

## Remediul Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean

C. Ceban

Catedra Oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Bio-R as Remedy in the Complex Treatment of Corneal Ulcer

The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficiency of Bio-R in the complex treatment of corneal ulcers. The study included 40 patients who were randomized into two comparable groups: the main group, which included 20 patients with corneal ulcers taking Bio-R in addition to the basic therapy, and the control group, which included 20 patients taking only the basic therapy. It was established that Bio-R, in addition to the basic therapy, produces a more rapid resolution of the exudative-destructive inflammatory reaction and a smaller, less intensive corneal defect.

**Key words:** Bio-R, complex treatment, corneal ulcer.

### Препарат Bio-R в комплексном лечении язвы роговицы

Целью исследования было изучение эффективности применения Bio-R в комплексном лечении больных с язвой роговицы. В исследование включено 40 пациентов, которые составили 2 рандомизированные группы: основную составили 20 больных с язвой роговицы, получавших Bio-R в сочетании с базисной терапией и группу контроля – 20 больных, получавших только базисную терапию. Было установлено, что включение Bio-R в состав базисной терапии приводит к более быстрому купированию экссудативно-деструктивной воспалительной реакции и способствует формированию, меньшего по площади и интенсивности, помутнения роговицы.

**Ключевые слова:** роговицы язва, Bio-R, комбинированное лечебное воздействие

### Introducere

Bolile inflamatorii ale corneei ocupă aproximativ 20% în structura patologieilor oftalmologice [1], dintre care cele mai grave sunt cheratitele bacteriene, virale, în special cele herpetice, și cele care se dezvoltă pe fundalul bolilor sistemice ale organismului [2,9].

Ulcerul cornean rămâne să fie una dintre problemele actuale ale oftalmologiei contemporane datorită frecvenței sale și evoluției severe, care cauzează de regulă, scăderea dramatică a acuității vizuale, sau chiar pierderea ochiului [3,4]. În prezent sunt certe nu doar efectele pozitive, dar și cele negative ale antibioticoterapiei tradiționale: dezvoltarea disbacteriozei și asocierea infecției micotice, majorarea numărului tulpinilor de microorganisme antibioticorezistente [5], dezvoltarea reacțiilor alergice [6]. Dificultăți în tratamentul ulcerului cornean apar în mare parte din cauza faptului, că aproximativ în 50% cazuri nu se poate determina agentul patogen și se aplică terapia empirică, adaptată la tabloul clinic al bolii. Astfel, necesitatea de a îmbunătăți și elabora noi metode de tratament ale ulcerului cornean este argumentată de eficiența insuficientă a terapiei tradiționale și frecvența înaltă a complicațiilor în perioada de convalescență [7,8].

### Scopul studiului

Studierea eficienței preparatului Bio-R în tratamentul complex al bolnavilor cu ulcer cornean.

### Material și metode

Cercetările clinice s-au efectuat la 40 de bolnavi cu ulcer al corneei de origine bacteriană, care au format 2 loturi randomizate: de bază și martor. Lotul de bază a fost format din 20 bolnavi (20 ochi) cu ulcer cornean, la 7 (35%) din ei procesul patologic avea evoluție severă, la 13 (65%) – severitate medie. Adițional la terapia conservativă de bază (adminis-

trarea sistemică sau/și locală a preparatelor antibacteriene antiinflamatoare și desensibilizante, cât și a preparatelor dezinfectante și de stimulare a regenerării), pacienții lotului dat au administrat colir de antibiotic combinat cu Sol. Bio-R 0,5% în sacul conjunctival, de 5-6 ori pe zi, pe durata tratamentului. Bio-R prezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare, regenerante, care stabilizează membranele lizozomale și celulare. Aminoacizii, microelementele Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr și oligopeptidele, care intră în componența sa, stimulează procesele de regenerare ale țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humorale. Lotul martor a inclus 20 de pacienți (20 ochi) cu ulcer cornean, cărora li s-a administrat doar farmacoterapia tradițională. Dintre aceștia, la 8 (40%) pacienți procesul patologic avea evoluție severă, la 12 (60%) pacienți – severitate medie. Atât în lotul de bază, cât și în cel martor, a fost evaluată concentrația de citokine în serul sanguin, folosind metoda imunofluorescentivă cu utilizarea test-sistemelor de diagnostic al firmelor «Протеиновый контур» și «Цитокин» (Sankt Petersburg), conform metodei descrise de producător [10]. Pentru referință, concentrația de citokine a fost examinată la 10 persoane condiționat sănătoase.

