептическим и противовоспалительным потенциалом, который способствует более быстрой ликвидации травматической воспалительной реакции, более быстрой очистке раны от некротических масс и перехода от катаболической фазы в анаболическую.

* * *

ВСТУП

Незважаючи на те, що арсенал сучасних мазевих лікарських засобів нараховує кілька десятків найменувань, проблема лікування, як асептичних, так і гнійно-некротичних ран, поки що далека від свого вирішення [1].

Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг ранового процесу. Поряд із механічним пошкодженням тканин, продукти бактеріальної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести специфіку в патогенезі первинних фаз загоєння [2,5].

Проте, формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та зумовлена цим втрата їх фармакологічної ефективності, зумовлює пошук нових речовин і препаратів, здатних активно впливати на їх ріст та розвиток [7].

На нашу думку, цікавим для експериментального та клінічного дослідження буде комплексний препарат, який представляє собою композиційну суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини, яка володіла б вираженими антиоксидантними і антигіпоксидними властивостями. Нами було запропоновано нову композиційну суміш похідних γ -кратонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозина і суміш карбонових кислот (надалі - композиційна суміш), яка є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, які мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому володіють широким спектром фармакологічної активності. У своїх дослідженнях ми застосовували 2% гелеву форму вказаної композиційної суміші, де як основу із гідрофільними властивостями було обрано метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яти перцевої, воду очищену [3].

Метою нашої роботи було виявлення та порівняння інтенсивності та особливостей регенерації експериментальних інфікованих дерматомних ран за умов дії 2% гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кратонолактону та Zn-карнозину та досягнення завдяки цьому скорочення термінів загоєння та реабілітації такого типу пошкоджень м'яких тканин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Як об'єкт дослідження було обрано змодельовані в лабораторних умовах інфіковані рани білих щурів. Тварин зі сформованими ранами було розділено на три групи по 10 осіб обох статей у кожній: 1-а група (контрольна) - тварини, яким не проводили лікувальних маніпуляцій; 2-а група (дослідна 1) - тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили 2% гель на основі композиційної суміші похідних γ -кратонолактону та Zn-карнозину; 3-а група (дослідна 2) - тварини, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили мазь "Офлаквін-Дарниця", що містить протимікробний препарат офлоксацин.

Експериментальну рану моделювали за наступною методикою: для відтворення ранової інфекції використовували штам патогенного стафілококу *S. aureus* ATCC 25923, який вирощували на середовищі Чистова з метою відновлення вірулентності еталонного музейного штаму; експерименти проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 180-220 г; у переддень початку досліду усім щурам у міжлопатковій ділянці спини здійснювали епіляцію; оперативне втручання здійснювали під внутрішньоочеревним кетаміновим наркозом; рану моделювали за стандартною методикою М.Д. Абдулаєва [4] при допомозі спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм), проводячи розтин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції; тканини висікали із забором вказаної фасції, дно рани формувало м'язовий шар; утворену поверхню зрошували попередньо підготовленою суспензією *S. aureus*, яка містила 10¹² кл/мл фізіологічного розчину; через добу проводили вторинне інфікування ран 10¹⁰ кл/мл стафілококу під утворений струп.

Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, її обробляли мазевими формами досліджуваних речовин один раз на добу. Одна група, яка служила в якості контролю, залишалася без лікування рани. Виведення тварин проводили у відповідні до умов експерименту терміни шляхом передозованого внутрішньочеревного кетамінового наркозу. З метою оцінки ефективності лікування здійснювали візуальне дослідження ранової поверхні на 3, 5, 7, 10, 14 та 21 день після формування гнійної рани.

Після виведення тварин із досліду, проводили візуальне вивчення поверхні та країв рани. Величину площі рани визначали шляхом перенесення її країв на прозорий папір, наступного сканування та обробки цифрового зображення рани на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакету "Microsoft Visio Pro 2007".

Математико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою персонального комп'ютера із інстальованим відповідним програмним пакетом "Statistica 7", який є рекомендованим для такого типу методів обробки [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як критерії ефективності терапії ранового процесу при візуальному дослідженні нами було обрано такі показники, як ліквідація перифокального набряку, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, кількість і характер ексудації, очищення рани та завершення некролізу, поява грануляцій, виповнення грануляціями ділянки рани, початкова краєва епітелізація, характер рубців, який утворюється на місці інфікованих ран.

