## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**„ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ”**

**ХАЛІН ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК: 616-001.4-039.22-85.21]-092.9

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ**

**ТА ПРОПЕСУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РАНОВОМУ ПРОЦЕСІ**

**(експериментальне дослідження)**

14.03.05 – фармакологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2008р.**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології та медичної рецептури Харківського державного медичного університету МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,

 **Звягінцева Тетяна Володимирівна,**

 Харківський національний медичний

університет,завідувач кафедри фармакології

та медичної рецептури (м. Харків)

**Офіційні опоненти:**

**-** доктор медичних наук, професор **Мохорт Микола Антонович**, ДУ „Інститут фармакології та токсикології” АМН України, завідувач відділу фармакології сердцево-судинних засобів (м. Київ);

- доктор медичних наук, професор **Степанюк Георгій Іванович,** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пірогова МОЗ України, завідувач кафедри фармакології (м. Вінниця);

Захист відбудеться „16” квітня 2008 р. о 1500 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ „Інститут фармакології та токсикології” АМН України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ „Інститут фармакології та токсикології” АМН України за адресою: 03057, м. Київ,
вул. Е. Потьє, 14.

Автореферат розісланий „13” березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01,

кандидат біологічних наук \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_І.В. Данова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Актуальність проблеми ефективного лікування хронічних ран зумовлена постійним зростанням кількості хворих із судинною патологією (атеросклероз, венозний стаз, васкуліти), травмами (опіки, відмороження, радіаційний вплив), цукровим діабетом, онкологічними захворюваннями (М.И. Кузин, Б.М. Костючонок, 1990; О.О. Шалімов та ін., 2002; K.G. Harding, et al., 2002; N.B. Menke, et al., 2007). Ранові процеси, що довго не загоюються, на фоні основного захворювання викликають у хворих хронічний емоційний стрес, що є серйозною проблемою як для пацієнта, так і для системи охорони здоров’я
(M. Augustin, K. Maier, 2003).

На сьогодні у регуляції процесів загоювання головну роль відводять міжклітинним взаємодіям, що реалізуються за допомогою цитокінів (А.С. Симбирцев, 2002, 2006; I. Appleton, 2003; Т.В. Звягінцева, 2004, 2006). Серед них першорядна роль у регуляції ранового процесу відводиться прозапальним цитокінам IL-1β і TNF-α (S.Werner, R. Grose, 2003). Якщо рановий процес довго не загоюється, експресія IL-1β та TNF-α постійно знаходиться на високому рівні, утримуючи цим рановий перебіг у фазі персистуючого запалення (N.B. Menke et al, 2007). Другою важливою патогенетичною ланкою розвитку хронічної рани багато хто з авторів вважає наявність гіпоксії у вогнищі (T. Mustoe, 2004; B.M. Nathan et al., 2007), тому запорука успішного загоювання – адекватна неоваскуляризація (D.G. Greenhalgh, 1998). Одним з основних регуляторних факторів ангіогенезу є хемокін IL-8 (Е.И. Амчиславский и др., 2003), а об’єктивним показником ступеня розвитку судинної сітки – трансмембранний білок ендотеліоцитів судин CD34. Отже, IL-1β, TNF-α, IL-8 і CD34 є одними з ключових маркерів, що характеризують рановий процес. На жаль, дослідження вчених та клініцистів останніх років (Р.С.Будагов та ін. 2002; Y. Mimura et al., 2004; E.D. Hay et al. 2004; A. Mauviel, 2004) зосереджені здебільшого на вивченні індивідуальних цитокінів та факторів росту, а також на впливові останніх на окремі клітини; більшість досліджень здійснена in vitro, поза раною й організмом. Відношення між різними типами клітин, їхній вплив на динаміку процесу загоювання рани вивчені недостатньо. У результаті – методи терапії, спрямовані на поліпшення загоювання рани, виявляються неефективними або показують мінімальні результати одужання (M. Maintzer, 1996; Ye. Bar-Yam, 2000).

Наявні консервативні методи лікування не розв’язують проблеми загоювання ран із хронічним перебігом. Основна маса традиційних лікарських засобів, які застосовуються під час лікування ран, що довго не загоюються, – мазеві препарати. Їхні недоліки зумовлені короткочасністю дії (іруксол), монотропністю (солкосерил, метрогіл), слабким вивільненням речовини, що діє (левомеколь), алергічними реакціями у вигляді дерматиту, подразнення тканини, свербежу (левосин, мефенат) (М.И. Кузин, Б.М. Костючонок, 1990; В.Н. Коваленко, 2006). Крім того, вплив цих

мазевих засобів на маркери хронічної рани не вивчено, отже, об’єктивно робити висновок про ступінь загоювання ранового процесу з хронічним перебігом неможливо.

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 (B.M. Nathan et al., 2007). Під таким кутом зору застосування біологічно активних стимуляторів, фето- і фітопрепаратів, що містять різноманітні природні біологічно активні речовини (органічні кислоти, амінокислоти, вітаміни, гормони, медіатори, мікроелементи та інші сполуки), патогенетично обґрунтовано. Ці препарати можуть стати ефективними засобами під час лікування ран, що довго не загоюються (Е.П. Сотникова, 2006). Вони діють неспецифічно на організм людини, їхня дія не спрямована на якийсь певний медіатор або якусь окрему клітину; компоненти, що входять до складу, можуть мати одночасно і пластичні, і регуляторні властивості (Т.А. Короленко, 1990; В.П. Георгієвський, Л.О. Чайка та ін., 2005). Препарати, що містять культури клітин, цитокінів, їхні антагоністі та фактори росту для ефективного застосування у клініці потребують додаткових досліджень і в нашій країні вони поки що не знайшли широкого використання (T. Mustoe, 2004; В.Н. Коваленко, 2006).

Наведені літературні дані свідчать, що зараз проблема лікування ран не вирішена, наявні препарати мають деякий терапевтичний ефект, однак кардинально не вирішують цю проблему, тому подальший пошук лікувальних засобів серед різних хімічних структур та в першу чергу препаратів метаболічної дії є актуальним завданням медицини. З цього погляду перспективними уявляються нейрометаболічний препарат природного походження «Церебролізин» (О.А.Громова, 2001, 2007), який містить комплекс пептидів, одержаних із головного мозку свині, та препарат «Пропес» (В.Я. Найштетік, 1995, 2000), що містить комплекс амінокислот та пептидів, одержаних з ембріонів великої рогатої худоби. Досі дослідження по визначенню лікувальної ефективності цих препаратів при хронічному рановому процесі не проведені, чим визначається актуальність нашої роботи.

**Зв’язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Харківського державного медичного університету МОЗ України «Дослідження шляхів фармакологічної корекції несприятливих наслідків стресу» (№ державної реєстрації 0103U004548).

**Мета дослідження.** На основі експериментальних досліджень встановити доцільність використання церебролізину та пропесу при хронічному рановому процесі.

