

© І. Р. ТЕРЛЕЦЬКИЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львівська обласна клінічна лікарня

### Вплив цилостазолу на перебіг репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними трофічними виразками нижніх кінцівок

**Мета роботи:** аналіз перебігу репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними виразками нижніх кінцівок при застосуванні стандартної схеми лікування та при доповненні її цилостазолом.

**Матеріали і методи.** Для дослідження відібрано 60 хворих із діабетичними трофічними виразками і розділено їх на дві групи, пацієнти однієї з яких приймали цилостазол у дозі 100 мг 2 р./добу. Виконано лектиногістохімічні дослідження, для проведення яких здійснювали забір тканин із ран до та після двох і чотирьох тижнів лікування. Набір лектинів включав: Con A – специфічний до DMan, HPA – до NAcDGal, PNA – до  $\beta$ DGal, LABA – до  $\alpha$ LFuc, SBA – до NAcDGal, WGA – до NAcDGlc.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Активізацію регенераційних процесів у групі із застосуванням цилостазолу відстежено вже на 14-ту добу лікування. Це підтверджує поява вуглеводних детермінант у ендотелії новоутворених судин, тоді як у більшості препаратів пацієнтів із контрольної групи таких виражених проявів регенерації не було. Після 28 днів лікування у тканинах із ран пацієнтів II групи спостерігали наростання експресії вуглеводних детермінант у гермінативному шарі епідермісу, локальне посилення рівня експонування специфічних мембранних глікопротеїнів на колагенових волокнах, що ми розцінюємо як свідчення відновлення пучків колагенових волокон.

**Ключові слова:** діабетичні трофічні виразки; лектини; цилостазол.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Актуальність дослідження зумовлена недостатньо високою ефективністю лікування пацієнтів із діабетичними трофічними виразками, незважаючи на широкий спектр сучасних лікувальних засобів та методик [1].

Велике значення для покращення якості лікування пацієнтів з діабетичними трофічними виразками має з'ясування фундаментальних пускових механізмів, що зумовлюють виникнення чи формування хронічних ран, для яких часто властива різна міра відхилень від стереотипної динаміки запально-репаративних процесів [2].

Віднедавна з метою розширення уявлень про патогенетичні механізми низки патологічних станів людини успішно застосовуються лектиногістохімічні методи [3, 4], в основі яких лежить властивість лектинів вибірково зв'язуватись з окремими типами клітин або окремими субпопуляціями у складі нерозпізнаних за іншими морфо- та гістохімічними ознаками клітинних елементів, у зв'язку з високою спорідненістю лектинів до олігосахаридів строго визначеної структури. Тим самим встановлення змін експресії специфічних вуглеводів на клітинних мембранах дозволяє зробити висновок щодо внутрішньо- та міжклітинних процесів: формування міжклітинних зв'язків, активності поділу, біосинтезу, розпізнавання патогенів тощо. З огляду на це, перспективним видається з'ясування змін складу та цитотопографії специфічних глікокон'югатів біомембран для по-

глиблення розуміння фундаментальних основ порушення процесу загоєння хронічних ран та обґрунтування лікувальної тактики у пацієнтів з цукровим діабетом.

Одним з препаратів, що виявляє вазодилатуючі та антитромботичні властивості, є цилостазол. Доказовою медициною підтверджено ефективність застосування цилостазолу при хронічній ішемії нижніх кінцівок, переміжній кульгавості [5]. Власний досвід використання цього препарату свідчить про перспективність його застосування у пацієнтів із виразками нижніх кінцівок [6, 7]. Доцільність його застосування у пацієнтів із діабетичними виразками нижніх кінцівок потребує ґрунтовного підтвердження, хоча є повідомлення, які вказують на ймовірний потенціал використання препарату при лікуванні даної категорії пацієнтів [8, 9].

