

Настоящее изобретение относится к использованию Компонента В в качестве рубцующего агента, в частности, в лечении ран, язв и других травматических повреждений любых тканей тела.

Компонент В представляет собой белок, первоначально выделенный из мочи человека, состоящий из 81 аминокислоты со следующей последовательностью SEQ ID NO:1:

```

Leu Lys Cys Tyr Thr Cys Lys Glu Pro Met Thr Ser Ala Ser Cys Arg
      5                               10                               15
Thr Ile Thr Arg Cys Lys Pro Glu Asp Thr Ala Cys Met Thr Thr Leu
      20                               25                               30
Val Thr Val Glu Ala Glu Tyr Pro Phe Asn Gln Ser Pro Val Val Thr
      35                               40                               45
Arg Ser Cys Ser Ser Ser Cys Val Ala Thr Asp Pro Asp Ser Ile Gly
      50                               55                               60
Ala Ala His Leu Ile Phe Cys Cys Phe Arg Asp Leu Cys Asn Ser Glu
      65                               70                               75                               80
Leu,

```

Человеческий ген был клонирован и экспрессирован в СНО клетках, как рекомбинантный человеческий Компонент В. Молекула имеет молекулярный вес около 8,9 кДа и подробно описана в WO 94/14259.

Такой белок содержит десять цистеиновых остатков и несет основной элемент, типичный для ферментов сериновой протеазы. Проверка последовательности в базе данных белков показала некоторое сходство Компонента В с известными молекулами, такими как CD59, рецептор урокиназы (uPA-R) и некоторыми ядовитыми токсинами.

Сведения, полученные заявителем из изучения распределения Компонента В в органах и тканях мышей, показывали, что глаз, легкое и кожа являются теми участками, в которых в основном экспрессирована РНК Компонента В. Обнаружено, что в тканях человека Компонент В широко экспрессирован в сквамозном эпителии и слизистой, например, в коже, пищевом и экзоцервиксе, как определено иммуногистохимическими методами. Наконец, обнаружено, что EGF индуцирует экспрессию РНК Компонента В в А 431 клетках сквамозного эпидермиса человека.

Есть сообщения, что компонент В обладает противовоспалительной, антикоагулирующей и противоопухолевой активностью, так же как и активностью в качестве ингибитора связывания TGF- $\alpha$ , со своим рецептором.

В настоящее время заявитель обнаружил, что Компонент В также пригоден в качестве рубцующего агента, и что следовательно он пригоден, в частности, для лечения ран, язв и других травматических повреждений любых тканей тела.

Следовательно, основным предметом настоящего изобретения является использование Компонента В для получения фармацевтической композиции, пригодной в качестве рубцующего агента, в частности, в лечении ран, язв и других травматических повреждений любых тканей тела.

Еще одним объектом данного изобретения является способ лечения ран, язв и других травматических повреждений тканей тела, включающий применение эффективного количества Компонента В вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Другим аспектом изобретения являются фармацевтические композиции, полученные так, как описано выше.

Что касается способа получения Компонента В и его аминокислотной последовательности, то они раскрываются в WO 94/14259.

Активный ингредиент может вводиться оральным, внутривенным, внутримышечным или подкожным путем, или применяться местно. Данное изобретение включает и другие пути введения, позволяющие создать в крови желаемый уровень соответствующих ингредиентов.

Для лечения человека предпочтительные дозы составляют 1 мг/кг или менее для системного применения и 4 мкг/см<sup>2</sup> или менее для местного применения.

Кроме того, изобретение иллюстрируется с помощью следующих примеров, которые не должны рассматриваться, как ограничивающие настоящее изобретение. В примерах даны отсылки к фигурам, как указано ниже.

#### Краткое описание рисунков

Фиг. 1 - показан эффект от внутривенного применения Компонента В в сравнении с эффектом от бетаметазона (Bental®) в экспериментальном заживлении раны. В частности, суммированы результаты эксперимента 1. Анализируемые лекарства назначали ежедневно в течение 6 последовательных дней с 0 (дня образования раны) до 5 дня (включительно).

Фиг. 2 - показан эффект внутривенного применения Компонента В (серия 004-001b) в сравнении с эффектом от бетаметазона (Bental®) в экспериментальном заживлении раны. В частности, суммированы результаты эксперимента 2. Анализируемые лекарства вводились ежедневно в течение 6 последовательных дней с 0 (дня образования раны) до 5 дня.

