

Вивчення лікувальної дії гелю «Живітан®» на моделі хімічної виразки шкіри у щурів

О.В.Ткачова, Л.В.Яковлєва

Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакоєкономіки
Харків, Україна

На моделі хімічної виразки шкіри у щурів досліджено ефективність нового комбінованого гелю «Живітан®» порівняно з трьома препаратами. За результатами динаміки біохімічних та гематологічних показників ефективність гелю «Живітан®» не поступалася ефективності препаратів порівняння. За результатами планіметричних даних гель «Живітан®» сприяв скороченню термінів загоєння шкірних виразок на 6 днів раніше порівняно з групою позитивного контролю, на 4 дні – з референс-препаратами «Гель живокосту Др. Тайсс» і «Мазь живокосту Др. Тайсс» та на 2 дні – з препаратом «Венен Тайсс гель».

Ключові слова: фармакологічне дослідження, гель «Живітан®», виразка шкіри.

ВСТУП

На сьогоднішній день однією із серйозних проблем у медицині є лікування трофічних виразок (ТВ), що призводять до інвалідності частіше, ніж туберкульоз, цукровий діабет, ревматизм і травматичні ускладнення разом узяті [1]. Перше місце в структурі захворювань, що супроводжуються ТВ, посідають варикозна хвороба і хронічна венозна недостатність (ХВН) [8, 9]. Трофічні виразки після перенесеного тромбофлебіту глибоких вен розвиваються у 43,3-90% випадків [8].

Одним з актуальних питань медицини залишається загоєння ран внаслідок побутових, виробничих і дорожньо-транспортних травм, післяопераційних ускладнень. Лікування ран і ТВ повинно бути комплексним: включати консервативні і хірургічні методи. Місцеве лікування є найбільш простим і доступним методом, що

дозволяє полегшити страждання величезної кількості хворих [1].

З урахуванням патогенезу захворювання доцільним при місцевому лікуванні ТВ на тлі ХВН і ран різного генезу (різаних, трощених, колотих) на II-III фазах ранового процесу є поєднання у складі лікарського засобу діючих компонентів з репаративною, протизапальною і венотропною діями.

На сучасному фармацевтичному ринку України представлено широкий асортимент лікарських засобів для місцевої терапії уражень вен нижніх кінцівок, але серед них є лише один засіб «Пантєвенол», який поряд з венотропним компонентом есцином містить компонент з репаративною і протизапальною дією – декспантєнол. Наведене вище вказує на необхідність розробок нових комбінованих лікарських препаратів у вигляді м'яких лікарських форм з венотропною, протизапальною і репаративною дією.

Перспективним для створення нового лікарського засобу є комбінування розповсюдженої в Україні сировини насіння каштана кінського з корінням живокосту лікарського, що дозволить отримати препарат з комплексним впливом на венозну стінку та порушену цілісність м'яких тканин, а отже, поліпшити ефективність місцевої терапії ранового процесу та ТВ на тлі ХВН.

Враховуючи вищенаведене, вченими Національного фармацевтичного університету створений новий комбінований препарат для місцевого лікування ран, виразкових уражень шкіри та трофічних виразок на тлі ХВН нижніх кінцівок – гель «Живітан®». Діючими речовинами нового препарату «Живітан®» є екстракти коріння живокосту лікарського 5% та насіння каштана кінського 3%.

Метою дослідження було вивчити лікувальний вплив комбінованого гелю «Живітан®» на моделі хімічної виразки шкіри з вираженими альтеративними процесами шкіри та підшкірної клітковини у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на самцях щурів масою 190-255 г. Хімічні виразки шкіри викликали підшкірним уведенням 0,5 мл 9% водного розчину оцтової кислоти з одночасним внутрішньоочеревинним введенням 6% розчину декстрану (300 мг/кг) [2]. Оскільки гель «Живітан®» — новий комбінований препарат, який не має повного аналога за складом діючих речовин, як препарати порівняння використовували аналоги за показаннями до застосування, фармакологічною дією і частково за складом. Такими аналогами стали препарати компанії «Др. Тайсс Натурварен ГмбХ» (Німеччина): 1) «Венен Тайсс гель», що містить екстракти насіння каштана кіньського 3% і суцвітть календули 0,4%; 2) «Гель живокосту Др. Тайсс» з діючим компонентом: екстракт коріння живокосту лікарського 5%; 3) «Мазь живокосту Др. Тайсс» з діючими компонентами: настійка коріння живокосту 10% і вітамін Е 1%.