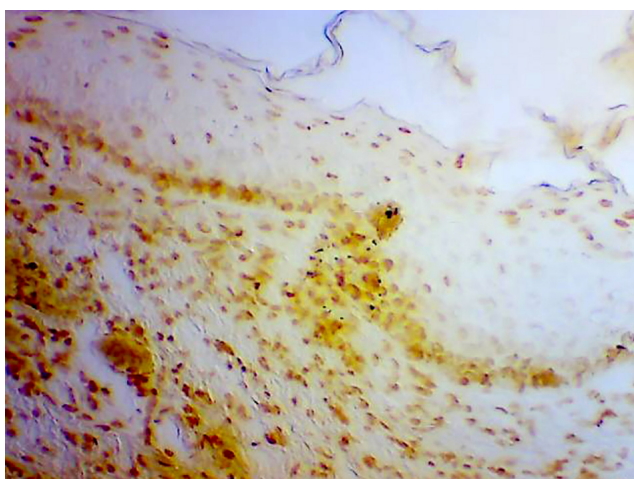
**Мета роботи:** аналіз перебігу репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними виразками нижніх кінцівок при застосуванні стандартної схеми лікування та при доповненні її цилостазолом.

**Матеріали і методи.** Сформовано 2 групи хворих: I група – 30 пацієнтів (група порівняння), II група – 30 пацієнтів (лікування доповнене прийманням цилостазолу в дозі 100 мг 2р./добу). У групи було відібрано хворих без тяжких супутніх патологій, онкологічних захворювань, деструкції суглобів. У всіх пацієнтів протягом не менше 30 днів до початку дослідження були наявні виразки розмірами від 25 см<sup>2</sup>, хворі не спостерігали пози-

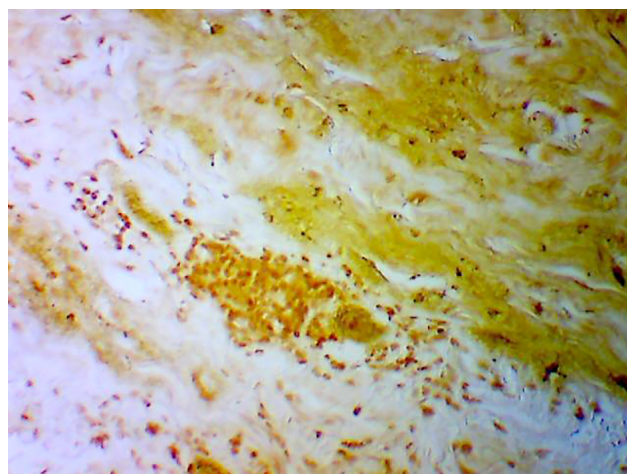
тивних зрушень на фоні попереднього лікування. Від пацієнтів було отримано інформовану згоду на запропоноване лікування та забір тканин для гістологічного дослідження.

Забір тканин для виготовлення гістологічних препаратів було виконано з візуально найбільш здорової ділянки рани до та після двох і чотирьох тижнів лікування. Лектиногістохімічні дослідження проводили з використанням набору лектинів різної вуглеводної специфічності мічених пероксидазою, виготовлених у лабораторії "Лектинотест" ЛНМУ. Дослідження проведено за участю д. м. н., проф. А. М. Яценко. Набір лектинів включав: Con A – специфічний до DMan, HPA – до NAcDGal, PNA – до  $\beta$ DGal, LAVA – до  $\alpha$ LFuc, SBA – до NAcDGal, WGA – до NAcDGlc. Глікокон'югати візуалізували з використанням лектин-пероксидазної техніки. Мікроскопічні дослідження гістологічних препаратів проводили з використанням мікроскопа Olympus BX-41, а також Carl ZEISS Jena Ng, доукомплектованого цифровою фотокамерою Canon IXUS 700.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Лектиногістохімічними дослідженнями тканин фрагментів, забраних нами з ран пацієнтів із діабетичними виразками до початку лікування, зафіксовано десквамацію поверхневого шару епідермісу, високу експресію манозогліканів в епітеліоцитах росткового шару епідермісу і незначну в ядрах поверхневих шарів, що, очевидно, пов'язане з втратою манозогліканів у процесі диференціації епітеліоцитів епідермісу. Лейкоцити сосочкового шару дерми збагачені манозоглікановими рецепторами, що може інформувати про їх участь у синтезі прозапальних інтерлейкінів, тоді як у клітинах фібробластичного ряду міра експресії відповідних рецепторів була дещо нижчою (рис. 1, А). Водночас зафіксовано значний рівень експонування мембранних Д-манозовмісних глікопротеїнів у товстих пучках колагенових волокон сітчастого шару дерми та незначне зв'язування лектину Con A з тонкими пучками колагенових волокон, високу насиченість манозовмісними гліканами локальних груп лейкоцитів та базального шару епідермісу.