Фиг. 3 - показан эффект местного применения Компонента В (серия 004-001) в экспериментальном заживлении раны. В частности, суммированы результаты эксперимента 3. Анализируемые лекарства вводились ежедневно в течение 5 последовательных дней с 0 (дня образования раны) до 4 дня.

Фиг. 4 - показан эффект местного применения бычьего сывороточного альбумина в экспериментальном заживлении раны. В частности, суммированы результаты эксперимента 4. Анализируемые лекарства вводились ежедневно в течение 5 последовательных дней с 0 (дня образования раны) до 4 дня.

Фиг. 5 - представлен анализ сигмоидальной кривой на введение дозы в применении к результатам эксперимента 1. На основании результатов эксперимента 1 проведена статисти-

ческая оценка эффекта от внутривенного введения Компонента В (серия 004-001 и 004-001b, обозначенные как «001» и «001b», соответственно) и бетаметазона (Bentenal®) на экспериментальное заживление раны.

Фиг. 6 - представлен анализ сигмоидального ответа на введение дозы в применении к результатам эксперимента 2. На основании результатов эксперимента 2 проведена статистическая оценка эффекта от внутривенного введения Компонента В (серия 004-001b, отмеченная как «001b») и бетаметазона (Bentenal®) на экспериментальное заживление раны.

Фиг. 7 - представлен анализ сигмоидального ответа на введение дозы в применении к объединенным результатам экспериментов 1 и 2. На основании объединения результатов эксперимента 1 и 2, проведена статистическая оценка эффекта от внутривенного введения Компонента В (серия 004-001b) на экспериментальное заживление раны.

Фиг. 8 - представлен анализ сигмоидального ответа на введение дозы в применении к кумулятивной частоте, относительно комбинации экспериментов 1 и 2. Произведена оценка эффекта Компонента В (серия 004-001b).

Фиг. 9 - представлен анализ сигмоидального ответа на введение дозы в применении к результатам эксперимента 3. На основании результатов Эксперимента 3 проведена статистическая оценка эффекта от местного и внутривенного введения Компонента В (серия 004-001) на экспериментальное заживление раны.

Фиг. 10 - представлен анализ сигмоидального ответа на введение дозы в применении к результатам эксперимента 4. На основании эксперимента 4 проведена статистическая оценка сравнения между эффектами, произведенными буфером и BSA на уменьшение раны.

### Примеры

Материал.

Животные:

мыши SPF CD-1 обоих полов, закупленные у Charles River, Италия (Calco, Como, Италия) использовались для экспериментов после, по крайней мере, семидневного периода акклиматизации, проводимого под контролем условий окружающей среды (температура  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , влажность  $55 \pm 10\%$  и двенадцатичасовым циклом свет/темнота).

Анализируемые соединения:

- гес-н Компонент В партия 004-001 (сульфатированная форма) и 004-001b (несульфатированная форма) экспрессировали в СНО клетках и получали, по существу, как описано в WO 94/14259;

- коммерческий препарат бетаметазона (Benntenal®) от Glaxo (Верона, Италия);

- хлорид натрия 0,9% (физиологический раствор) от Вахтер (Триест, Италия);

- бычий сывороточный альбумин (BSA), фракция V от Sigma Chemical Co (сант-Луис Мо, США).

Способы.

Экспериментальное заживление раны по всей ее толщине.

Используемый способ был предложен J.J.P. Morton и M.H. Malon (Morton J.J.P. and Malon M.H., Arch. Inc.Pharmacodyn., 196:117, 1972), которые использовали этот процесс для оценки множества лекарственных средств на их ранозаживляющую активность у крыс.

Для настоящего исследования Компонента В этот оригинальный способ, для удобства его применения на мышах, был модифицирован следующим образом.

Круглая чернильная метка (1 см в диаметре) наносилась на спинную область самцов мышей (30-35 г, возраст 6-7 недель), и кожа этого маркированного участка (включая panniculus carnosus и прилегающие ткани) иссекалась с помощью хирургических ножниц и хирургических щипцов. Рану затем промокали насухо марлевой подушечкой до наступления гемостаза. В 0 день, то есть в день операции, проводили продольный, поперечный и два диагональных измерения (относительно позвоночного столба) диаметра раны с точностью до 0,1 мм, используя кронциркуль. Определенные таким образом точки были отмечены несмываемыми чернилами, нанесенными на примыкающий участок кожи. Последующие измерения раны проводились каждый последующий день кроме воскресенья до полного закрытия раны. Как хирургическая процедура, так и измерения проводились под легкой анестезией мышей эфиром.

