

## ОБОСНОВАНИЕ БЕЗВРЕДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОСТАТИКА КАПРОФЕРА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Дз.Амбарцумян, Г.А.Епремян, А.Г.Алексян, С.М.Сукиасян,  
Н.Д.Вартазарян, В.М.Шахмурадян, Э.С.Габриелян,  
К.В.Лалаян, Б.Дж.Енокян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,  
кафедры эпидемиологии, патологической анатомии, фармакологии,  
технологии лекарств и хирургической стоматологии НИЗ РА/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные заболевания, кандидозы, капрофер

Проблема поиска новых противогрибковых препаратов сохраняет свою актуальность в связи с большой распространенностью этих микроорганизмов в окружающей среде. Грибы рода *Candida* способны вызывать гнойно-воспалительные заболевания самостоятельно, а также осложнять течение основного соматического заболевания.

Нами исследована антибактериальная и противогрибковая активность широко известного препарата капрофер (основным действующим началом является соль железа  $FeCl_3$ ) *in vitro*. О безвредности определенных концентраций соединений железа говорит множество общеизвестных фактов. Так, препараты железа широко используются в медицине при лечении различных заболеваний, в частности анемий. Различные соединения железа широко распространены в природе и не только в окружающей среде, но и в растительных и животных организмах. Некоторые из них имеют жизненно важное значение. В организме человека железо входит в состав ряда биологических структур, а содержание его доходит до 5 г (70% в гемоглобине, 5–10% — миоглобине, 20–25% — в виде резервного железа и около 0.1% — в плазме крови). Некоторое количество железа находится в составе различных органических соединений внутриклеточно.

Особый интерес вызывает хлорное железо ( $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ), которое используется в качестве коагулянта при очистке питьевой воды и, по нашим данным, обладает также антибактериальным и противогрибковым свойствами [2,3].

Подпороговая концентрация  $\text{FeCl}_3$  в воде водоемов составляет 0.9 мг/л, максимальная — 5 мг/л (0,0005%). При постоянном воздействии в течение неограниченного времени она не вызывает нарушений биохимических процессов. ПДК  $\text{FeCl}_3$  в питьевой воде — 0.3 мг/л (0,0003%);  $\text{LD}_{50}$   $\text{FeCl}_3$  для крыс — 400 мг/кг, для мышей — 375 мг/кг.  $\text{LD}_{50}$  чистого железа для человека составляет 200–250 мг/кг или 0.2–0.25 г/кг. Суточная потребность в железе взрослого человека — 11–30 мг (0.2–0.4 мг/кг). Она значительно возрастает при беременности и кормлении грудью (20 и 25 мг соответственно). Определенное количество железа человек получает с пищевыми продуктами. Так, в 100 г говядины имеется 2.9 мг, а свинины — 1.9 мг железа. Следовательно, при приеме 100 г говядины взрослый человек получает 0.04 мг/кг, а 100 г свинины — 0.03 мг/кг, что меньше суточной потребности более чем в 10 раз. Кроме того, при лечении анемий препараты железа (лактат железа, сульфат железа и др.) применяют в больших дозах — 3–5 г в сутки в течение 1–2 месяцев [1]. Необходимо отметить, что  $\text{FeCl}_3$  синтезируется и в желудке человека под воздействием  $\text{HCl}$  желудочного сока. Вышеизложенное свидетельствует, что соединения железа, постоянно поступая в организм, активно участвуют в биохимических процессах и в оптимальных дозах безвредны.

Целью данной работы является выявление безвредной для кожи и слизистых оболочек концентрации капрофера при длительном воздействии.

### Материал и методы

Эксперименты проводились на 43 белых лабораторных крысах — самцах одинакового возраста и веса. Животные были разбиты на 11 групп по 4 крысы. Контрольную группу составили 3 особи. Заранее готовили двукратные разведения капрофера от 1:2 до 1:512. Первой группе вводили нативный капрофер, второй — раствор препарата в разведении 1:2 и так далее. Раствор вводили следующим образом: 2 мл per os, 0.5 мл закапывали на слизистую глаз и 0.5 мл втирали ватным тампоном в кожу и слизистую оболочку в области гениталий. Таким образом, каждая крыса получала по 3 мл раствора (таблица), и все расчеты приведены исходя из данного количества.