На 8-й день, коли виразки шкіри досягали максимального розміру та відривалось покриття з формуванням вторинного струпу, тварин розподіляли в різні експериментальні групи за площею виразок для рівномірності вихідних даних і починали лікування. Формували 6 експериментальних груп: 1 група — інтактний контроль (ІК) — тварини, у яких не відтворювали патологію (13 тварин); 2 група — позитивний контроль (ПК) — тварини, які на тлі патології не отримували лікування (19 тварин); 3 група — тварини, які на тлі патології отримували лікування препаратом «Живітан®» (19 тварин); 4-6 групи — тварини, які на тлі патології отримували лікування 3-ма препаратами порівняння (по 19 тварин у кожній групі).

Оцінку клінічних показників розвитку патології та фармакологічної дії препаратів проводили на основі вимірювання площі виразки (S), яку визначали у мм² за методом Л.Н.Попової, і відсотка щурів із загоєними виразками. Оцінку клінічних показників проводили у 7 тварин кожної групи. Також упродовж експерименту на 0-й (вихідні дані), 8-й день (1-й день лікування) та 22-й день експерименту (14-й день лікування) проводили оцінку гематологічних показників, а саме кількості лейкоцитів і рівня ШОЕ. З метою підтвердження розвитку системного патологічного процесу на 15-й день експерименту (7-й день лікування) та 28-й день експерименту (20-й день лікування) у 6 тварин з кожної групи реєстрували значення біохімічних показників. Біохімічні показники, а саме: аспартатамінотрансферази (АсАТ), загальний

білок, сечовину, середні молекули, ТБК-реактанти, G-SH (ВГ) — досліджували за загальноприйнятими методиками [4].

Мазі наносили стерильним шпателем на поверхню виразки тварин 2 рази на день (вранці та ввечері) в умовнотерапевтичній дозі 20 мг/см², яку було визначено шляхом скринінгових досліджень. Лікування продовжували до повного рубцювання шкірних виразок.

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та IV-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010). Отримані результати обробляли за програмою Statistica 6 на основі дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Крускала-Уоліса та Манна-Уїтні при рівні вірогідності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні спостереження за тваринами показали, що на 8-й день після відтворення патології у тварин усіх груп розвивались відкриті виразкові дефекти шкіри з вираженим запальним процесом навколишніх тканин та відторгненням вторинного струпу. Загибелі тварин у досліджуваних групах не спостерігали. Виразки були чистими, без приєднання вторинної інфекції і гнійно-некротичних процесів. На 8-й день дослідження площа виразок варіювала від 278,57 мм до 297,29 мм² (табл. 1).

Спостереження за динамікою планіметричних показників виразок показало, що починаючи з 7-го дня лікування площа виразок у групах лікованих тварин активно зменшувалася на відміну від групи ПК, де процес загоєння відбувався повільніше. Протягом усього періоду лікування площа хімічних виразок у тварин під впливом гелю «Живітан®» досить виражено зменшувалася та починаючи з 12-го дня лікування і до кінця експерименту була вірогідно меншою від площі виразок тварин групи ПК. Порівнюючи планіметричні показники гелю «Живітан®» з показниками референс-препаратів (РП), необхідно відмітити, що скорочення площі виразок під впливом досліджуваного препарату відбувалось активніше, що свідчить про його виразнішу репаративну дію, однак статистично значущих відмінностей між групами не встановлено. Паралельно зі зменшенням площі виразок у тварин, які отримували лікування, відбулося збільшення швидкості загоєння.