Дані про лікувальну ефективність в досліджуваних групах тварин подані у таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльна оцінка ефективності застосування 2% гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину ($M \pm m$, $n=10$)

Критерії оцінки ранового процесу	Групи тварин (терміни - доба)		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Ліквідація перифокального запалення	9,5±0,84	<u>5,1±0,73</u>	7,4±0,69
Очищення рани	11,7±0,67	<u>6,6±0,51</u>	8,7±0,48
Поява грануляцій	13,7±0,67	<u>9,3±0,48</u>	11,1±0,56
Виповнення грануляціями	14,3±0,48	<u>11,4±0,51</u>	12,7±0,48
Початок кураєвої епітелізації	16,7±0,48	<u>13,3±0,48</u>	14,8±0,42

— статистично достовірною різниця показників у порівнянні дослідної групи 1 з дослідною групою

Як бачимо, досліджувана композиційна суміш має значний позитивний лікувальний ефект при застосуванні її у випадку інфікованої рани. Вже у першій фазі ранового процесу спостерігається значно швидша ліквідація гострих запальних явищ, коли припиняються масивні ексудативні виділення (9,5±0,84 у контрольній групі до 5,1±0,73 доба).

Припинення запального процесу сприяє прискореному переходу процесу загоєння до фази некролізу та очищення від некротичних мас. Якщо у контрольній групі вказані явища спостерігалися лише на $11,7 \pm 0,67$ добу, то у дослідній групі вони вже присутні на $6,6 \pm 0,51$ добу.

Наступна фаза - початок розвитку грануляційної репаративної тканини природно, внаслідок швидших попередніх, випереджає у дослідній групі показники контрольної та становлять відповідно $9,3 \pm 0,48$ доби до $13,7 \pm 0,67$. Проте, необхідно звернути увагу на певну сповільненість репаративних процесів у дослідній групі. Якщо різниця між початком попередньої та цієї фаз у контрольній групі, то вона становила у середньому 2 доби, в той час як у дослідній вона збільшилася до 3 діб.

Схожа динаміка спостерігалася і в наступних фазах, де зберігається стала різниця між початком кожної наступної фази у контрольній та дослідній групах.

На рис. 1 подано у графічній формі динаміку змін фаз ранового процесу у інфікованій дерматоній рані при застосуванні досліджуваних препаратів.