**Завдання дослідження:**

1. Охарактеризувати місцеві прояви, стан процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, рівень інтерлейкінів IL-1β, TNF-α та IL-8, морфологічні, морфометричні та імуноморфологічні особливості хронічного перебігу ранового процесу, викликаного місцевим радіаційним ушкодженням шкіри у морських свинок.

2. Визначити лікувальний ефект мазі «Метилурацилова» при хронічному рановому процесі за показниками місцевих прояв, стану процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, рівнів інтерлейкінів IL-1β, TNF-α та IL-8, морфологічних, морфометричних та імуноморфологічних особливостей.

3. Встановити лікувальну ефективність пропесу в умовах внутрішньом’язового та паравульнарного введення при хронічному рановому процесі за показниками місцевих прояв, стану процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, рівнів інтерлейкінів IL-1β, TNF-α та IL-8, морфологічних, морфометричних та імуноморфологічних особливостей.

4. Встановити лікувальну ефективність церебролізину в умовах внутрішньом’язового та паравульнарного введення при хронічному рановому процесі за показниками місцевих прояв, стану процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, рівнів інтерлейкінів IL-1β, TNF-α та IL-8, морфологічних, морфометричних та імуноморфологічних особливостей.

5. З’ясувати деякі механізми лікувальної дії пропесу та церебролізину при хронічному рановому процесі.

*Об’єкт дослідження* – хронічний рановий процес шкіри морських свинок.

*Предмет дослідження* – фармакотерапевтична ефективність церебролізину та пропесу під час лікування хронічної рани.

*Методи дослідження* –фармакологічні, біохімічні, морфологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше вивчено вплив церебролізину та пропесу на перебіг ранового процесу, що довго не загоюється. В умовах експерименту встановлено, що препарати мають виражені протизапальні й репаративні властивості, які проявлялися нормалізацією окиснювально-відновних процесів, зменшенням експресії прозапальних цитокінів, підсиленням епітелізації ранового дефекту, утилізацією некротизованого та синтезом нового колагену, підвищенням ангіогенезу. При порівнянні ефективності досліджуваних препаратів з маззю «Метилурацилова» на підставі місцевих проявів, біохімічних і морфологічних даних встановлено, що препарати «Церебролізин» і «Пропес» значно перевершують дію мазі. Доведено, що паравульнарне введення як церебролізину, так і пропесу значно ефективніше внутрішньом’язового. Разом з тим внутрішньом’язове введення церебролізину або пропесу виявилося ефективнішим, ніж застосування мазі «Метилурацилова».

**Практичне значення одержаних результатів.**

Проведені експериментальні дослідження показали доцільність застосування пропесу та церебролізину для лікування хронічної рани, оскільки ці препарати

забезпечують перехід хронічного запалення у фізіологічне русло з подальшою репарацією, відновлювання фізіологічних параметрів гомеостазу, підвищення компенсаторно-відновних процесів, загальної резистентності та імунологічної реактивності. Це позитивно впливає на рановий процес, що довго не загоюється.

За результатами дослідження одержано два патенти України на винаходи: ”Застосування церебролізину як препарату з ранозагоювальною дією” та ”Застосування пропесу як препарату з ранозагоювальною дією”*.*

Результати дисертації впроваджені в навчальний процес кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пірогова (м. Вінниця), кафедри біологічної хімії та фармакології медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми), кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету і кафедри патофізіології Харківського національного медичного університету (м. Харків).

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізована наукова література за темою дисертації, визначені мета й завдання дослідження, відтворені моделі, відповідно до яких виконані експерименти, оброблені одержані результати, проведено їх аналіз та узагальнення, сформульовані висновки, написані й оформлені всі розділи дисертації. Морфологічні, морфометричні й імуно-морфологічні дослідження проводилися на базі кафедри патологічної анатомії ХДМУ, за консультативною допомогою д.мед.н. Г.І. Губіної-Вакулик, за що автор їй щиро вдячний. Моделювання ран, що довго не загоюються, –на базі Харківського науково-дослідного інституту медичної радіології ім. С.П. Григорьєва.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, викладені в дисертаційній роботі, оприлюднені на XIII Міжнародній конференції «Нові інформаційні технології в медицині, біології, фармакології і екології» (Ялта-Гурзуф, 2005г.); міжвузівській конференції молодих учених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2006, 2008); Всеукраїнській хірургічній науково-практичній і навчально-методичній конференції «Другі Скліфософські читання» (Полтава, 2006); VII Всесвітньому конгресі патофізіологів (Пекін, Китай, 2006); ІІІ Національному з’їзді фармакологів „Фармакологія – крок у майбутнє” (Одеса, 2006); Міждународній науково-практичній конференції студентів, молодих учених, лікарів і викладачів «Актуальні питання експериментальної і клінічної медицини», присвяченої Дню науки (Суми, 2007), III з’їзді фармакологів Росії «Фармакология – практическому здравоохранению», (Санкт-Петербург, Росія, 2007), Науково-практичній конференції „Актуальні питання фармакології”, присвяченої 70-річчю
кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології (Вінниця, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт: з них 3 статті в наукових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України, 11 тез у матеріалах конгресів, з’їздів, конференцій, одержано 2 патенти України на винаходи.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці рукопису і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали и методи», розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел і додатків. Покажчик літератури складається з 185 найменувань (54 вітчизняних й 131 іноземних авторів). Робота ілюстрована 30 таблицями та 46 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Методи дослідження.** Експериментальна частина досліджень виконана на 84 морських свинках масою 450-600 г. Досліди проводилися відповідно до Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України (О.В. Стефанов, 2001) і відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), Статуту Української асоціації з біоетики та норм GLP (1992 р.), типового положення з питань етики МОЗ України №66 від 13.02.2006 р. Евтаназію тварин проводили шляхом дислокації хребців шийного відділу під наркозом (тіопентал-натрій).

Як модель ранового процесу з хронічним перебігом використовували місцеве променеве ушкодження шкіри, яке є найбільш складним і важко лікується. Для цього використовували одноразове локальне рентгенівське опромінення ділянки стегна дозою 60 Гр (Т.В. Звягінцева, 1998).

Предметом фармакологічних досліджень були препарати «Церебролізин» (Ebewe Pharma, Австрія) – комплекс пептидів, одержаних з головного мозку свині, «Пропес» (НВО НІР, Україна) – комплекс амінокислот і низькомолекулярних пептидів, одержаних з ембріонів великої рогатої худоби та препарат порівняння – мазь «Метилурацилова» (Нижфарм, Россия), що містить 10 % метилурацил.

«Церебролізин» вводили двома способами: паравульнарно та внутрішньом’язово. Паравульнарне введення проводили через день, доза 1 мл/кг з 3-4 точок по периметру вогнища на межі між ушкодженою та здоровою тканиною – усього 10 введень. Внутрішньом’язове введення здійснювали в стегно, протилежне вогнищу ушкодження. Курс лікування й дози відповідали паравульнарному введенню – 10 введень через день, доза 1 мл/кг. «Пропес» вводили паравульнарно і внутрішньом’язово, доза 1 мл/кг за такою ж схемою, що й «Церебролізин». Мазь «Метилурацилова» накладалася на всю поверхню рани щодня.