Площадь каждой раны была получена путем умножения квадрата из среднего диаметра, составлявшего около 0,7854. Затем рассчитывалось процентное закрытие раны относительно 0 дня. Средние значения процента закрытия раны для каждого дня измерения вносились в таблицу для каждой экспериментальной группы и интерполировалось время 50% затягивания (СТ<sub>50</sub>).

Системное лечение.

Проводились два эксперимента (эксперименты 1 и 2). Во втором эксперименте в каждый день проведения измерений они проводились одним и тем же оператором, который не знал схемы лечения. В каждом эксперименте животных делили на 4 группы и лечили в соответствии со следующей схемой.

Номер группы	Первый эксперимент	Второй эксперимент
1	Физиологический раствор 10 мг/кг интраперитонеально	Физиологический раствор 10 мг/кг внутривенно
2	Компонент В 004-001, 1 мг/кг внутривенно	Компонент В 004-001b, 0,1 мг/кг внутривенно
3	Компонент В 004-001b, 1 мг/кг внутривенно	Компонент В 004-001b, 1 мг/кг внутривенно
4	Бетаметазон 1 мг/кг интраперитонеально	Бетаметазон 1 мг/кг внутривенно

Животные получали лечение 1 раз в день в течение 6 последующих дней. Вес тела животных измеряли в течение всего времени проведения эксперимента.

Местная обработка.

В следующем эксперименте (эксперимент 3) эффект местного применения различных доз Компонента В (серия 004-001) изучали при использовании уже описанных способов нанесения раны с последующим лечением по схеме, описанной в приведенной ниже таблице.

Номер группы	Лечение
1	Фосфатный буфер 0,05 мл, местно
2	Компонент В 004-001, 1 мкг, местно
3	Компонент В 004-001, 2 мкг, местно
4	Компонент В 004-001, 4 мкг, местно
5	Компонент В 1 мг/кг, внутривенно

В первый и второй дни раствор исследуемого вещества наносили (в объеме 0,05 мл) на поверхность ран, тогда как в последующие дни, когда образовывался струп, его вводили под струп с помощью шприца, снабженного 25G иглой.

Компонент В, вводимый внутривенно в дозе 1 мг/кг, использовался в качестве положительного сравнительного стандарта.

Чтобы исключить возможность неспецифического эффекта от местного применения белкового раствора, в параллельном эксперименте исследовали эффект от местного применения BSA в таких же молярных концентрациях ( $8,8 \times 10^{-6} \text{M}$ ) как и Компонент В в сравнении с фосфатным буферным раствором (эксперимент 4).

### Результаты

Заживление раны.

На фиг. 1 показаны данные первого эксперимента, в котором сравнивалась активность двух серий (004-001 и 004-001b) Компонента В. Они обе показали способность к ускорению процесса рубцевания, причем их эффект был очевиден уже после 1 дня лечения.  $CT_{50}$ , то есть время, в течение которого происходило 50% закрытие (снижение площади) раны, составляет 3,0 и 3,4 дня, соответственно, и эти значения не были статистически различными. Но в отличие от этого, при применении бетаметазона (Bettenal®) и физиологического раствора  $CT_{50}$  наблюдалось на 7,8 и 7,2 дня соответственно (смотри параграф, озаглавленный «Статистический анализ»).

Во втором эксперименте (фиг. 2) исследовались две дозы Компонента В (партия 004-001b). При самых больших дозах, 1 мг/кг,  $CT_{50}$  составляло 3,7 дня, тогда как при самых низких дозах (0,1 мг/кг) оно составляло 6,6 дней. Группы, обработанные физиологическим раствором и бетаметазоном, показали  $CT_{50}$  как 9,1 и 10 дней соответственно (смотри параграф, озаглавленный «Статистический анализ»).

Положительное влияние Компонента В на заживление раны также подтверждается другим показателем, а именно  $ET_{50}$ , который указывает

время, когда у 50% животных происходит полное закрытие раны (смотри параграф, озаглавленный «Статистический анализ»).