Termenii de adresare de la începutul procesului ai pacienților din ambele loturi a fost de 4-7 zile. Toți bolnavii au fost examinați, fiind efectuate visometria, biomicroscopia segmentului anterior cu determinarea sensibilității corneei, proba cu fluoresceină, Bengal-Roz și fotoînregistrarea, examenul ocular ecobiometric transpalpebral, cercetarea frotiurilor conjunctivale. Severitatea cheratitelor ulceroase s-a determinat conform scalei P. Parmar [12].

Drept criterii ale evoluției pozitive s-au considerat dispariția sindromului cornean, resorbția maselor necrotice și a infiltrării stromei corneene, resorbția hipopionului, epitelizarea corneei, creșterea acuității vizuale.

Tabelul 1

Scala P. Parmar de apreciere a severității  
cheratitelor ulcerose

Indicele	Descrierea	Scorul în puncte
<b>1. Caracteristica defectului ulceros:</b>		
Localizarea	- Periferică	1
	- Paracentrală	2
	- Centrală	3
Dimensiunile	- până la 2 mm	1
	- 2,1-5 mm	2
	- 5,1-7 mm	3
	- mai mult de 7 mm	4
Profundimea defectului	- până la 1/3 din grosimea corneei	1
	- 1/2-2/3 din grosimea corneei	2
	- mai mult de 2/3 din grosimea corneei	3
Prezența complicațiilor	- neovascularizare, hipertensiune oculară, formarea sinechiilor, tamponarea ulcerului cu iris, cataractă complicată;	1
	- descemetocele, perforarea corneei	2
	- decolarea tunicilor, endoftalmită, panoftalmită	3
<b>2. Reacția inflamatorie în camera anterioară a ochiului</b>	- 5-10 celule în câmpul de vedere	1
	- până la 50 de celule în c/v, opalescență, precipitate	2
	- mai mult de 50 de celule în c/v, bride fibrinoase, hipopion	3
Total		16

Prelucrarea statistică a fost efectuată prin utilizarea programului Statistica cu aprecierea anterioară a indicelui de disociere și prin utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Rezultatele cercetării microbiologice ale frotiului conjunctival la pacienții ambelor loturi sunt prezentate în tab. 2.

Tabelul 2

Caracterul microflorei în sacul conjunctival  
la bolnavii cu ulcer cornean

Microflora	Loturile de bolnavi	
	De bază (n = 20)	Martor (n = 20)
Patogenă: abs. %	6 30,0	6 30,0
Condițional-patogenă: abs. %	8 40,0	8 40,0
Mixtă: abs. %	2 10,0	3 15,0
Lipsa creșterii: abs. %	4 20,0	3 15,0

Aceste date indică, că în loturile de bază și de control, flora patogenă s-a depistat în 30% cazuri.

În structura florei patogene dominau *Staphylococcus aureus* – la 45% din pacienții lotului de bază și la 40% dintre pacienții lotului martor, *Str. viridans* – la 30% și 20% respectiv. Restul florei a fost destul de variată: *Corynebacterium* – la 10%, *Cl. Pneumoniae* – la 10%, *E. faecium* – la 5% - în lotul de bază. *Corynebacterium* – la 10%, *Cl. Pneumoniae* – la 20%, *E. faecium* – la 10% - în lotul martor. Din microorganismele

condițional-patogene s-au depistat: *Staphylococcus epidermidis* – în 70% cazuri, în lotul de bază și în 65% cazuri, în lotul martor, *Escherichia coli* – în 20% în ambele loturi, *Pr. vulgaris* – în 10% și 15% cazuri respectiv. Este necesar de accentuat, că creșterea florei nu a fost depistată în 20% dintre cazurile lotului de bază și în 15% din lotul martor.