А



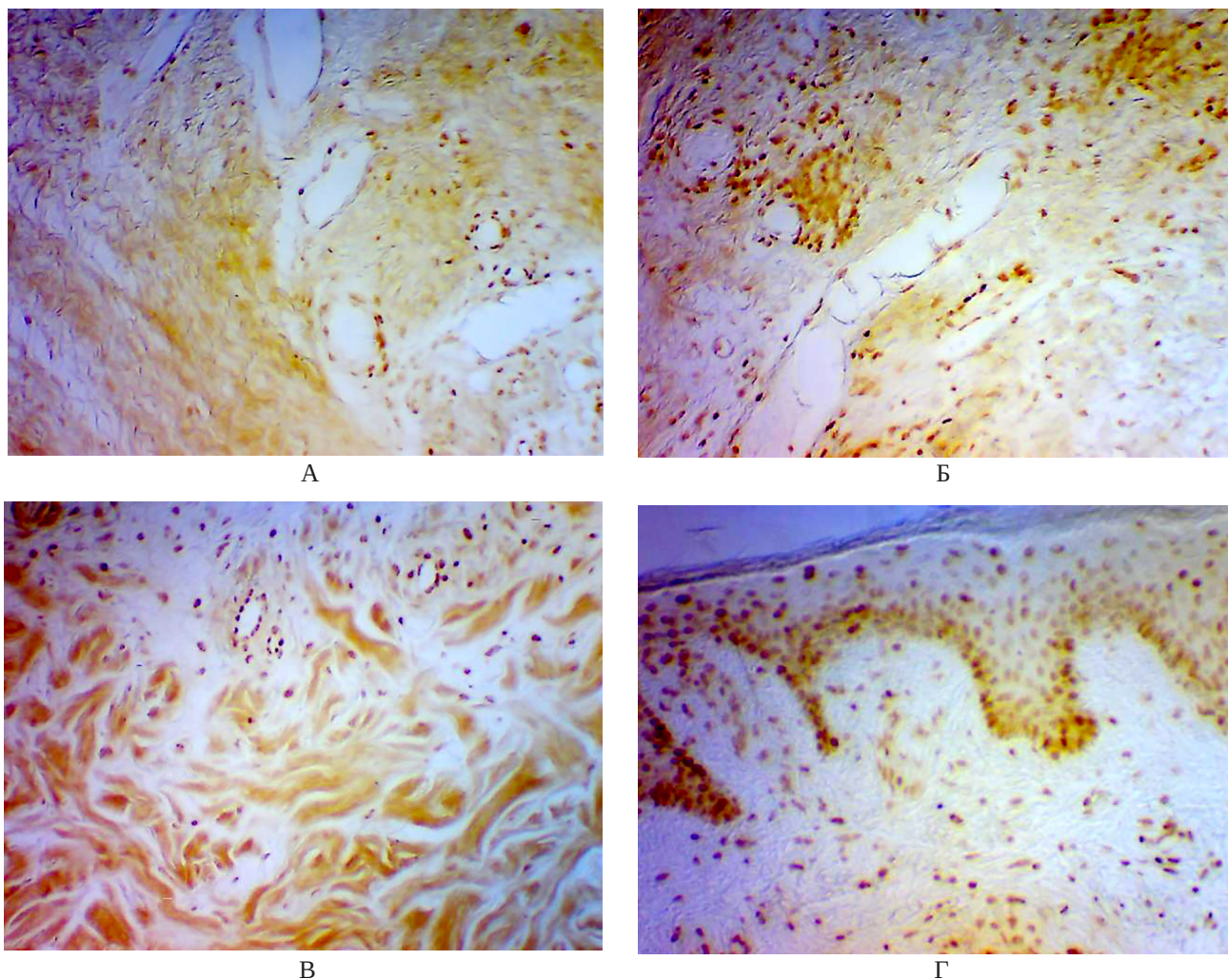
Б

**Рис. 1.** Фрагмент тканин із діабетичної виразки. До початку лікування. Специфічність зв'язування манозоспецифічного лектину Con A з базальним шаром епідермісу (А), лейкоцитарними інфільтратами (Б) та дезорганізованими волокнистими структурами дерми (Б) з ділянки рани. А, Б – збільшення  $\times 10$ .