Результаты эксперимента, в котором Компонент В (партия 004-001) наносится местно на поверхность раны (эксперимент 3), представлены на фиг. 3. Соединение исследовалось в дозах 1,2 и 4 мкг/день в течение 5 последовательных дней. Все исследованные дозы проявили способность к усилению процесса заживления ран по сравнению с контролем. В частности, при дозах от 2 до 4 мкг величина  $CT_{50}$  составляла 3,8 и 4,4 соответственно, что сравнимо с полученным  $CT_{50}$  (3,9) при применении Компонента В в дозе 1 мг/кг, введенной внутривенно. При самых низких дозах (1 мкг) величина  $CT_{50}$  составляла 5,3 дня, что выше величины  $CT_{50}$ , полученной двумя другими дозами при местном применении, но все-таки значительно отличается от контроля (смотри параграф, озаглавленный «Статистические анализы»).

Эти данные позволяют думать, что доза в 2 мкг при местном нанесении на рану дает максимальный эффект, и что доза 1 мкг все еще остается эффективной в ускорении процесса рубцевания.

Чтобы проверить, является ли положительное влияние Компонента В на процесс заживления ран специфической характеристикой продукта, проводился параллельный эксперимент, в котором эффект BSA в тех же молярных концентрациях, что и Компонент В, сравнивался с эффектом от применения фосфатного буфера (эксперимент 4). Эти данные представлены на фиг. 4.  $CT_{50}$ , составляющий 9,9 и 7,9 дней, было отмечено с BSA и фосфатным буфером, соответственно. Вышеприведенные значения не являются значимо различными (смотри параграф «Статистический анализ»), таким образом указывая на то, что стандартный раствор белка, такого как BSA, не влияет на затягивание кожей раны.

Конкретные данные экспериментов представлены в таблицах 1A-4B.

### Статистический анализ

Статистическая стратегия.

Цель статистического анализа состоит в сравнении эффекта, оказанного через определенный промежуток времени от применения двух препаратов Компонента В (Комп. В) как относительно физиологического раствора, так и лекарственного средства для сравнения - Bettenal.

Кроме этого, была также проведена оценка эффективности от системного и местного применения одного препарата Компонента В.

В соответствии с графиком лечения эффект от исследуемого лекарства изучался с учетом всего периода наблюдения.

Эксперимент по заживлению раны повторялся дважды с целью подтверждения влияния Комп. В при различных дозах.

Статистический тест.

В статистическом тесте использовали анализ ответа на введение сигмоидальной дозы для оценки  $CT_{50}$  (то есть времени, когда площадь раны уменьшается на 50%) (смотри Finney D.J., Biometrics, 32, pp.721-40, 1976).

Статистические показатели.

1) Уменьшение раны ( $CT_{50}$ ): Средний процент отклонений от среднего (основного) уровня значений.

2) Кумулятивная частота ( $ET_{50}$ ): кумулятивная частота животных, показавших полное затягивание раны в любой момент времени.

Группы лечения (эксп. №1):

1 - Физиологический раствор - 10 мл/кг/день, интраперитонеально в течение 6 дней.

2 - Bentalen - 1 мг/кг/день, интраперитонеально в течение 6 дней.

3 - Комп. В 004-001 - 1 мг/кг/день, внутривенно в течение 6 дней.

4 - Комп. В 004-001b - 1 мг/кг/день, внутривенно в течение 6 дней.

Группы лечения (Эксп. №2):

1 - Физиологический раствор - 10 мл/кг/день, внутривенно в течение 6 дней.

2 - Bentalen - 1 мг/кг/день, внутривенно в течение 6 дней.

3 - Комп. В 004-001b - 0,1 мг/кг/день, внутривенно в течение 6 дней.

4 - Комп. В 004-001b - 1 мг/кг/день, внутривенно в течение 6 дней.

Группы лечения (Эксп. №3):

1 - Фосфатный буфер - 50 мкл/день, местно, в течение 5 дней.

2 - Комп. В 004-001 - 1 мкг/день, местно, в течение 5 дней.

3 - Комп. В 004-001 - 2 мкг/день, местно, в течение 5 дней.

4 - Комп. В 004-001 - 4 мкг/день, местно, в течение 5 дней.

5 - Комп. В 004-001 - 1 мг/кг/день, внутривенно, в течение 5 дней.

Группы лечения (Эксп. №4):

1 - Фосфатный буфер - 50 мкг/день, местно, в течение 5 дней.

2 - Бычий сывороточный альбумин (BSA) - 50 мкл/день, ( $8,8 \times 10^{-6} M$ ), местно, в течение 5 дней.

Схема лечения (для экспериментов 1, 2, 3 и 4):

Фаза 2: дни повторного введения в соответствии с вышеприведенным описанием лечения для групп.

Фаза 2: период наблюдения вплоть до момента полного затягивания раны.