ТАБЛИЦЯ 1

Вплив гелю «Живітан®» на динаміку планіметричних показників на моделі хімічної виразки шкіри у щурів у дозі 20 мг/см² (n=7)

Дні дослідження	Показники	Позитивний контроль	«Живітан®»	«Гель живокосту Др. Тайсс»	«Венен Тайсс гель»	«Мазь живокосту Др. Тайсс»
8-й день (1 день лікування)	S, мм ²	297,29±40,58	295,0±26,95	285,86±33,49	278,57±32,36	285,71±34,5
14-й день (7 день лікування)	S, мм ²	196,29±20,15	165,29±27,34	138,71±14,79	157,14±25,99	155,71±21,91
	V, %	29,2	45,2	49,7	43,3	43,0
19-й день (12 день лікування)	S, мм ²	116,71±5,9	64,14±10,81*	83,14±8,95	98,43±12,84	111,0±17,62
	V, %	52,3	78,7	69,9	64,8	57,5
28-й день (21 день лікування)	S, мм ²	62,3±12,19	7,14±2,9*	30,86±4,73*	27,29±8,26*	33,0±8,88*
	V, %	70,4	97,7	89,2	89,7	87,1
	% тв. з рубцями	-	42,9%	-	28,6%	-
32-й день (25 день лікування)	S, мм ²	42,00±9,00	-	7,00±3,01*	8,29±3,27*	12,57±4,69*
	V, %	81,4	100	97,9	97,3	95,3
	% тв. з рубцями	14,29%	100%	57%	57%	57%
34-й день (27 день лікування)	S, мм ²	21,29±6,42	-	1,43±1,43*	-	5,57±1,99*
	V, %	90,8	-	99,6	-	97,9
	% тв. з рубцями	14,29%	100%	85,7%	100%	42,9%
36-й день (29 день лікування)	S, мм ²	8,7±2,64	-	-	-	-
	V, %	96,2	-	-	-	-
	% тв. з рубцями	28,6%	100%	100%	100%	100%

Примітка: * – відмінності вірогідні щодо групи позитивного контролю, <0,05.

Активні репаративні процеси, що відбувалися під впливом препаратів, сприяли прискоренню рубцювання хімічних виразок шкіри. Найшвидше процес рубцювання відбувався під впливом гелю «Живітан®»: на 28-й день експерименту – у 42,9% тварин у групі (3 тварини), на 32-й день – у 100% (7 тварин). Під впливом препаратів порівняння процес рубцювання хімічних виразок у тварин відбувався повільніше. Серед трьох РП найбільш активно рубцювання спостерігали під впливом «Венен Тайсс гель». У цій групі на 28-й день у 28,6% (2 тварини) тварин відбулося загоєння виразок, на 32-й день – у 57% (4 тварини), а повне рубцювання (100%) – на 34-й день дослідження. Під впливом РП «Гель живокосту Др. Тайсс» і «Мазь живокосту Др. Тайсс» хімічні виразки у тварин загоїлись на 36-й день дослідження. Повне рубцювання виразок у тварин групи ПК відбулося на 38-й день дослідження.

Отже, результати планіметричного дослідження показали, що гель «Живітан®» порівняно з групою ПК сприяв скороченню термінів

загоєння хімічних виразок шкіри на 6 днів, РП «Венен Тайсс гель» – на 4 дні, РП «Гель живокосту Др. Тайсс» і «Мазь живокосту Др. Тайсс» – на 2 дні. За репаративною активністю гель «Живітан®» перевищив усі РП, що, напевно, пов'язано із синергізмом дії основних діючих речовин алантоїну та есцину та їх високою біодоступністю. Більш виражена лікувальна дія гелю «Живітан®» в умовах експерименту дозволяє прогнозувати подібні переваги в умовах клінічної практики.