Відстежена нами різна міра експонування мембранних манозовмісних глікопротеїнів на пучках колагенових волокон або їх відсутність на клітинних мембранах цих структур може інформувати про їх деградацію у вогнищах запалення (рис. 1, Б).

Через два тижні від початку лікування у II групі пацієнтів спостерігали незначний рівень експонування специфічних глікопротеїнів на колагенових волокнах дерми, появу манозогліканів в ендотеліоцитах новоутворених судин мікроцир-

куляторного русла (рис. 2, А), у еластичних волокнах. При цьому відзначено експресію даних глікополімерів в ендотелії лімфатичних судин та клітинних елементах навколо них (рис. 2, Б). Після закінчення курсу лікування у II групі відстежено помірну насиченість манозоглікановими рецепторами пучків колагенових волокон та високий рівень експонування мембранних манозогліканів в ендотелії судин мікроциркуляторного русла та на фібробластах (рис. 2, В). Особливо показовими щодо участі даних манозовмісних



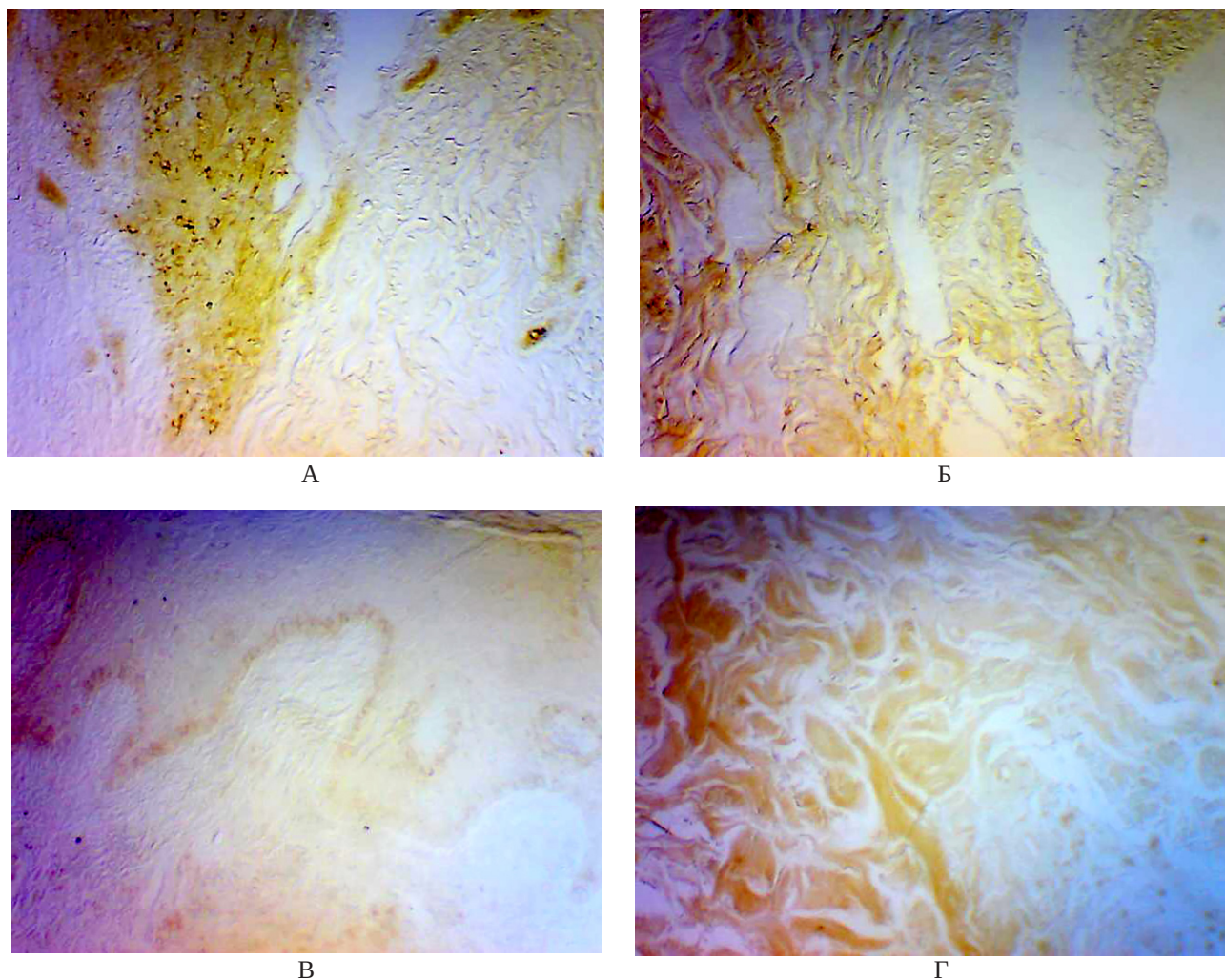
**Рис. 2.** Фрагмент тканин із діабетичної виразки пацієнта II групи. 14 днів (А, Б) та 28 днів (В, Г) від початку лікування. Модифікація зв'язування манозоспецифічного лектину Con A із структурними компонентами шкіри з ділянки рани. А–Г – збільшення x 10.