Тварини були розподілені за 7-ма групами: перша група – інтактні; друга – морські свинки з хронічним перебігом ранового процесу, без лікування (контроль);
третя, четверта, п’ята, шоста й сьома групи – тварини з рановим процесом, який довго не загоюється, до яких застосовували відповідно мазь «Метилурацилова», препарат «Церебролізин», що вводився внутрішньом’язово і паравульнарно, та препарат «Пропес», що вводився внутрішньом’язово і паравульнарно. Початок і тривалість лікування у всіх групах були однаковими. Тварини виводилися з

експерименту на 21-у добу – після закінчення курсу лікування і на 35-у добу – для контролю віддалених наслідків.

Ефективність лікування оцінювали за місцевими виявленнями ранового процесу: гіперемія, епітелізація, деепіталізація, твердість вогнища.

Для оцінювання стану прооксидантно-антиоксидантної системи вивчали продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): первинні – дієнові кон’югати (ДК) і вторинні – тіобарбітурової кислоти активні продукти (ТБК-АП) у вогнищі і крові (В.С. Якушев, Р.И. Лифшиц, 1979; А.Б. Косухин, 1987), активність ферментів антиоксидантної системи (АОС): супероксиддисмутазу (СОД) і каталазу (Кат) у вогнищі і крові (С. Чевари, Г. Андел, Я. Штренгер, 1991), антиоксидантний коефіцієнт (АК) – інтегральний показник стану антиоксидантної системи (Л.М. Овсяннікова, 2006).

Для оцінювання перебігу запальної фази ранового процесу вивчали ключові прозапальні цитокіни IL-1β, TNF-α і хемокін IL-8 у вогнищі і крові методом імуноферментного аналізу (В.Н.Орехович, 1977), використовуючи тест-системи для кількісного визначення цитокінів (ТОВ „Укрмедсервіс”, Донецьк, Україна)

Для з’ясування морфологічних особливостей ранового вогнища зрізи шкіри товщею 5-6 мкм після відповідного оброблення фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон, Шифф-йодною кислотою, а також галоціаніном за Ейнарсоном (Э.Пирс, 1962; Г.А.Меркулов, 1969). На мікропрепаратах, пофарбованих пікрофуксином за Ван-Гізон, проводили фотометричне визначення оптичної щільності колагену дерми з використанням комп’ютерних зображень, одержаних на мікроскопі Axiostar plus (Zeiss), і програми Prоgress (К.Ташке, 1980).

Імуногістохімічні дослідження виконувалися з використанням кролячих моноклональних антитіл (МКА) к CD 34 (трансмембранному білку ендотеліоцитів судин) виробництва НПЦ „Медбиоспектр”, Москва, Росія. Візуалізація комплексів антиген-антитіло відбувалася пероксидазним методом і непрямим методом Кунса з додатковим обробленням зрізів антитілами морської свинки до імуноглобулінів кролика, міченими ФІТЦ. Для контролю використовували аналогічні препарати без первинного оброблення їх МКА CD 34. Препарати, виготовлені імунопероксидазним методом, вивчали на світловому мікроскопі Axiostar plus (Zeiss) і фотографували на цифровій фотокамері ProgRess C10 plus. Препарати, виготовлені імунолюмінесцентним методом, вивчали на люмінесцентному мікроскопі ЛЮМАМ И2, фотографували на цифровій фотокамері ProgRess C10 plus. Результати досліджень оброблялися стандартними методами варіаційної статистики на IBM-Pentium III з використанням пакета прикладних програм „Stadia-6”, Microsoft „Excel” (М.Б.Славин, 1989; А.П.Кулаичев, 1998).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Насампередвивчали вплив церебролізину, пропесу і препарату порівняння на місцеві виявлення ранового процесу, викликаного місцевим променевим ушкодженням шкіри.

Встановлено, що в групі контролю спостерігався виразковий дефект площиною 78,5±1,6 мм2, укритий щільним, коричневого кольору струпом, з блідою шкірою навколо вогнища, без вираженого набряку, дуже твердий. Протягом 2-х місяців мимовільного загоювання рани не відбулося (табл. 1).

Таблиця 1.

Клінічна ефективність лікування хронічної рани у морських свинок

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Місцеві проявлення загоювання після початку лікування, % тварин | Поява гіперемії | Відторг-нення струпу |
| 21-а доба | 35-а доба |
| Характер досліду | відсутність ранового дефекту | без заго-ювання | відсутність ранового дефекту | наявність повторної виразки  | без заго-ювання |
| Контроль | 0 | 100 | 0 | - | 100 | Не спостеріг-алось | - |
| Мазь «Метил-урацилова» | 43 | 57 | 14 | 29 | 57 | Не спостеріг-алось | 18-20 доба |
| Пропес, внутрішньо-м’язове введення | 83 | 17 | 33 | 50 | 17 | 6-7 доба | 12-14 доба |
| Пропес, пара-вульнарне введення | 83 | 17 | 92 | 0 | 8 | 3 доба | 10-12 доба |
| Церебролізин, внутрішньо-м’язове введення | 83 | 17 | 33 | 50 | 17 | 5-7 доба | 12-14 доба |
| Церебролізин, пара-вульнарне введення | 75 | 25 | 92 | 0 | 8 | 4-6 доба | 10-12 доба |

Під час лікування маззю «Метилурацилова» гіперемія була відсутня, тільки на 18-20 добу відбувалося відторгнення струпу, на 21-у добу після початку лікування лише в 43 % випадків спостерігалася повна епіталізація, вогнище залишалося твердим. При внутрішньом’язовому введенні препарату «Пропес» (ПП) і препарату «Церебролізин» (ПЦ) помірна гіперемія з’являлася на 5-7 добу, відторгнення струпу відбувалося на 12-14 добу, повна епіталізація на 21-у добу з’являлася у 83 % випадків, твердість вогнища змінилася незначно. Найбільш ефективними виявилися ПЦ і ПП, що вводяться паравульнарно. Після введення ПП уже на 3-5 добу спостерігалася виражена гіперемія, на 10-12 добу відбувалося відторгнення струпу, на 21-у добу повна епіталізація у 83 % випадків, розм’якшення вогнища ушкодження, відсутність повторної появи виразки. Після застосування ПЦ на 4-6 добу виникали гіперемія, на 10-12 добу відбувалося відторгнення струпу, на 21-у добу розм’якшення вогнища й повна епіталізація в 75 % випадків, повторна поява виразки не відбулася. На 35-у добу повна епіталізація в обох групах спостерігалася в 92 % випадків.

На наступному етапі дослідження вивчався вплив ПЦ та ПП на стан процесів ПОЛ у рановому вогнищі й периферічній крові.

Показано, що в рановому вогнищі й периферічній крові при хронічному перебігу ранового процесу була виражена активація процесів ПОЛ: рівень ДК у вогнищі збільшувався в 3,1 рази, у крові – у 2,1 рази; ТБК-АП змінювався ще значніше, у вогнищі підвищувався в 4,6 разів, у крові – у 8,8 разів.