#### Результаты статистического анализа

Диаграммы (анализ сигмоидальной зависимости «эффект-доза» при введении), показанные на фиг. 5-10, суммируют эффект исследуемого лекарственного средства, используя площадь раны в качестве переменной величины.

Эксперимент 1.

Дается ссылка на фиг. 5.

Результаты анализа сигмоидальной зависимости эффекта от дозы при введении ( $CT_{50}$ ) в применении к площади раны, касающиеся эксперимента 1, представлены в следующей таблице.

Исследуемое лекарственное средство	$CT_{50}$ (дни)	Доверительный интервал	$R^2$
Физиологический раствор	7,2	6,2-8,3	0,96
Bentalen 1 мг/кг	7,8	6,9-8,8	0,97
Комп.В 004-001 1 мг/кг	3,0	2,5-3,7	0,97
Комп.В 004-001b 1 мг/кг	3,4	2,8-4,1	0,97

Эксперимент 2.

Дается ссылка на фиг. 6.

Результаты анализа сигмоидальной зависимости эффекта от дозы при введении ( $CT_{50}$ ) в применении к площади раны, касающиеся эксперимента 2, представлены в следующей таблице.

Исследуемое лекарственное средство	$CT_{50}$ (дни)	Доверительный интервал	$R^2$
Физиологический раствор	9,1	8,4-9,9	0,98
Bentalen 1 мг/кг	10,0	9,6-10,4	0,99
Комп.В 004-001b 1 мг/кг	6,6	5,5-7,7	0,94
Комп.В 004-001b 1 мг/кг	3,7	2,8-4,8	0,92

Комбинация экспериментов 1 и 2.

Дается ссылка на фигуру 7.

Суммируются результаты, полученные при объединении данных для групп лечения, общих для обоих экспериментов 1 и 2, то есть физиологического раствора относительно Комп.В - 004-001b 1 мкг/кг.

Кроме того, также оценивалась частота животных, показывающих по прошествии времени полное затягивание раны (анализ зависимости эффекта (ответ) от дозы при сигмоидальном введении) из объединения данных экспериментов 1 и 2.

Результаты анализа сигмоидальной зависимости эффекта от дозы при введении ( $CT_{50}$ ) в применении к площади раны, касающиеся комбинации экспериментов 1 и 2, представлены в следующей таблице.

Исследуемое лекарственное средство	$CT_{50}$ (дни)	Доверительный интервал	$R^2$
Физиологический раствор	8,2	7,5-8,9	0,95
Комп.В 004-001b 1 мг/кг	3,5	3,0-4,1	0,95

Для кумулятивной частоты дается ссылка на фигуру 8. Результаты анализа сигмоидальной зависимости эффект-доза при введении ( $ET_{50}$ ) в применении к кумулятивной частоте, касающиеся комбинации экспериментов 1 и 2, представлены в следующей таблице.

Исследуемое лекарственное средство	$ET_{50}$ (дни)	Доверительный интервал	$R^2$
Физиологический раствор	16,1	15,4-16,9	0,98
Комп.В 004-001b 1 мг/кг	11,7	11,2-12,1	0,99

В заключение, сравнение значений  $CT_{50}$  и среди значений  $ET_{50}$  является хорошим подтверждением эффекта каждого исследуемого лекарственного средства на экспериментальной модели.

Обнаружено, что Комп. В-001 (1 мг/кг, внутривенно), так и Комп. В-001b (уровень дозы 0,1 мг/кг и 1 мг/кг, внутривенно) статистически отличаются от физиологического раствора и препарата Ventenal в экспериментах 1 и 2. Результаты сочетания групп лечения, общих для экспериментов 1 и 2, подтверждают эффект внутривенного пути введения Комп. В 1 мг/кг.

Эксперимент 3.

Дается ссылка на фиг. 9.

Проводился дополнительный этап эксперимента, в котором продукт применялся местно. В качестве положительного стандарта для сравнения использовался внутривенный путь введения. Данные анализировались с использованием статистической модели, описанной выше.

Результаты анализа сигмоидальной зависимости эффект-доза при введении (СТ<sub>50</sub>) в применении к площади раны, касающиеся эксперимента 3, представлены в следующей таблице.