глікопротеїнів у регенераторних процесах є значна насиченість ними гермінативного шару епідермісу в цієї групи хворих (рис. 2, Г). При цьому в шарі дерми в міру наближення до поверхні епідермісу в епітеліоцитах сосочкового шару істотно зменшується кількість рецепторів до лектину Con A. На істотно вищій рівень синтетичних процесів за участі манозогліканів у клітинах фібробластичного ряду в сосочковому шарі дерми у пацієнтів II групи, у свою чергу, вказує висока експресія у цих клітинах рецепторів до лектину Con A.

До лікування рецептори специфічного лектину НРА – NAcDGal зафіксовані в ділянках некрозу сітчастого шару дерми та клітинних детритах (рис. 3, А). Незначне їх експонування у цей період спостерігали в деградованих волокнистих структурах сітчастого шару дерми (рис. 3, Б), що загалом підтверджує дані літератури про універ-

сальну роль рецепторів із залишками D-галактози у формуванні та регуляції імунного гомеостазу. Меншою мірою через 2 тижні та особливо яскраво через 28 днів у тканинах з ран пацієнтів II групи спостерігали наростання експресії вуглеводних детермінант у вигляді NAcDGal в гермінативному шарі епідермісу (рис. 3, В), локальне посилення рівня експонування специфічних до лектину НРА мембранних глікопротеїнів на колагенових волокнах (рис. 3, Г), що ми розцінюємо як свідчення відновлення пучків колагенових волокон.

Динаміка змін цитотопографії глікокон'югатів біомембран специфічних лектинів LАВА, WGA та РNA на фоні лікування засвідчують прогресуюче наростання відповідних глікополімерів у ростковому шарі епідермісу та ядрах окремих епітеліоцитів остистого шару епідермісу, в сосочковому шарі дерми, ендотеліоцитах судин мікроцирку-



**Рис. 3.** Фрагмент тканин із діабетичної виразки (II група). Специфічність зв'язування лектину НРА із структурними компонентами шкіри з ділянки рани. А,Б – до початку лікування, В,Г – 28 днів від початку лікування. А–Г – збільшення x10.

ляторного русла та організованих пучках колагенових волокон. При цьому активація регенераторних процесів у групі із застосуванням циклостазолу відстежена вже на 14-ту добу лікування. Свідченням цього є поява після двох тижнів лікування вуглеводних детермінант у ендотелії новоутворених судин, тоді як у більшості препаратів пацієнтів із контрольної групи таких виражених проявів регенерації не було. Загалом результати досліджень засвідчують, що зміна структури глікому структурних компонентів епідермісу і дерми вказують на посилення процесів репарації за участі вуглеводних детермінант у вигляді  $\alpha$ D-man,  $\beta$ DGal та дещо меншою мірою L-Fuc, NAcDGal, NAcDGlc.

Загалом отримані результати дозволяють стверджувати, що застосування лектинів покращує патогістологічну діагностику гоєння ранового дефекту, розуміння його патогенетичних ме-

ханізмів, а, ймовірно, допоможе спрогнозувати ефективність та результат лікування.