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, era practic identic la toți pacienții din ambele loturi de studiu, fără diferențe majore, fiind prezent sindromul cornean pronunțat, infiltrat stromal cu ulcer, înconjurat de edem cornean și reacție inflamatorie în camera anterioară moderată sau severă.

Asocierea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv starea vederii. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților ambelor loturi era în mediu de  $0,02 \pm 0,01$ . La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului de bază a atins media de  $0,2 \pm 0,01$ , pe când în lotul martor - doar  $0,09 \pm 0,01$ . În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul de bază și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul martor.

Evoluția ulcerului cornean de etiologie bacteriană în dependență de terapia administrată este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Evoluția ulcerului cornean de etiologie bacteriană  
în dependență de terapia administrată

Semnul clinic		Lotul de bolnavi	
		De bază (n = 20)	Martor (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	$3,7 \pm 0,15^{***}$ $6,2 \pm 0,17^{***}$	$5,6 \pm 0,16$ $11,0 \pm 0,16$
	finisarea		
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	$2,9 \pm 0,16^{***}$ $5,2 \pm 0,15^{***}$	$5,1 \pm 0,17$ $8,5 \pm 0,16$
	finisarea		
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	$1,9 \pm 0,17^{***}$ $3,7 \pm 0,17^{***}$	$3,8 \pm 0,17$ $5,5 \pm 0,16$
	finisarea		
Rezolvarea inflamației		$8,2 \pm 0,17^{***}$	$14,5 \pm 0,16$

Notă: \*\*\* -  $p < 0,001$  – diferența statistică între datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 3) arată, că tratamentul complex suplimentat cu Bio-R la bolnavii cu ulcer cornean este semnificativ mai eficient, în comparație cu cel al pacienților din lotul martor. Astfel, perioada de curățire a ulcerului de mase necrotice a fost de 2 ori mai mică la pacienții, cărora li s-a administrat tratamentul complex cu Bio-R ( $p < 0,05$ ), dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei a finisat în ziua  $5,2 \pm 0,15$  la acești bolnavi, în timp ce la pacienții lotului martor același indice a fost de  $8,5 \pm 0,16$  zile, ( $p < 0,01$ ), ceea ce la rândul său a favorizat epitelizarea completă a defectului cornean mai rapid la pacienții lotului de bază în comparație cu lotul martor (a  $6,2 \pm 0,17$  zi versus a  $11,0 \pm 0,16$  zi,  $p < 0,01$ ). Resorbția hipopionului de asemenea s-a accelerat de 1,5 ori, finisându-se după  $3,7 \pm 0,17$  zile, în timp ce în lotul martor procesul respectiv a finisat peste 5,5

$\pm 0,16$  zile ( $p < 0,001$ ). Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației a avut loc de 1,7 ori mai rapid la pacienții lotului de bază, în comparație cu pacienții lotului de control ( $p < 0,05$ ).

Includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerelor corneene a permis reducerea semnificativă a complicațiilor în urma patologiei date. Pe parcursul studiului, ulcerul a progresat până în profunzimea corneei, formând descematocele, doar la 2 (10%) pacienți, care erau supuși tratamentului complex suplimentat cu Bio-R. Alte complicații, ca perforarea corneei, endoftalmia și panoftalmia, nu s-au depistat la acești pacienți. În lotul martor, ulcerul s-a complicat cu descematocele la 3 (15%) pacienți, iar la alți 2 (10%) pacienți a provocat perforarea corneei și la 1 (5%) pacient – endoftalmită și au fost necesare intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie).

Astfel, trebuie de menționat, că includerea Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corneene, a determinat reducerea numărului de complicații grave de 3 ori, în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază.