Дослідження впливу препаратів на гематологічні показники у щурів показало, що на 8-й день експерименту (пік патології) кількість лейкоцитів та рівень ШОЕ у всіх групах, крім групи ІК, збільшувались у порівнянні з вихідними даними (табл. 2). Вже на 22-й день експерименту (14-й день лікування) у групах, що підлягали лікуванню, кількість лейкоцитів значно зменшувалась, тоді як у групі ПК вона, як і раніше, залишалась високою. У тварин, що отримували лікування гелем «Живітан®», рівень лейкоцитів нормалізувався майже до рівня групи

ТАБЛИЦЯ 2

Вплив гелю «Живітан®» та препаратів порівняння на кількість лейкоцитів і ШОЕ на моделі хімічної виразки шкіри у щурів 20 мг/см² (n=7)

Показники	Дні дослідження	Групи тварин					
		Інтактний контроль	Позитивний контроль	«Живітан®»	«Гель живокосту Др. Тайсс»	«Венен Тайсс гель»	«Мазь живокосту Др. Тайсс»
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	0	5,32±0,13	5,32±0,2	5,04±0,23	5,04±0,21	5,68±0,11	5,61±0,24
	8	5,50±0,31	9,93±0,26*,**	9,11±0,44*,**	9,43±0,61*,**	9,68±0,58*,**	9,79±0,56*,**
	22	4,86±0,28	7,28±0,43*,**	5,25±0,34***	5,46±0,32	6,57±0,59	5,96±0,33
ШОЕ, мм/год.	0	2,86±0,36	3,14±0,36	2,57±0,32	3,21±0,31	2,93±0,35	2,79±0,31
	8	2,71±0,39	6,14±0,98*,**	5,79±0,99*,**	5,64±0,54*,**	7,71±0,71*,**,**	5,79±1,05*,**
	22	2,64±0,30	4,29±0,15	3,36±0,39	3,21±0,86	3,00±0,44	2,93±0,34

Примітки: * – відмінності вірогідні щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ** – відмінності вірогідні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$; *** – відмінності вірогідні щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$.

ІК, що свідчить про зниження вираженості запального процесу [3]. Такі дані можна пояснити високою репаративною та протизапальною активністю алантоїну та есцину. Про зниження запального процесу також свідчить зниження рівня ШОЕ у тварин усіх експериментальних груп на 22-й день експерименту порівняно з попереднім терміном.

За даними біохімічних показників встановлено, що через тиждень після відтворення патології в групах лікованих тварин спостерігали активацію синтезу білка, тоді як в групі ПК рівень білка залишався нижчим за рівень у групі ІК. Це свідчить про вираженість запального процесу в групі ПК та про зменшення його при застосуванні препаратів. На 28-й день експерименту рівень білка в усіх досліджуваних групах знаходився в межах показників групи ІК, що свідчить про активацію анаболічних процесів, спрямованих на активацію репарації.

З огляду на те, що рівень сечовини є одним з маркерів запального процесу, його підвищення свідчить про збільшення катаболічних процесів у зв'язку із запаленням [3]. Вірогідне збільшення цього показника спостерігали на 15-й день експерименту в групах ПК та препарату порівняння «Мазь живокосту Др. Тайсс», що вказує на активний перебіг запалення в цих групах на даному терміні та узгоджується з результатами планіметричних даних. В інших досліджуваних групах рівень сечовини був вірогідно меншим за рівень ПК і не виходив за межі у групі ІК, що свідчить про перевагу в цих групах анаболічних процесів над катаболічними. На 28-й день експерименту рівень сечовини в групі ПК залишався достовірно вищим порівняно з гру-

пою ІК, у групах, що отримували лікування, рівень сечовини не відрізнявся від рівня у групі ІК.

Середні молекули – речовини білкового походження, які відносять до компонентів залишкового азоту. Вони є універсальними факторами інтоксикації. Кількість їх може збільшуватися при патологічних станах, що супроводжуються запальними процесами зі значним рівнем інтоксикації. На 15-й день експерименту найбільшу відповідність рівня середніх молекул у групі ІК спостерігали під впливом досліджуваного препарату, що свідчить про зменшення вираженості інтоксикації вже на 7-й день лікування гелем «Живітан®». В інших досліджуваних групах на обох термінах дослідження показники середніх молекул незначно перевищували рівень у групі ІК, хоча достовірної різниці між ними не встановлено.