**Висновки.** Зважаючи на результати проведеного дослідження, що свідчать про позитивний вплив циклостазолу на перебіг репаративних процесів, препарат варто розглядати як перспективний засіб для лікування хворих із діабетичними виразками.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи, що порушення у життєдіяльності клітин ранової поверхні обов'язково відображається на складі та характері розподілу рецепторів лектинів на поверхні цитомембран, результати лектиногістохімічних досліджень можуть бути одним з об'єктивних критеріїв порушення балансу відновно-репаративних та деструктивно-некротичних процесів у пацієнтів із виразками нижніх кінцівок, що важко піддаються лікуванню.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yazdanpanah L. Literature review on the management of diabetic foot ulcer / L. Yazdanpanah, M. Nasiri, S. Adarvishi // *World Journal of Diabetes*. – 2015. – Vol. 15, 6 (1). – P. 37–53. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.37
2. Герасимчук П. О. Порівняльна морфологічна характеристика гострої та хронічної рани у хворих на синдром діабетичної стопи / П. О. Герасимчук, А. В. Павлишин, Т. К. Головата // *Шпитальна хірургія*. – 2013. – № 1. – С. 22–25.
3. Прейма Х. І. Роль глікокон'югатів у процесах морфогенезу шкіри потомства на тлі гіпотиреозу материнського організму / Х. І. Прейма, А. М. Яценко // *Буковинський медичний вісник*. – 2009. – № 4. – С. 232–236.
4. Antonina Yashchenko M. Rat liver carbohydrate alterations in streptozotocin-induced diabetic rats / Antonina M. Yashchenko, Lesia V. Pankevych, Alexander D. Lutsyk // *Eur. J. Anat.* – 2012. – Vol. 16, No. 2. – P. 82–90.
5. Cilostazol for intermittent claudication / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 10. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
6. Лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок / І. І. Кобза, І. Р. Терлецький, М. Р. Верхола [та ін.] // *Клінічна флебологія*. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 43–47.
7. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг / І. І. Кобза, І. Р. Терлецький, М. Р. Верхола [та ін.] // *Галицький лікарський вісник*. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 11–14.
8. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease / S. de Franciscis, L. Gallelli, L. Battaglia [et al.] // *International Wound Journal*. – 2015. – Vol. 12, No. 3. – P. 250–253. doi: 10.1111/iwj.12085
9. Cilostazol ameliorates systemic insulin resistance in diabetic db/db mice by suppressing chronic inflammation in adipose tissue via modulation of both adipocyte and macrophage functions / T. Wada, Y. Onogi, Y. Kimura [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 707, No. 3. – P. 120–129. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.016.

### REFERENCES

1. Yazdanpanah L., Nasiri M., & Adarvishi S. (2015). Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World Journal of Diabetes*, 6 (1), 37-53. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.37
2. Herasymchuk, P.O., Pavlyshyn, A.V., & Holovata, T.K. (2013). Porivnialna morfolohichna kharakterystyka hostroi ta khronichnoi rany u khvorykh na syndrom diabetichnoi stopy [Comparative morphological characteristics of an acute and chronic wound in patients with syndrome of diabetic foot]. *Shpytalna khirurgiia – Hospital Surgery*, (1), 22-5 [in Ukrainian].
3. Preima, Kh.I., & Yashchenko, A.M. (2009). Rol hlikokoniuhativ u protsesakh morfohenezu shkiry potomstva na tli hipotyreozu materynskoho orhanizmu [Role of glycoconjugates in the processes of skin morphogenesis in the offspring with underlying maternal organism's hypothyrosis]. *Bukovynskyi Medychnyi Visnyk – Bukovinian Medical Journal*, 13 (4), 232-236 [in Ukrainian].
4. Yashchenko, A.M., Dankevych, L.V., & Lysiuk, O.D. (2012). Rakovye izmeneniya uglevodov pecheni u indutsirovaniikh streptozototsinom diabetisheskikh krys [Rat liver carbohydrate alterations in streptozotocin-induced diabetic rats]. *Eur. J. Anat.*, 16 (2), 82-90 [in Russian].
5. Bedenis, R., Stewart, M., Cleanthis, M., Robless, P., Mikhailidis, D. P., Stansby, G. (2014). Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), [003748]. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
6. Kobza, I.I., Terletsykyi, I. R., Verkhola, M.R., Savchenko, A.A., Vykhtyuk, T.I. (2016). Likuvannia patsiiientiv z khronichnymy vyrazkamy nyzhnikh kintsivok [Treatment of patients with trophic ulcers of the lower extremities]. *Klinichna flebologhiia – Clinical Phlebology*, 9 (1), 43-47 [in Ukrainian].
7. Kobza, I.I., Terletsykyi, I.R., Verkhola, M.R., Savchenko, A.A., Yashchenko, A.M. (2016). Rezultaty likuvannia patsiiientiv z trofichnymy vyrazkamy nih [Results of treatment of patients with trophic ulcers of feet]. *Halytskyi likarskyi visnyk – Galician Medical Journal*, 23 (3), 11-14 [in Ukrainian].
8. de Franciscis, S., Gallelli, L., Battaglia, L., Molinari, V., Montemurro, R., Stillitano, D. M., ... Serra, R. (2015). Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *International Wound Journal*, 12 (3), 250-253. doi: 10.1111/iwj.12085.
9. Wada, T., Onogi, Y., Kimura, Y., Nakano, T., Fusanobori, H., Ishii, Y., ... , Sasaoka, T. (2013). Cilostazol ameliorates systemic insulin resistance in diabetic db/db mice by suppressing chronic inflammation in adipose tissue via modulation of both adipocyte and macrophage functions. *Eur. J. Pharmacol.*, 707 (3), 120-129. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.016.