Opacifierea corneei în consecința ulcerului cornean a avut loc semnificativ mai intens în lotul de control în comparație cu lotul de bază. Cu atât mai mult, opacifierea depășea limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm la majoritatea pacienților din lotul de control (14 persoane, 70%).

Ulcerile corneene au determinat majorarea nivelurilor de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

#### Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor pe parcursul studiului ( $M \pm m$ )

Indice	Loturile de pacienți		
	De bază (n = 20)	Martor (n = 20)	
IL-1 $\beta$ , pg/ml	inițial	99,4 $\pm$ 6,3	95,4 $\pm$ 5,8
	după 7 zile	76,3 $\pm$ 4,1***	82,8 $\pm$ 6,1***
	după 14 zile	21,3 $\pm$ 5,8***	49,4 $\pm$ 4,9***
TNF $\beta$ , pg/ml	inițial	87,1 $\pm$ 4,3	88,5 $\pm$ 5,6
	după 7 zile	62,9 $\pm$ 5,4***	71,2 $\pm$ 4,8***
	după 14 zile	18,4 $\pm$ 5,1***	31,3 $\pm$ 5,3***
IL-8, pg/ml	inițial	112,3 $\pm$ 5,3	110,4 $\pm$ 5,3
	după 7 zile	81,9 $\pm$ 4,9***	92,8 $\pm$ 4,7***
	după 14 zile	45,7 $\pm$ 6,0***	70,8 $\pm$ 6,0***

Notă: \*\*\*  $p < 0,001$  – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel s-a constatat (tab. 4), că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația interleukinei-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) în ser s-a micșorat de la 99,4  $\pm$  6,3 până la 76,3  $\pm$  4,1 pg/ml (cu 23,2%,  $p < 0,001$ ) la a 7-a zi de tratament, la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu de 21,3  $\pm$  5,8 pg/ml ( $p < 0,001$ ). În pofida reducerii veridice a IL-1 $\beta$ , concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase (8,6  $\pm$  1,5 pg/ml). Simultan cu acest fapt a fost stabilit, că pe fundalul tratamentului cu

Bio-R a diminuat activarea factorului necrozei tumorale- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) de la 87,1  $\pm$  4,3 până la 62,9  $\pm$  5,4 pg/ml (cu 27,8%,  $p < 0,001$ ) la ziua a 7-a și până la 18,4  $\pm$  5,1 pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă de aproximativ 2,6 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (7,1  $\pm$  1,1 pg/ml). La finele tratamentului cu Bio-R, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 112,3  $\pm$  5,3 până la 45,7  $\pm$  6,0 pg/ml sau de 2,5 ori ( $p < 0,001$ ) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii lotului martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii: IL-1 $\beta$  a scăzut de la 95,4  $\pm$  5,8 până la 82,8  $\pm$  6,1 pg/ml (cu 13,2%,  $p < 0,001$ ) la ziua a 7-a de tratament și până la 49,4  $\pm$  4,9 pg/ml ( $p < 0,001$ ) în ziua a 14-a, adică de 1,9 ori. Paralel s-a înregistrat scăderea nivelului de activare a TNF $\alpha$  spre ziua a 7-a de la 88,5  $\pm$  5,6 până la 71,2  $\pm$  4,8 pg/ml (cu 19,5%,  $p < 0,001$ ) și până la 31,3  $\pm$  5,3 pg/ml în ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 4,4 ori mai majorat comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (7,1  $\pm$  1,1 pg/ml). La finele studiului, la pacienții lotului de control IL-8 s-a redus de la 112,3  $\pm$  5,3 până la 45,7  $\pm$  6,0 pg/ml sau de 2,5 ori ( $p < 0,001$ ) în comparație cu datele inițiale.

Asocierea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv starea vederii. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților ambelor loturi era în mediu de 0,02  $\pm$  0,01. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului de bază a atins media de 0,2  $\pm$  0,01, pe când în lotul martor - doar 0,09  $\pm$  0,01. În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul de bază și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul de control.