Крысы контрольной группы аналогично получали физиологический раствор. Эксперимент продолжался 13 дней. Погибших в течение опыта животных препарировали, и для патологоанатомического исследования брали ткани глаз, слизистые оболочки ротовой полости, желудка, гениталий, а также кожу, печень и почки.

Группа	Разведение									
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512
I	+									
II		+								
III			+							
IV				+						
V					+					
VI						+				
VII							+			
VIII								+		
IX									+	
X										+

На тринадцатый день проводилась декапитация животных и забор органов для патологоанатомического исследования. Кусочки органов фиксировались в 10% нейтральном формалине, заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином. Исследования проводились под световым микроскопом с увеличением от  $\times 150$  до  $\times 1000$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты патологоанатомических исследований показали, что в первой группе наблюдалась 100% гибель животных. Морфологическое исследование показало, что кожа век, эпителий конъюнктивы и роговицы глаз темно-аспидного цвета, плотной консистенции, с мелкими очагами изъязвлений на поверхности. При микроскопическом исследовании наблюдалась картина коагуляционного некроза с явлениями воспалительной инфильтрации окружающих тканей. Эпителиальная выстилка радужной оболочки глаза вследствие контрактуры фиброваскулярной мембраны сокращена, обращена к передней поверхности глаза, цитоплазма эпителиальных клеток и частично ядра этих клеток вакуолизированы. Подобные морфологические изменения описаны при сахарном диабете и некоторых видах нефропатий и получили название "ectropion uvea" [4] (рис. 1).



Рис. 1. Выраженная вакуолизация цитоплазмы и ядер эпителиальных клеток радужной оболочки глаз крыс при воздействии нативного препарата капрофер на слизистую глаз; гематоксилин-эозин; ув. х 800

Макроскопические изменения слизистой оболочки ротовой полости и желудка проявлялись в виде мелких очагов некроза и кровоизлияний, микроскопически в желудке выявлялись участки некроза слизистой до подслизистого слоя, полнокровие сосудов, очаги эритроцитарных экстравазатов. В коже и слизистой оболочке гениталий изменения определялись в виде мелких очагов некроза и кровоизлияний. В почках наблюдались белковая гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов дистальных канальцев и признаки резко выраженного коагуляционного некроза нефроцитов проксимальных канальцев нефронов, полнокровие клубочков. Имело место утолщение стенок артериол и мелких артерий, просвет сосудов был сужен, наблюдалась извилистость и гофрированность внутренней эластической мембраны с выступающими в просвет эндотелиальными клетками. В печени наблюдалось полнокровие центральных вен, диапедезные кровоизлияния наряду с полнокровием гемомикроциркуляторного русла, в просвете отдельных сосудов — фибриновые и лейкоцитарные микротромбы, белковая дистрофия централобулярных гепатоцитов.

По мере уменьшения концентрации препарата описанные морфологические изменения у животных соответствующих групп проявлялись реже.

В группах животных, получивших препарат в концентрации от 1:16 до 1:64, гибели крыс не наблюдалось. Дистрофических и некротических изменений во внутренних органах не обнаруживалось. Изменения глаз выражались в виде легкого помутнения и покраснения конъюнктивы век и роговицы. Микроскопически определялось полнокровие сосудов гемо-

микроциркуляторного русла, дистрофические изменения эпителия, лимфо-плазмочитарная инфильтрация стромы. В меньшей степени были выражены изменения пигментного эпителия радужной оболочки глаз, где все еще выявлялась вакуолизация цитоплазмы клеток и их ядер (рис. 2).