Під впливом мазі «Метилурацилова» зменшувалася активація процесів ПОЛ, що виявлялося в зниженні рівня ДК у крові на 33 %, з незмінною їхньою кількістю у вогнищі, ТБК-АП у вогнищі на 27 % і в крові на 60 %.

Внутрішньом’язове введення ПП зменшувало первинні продукти ПОЛ у вогнищі на 29 %, у крові на 49 % і вторинні у вогнищі на 51 %, у крові на 77 %. Паравульнарне введення порівняно з внутрішньом’язовим зменшувало концентрацію вторинних продуктів ПОЛ у вогнищі на 22 %. У подальшому (35-а доба) рівень продуктів ПОЛ у вогнищі і крові зберігався на тому самому рівні. Під впливом ПП, незалежно від способу введення, спостерігалося більш виражене зниження процесів ПОЛ, ніж унаслідок дії мазі «Метилурацилова».

Лікування ПЦ також знижувало процеси пероксидації при обох способах введення. Внутрішньом’язове введення ПЦ мало позитивний ефект у вогнищі, де концентрація ДК знижувалася більше ніж під час лікування маззю «Метилурацилова», складаючи 55 % відносно контролю. Паравульнарне введення препарату супроводжувалося прогресованим зниженням процесів ПОЛ саме до 35-ої доби, що виражалося зменшенням рівня ДК у вогнищі на 16 %, у крові – на 27 %, зменшенням рівня ТБК-АП у вогнищі на 45 %, у крові – на 53 %.

Як відомо, оцінювання стану ПОЛ не може бути достатнім без урахування активності АОС, яка в нормі контролює й обмежує ПОЛ, а міра наростання процесів ПОЛ при патології залежить від резервів АОС (В.А. Барабой, В.Є. Орел, И.М. Карнаух 1991; В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, 1997; T.J. James et al., 2003).

Паралельне вивчення АОС дозволило встановити, що у тварин з хронічним перебігом ранового процесу у вогнищі і крові знижувалася активність ферментів: СОД у вогнищі на 11 %, у крові на 14 %, Кат у вогнищі в 1,8 разів, у крові на 43 % і різко зменшувався АК.

Застосування мазі «Метилурацилова» підвищувало активність Кат у рановому вогнищі в 3,1 рази та збільшувало АК у вогнищі і крові, чим, певно, і пояснюється деяка стабілізація процесів пероксидації.

При внутрішньом’язовому введенні ПП збільшувалися Кат і АК лише у вогнищі. Паравульнарне введення ПП активізувало антиоксидантні ензими як у вогнищі, так і в крові (рис. 1), що супроводжувалося підвищенням АК. Відносно контролю підвищувалася активність у вогнищі СОД на 38 % і в крові Кат в 2,3 рази.

**Б**

**3**

**4**

\*

\*

\*

\*

#

**А**

**1**

**2**

\*

\*

\*

\*

**контроль**

**контроль**

**Вао**

\*

\*

#

\*

**контрольб**

**Го**

\*

#

**4**

**2**

\*

**1**

**3**

\*

#

\*

**контрольб**

Рис. 1. Вплив препаратів „Церебролізин” і „Пропес” на стан прооксидантно-антиоксидантної системи у вогнищі ушкодження.

**А** – вплив пропесу на ПОЛ; **Б** – вплив церебролізину на ПОЛ; **В** – вплив пропесу на АОС; **Г** – вплив церебролізину на АОС; **1** – ДК; **2** – ТБК-АП; **3** – СОД; **4** – Кат. \* - р<0,05 порівняно з контролем; # - р<0,05 порівняно з 21-ою добою.

У подальшому активність ферментів СОД і Кат у крові, а також СОД у вогнищі вірогідно знижувалася, а Кат у вогнищі залишався на тому самому рівні. Порівняно з лікуванням маззю «Метилурацилова» спостерігався більш виражений ефект.

Отже, при хронічному перебігу ранового процесу відбувається активація ПОЛ, зниження активності ферментів АОС і різке зменшення АК, що свідчить про незворотні деструктивні процеси й неспроможність факторів захисту. Ці дані знаходять своє підтвердження в дослідженнях хронічного ранового процесу різної етіології (Т.В. Звягінцева, 2000-2004; T.J. James et al., 2003; M. Wlaschek, K. Scharffetter-Kochanek, 2005).

Незважаючи на наявність епітелізації в групі тварин, до яких застосовувалася мазь «Метилурацилова», рівень процесів ПОЛ знижується незначно, активність ферментів залишається низькою, що свідчить про переважання деструктивних процесів у вогнищі ушкодження. Внутрішньом’язове введення ПП і ПЦ знижує процеси ПОЛ та активацію ферментів АОС, причому більш виразно, ніж при застосуванні мазі «Метилурацилова», але недостатньо, щоб «зрушити» процес з траєкторії хронічного запалення. Паравульнарне введення ПП стабілізує окиснювально-антиоксидантний гомеостаз після 21-ї доби (рис. 1), що свідчить про зменшення активності запалення (M. Wlaschek, K. Scharffetter-Kochanek, 2005). Паравульнарне введення ПЦ супроводжується зниженням процесів ПОЛ, яке прогресує, зростанням активності ферментів АОС до завершення спостереження (див. рис. 1). Очевидно, вогнище ушкодження знаходиться у фазі активного запалення й перебіг ранового процесу дещо спізнюється порівняно з паравульнарним введенням ПП. Однак прогресоване наростання механізмів захисту створює передумови для подальшого переходу ранового процесу в проліферативно-регенераторну фазу.

Оскільки найбільш ефективним виявився паравульнарний спосіб введення ПП і ПЦ, на наступному етапі дослідження вивчали вміст цитокінів IL-1β, TNF-α і IL-8 у вогнищі і крові у відповідних групах тварин.

Дослідження, проведені в контрольної групі тварин, підтвердили, що рановий процес з хронічним перебігом супроводжується підвищенням рівня IL-1β, TNF-α і IL-8 у вогнищі і крові.

Під впливом мазі «Метилурацилова» рівень IL-1β знижувався на 42 %, TNF-α на 35 % у вогнищі і IL-1β на 42 %, IL-8 на 43 % у крові, однак рівень IL-8 у вогнищі залишається дужепідвищеним, складаючи 143 % відносно тварин без лікування, а рівень TNF-α у крові не змінюється.

Застосування ПП супроводжувалося зниженням рівня прозапальних інтерлейкінів – IL-1β у вогнищі на 37 %, у крові – на 41 % і TNF-α у вогнищі на 43 %, у крові – на 44 %, причому зниження кількості TNF-α виявлялося більш вираженим, ніж під час лікування маззю «Метилурацилова». Хоча в крові рівень хемокіну IL-8 не змінювався, у вогнищі він значно знижувався, складаючи 61 % відносно тварин без лікування. У віддалені строки (35-а доба) зниження у вогнищі і крові прозапальних цитокінів продовжувалося (рис. 2).