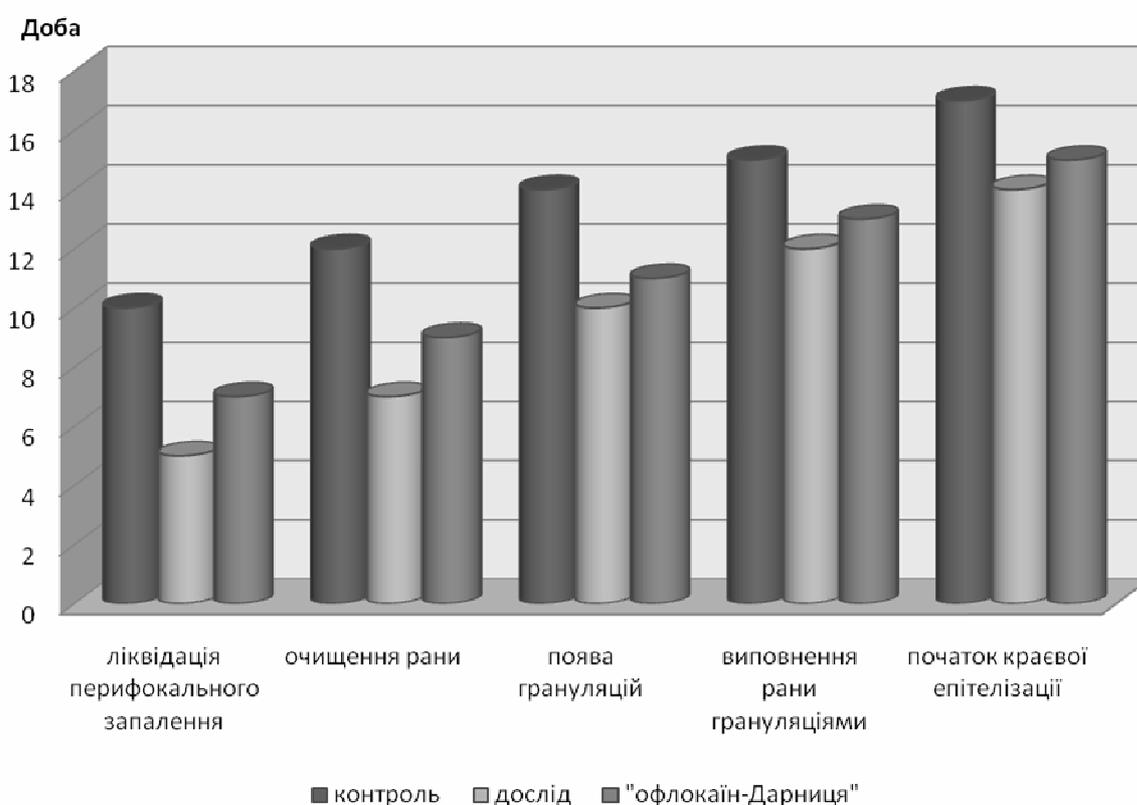


Рис. 1 Порівняльна оцінка ефективності дії гелевої форми композиційної суміші за умов інфікованої дерматоній рани

Як бачимо, гелева форма композиційної суміші виявилася ефективною при порівнянні як з контрольною групою, так і з групою, де проводилося аналогічне лікування традиційним сучасним засобом - маззю "Офлокаїн-Дарниця".

Наступним об'єктивним показником ефективності дії гелевої форми композиційної суміші нами було використано результати планіметричного дослідження. Пофазна зміни площі рани та терміни її загоєння свідчили про перебіг ранового процесу та ефективність застосування досліджуваних препаратів у тому, чи іншому його періоді. Отримані дані подано у таблиці 2.

Отримані дані корелюють з даними клініко-візуального дослідження перебігу загоєння рани. У початковій фазі ранового процесу, внаслідок інтенсивних набрякових процесів, у всіх без винятку групах спостерігається значне збільшення площі рани. У контрольній групі таке збільшення сягає до 93 мм^2 . У той же час приріст площі рани тварин дослідної групи становить 89 мм^2 (отримані дані не є статистично достовірними, $p=0,852$).

Таблиця 2. Зміна площі інфікованих дерматомних ран білих щурів при застосуванні 2% гелю композиційної суміші, $M \pm m$ (n=10)

Терміни досліджень, доби	Групи тварин (площа рани в мм^2)		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Початкові дані	120	120	120
3	213,21 \pm 30,19	209,60 \pm 8,78 p=0,852 p ¹ =0,663	226,33 \pm 61,22 p=0,756
5	181,96 \pm 13,21	156,64 \pm 6,22 p=0,039 p ¹ =0,514	168,96 \pm 29,19 p=0,520
7	166,881 \pm 7,64	147,34 \pm 6,75 p=0,029 p ¹ =0,252	157,58 \pm 11,41 p=0,306
10	123,47 \pm 23,73	62,57 \pm 22,97 p=0,033 p ¹ =0,086	97,48 \pm 13,59 p=0,175
14	47,56 \pm 27,27	9,55 \pm 5,21 p=0,076 p ¹ =0,131	17,34 \pm 4,85 p=0,131
21	12,86 \pm 3,91	1,92 \pm 1,18 p=0,009 p ¹ =0,010	10,57 \pm 2,98 p=0,466

p – порівняння статистичних показників за відношенням до контрольної групи

p¹ – порівняння статистичних показників за відношенням між дослідною групою та групою з застосуванням мазі "Офлакаїн-Дарниця"

p – статистично достовірні різниці показників

Суттєва різниця між контрольною та дослідною групою виявлена у наступний термін експерименту: на 5 добу, яка відповідає фазі дегідратації, різниця є статистично достовірною і становить відповідно 181,96 \pm 13,21 мм^2 до 156,54 \pm 6,22 мм^2 у тварин, у котрих застосовували 2% гелеву форму композиційної суміші.