На 15-й день після відтворення патології в групі ПК відзначали підвищення щодо групи ІК рівня маркерного ферменту цитолізу – АсАТ, що свідчить про вихід амінотрансфераз з ушкоджених гепатоцитів у кров'яне русло. Рівень АсАТ на обох термінах дослідження в групах, що отримували лікування, не відрізнявся від даних групи ІК. На 15-й рівень АсАТ достовірно відрізнявся щодо групи ПК у групах тварин, лікованих гелем «Живітан®» та РП «Гель живокосту Др. Тайсс» і «Венен Тайсс гель», що свідчить про виражені мембраностабілізуючі властивості даних препаратів.

Результати дослідження біохімічних показників, що характеризують стан ПОЛ і антиоксидантного захисту (АОЗ) – ВГ і ТБК-реактивів, показали достовірне підвищення їх

ТАБЛИЦЯ 3

Вплив гелю «Живітан®» на біохімічні показники на моделі хімічної виразки шкіри у щурів 20 мг/см² (n=6)

Показники	Дні дослідження	Групи тварин					
		ІК	ПК	«Живітан®»	«Венен Тайсс гель»	«Гель живокосту Др. Тайсс»	«Мазь живокосту Др. Тайсс»
АсАТ, ммоль/ч*л	15-й	0,56±0,03	0,61±0,02	0,53±0,00**	0,54±0,01**	0,54±0,01**	0,60±0,02
	28-й	0,58±0,03	0,63±0,02	0,58±0,02	0,55±0,02	0,56±0,03	0,59±0,03
Загальний білок, г/л	15-й	67,11±1,80	59,58±2,06*	65,55±1,08**	67,80±0,48**	69,88±2,1**	71,97±1,21**
	28-й	66,84 ±1,54	65,37±1,31	65,71±1,47	68,46±0,94**	72,23±0,92*,**	69,29±1,39
Сечовина, ммоль/л	15-й	3,43±0,43	6,46±1,47*	3,48±0,15**	4,09±0,36**	3,36±0,05**	6,93±0,35*
	28-й	3,50±0,41	6,47±0,42*	4,69±0,54	4,14±0,35	3,18±0,37	4,48±0,20
Середні молекули, ум.од.	15-й	0,19±0,01	0,22±0,01	0,18±0,01	0,22±0,01	0,21±0,04	0,24±0,01
	28-й	0,19±0,01	0,23±0,02	0,22±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01
ВГ, ум.од.	15-й	2,28±0,04	3,86±0,07*	3,91±0,08*	3,56±0,25*	4,01±0,03*	3,60±0,30*
	28-й	2,26±0,04	2,22±0,04	2,02±0,04*,**	1,91±0,03*,**	2,01±0,06*,**	2,14±0,07
ТБК-реактанти, мкмоль/г	15-й	0,43±0,03	0,69±0,07*	0,43±0,02**	0,57±0,02*	0,55±0,03*	0,63±0,03*
	28-й	0,42±0,03	0,51±0,06	0,49±0,03	0,53±0,05	0,49±0,05	0,54±0,08

Примітки: * – відмінності вірогідні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності вірогідні щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$.

рівня на 15-й день у групі ПК. Збільшення рівня ВГ на 15-й день експерименту спостерігали також в інших дослідних групах, що може свідчити про активацію компенсаторних механізмів в організмі тварин при активації ПОЛ в умовах хімічної виразки. На 28-й день експерименту в усіх досліджуваних групах тварин спостерігали достовірне зниження рівня ВГ щодо показників групи інтактного контролю, що може свідчити про виснаження резервів антиоксидантного захисту тварин на цей термін дослідження.

На 15-й день дослідження в групі ПК встановлено достовірне збільшення рівня ТБК-реактантів, що вказує на активацію процесів ПОЛ. На цей термін серед інших груп, що отримували лікування, тільки в групі гелю «Живітан®» встановлено достовірне зниження рівня ТБК-реактантів порівняно з групою ПК, що вказує на виражену антиоксидантну активність досліджуваного препарату. На 28-й день експерименту результати рівня ТБК-реактантів в

усіх дослідних групах не виходили за межі інтактного контролю.