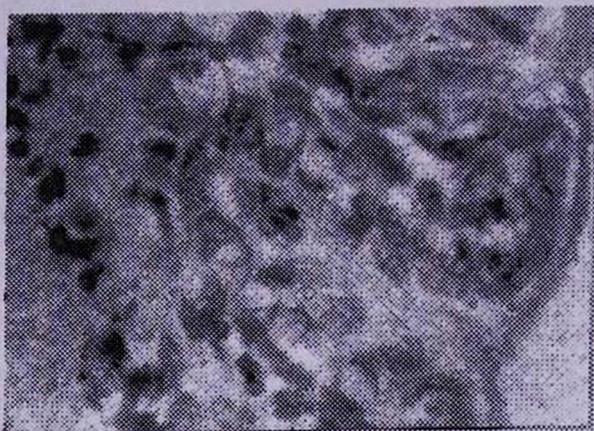


Рис. 2. Вакуолизация цитоплазмы и ядер эпителиальных клеток радужной оболочки глаз крыс. Разведение препарата — 1:32; гематоксилин-эозин; ув. х 800

В слизистой оболочке полости рта, желудка и гениталий отмечалось незначительное полнокровие и точечные диапедезные кровоизлияния. В почках и печени отмечалось полнокровие сосудов, белковая гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов и гепатоцитов (рис. 3).

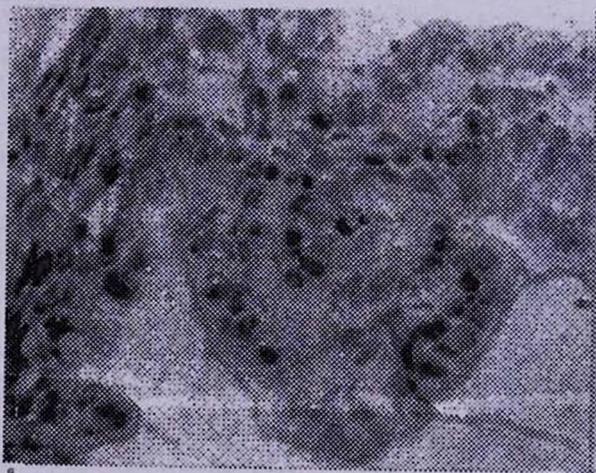


Рис. 3. Белковая гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов дистальных канальцев почек крыс. Разведение препарата — 1:64; гематоксилин-эозин; ув. х 450

В третьей группе животных, получивших в ходе эксперимента препарат в концентрации от 1:128 до 1:512, не выявилось изменений, отличающихся от контрольных (рис. 4).

Исходя из вышеизложенного, для дальнейших исследований нами избрана концентрация раствора капрофера в разведении 1:256, в 3 мл которого абсолютное количество железа составляет 2.3 мг (для взрослого человека — 0.03 мг/кг). Это меньше суточной потребности организма взрослого человека в 4.8–13.0 раз, меньше  $LD_{50}$  для человека в 6666.7–8333.3 раза.

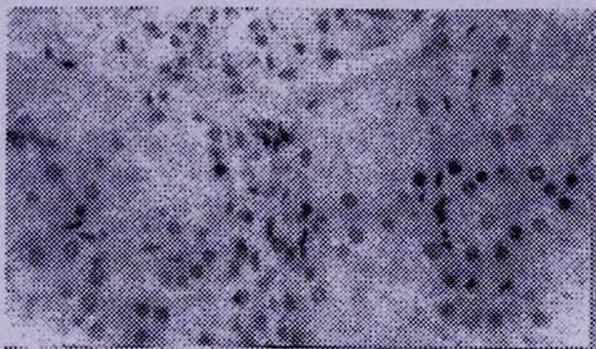


Рис. 4. Пигментный эпителий радужной оболочки глаз у крыс без изменений. Разведение препарата — 1:256; гематоксилин-эозин; ув. х 800

Таким образом, патогистологические исследования, приведенные расчеты, а также данные литературы говорят об абсолютной безвредности концентрации капрофера в разведении 1:256. Указанная концентрация может быть использована в клинической практике для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек.