Tratamentul administrat a determinat reducerea perioadei de spitalizare a pacienților lotului de bază cu 5,5  $\pm$  0,3 zile-pat, ceea ce are o importanță majoră în aspect medico-social. Astfel, perioada de spitalizare a pacienților lotului de bază a constituit 13  $\pm$  0,5 zile-pat în comparație cu 18,5  $\pm$  0,2 zile-pat în lotul martor ( $p < 0,001$ ).

În ultimii ani au fost publicate date despre participarea citokinelor în reglarea proceselor inflamatorii și regeneratorii din țesuturile ochiului. Citokinele formează un sistem unic și integrat de control al stării de homeostază a organismului în cazul pătrunderii agenților patogeni sau dereglarea integrității țesuturilor. Citokinele controlează intensitatea și durata răspunsului inflamator și imun, datorită cărui fapt acestea se secretă tranzitoriu și având un timp de înjumătățire scurt. Aceste substanțe biologice active declanșează efectul său în concentrații foarte mici (circa 10-15 M), interacționând cu receptorii înalt sensibili de pe suprafața celulelor-țintă [11]. Citokinele reglează, mai întâi de toate, desfășurarea reacțiilor de apărare locale, din țesuturi, implicând în proces multiple celule sanguine, endoteliale ale țesutului conjunctiv.

Destrucția locală a țesuturilor, ca rezultat al leziunii, provoacă procese de proteoliză locală cu formarea metaboliților secundari ai descompunerii proteice, acestea la rândul lor stimulează migrarea neutrofilelor și, ulterior, a mononuclearelor în focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal pentru celulele de tip monocitar-macrofagal de sinteză a citokinelor proinflamatorii: interleukinelor – IL-1 $\beta$ ,

IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , cât și  $\alpha$ -interferonului ( $\alpha$ -INF). Totalitatea acestor citokine formează un sistem de protecție nespecifică antibacteriană și antivirală. Ca rezultat al stimulării auto-crine, se induce sinteza radicalilor de superoxid și nitroxid, a prostaglandinelor și a leucotrienelor. În urma, însă, a efectului paracrin asupra endoteliocitelor vaselor sanguine, are loc majorarea expresiei moleculelor cu adezivitate înaltă pentru neutrofile, monocite, limfocite, care permit migrarea transendotelială a acestor celule și mobilizarea lor în focarul de leziune. Totodată, aceleași citokine activează în focarul inflamator proprietățile leucocitelor polimorfonucleare (PML): fagocitoza, explozia oxigenică și degranularea.

Paralel cu sinteza și secreția citokinelor proinflamatoare, ca răspuns la inducerea excitantului de către lipopolizaharid, mononuclearele produc și citokine antiinflamatoare, care controlează strict activitatea celulelor - efectori ale inflamației și împiedică lezarea masivă a celulelor și țesuturilor organismului. Printre aceste citokine cele mai bine studiate sunt IL-4, IL-10 și factorul de transformare a creșterii - p. Mecanismele acțiunii antagoniste sunt diferite: inhibarea expresiei genelor citokinelor proinflamatorii, inducția prin alegere a sintezei citokinelor IL-4, IL-10 sau reglarea expresiei receptorilor celulari ai IL-1 $\beta$  și TNF $\alpha$ .

În acest fel, datorită prezenței sistemelor de citokine pro- și antiinflamatorii, se produce reglarea atât benefică, cât și malefică a funcțiilor celulelor-efectori ale inflamației din focarul patologic. Sensul fiziologic al reglării de acest tip este legat în primul rând de necesitatea de tranziție a infiltrării neutrofilelor la focarul lezat la infiltrarea monocitar-macrofagală pe parcursul evoluției bolii, cât și de evitarea hiperactivării neutrofilelor cu istovirea posibilităților lor funcționale și dezvoltarea stărilor imunopatologice.