У наступні терміни спостереження, статистично достовірну відмінність між показниками дослідної та контрольної груп нами було виявлено на 10 добу, що відповідає початку фази регенерації та зародження репаративної грануляційної тканини. Площа рани у контрольній групі у цей час становила 123,47 \pm 23,73 мм^2 до 62,57 \pm 22,97 мм^2 у дослідній.

Природно, що внаслідок швидшої ліквідації гострих запальних явищ, інтенсивнішого некролізу, процеси початку репаративних процесів у дослідній групі спостерігаються на кілька днів (2-3 дні) швидше. У кінцевому ефекті все це відображається у тому, що на 21 добу спостереження рана тварин дослідної групи практично повністю зарубцьована (середня площа рани становить 1,92 мм^2), у той же час у контролі процеси регенерації тривають і площа шкірного дефекту у середньому доходить до 12,86 \pm 3,91 мм^2 з p=0,009.

Використовуючи математичну форму відношення різниці площі рани між термінами спостереження до кількості днів між вимірюваннями, нами була встановлена швидкість загоєння рани в окремі періоди спостереження, що є подано у графічній формі на рис. 2

Як бачимо, позитивна тенденція впливу гелевої форми композиційної суміші відмічена у більшості термінах спостереження. Особливо це спостерігається у початкових періодах ранового процесу (1-3 доба), коли домінують катаболічні явища з розвитком гострого інфекційного запалення. У всіх тварин дослідної групи спостерігався найменший приріст площі рани внаслідок пригнічуючого впливу композиційної суміші на набрякові та ексудативні процеси в оточуючих тканинах. Зміна площі рани в дослідній групі на цей період складала - 29,65 мм^2 /добу до - 31,00 мм^2 /добу у контролі та - 35,34 мм^2 /добу при застосуванні мазі "Офлакаїн-Дарниця".

Окрім виразних протизапальних властивостей, у композиційної суміші виявлено властивість активно впливати на процеси некролізу та сприяти інтенсивнішому очищенню рани від некротичних мас. Вказана особливість веде до швидшого початку анаболічних процесів та клінічно виявляється в розвитку острівців грануляційної тканини. У цей час (10 доба експерименту)

швидкість загоєння рани у дослідній групі становила 28,34 мм²/добу до 14,35 мм²/добу в контрольній групі та 20 мм²/добу при застосуванні мазі "Офлакаїн-Дарниця".