Поступила 02.08.98

**ՓՈՐՉԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՀԵՄՈՍՏԱՏՍԻԿ ԿԱՊՐՈՅԵՐԻ ԱՆՎՆԱՍ  
ԽՏՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱՎՈՐՈՒՄԸ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅԱՆ  
ԺԱՍՏՆԱԿ**

Ա.Չ.Համբարձումյան, Գ.Ա.Եփրեմյան, Ա.Գ.Ալեքսանյան, Ս.Մ.Սուրիասյան,  
Ն.Դ.Վարդապարյան, Վ.Մ.Շահմուրադյան, Է.Ս.Գաբրիելյան,  
Կ.Վ.Լալայան, Բ.Ջ.Ենոքյան

Հայտնի է, որ երկաթ պարունակող պատրաստուկները օգտագործվում են բժշկության մեջ, մասնավորապես սակավարյունություն ունեցող հիվանդների բուժման ժամանակ: Այս աշխատանքի նպատակն է հայտնաբերել  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  օպտիմալ քանակը, որը կապրոֆերի հիմնական ազդող գործոնն է երկարատև ազդեցության դեպքում:

Գիտափորձում օգտագործվել է 43 սպիտակ առնետ, որոնց վրա ուսումնասիրվել է կապրոֆերի տարբեր խտությունների ազդեցությունը մաշկի և

լորձաթաղանթների վրա: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այս պատրաստուկի նատիվ փնձակից մինչև 1:64 նոսրացումները առնետների մոտ առաջացնում են դեատրոկտիվ պաթոհիստոլոգիական փոփոխություններ: Այդ փոփոխությունները արտահայտվում են աչքի, ստամոքսի, սեռական օրգանների լորձաթաղանթների նեկրոզի ձևով:

Սկսած 1:128 և բարձր նոսրացումները չեն առաջացնում տեսանելի ձեռքարձակական փոփոխություններ: Պատրաստուկի 1:256 նոսրացումը ունի հակաբակտերիալ և հակասնկային ազդեցություն և կարող է օգտագործվել մաշկի և լորձաթաղանթների թարախարորոքային հիվանդությունների բուժման ժամանակ:

Պատրաստուկի 1:256 նոսրացումը հիմք է ընդունվել հետագա ուսումնասիրությունների համար:

#### FOUNDATION OF THE HARMLESS CONCENTRATION OF KAPROFER HEMOSTATIC IN LONG-LASTING EFFECT IN THE EXPERIMENT

A.Dz.Hambartzoumian, G.A.Yepremian, A.G.Alexanian,  
S.M.Soukiassian, N.D.Vartazarian, V.M.Shakhmouradian,  
E.S.Gabrielian, K.V.Lalayan, B.Dj.Yenokian

It is known, that Fe preparation are used in medicine for treatment of various diseases, in particular for treatment of anemias. The purpose of this study is to reveal the harmless contents of  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ .

The experimental research has been performed on 43 white rats. The impact of different contents of kaprofer preparation on the skin and mucous membranes has been studied. It has been found out by means of pathohistological investigation that the preparation in dilutions from native to 1:64 caused destructive and inflammatory processes in the organs and tissues of rats such as necrosis in the eye tissues, stomach and genital mucous membranes.

The preparation in dilutions of 1:128, 1:512,... do not cause any visible morphological changes. The preparation in dilution of 1:256 has antibacterial and antifungal activity and can be used for treatment of purulent-inflammatory diseases of skin and mucous membranes. This dilution has been chosen for further investigation.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. БМЭ, т. 8, изд. третье. М., 1978, с. 54.
2. Вредные вещества в промышленности, часть II. (под ред. Лазарева Н. В.) Л., 1963.
3. Епремян Г.А., Амбарцумян А.Дз. Изучение антибактериальной активности капрофера in vitro. Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ, 1997.
4. Anderson's Pathology, 1, N.Y., 1996.