Nimerind în focarul inflamator, mononuclearele sunt supuse influenței a multipli factori locali, printre care se află atât agentul cauzal al inflamației (de exemplu microorganismul), cât și flogogenii endogeni – componenții complementului, prostaglandinele ș. a. Ca rezultat, are loc activarea mononuclearelor, care intensifică capacitatea bactericidă și potențialul citotoxic al celulelor-efectori ale inflamației. Putem presupune, că administrarea preparatului Bio-R în sacul conjunctival în ulcerele corneene, conduce la crearea în focarul inflamator a unei concentrații ridicate de celule din populația dată, accelerând procesul exudativ-destructiv și, influențând procesul patofiziologic la diferite etape.

Astfel, spre exemplu, datorită acțiunii citokinelor proinflamatorii are loc recrutarea adițională a PML în focarul inflamator cu dezvoltarea ulterioară a exploziei respiratorii, stimulării degranulării, inducției sintezei și secreției enzimelor lizozomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară. Posibil că, în rezultatul funcționării co-operante a fagocitelor polinucleare, migrează în focarul inflamației exudativ-destructive sub influența Bio-R, se produce accelerarea curățirii de mase necrotice, ceea ce s-a demonstrat prin obținerea rezultatelor cercetării clinice prezentate (tab. 2) și transformarea procesului inflamator-destructiv într-un proces regenerativ.

Este necesar de accentuat, că procesul fibroblastic, mer-

sul căruia este controlat de multiple mecanisme, apare în profunzimea infiltratului celular din focarul inflamator și depinde atât de caracteristicile morfo-funcționale ale fibroblaștilor, cât și de cascadele complexe de interacțiuni intercelulare, care apar în acest proces. Printre acestea, un rol important îl are activitatea tandemului celular „macrofag-fibroblast” și triada „limfocit-macrofag-fibroblast”.

Datorită sintezei factorilor stimulatori ai funcției fibroblastice, mononuclearele mediază unul dintre principalele mecanisme de includere a fibroblaștilor în procesele reparative și reprezintă veriga de legătură dintre fibrogenază și homeostază. În plan morfologic, interacțiunile macrofago-fibroblastice conduc la migrarea și accelerarea proliferării fibroblaștilor, diferențierea lor și producerea componentelor matricei extracelulare, ceea ce determină închiderea defectului ulceros cu țesut conjunctiv și formarea opacității mai mult sau mai puțin accentuate în sechelele maladiei.

Însă, în dependență de alternarea stărilor pe parcursul procesului inflamator, din conținutul enzimelor colagenice și a altor hidrolaze, mononuclearele pot, de asemenea, să participe la resorbția substanței interstițiale, să secrete factori, care stimulează producerea colagenazei în fibroblaști și a factorilor, care accelerează fagocitoza fibrelor de către fibroblaști. Probabil, migrarea adițională a celulelor mononucleare în focarul inflamator determină includerea mecanismelor de inhibare a producerii excesive de țesut conjunctiv, conturând limita dintre procesele de destrucție și regenerare. O mare parte dintre fibroblaști diferențiază în fibrociți puțin activi, sub influența stimulilor umorali și a factorilor microambianței. Concomitent are loc accelerarea procesului de fibroclazie, care determină remodelarea și involuția țesutului fibros nou-format. Toate aceste particularități condiționează formarea opacităților corneene cu o suprafață mai mică.

Rezultatele studiului efectuat și datele literaturii indică faptul, că includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean de etiologie bacteriană favorizează convalescența mai rapidă a pacienților și minimalizează complicațiile în comparație cu tratamentul de bază.

### Concluzii

1. Includerea Bio-R în componența farmacoterapiei de bază a ulcerului cornean determină rezolvarea mai rapidă a reacției inflamatorii exudativ-destructive și reducerea de 2 ori a perioadei de curățire de mase necrotice.
2. Administrarea locală în complex a preparatului Bio-R, în cazul ulcerului cornean, accelerează tranziția procesului inflamator în faza de regenerare, astfel contribuind la epitelizarea mai precoce și formarea opacității corneene de o suprafață mai mică.
3. Remediul Bio-R asociat în tratamentul de bază, permite micșorarea nivelului markerilor locali și sistemici proinflamatori de 4,7 ori pentru IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  și de 2,5 ori pentru IL-8, față de datele inițiale după 2 săptămâni de tratament.
4. Metoda de tratament al ulcerului cornean cu administrarea Bio-R reduce de 3 ori numărul complicațiilor patologice date și se caracterizează prin lipsa reacțiilor adverse



la preparatul respectiv.