**Б**

**1**

\*

\*

\*

\*

**контроль**

**А**

**контроль**

\*

\*

\* #

\* #

**2**

**1**

**2**

Рис.2. Кількість цитокінів у крові морських свинок з рановим процесом, що довго не загоюється, після лікування пропесом (**А**) і церебролізином (**Б**).

**1** – IL-1β; **2** – TNF-α; \* - р<0,05 порівняно з контролем; # - р<0,05 порівняно з 21-ою добою.

ПЦ значно знижував кількість усіх цитокінів у вогнищі і крові, причому кількість прозапальних IL-1β і TNF-α у крові виявлялася меншою, ніж під час застосування мазі «Метилурацилова», складаючи 31 % і 51 % відносно тварин без лікування. На 35-у добу рівень прозапальних цитокінів залишався на тому самому рівні, а IL-8 підвищувався до 110 % відносно тварин без лікування.

Отже, застосування мазі «Метилурацилова» не призупиняє хронічного запалення, що триває. Високий рівень IL-8 підтверджує наявність гіпоксії у вогнищі та активної проліферації епідермісу. Ці дані узгоджуються з місцевими виявленнями й метаболічними змінюваннями у вогнищі і крові, одержаними нами під час вивчення ПОЛ і АОС. Введення ПП спричинює сполучене зниження IL-1β і TNF-α, що свідчить про закінчення запальної фази (S. Werner,
R. Grose, 2003). Слід відзначити, що зниження рівня прозапальних цитокінів у вогнищі корелює зі зниженням продуктів ПОЛ (ТБК-АП і ДК). Враховуючи динаміку місцевих виявів і окислювально-антиоксидантних процесів, можна зробити висновок про перехід ранового процесу у стадію ремоделювання й реорганізації рубця. При введенні ПЦ рівень IL-1β і TNF-α після зниження на 21-у добу залишається стабільним до кінця експерименту (див. рис. 2), що свідчить про запізнювання перебігу загоювання порівняно з групою тварин, до яких застосовували ПП, і узгоджується з даними про оксидантно-антиоксидантні процеси у вогнищі і крові.

Для об’єктивації ранозагоювальної ефективності препаратів, що вивчаються, на наступному етапі проводили морфологічні й імуноморфологічні дослідження ранового вогнища під впливом досліджуваних лікарських засобів.

Гістологічні дослідження засвідчили, що у морських свинок з хронічним перебігом ранового процесу вогнище ушкодження являє собою набряклий колаген, що злився в загальну масу; які-небудь клітинні елементи відсутні; капілярів надто мало. Єдина позитивна реакція щодо загоювання виявлялася в епідермісі: спостерігалися спроби наростання його з боків або з волосяних фолікулів, що збереглися, але через відсутність належного кровопостачання, що підтверджувалося незначною експресією глікопротеїду ендотеліоцитів CD34, клітини епітелію легко відшаровувалися, піддавалися апоптозу або знаходилися у стані некробіозу.

Вивчення фармакотерапевтичної ефективності мазі «Метилурацилова» показало, що головною особливістю дії препарату була достатня стимуляція проліферації епідермісу, однак на вогнище некротизованого колагену мазь впливала мінімально.

Фармакологічний ефект внутрішньом’язового введення ПП на морфологічному рівні полягав у стимуляції загоювання не тільки епітелію, але й дерми: спостерігалася поява базальної мембрани, клітинних елементів, судин (підвищена експресія CD34), відбувалася утилізація старого некротизованого колагену, синтезувався новий. Разом з тим у вогнищі спостерігалася достатня кількість ділянок некрозу, відсутність базальної мембрани в центрі дефекту.

Після паравульнарного введення ПП спостерігалася активізація запального процесу, унаслідок чого некротичне вогнище утилізувалося, на його місці утворювався новий колаген з розвиненою судинною сіткою, високою експресією CD34 і достатньою епіталізацією. На місці ушкодження утворювався міцний рубець без повторної появи виразки, що свідчить про стабільне загоювання.

При внутрішньом’язовому введенні ПЦ у новоутвореному епітелії фіксувалися явища гідропічної дистрофії, апоптозу, місцями спостерігалося відшарування епітеліального шару. Базальна мембрана епідермісу була сформована не скрізь, що свідчить про можливість повторної появи виразки. Експресія CD34 спостерігалася в поодиноких ендотеліоцитах дрібних судин. Проте викладені вище факти дозволяють констатувати ранозагоювальний ефект унаслідок розвитку судин мікроциркуляторного русла з вираженою перивазальною макрофагально-лімфоцитарною інфільтрацією, а також невелику кількість некротизованих залишків колагену.

Паравульнарне введення церебролізину спричинило гіперпроліферацію епітелію з формуванням товстого шару. Базальна мембрана була сформована. У деяких випадках субепітеліальна дерма мала характерні для сосочкового шару ознаки: багато судин мікроциркуляторного русла, у тому числі артеріол, венул, наявні тонкі звивисті колагенові волокна, велика кількість клітинних елементів – макрофагів, лімфоцитів, тканинних базофілів. У глибоких ділянках дерми іноді виявляються фокуси пікринофілії (колікваційний некроз колагену), які поки що не утилізовані.

Отже, при хронічному рановому процесі основними клітинами-продуцентами прозапальних цитокінів є епідермоцити. Адекватна запальна відповідь на ушкодження можлива тільки за рахунок міграції клітин (через повну відсутність резидентних клітин у вогнищі). Вісутність запальної реакції – наслідок нездатності цитокінів досягати мети і/або їхнє руйнування у вогнищі відразу після експресії. Отже, дефект ушкодження, який, по суті, є некротичною масою, не лізується й не відчужується, але продовжує стимулювати експресію прозапальних цитокінів, спричинюючи метаболічні порушення тощо.

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що при хронічному рановому процесі мазь «Метилурацилова» покращує стан окислювально-антиоксидантного балансу, швидше за все, за рахунок активної проліферації епідермісу. Підтвердженням цьому є і деяке зниження рівня прозапальних цитокінів унаслідок застосування мазі, зумовлене процесами активної проліферації епітелію. Епідермоцити у цьому випадку є основними продуцентами цитокінів. Для активізації проліферації епідермоцити вимушені компенсаторно зменшувати експресію прозапальних цитокінів і активно синтезувати цитокіни, необхідні для проліферативних процесів. Це підтверджується високим рівнем IL-8 у вогнищі. H.O. Rennekampff et al., 2000 на моделі хронічної рани показали, що
місцеве застосування великих доз IL-8 спричинило гіперпроліферацію епідермісу без будь-яких змін у самій дермі. Високий рівень хемокіну IL-8 побічно свідчить про наявність гіпоксії у вогнищі (Е.И. Амчиславский и др., 2003). Через недостатню васкуляризацію клітини не можуть синтезувати колаген, необхідний для побудови базальної мембрани – цим зумовлена повторна поява виразки. Отже, мазь «Метилурацилова» справді сприяє загоюванню рани, проте очевидна неспроможність цього загоювання, зумовлена проліферацією лише одного епітелію.