Відновлення біохімічних показників у групах лікованих тварин до рівня у групі ІК вказує на активний перебіг загоєння. Найбільш виражено репаративні процеси відбувалися під впливом гелю «Живітан®» та РП «Гель живокосту Др. Тайсс» і «Венен Тайсс гель», що свідчить про високу біодоступність даних засобів у формі гелю і узгоджується з даними літератури [5, 7].

ВИСНОВКИ

1. На моделі хімічної виразки шкіри у щурів встановлено виражену протизапальну і репаративну дію гелю «Живітан®», про що засвідчила динаміка гематологічних, біохімічних і планіметричних показників.

2. Загоєння виразок під впливом гелю «Живітан®» відбувалось швидше на 2 дні порівняно з

референс-препаратом «Венен Тайсс гель» та на 4 дні порівняно з референс-препаратами «Гель живокосту Др. Тайсс» і «Мазь живокосту Др. Тайсс».

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданец Л.И. Местное лечение венозных трофических язв / Л.И.Богданец, А.И.Кириенко, Е.А.Алексеева // Гедеон Ріхтер. — 2000. — №2. — С. 58-60.
 2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод рек. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 296-298.
 3. Клиническая интерпретация лабораторных исследований // Под ред. А.Б.Белевитина, проф. С.Г.Щербакова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — С. 37-243.
 4. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Р.П.Золотницкая и др.; под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 111-122, 179-180.
 5. Препарати з живокостом як ефективні знеболювальні та протизапальні засоби / О.Р.Піняжко, К.Ф.Ващенко, Д.В.Голейко, Л.Д.Дем'янчук // Аптека. — 2010. — №735 (14).
 6. Briggs M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers / M.Briggs, E.A.Nelson // Cochrane Database Syst. Rev. [Електронний ресурс]. — 2010. — №4. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393931>.
 7. Janicki S. Dostepnosc farmaceutyczna I dostepnosc biologiczna lekow / S.Janicki, M.Sznitowska, W.Zielinski. — Warshawa, 2001. — 242 p.
 8. Kahn S.R. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome / S.R.Kahn, J.S.Ginsberg // Arch. Intern. Med. — 2004. — №164 (1). — P. 17-26.
 9. Nordman S. Wirkunder von Venosen and der Ratte / S.Nordman, J.Dumont // Swiss Med. — 1984. — Vol. 6, №40. — P. 63-66.
- О.В.Ткачева, Л.В.Яковлева. Изучение лечебного действия геля «Живитан®» на модели химической язвы кожи у крыс. Харьков, Украина.**
- Ключевые слова:** фармакологическое исследование, гель «Живитан®», кожная язва.
- На модели химической язвы кожи у крыс исследована эффективность нового комбинированного геля «Живитан®» по сравнению с тремя препаратами. По результатам динамики биохимических и гематологических показателей эффективность геля «Живитан®» не уступала эффективности препаратов сравнения. По результатам планиметрических данных гель «Живитан®» способствовал сокращению сроков заживления кожных язв на 6 дней раньше по сравнению с группой положительного контроля, на 4 дня — по сравнению с референс-препаратами «Гель живокоста Др. Тайсс» и «Мазь живокоста Др. Тайсс» и на 2 дня по сравнению с препаратом «Венен Тайсс гель».*
- O.V.Tkacheva, L.V.Iakovlieva. Study of treatment effect of gel «Zhivitan®» on model of chemical skin ulcers in rats. Kharkov, Ukraine.**
- Key words:** pharmacological study, gel «Zhivitan®», skin ulcer.
- On the model of chemical skin ulcers in rats investigated the effectiveness of the new combined gel «Zhivitan®» compared to three preparations. According to the results of the dynamics of biochemical and indicators hematological efficiency of gel «Zhivitan®» was similar with efficiency of the comparators. According to the results of planimetric data gel «Zhivitan®» reduced the terms of skin ulcers healing on 6 days earlier than in positive control group on 4 days compared with preparations «Dr. Theiss Comfrey gel» and «Dr. Theiss Comfrey ointment» and on 2 days compared with drug «Dr. Theiss Venen gel».*

Надійшла до редакції 22.10.2012 р.