### Bibliografie

1. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей / Под ред. В. В. Новицкого, В. П. Шахова. Томск, 2004; 165-167.
2. Даутова З.А. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. Уфа. 2000;32.
3. Рабсон А, Роит А, Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М. 2006.
4. Тарасова ЛН, Кудряшева ЮИ. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. Москва. 2005;673-678.
5. Труфанов СВ. Актуальные вопросы офтальмологии. Всероссийская науч. конф. молодых ученых. Москва. 2006;68-70.
6. Шаимова ВА. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук. Челябинск. 1999;148.
7. Груша ЯО, Каспаров АА, Киселева ТН, и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2008;6(124):57-59.
8. Лазук ВА, Малшконян ВР, Варнаков СИ, и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные

(дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. *РАМН*. 2006;61-63.

9. Козлов ВА. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2002;1 (1):5-8.
10. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(2):16-22.
11. Parmar P, Salman A, Kalavathy TM, et al. Microbial keratitis at extremes of age. *Cornea*. 2006;25(2):153-158.

**Cornelia Ceban, oftalmolog, doctorand**

*Catedra Oftalmologie*

*USMF „Nicolae Testemițanu”*

*Chișinău, str. N. Testemițanu, 29*

*Tel.: 205528*

**Recepționat 21.01.2010**

## Исследование химической структуры новых сульфаниламидных препаратов методом термогравиметрии

Н. Т. Окопная, Л. Д. Озол, В. В. Ремиш

Международный независимый университет Молдовы

Кафедра технологии и анализа лекарственных и косметических препаратов

**N. T. Okopnaia, L. D. Ozol, V. V. Remish**

### The Thermogravimetric Analysis of the Chemical Structure of New Sulfonamides

Using thermogravimetric analysis, the authors examined the structural formula of synthesized sulphonamide and the mechanism of its thermolysis. Compared to n-aminobenzene-sulfonamide-2,6-dimethoxypyrimidine-4, by reduction of the phenylen radical, the new drug was produced at lower temperatures in the range of 180-200°C, explained by the influence of the new structure and chemical composition of the synthesized sulfonamide.

**Key words:** thermogravimetric analysis, sulfonamides, chemical structure

### Реферат

С целью исследования химической структурной формулы новых сульфаниламидных препаратов авторы использовали термогравиметрический метод. Сравнивая известный препарат n-аминобензолсульфамид-2,6-диметоксипиримидина-4 с восстановленным фенилен радикалом и новый, полученный в интервале температур 180-200°, подтверждает действие новой структуры и химический состав синтезированного сульфаниламида.

**Ключевые слова:** термогравиметрический метод, сульфаниламиды, химическая структура.

В последние годы растет количество исследований, посвященных синтезу и изучению новых биологически активных соединений, что говорит о значении и важности данного вопроса. Не менее важными являются вопросы, связанные с химической структурой лекарств, их физико-химическими свойствами, так как именно они лежат в основе взаимодействия с разными рецепторными системами.

Для анализа и исследования структуры и свойств органических соединений, наряду с химическими, ши-

роко используются физико-химические методы, такие как: ИК, УФ, ЯМР и ПМР спектроскопия, термический анализ.

Целью данной работы является выяснение возможности применения термогравиметрического метода для изучения структуры и условий синтеза новых сульфаниламидных препаратов с заданными свойствами.

Термический анализ исследуемых соединений проводили на дериватографе ОД-102 системы Паулик-Паулик-Эрдей в интервале температур от 20 до 1000°C