Внутрішньом’язове введення ПП і ПЦ показало більш виражений ефект, ніж під час лікування маззю «Метилурацилова», але він поступається перед паравульнарним введенням.

При паравульнарному введенні ПП активація ферментів антиоксидантної системи і високий АК зафіксовані тільки на 21-у добу після початку лікування, на 35-у добу активація ферментів і АК знижується, що свідчить про відновлення окислювально-відновного гомеостазу внаслідок нормалізації мікросередовища вогнища. Рівень усіх досліджуваних цитокінів у вогнищі і крові також знижується. Ураховуючи, що в нормі прозапальні цитокіни у шкірі і крові відсутні, а підвищений рівень IL-1β, TNF-α і IL-8 є одним із маркерів хронічного ранового процесу
(S. Werner, R. Grose, 2003), можна стверджувати, що рановий процес переходить на траєкторію класичного перебігу. Необхідно відзначити, що внаслідок лікування ПП відновлена шкіра має епідерміс і колаген, аналогічний такому ж в інтактних тварин (табл. 2). Великі судини, що експресують CD34, і низький рівень IL-8 свідчать про ангіогенез, який завершується. Отже, можна констатувати, що паравульнарне введення ПП забезпечує повне загоювання рани, що якісно перевищує загоювання маззю «Метилурацилова».

Таблиця 2.

Оптична щільність колагену вогнища в динамиці загоювання
хронічної рани (M±m)

|  |  |
| --- | --- |
| Характер досліду | Оптична щільність колагену,ум.од. опт. щіл. |
| Інтактні тварини | 0,377±0,014 |
| Контроль | 0,174***±***0,008о |
| «Пропес», 21-а доба | 0,289***±***0,017*\*,^,*о |
| «Пропес», 35-а доба | 0,338***±***0,014*\** |
| «Церебролізин», 21-а доба | 0,179***±***0,013о |
| «Церебролізин», 35-а доба | 0,282***±***0,017*\*,#* ,о |

Примітки:

1. о - р<0,05 порівняно з інтактними

1. \* - р<0,05 порівняно з контролем.

2. # - р<0,05 порівняно з 21-ою добою.

3. ^ - р<0,05 порівнянно з церебролізином.

Фармакодинамічним ефектом паравульнарного введення церебролізину є активація місцевих виявів запалення у вигляді гіперемії, але запізнілий, ніж при паравульнарному введенні пропесу. Ця особливість підтверджується запізнюванням (порівняно з препаратом «Пропес») також основних біохімічних, морфологічних та імуноморфологічних крітеріїв загоювання. При цьому їхня якість (кінцевий результат) залишається подібним. Так, рівень продуктів ПОЛ у вогнищі і кровізнижується, і ця тенденція продовжує неухильно зростати до 35-ої доби після початку лікування. Активність ферментів АОС і рівень АК також продовжують наростати у віддалені строки, засвідчуючи продовження утилізації некротичної тканини. Введення ПЦ стимулює процес епітелізації рани й васкуляризації дерми, що є обов’язковою умовою успішної утилізації ушкодженого, синтезу нового колагену й життєздатності утвореного епітелію. Хоча оптична щільність колагену нижча, ніж при лікуванні пропесом, очевидна тенденція до її збільшення – новий колаген не руйнується, а визріває (див. табл. 2). Наявність вогнищ некрозу в глибоких шарах дерми збігається високим рівнем цитокінів, які продовжують залишатися потрібними для завершення очищення вогнища від некротичних мас.
Підвищений рівень IL-8 у крові й сильна експресія CD34 свідчать про активний ангіогенез, який забезпечує необхідне кровопостачання. Отже, можна констатувати перехід ранового процесу в русло фізіологічного, який, урешті, завершується нормальним загоюванням.

Отже, ПЦ і ПП виявилися ефективнішими при лікуванні ранового процесу з хронічним перебігом (незалежно від способу введення), ніж мазь «Метилурацилова». Більш швидка дія пропесу порівняно з церебролізином, певно, зумовлена додатковою неспіцифічною активацією імунної системи, яка спричинила більш виражену запальну відповідь, унаслідок якої загоювання відбувається швидше. Обидва препарати тваринного походження і містять комплекси амінокислот та поліпептидів, що, мабуть, і є ключовим моментом у ранозагоювальній дії. Створюється мікросередовище, багате пластичними й регуляторними речовинами, що спричинює змінення в регуляції внутрішнього мікро- (вогнище) і макро- (організм) середовища.

Таким чином, результати досліджень доводять, що біологічно активні препарати тваринного походження «Пропес» і «Церебролізин» справляють нормалізуючий вплив на прооксидантно-антиоксидантні процеси, знижують рівень запальних цитокінів, стимулюють епітелізацію, сприяють утилізації старого та синтезу нового колагену, підвищують ангіогенез. Досліджувані препарати забезпечують перехід хронічного запалення у фізіологічне русло з подальшою проліферацію та репарацією.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі теоретично обґрунтована та експериментально доведена доцільність лікувального застосування церебролізину та пропесу при хронічному рановому процесі.

1. Хронічний рановий процес, викликаний у морських свинок місцевим променевим ураженням шкіри, супроводжується активацією процесів ПОЛ відносно інтактних тварин: збільшення рівня ДК у вогнищі та крові в 2,1-3,1 рази (р<0,05), ТБК-АП – в 4,6-8,8 рази (р<0,05), зниження активності СОД у вогнищі та крові на 11-14 % (р<0,05), Кат – на 43-80 % (р<0,05); підвищенням рівня цитокінів (IL-1β, TNF-α і IL-8) у вогнищі та крові. У вогнищі клітинні елементи відсутні, мікросудини виявляються в незначній кількості, колаген некротизований. До кінця експерименту (65-67 доба) загоювання рани не відбувається в жодному випадку.

2. Застосування мазі «Метилурацилова» (щодобово протягом 20 діб) при хронічному рановому процесі на 21-у добу призводить до зниження відносно контролю показників ПОЛ: ДК у крові – на 33 % (р<0,05), ТБК-АП у вогнищі та у крові – на 27-60 % (р<0,05). При цьому підвищується активність Кат у вогнищі в 3,1 рази (р<0,05), знижуються рівні IL-1β та TNF-α у вогнищі на 35-42 % (р<0,05) і у крові IL-1β та IL-8 – на 42-43 % (р<0,05), збільшується рівень IL-8 у вогнищі на 43 % (р<0,05). Морфологічно виявляється помірна стимуляція проліферації епітелію, однак колаген не відновлюється. На 35-добу після початку терапії загоювання рани відмічається у 43 % тварин, повторні появи виразок – у 29 %.

3. Внутрішньом’язове введення як пропесу, так і церебролізину (1 мл/кг через добу протягом 20 діб) зменшує відносно контролю вміст ПОЛ: у вогнищі ДК – на 29-55 % (р<0,05), ТБК-АП – на 35-51 % (р<0,05); збільшує активність Кат в 2,3-2,7 рази (р<0,05); підвищує експресію CD34; гістологічно реєструється проліферація епітелію, однак базальна мембрана не виявляється, синтез нового колагену та активація ангіогенезу виражені помірно. Загоювання рани відмічається у 83 % тварин, повторні появи виразок – у 50 %.