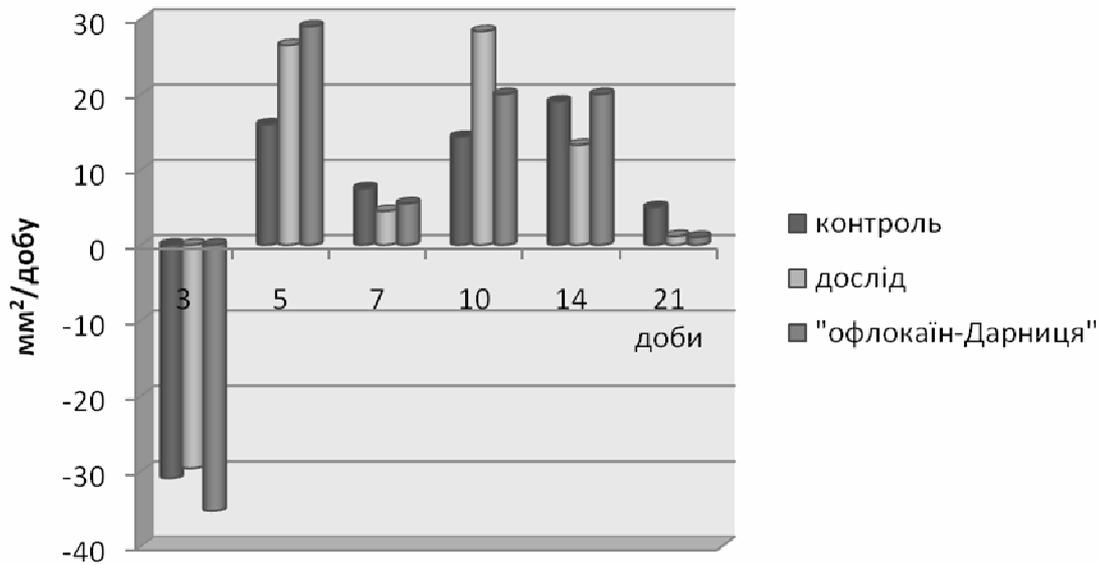


Рис. 2. Швидкість загоєння інфікованих дерматомних ран білих щурів під впливом досліджуваних препаратів

В інші періоди спостереження показники дослідної групи та групи, де проводилося лікування порівняльною маззю "Офлакаїн-Дарниця" суттєво не відрізнялися та були значно вищими у порівнянні з контрольною.

Необхідно також зауважити, що із початком інтенсивних репаративних процесів, які клінічно виражалися в рубцюванні рани та її епітелізації, відмічено негативний вплив застосованих засобів на анаболічні процеси. Це виражалось у тому, що показник швидкості загоєння на 21 добу у контролі становив 5 мм²/добу, в той час як у дослідній - лише 1,14 мм²/добу та 1,0 мм²/добу при застосуванні мазі "Офлакаїн-Дарниця". Клінічно, більш швидше загоєння у дослідній групі пояснювалося лише значним скорочення катаболічної фази ранового процесу при дії досліджуваної композиційної суміші.

ВИСНОВОК

Отримані результати дають підставу стверджувати, що композиційна суміш похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину володіє вираженими антисептичними та ранозагоєвальними властивостями при застосуванні її за умов *in vivo* і має гарну перспективу для успішного загоєння інфікованих ран м'яких тканин, скорочення термінів лікування та пришвидшення реабілітації та видужання таких хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоус С.Б., Грошовий Т.А., Зарума Л.Є. Маркетингові дослідження м'яких лікарських засобів // Ліки України.- 2000.- № 3.- С.13-15.
2. Відомча інструкція: Сучасне медикаментозне лікування ран. Український центр наукової медичної інформації та патентно-лицензійної роботи АМН України / За ред.. Шалімова О.О.- К., 2002.- 35 с.
3. Пастернак Ю.Б., Огоновський Р.З, Регада М.С. та ін. Патент України на корисну модель № 22612, МПК (2006), А61К 31/19, А61К 31/34, А61Р 31/00; Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних γ -кротонолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри / Львівський національний медичний університет /UA/.- № u 2006 12726; Заявл. 04.12.2006; Опубл. 25.04.2007, Бюл.№5.- 4 с.
4. Посібник з експериментально-клінічних досліджень з біології та медицини / За ред. І.П. Кайдашева, В.М. Соколенко, О.В. Катрушова.- Полтава: УМСА, 1996.- 230 с.
5. Степанюк Г.І., Коньков Д.Г. Експериментальне дослідження ранозагоєвальної дії мазей, що містять 113ед.113рон // Ліки.-2004.- №3-4.- С. 69-74.
6. Харбиев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.- М.: ОАО Медицина, 2005.- 832 с.

R.Z. OGOVSKY

FEATURE OF HEALING AND POSSIBILITY OF REHABILITATION AT APPLICATION IN TREATMENT OF INFECTIOUS WOUND OF 2% GEL FORM DERIVATIVES OF γ -CROTONOLAKTON AND Zn-CARNOZINE

In the articles there are rendered the viziological research results of application 2% gel form composition mixture of derivative γ -crotonolakton and Zn-carnosine which was used at treatment of infected dermatological wounds for experimental animals (30 white rats).

The got results testify that the offered composition mixture owns considerable antiseptic and anti-inflammatory potential which is instrumental in more rapid liquidation of traumatic inflammatory reactions, to more rapid cleaning of wound from necrotizing masses and transition from a catabolic phase in anabolic one.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
кафедра хірургічної стоматології та щелепово-лицевої хірургії,
кафедра патологічної фізіології

Дата поступлення: 22.08.2008 р.