Отримано 29.09.2017

I. R. TERLETSKYI

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University  
Lviv Regional Hospital

### INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON THE COURSE OF REPARATIVE PROCESSES FOR PATIENTS WITH DIABETIC TROPHIC ULCERS OF LOWER LIMBS

**The aim of the work:** an analysis of motion of reparative processes for patients with diabetic ulcers of feet at application of standard treatment regimen and at addition of it with cilostazol.

**Materials and Methods.** 60 patients with diabetic trophic ulcers were selected for the research and they were divided into two groups, the one group took cilostazol in the dose of 100 mg two times a day. Lectins research was executed, for its realization collection of tissues was implemented from wounds before and after two and four weeks of treatment. The set of lectins included: Con A – specific to DMan, HPA – to NAcDGal, PNA – to  $\beta$ DGal, LABA – to  $\alpha$ LFuc, SBA – to NAcDGal, WGA – to NAcDGlC.

### З ДОСВІДУ РОБОТИ

**Results and Discussion.** Activation of regenerator processes has been already watched on the 14th day of treatment in the group with application of cilostazol. The appearance of carbohydrate determinant in the endothelia of newly formed vessels is the evidence of it, while there were not such expressed displays of regeneration at most preparations of patients from the control group. After 28 days of treatment the growth of expression of carbohydrate determinant in the germinative layer of epidermis, local strengthening of level of exhibiting of specific membrane glycoproteins on collagen fibres were observed in fabrics from the wounds of patients of the second group, that we consider as a statement of reconstruction in the bunches of collagen fibres.

**Key words:** trophic ulcers; diabetic; lectins; cilostazol.

И. Р. ТЕРЛЕЦКИЙ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого  
Львовская областная больница

#### **ВЛИЯНИЕ ЦИЛОСТАЗОЛА НА ПРОТЕКАНИЕ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Цель работы:** анализ протекания репаративных процессов у пациентов с диабетическими язвами нижних конечностей при использовании стандартной схемы лечения и при дополнении ее цилостазолом.

**Материалы и методы.** Для исследования отобрано 60 больных с диабетическими трофическими язвами и разделено их на 2 группы, пациенты одной из которых употребляли цилостазол в дозе 100 мг 2р./сутки. Проведены лектиногистохимические исследования, для чего производился забор тканей из ран до и после двух и четырех недель лечения. Набор лектинов включал: Con A – специфический к DMan, HPA – к NAcDGal, PNA – к  $\beta$ DGal, LABA – к  $\alpha$ LFuc, SBA – к NAcDGal, WGA – к NAcDGlc.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Активация регенераторных процессов в группе с использованием цилостазола отмечена уже на 14 сутки лечения. Свидетельством этого являются углеводные детерминанты в эндотелии новообразованных сосудов, тогда как в большинстве препаратов пациентов контрольной группы таких выраженных проявлений регенерации не было. После 28 дней лечения в тканях из ран пациентов II группы наблюдали нарастание экспрессии углеводных детерминант в герминативном слое эпидермиса, локальное усиление уровня экспонирования специфических мембранных гликопротеинов на коллагеновых волокнах, что мы расцениваем как свидетельство восстановления пучков коллагеновых волокон.

**Ключевые слова:** диабетические трофические язвы; лектины; цилостазол.