4. Застосування церебролізину паравульнарно (1 мл/кг через добу протягом 20 діб) при хронічному рановому процесі призводить до зниження відносно контролю рівня ДК у вогнищі та крові на 25-27 % (р<0,05), ТБК-АП у вогнищі та крові – на 45-53% (р<0,05), підвищення активності СОД у вогнищі – на 80 %, у крові – на 10 % (р<0,05), Кат у вогнищі – на 330 %, у крові – на 179 % (р<0,05); зниження рівнів прозапальних цитокінів: IL-1β та TNF-α у вогнищі – на 30-34% (р<0,05), у крові – на 49-79 % (р<0,05). При цьому реєструються позитивна морфологічна динаміка – утворення товстого шару епітелію зі сформованою базальною мембраною, відновлення структури колагену в поверхневих і глибоких шарах дерми (підвищення рівня оптичної щільності колагену), активний ангіогенез (висока експресія CD34), нормалізація клітинного складу дерми. Загоювання рани на 35-ту добу відмічається у 92 % тварин без випадків повторної появи виразки, що свідчить про більш високий ранозагоюючий ефект, ніж при застосуванні мазі «Метилурацилова» та при внутрішньом’язовому введенні пропесу або церебролізину.

5. При введенні пропесу паравульнарно (1 мл/кг через добу протягом 20 діб) відбуваються тіж самі зміни, що й при застосуванні церебролізину, але при цьому активація антиоксидантних ферментів дещо нижча: СОД у вогнищі – на 53 % (р<0,05 відносно церебролізину), у крові – на 30 % (р<0,05) і Кат у вогнищі – на 62 % (р<0,05), у крові – на 200 % (р<0,05).

6. За ефективністю фармакотерапії хронічної рани досліджувані препарати розподіляються наступним чином: мазь «Метилурацилова» < внутрішньом’язове введення препаратів «Пропес» або «Церебролізин» < паравульнарне введення препаратів «Пропес» або «Церебролізин».

7. Механізм лікувальної дії церебролізину та пропесу при хронічному перебігу ранового процесу зумовлений нормалізацією прооксидантно-антиоксидантних процесів, зниженням рівня запальних цитокінів, стимуляцією епітелізації, утилізацією старого та синтезу нового колагену, підвищенням ангіогенезу завдяки створенню мікросередовища, багатого амінокислотами та іншими пластичними речовинами.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Звягинцева Т.В., Рузин Г.П., Желнин Е.В., Халин И.В. Патофизиологическое обоснование стимуляции регенеративных процессов при длительно незаживающих ранах // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6. – Вип.1-2(13-14). – С.243-248. (здобувач особисто брав участь в експерименті, обробці отриманих результатів, підготовив матеріал до друку).

2. Халин И.В. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз при стимуляции вялотекущего раневого процесса церебролизином в эксперименте // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. - №3. – С. 54-59.

3. Звягинцева Т.В., Губина-Вакулик Г.И., Халин И.В., Горбач Т.В. Цитокиновый профиль и морфологические особенности заживления при лечении хронического раневого процесса церебролизином // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2007. - №11(2/1). – С. 592-596. (здобувачем особисто проведено експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їх оцінка, підготовлено матеріал до друку.)

4. Пат. 23220 Україна, МПК № А61К35/30, А61Р17/02 Застосування церебролізину як препарату з ранозагоювальною дїєю / Т.В. Звягінцева, І.В. Халін (Україна). – № u 2007 00310, Заявл. 12.01.2007, Опубл. 10.05.2007 Бюл. №6. (здобувачем особисто проведено експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їх оцінка, підготовлено матеріал до отримання патенту, інтерпретація отриманих даних здійснена спільно з науковим керівником.)

5. Пат. 23221 Україна, МПК А61К35/48, А61Р17/02 Застосування пропесу як препарату з ранозагоювальною дїєю / Т.В. Звягінцева, В.Я. Найштетік, І.В. Халін (Україна). – № u 2007 00316; Заявл. 12.01.07 Опубл. 10.05.2007 Бюл. №6. (здобувачем особисто проведено експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їх оцінка, підготовлено матеріал до отримання патенту, інтерпретація отриманих даних здійснена спільно з науковим керівником та іншим співавтором.)

6. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Принципы и перспективы фармакологической коррекции длительно незаживающих ран / Материалы XII международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», 31мая-9 июня. – Ялта. – 2005. – С.83-84.

7. Халин И.В. Возможности фармакологической коррекции вялотекущего раневого процесса препаратами, содержащими аминокислоты / Збірник тез межвузівської конференції молодих вчених „Медицина третього тисячоліття”, 17-18 січня. – Харків, 2006. – С.38-39.

8. Tatyana V. Zvyagintseva, Igor V. Khalin, Yegor V. Zhelnin Pathogenetic substantiation of long healing wounds pharmacology correction // Chinese journal of pathophysiology. – 2006. – V.22. – No.13. – P.343-344.

9. Звягінцева Т.В., Халін І.В., Миронченко С.І., Климнюк Т.В., Желнін Є.В. Патогенетичні підходи до фармакологічної корекції ран, які довго не загоюються / Тези доповідей ІІІ Національного з’їзду фармакологів України „Фармакологія 2006 – крок у майбутнє”, 17-20 жовтня. – Одеса. – 2006. – С.61.

10. Халин И.В. Влияние церебролизина на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при местном лечении вялотекущего раневого процесса / Материалы Международной научно-практической конференции студентов, молодых ученых, врачей и преподавателей «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины», 25-26 апреля. – Часть 2. – Сумы. – 2007. – С.40.

11. Звягинцева Т.В., Халин И.В., Миронченко С.И. Метаболическая коррекция повреждений кожи, вызванных лучевым фактором / Труды международного медико-фармацевтического конгресса «Ліки та життя», 6-9 лютого. – Киев, 2007. – С.72-73.

12. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Пути нормализации метаболических нарушений при местном лучевом повреждении кожи / Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького, присвячених до 150-річчя з дня народження, 31 травня-1 червня 2007 року. – Одесса. – 2007. – С. 65-66.

13. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Изучение фармакологической эффективности церебролизина и пропеса при лечении хронического раневого процесса // Сборник материалов конгресса (тезисы докладов) XV Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство", 16-20 апреля 2007 г. – Москва. – 2007. – С.381.

14. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Динамика метаболических процессов в хронической ране при местном применении церебролизина / Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология – практическому здравоохранению», 23-27 сентября 2007 года. – Санкт-Петербург, Россия. – 2007. – Часть 1. – с.1703-1704.

15. Халін І.В. Вплив препаратів „Церебролізин” та „Пропес” на рівень IL-1β та TNF-α при лікуванні ран, що довго не загоюються в експерименті // Український науково-медичний молодіжний журнал. Спеціальний випуск, присвячений 61-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених „Актуальні проблеми сучасної медицини”. – 2007. - №3. – С.256.

16. Халін І.В. Ефективність внутрішньом’язового введення фетопрепаратів при хронічному перебігу ранового процесу / Збірник тез межвузівської конференції молодих вчених „Медицина третього тисячоліття”, 16-18 січня. – Харків, 2008. – С.20-21.

**АНОТАЦІЯ**

Халін І.В. Фармакотерапевтична ефективність церебролізину та пропесу при хронічному рановому процесі (експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.03.05 – фармакологія. – ДУ „Інститут фармакології та токсикології” АМН України, Київ, 2008.

Дисертація присвяченаактуальній проблемі фармакології – підвищенню ефективності фармакотерапії ран, що довго не загоюються, шляхом використання препаратів «Церебролізин» та «Пропес».

В умовах експерименту встановлено, що мазь «Метилурацилова» має ранозагоювальну дію, зумовлену проліферацією лише одного епітелію. Препарати «Церебролізин» і «Пропес» (доза 1 мл/кг) виявилися більш ефективними при лікуванні ранового процесу з хронічним перебігом, ніж мазь «Метилурацилова», незалежно від способу введення. При паравульнарному введенні обидва препарати показали набагато кращий, ніж при внутрішньом’язовому, ранозагоювальний ефект, який виявлявся нормалізацією окислювально-антиоксидантних процесів, зменшенням експресії прозапальних цитокінів, посиленням епітелізації ранового дефекту, утилізацією некротизованого й синтезом нового колагену, підвищенням ангіогенезу. Досліджувані препарати забезпечують перехід хронічного запалення у фізіологічне русло з подальшою проліферацію та репарацією.

Ключові слова: рановий процес з хроничним перебігом, «Церебролізин», «Пропес».

**АННОТАЦИЯ**

Халин И.В. Фармакотерапевтическая эффективность церебролизина и пропеса при хроническом раневом процессе (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – ГУ „Институт фармакологии и токсикологии” АМН Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвященаактуальной проблеме фармакологии–повышению эффективности фармакотерапии длительно незаживающих ран путем использования препаратов «Церебролизин» и «Пропес».

Показано, что хронический раневой процесс, вызванный у морских свинок местным радиационным повреждением кожи, сопровождается активацией процессов ПОЛ, повышением уровня цитокинов (IL-1β, TNF-α и IL-8) в очаге и крови. В очаге клеточные элементы отсутствуют, микрососуды обнаруживаются в незначительном количестве, коллаген некротизирован. До конца эксперимента ни в одном случае заживление раны не происходит.

Применение мази «Метилурациловая» (ежедневно в течение 20 суток) при хроническом раневом процессе приводит к некоторому уменьшению показателей ПОЛ, повышению активности антиоксидантных ферментов, снижению уровня IL-1β и TNF-α в очаге и IL-1β и IL-8 в крови, повышению уровня IL-8 в очаге. Морфологически определяется умеренная стимуляция пролиферации эпителия без влияния на коллаген. Заживление раны отмечается у 43 % животных, повторные появления язв – у 29 %.

Внутримышечное введение как пропеса, так и церебролизина (1 мл/кг через день в течение 20 суток) уменьшает содержание ПОЛ, увеличивает активность антиоксидантных ферментов, более выраженно, чем мазь «Метилурациловая»; активирует пролиферацию эпителия, однако без базальной мембраны, но при этом отмечается синтез нового коллагена и активация ангиогенеза. Заживление раны отмечается у 83 % животных, повторные появления язв – у 50 %.

Применение пропеса паравульнарно (1 мл/кг через день в течение 20 суток) приводит к уменьшению показателей ПОЛ, активации антиоксидантних ферментов, снижению уровней провоспалительных интерлейкинов в очаге и крови, значительней, чем при действии мази «Метилурациловая» и внутримышечном введении. Эти изменения сопровождаются морфологическими проявлениями заживления – эпителизацией со сформированной базальной мембраной, утилизацией некротизированного и синтезом нового коллагена с развитой сосудистой сеткой, высокой экспрессией CD34, нормализацией клеточного состава дермы. Заживление раны отмечается у 92 % без случаев повторного изъязвления.

Применение церебролизина паравульнарно (1 мл/кг через день в течение 20 суток) приводит к снижению уровня продуктов ПОЛ, повышению активности антиоксидантных ферментов, уменьшению количества провоспалительных цитокинов в очаге и крови, значительней, чем при действии мази «Метилурациловая» и внутримышечном введении. При этом регистрируется позитивная морфологическая динамика – образование толстого слоя эпителия со сформированной базальной мембраной, возобновление нормальной структуры коллагена в поверхностных и глубоких слоях дермы, активный ангиогенез (высокая экспрессия CD34), нормализация клеточного состава дермы. Заживление раны отмечается у 92 % без случаев повторного появления язвы.

Установлено, что по эффективности фармакотерапии хронической раны, исследуемые препараты распределяются следующим образом: наименее эффективным является применение мази «Метилурациловая», большая фармакотерапевтическая активность проявляется при внутримышечном введении препаратов «Пропес» и «Церебролизин». Наиболее эффективным является паравульнарное введение препаратов «Пропес» и «Церебролизин».

Механизм лечебного действия церебролизина и пропеса при хроническом раневом процессе обусловлен нормализацией прооксидантно-антиоксидантних процессов, снижением уровня провоспалительных цитокинов, стимуляцией эпителизации, утилизацией старого и синтезом нового коллагена, повышением ангиогенеза благодаря созданию микросреды, богатой аминокислотами и другими пластическими веществами.

Проведенные исследования показали целесообразность применения церебролизина и пропеса для лечения хронических раневых процессов.

Ключевые слова: хронический раневой процесс, «Церебролизин», «Пропес».

**SUMMARY**

Khalin I.V. Pharmacotherapeutic effectiveness of Cerebrolysin under long healing wound process (experimental investigation). – Manuscript.

The thesis for a Candidate Degree in Medicine in speciality – 14.03.05 – pharmacology – SI „Institute of Pharmacology and Toxicology” at the Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kiev, 2008.

The thesis is dedicated to the study of the effect of Cerebrolysin, Propesum (similar formulation preparations) and 10 % methyluracil ointment (compare preparation) on long healing wound process course.

It was established experimentally that 10 % methyluracil ointment has wound healing activity, but it is insufficiently effective. The preparations “Cerebrolysin” and “Propesum” were more effective than 10 % methyluracil ointment under long healing wound process treatment independently of the route of introduction. The paravulnar introduction of Cerebrolysin and Propesum has more effective wound healing activity than intramuscular route. This was cleared up by oxidant-antioxidant normalization, decreasing of proinflammatory cytokines expression, enhancement of wound defect epithelization, utilization of necrotic collagen, synthesis of new collagen and rising of angiogenesis. Unidirectionality of this preparations’ action was accompanied by lagging of Cerebrolysin in comparison with Propesum action. Using of Cerebrolysin and Propesum for long healing wound treatment is a solution of actual problem of modern pharmacology.

Key words: Cerebrolysin, Propesum, long healing wound.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>