Исследуемое лекарственное средство	СТ <sub>50</sub> (дни)	Доверительный интервал	R <sup>2</sup>
Фосфатный буфер	8,3	7,3-9,5	0,96
Комп. В-001 1 мкг местно	5,3	4,1-6,9	0,91
Комп. В-001 2 мкг местно	3,8	2,9-4,9	0,92
Комп. В-001 4 мкг местно	4,4	3,4-5,6	0,92
Комп. В-001 1 мг/кг внутривенно	3,9	3,0-5,2	0,92

В заключение, местное применение Комп. В-001b показало, что при всех исследованных дозах уменьшение раны (СТ<sub>50</sub>) значительно отличается от полученного при использовании фосфатного буфера.

Эксперимент 4.

Дается ссылка на фиг. 10.

Диаграмма показывает сравнение между влиянием местного применения фосфатного буфера и BSA на уменьшение раны для того, чтобы исключить возможность неспецифического воздействия Компонента В.

Результаты анализа сигмоидальной зависимости эффект-дозы при введении (СТ<sub>50</sub>) в применении к площади раны, касающиеся эксперимента 4, представлены в следующей таблице.

Исследуемое лекарственное средство	ET <sub>50</sub> (дни)	Доверительный интервал	R <sup>2</sup>
Буфер	7,9	7,2-8,7	0,98
BSA	9,9	8,5-11,4	0,95

Вышеприведенные результаты не показывают какого-либо различия между местным применением фосфатного буфера и BSA.

**Выводы из всего исследования**

Интересным результатом этого исследования является активность Компонента В в процессе заживления ран как при внутривенном, так и при местном применении. Экспериментальная модель, использованная в этом исследовании, прямо относится к моделированию травмы человека и к указаниям по применению Компонента В в заживлении травматического повреждения кожи и при пластических и реконструктивных операциях на слизистой и эпителии.

Таблица 1А. Данные о заживлении раны - эксперимент 1

Компонент В 004-001: 1 мг/кг, внутривенно									
Day <sup>0</sup>	Day <sup>1</sup>		Day <sup>3</sup>		Day <sup>5</sup>		Day <sup>7</sup>		
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	
0.622	0.529	-14.9518	0.318	-48.8746	0.135	-78.2958	0.06	-90.3537	
0.813	0.745	-8.36408	0.566	-30.3813	0.604	-25.7073	0.483	-40.5904	
0.761	0.701	-7.88436	0.341	-55.1905	0.201	-73.5874	0.111	-85.4139	
0.644	0.418	-35.0932	0.289	-55.1242	0.125	-80.5901	0.103	-84.0062	
0.825	0.549	-33.4545	0.266	-67.7576	0.133	-83.8788	0.049	-94.0606	
0.724	0.624	-13.8122	0.432	-40.3315	0.313	-56.768	0.251	-65.3315	
0.679	0.697	2.650957	0.402	-40.7953	0.214	-68.4831	0.114	-83.2106	
0.769	0.478	-37.8414	0.412	-46.4239	0.3	-60.9883	0.137	-82.1847	
0.709	0.48	-32.299	0.374	-47.2496	0.285	-59.8025	0.195	-72.4965	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.727	0.580	-20.117	0.378	-48.014	0.257	-65.345	0.167	-77.516	
0.071	0.116	14.736	0.090	10.711	0.150	17.734	0.134	16.334	
Day <sup>9</sup> Day <sup>11</sup> Day <sup>14</sup>									
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>				
0.039	-93.7299	0.031	-95.0161	0	-100				
0.288	-64.5756	0.104	-87.2079	0.039	-95.203				
0.06	-92.1156	0.009	-98.8173	0	-100				
0.046	-92.8571	0	-100	0	-100				
0.043	-94.7879	0	-100	0	-100				
0.173	-76.105	0	-100	0	-100				
0.084	-87.6289	0.104	-84.6834	0.13	-80.8542				
0.1	-86.9961	0.06	-92.1977	0	-100				
0.196	-72.3554	0	-100	0	-100				
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.114	-84.572	0.034	-95.325	0.019	-97.340				
0.086	10.896	0.044	6.007	0.044	6.382				
Day <sup>16</sup> Day <sup>18</sup>									
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>						
0	-100	0	-100						
0.007	-99.139	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0.046	-93.2253	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.006	-99.152	0	-100.000						
0.015	2.241	0.000	0.000						

Таблица 1В. Данные о заживлении раны - эксперимент 1

Компонент В 004-001b: 1 мг/кг, внутривенно									
Day <sup>0</sup>	Day <sup>1</sup>		Day <sup>3</sup>		Day <sup>5</sup>		Day <sup>7</sup>		
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	
0.535	0.505	-5.60748	0.402	-24.8598	0.273	-48.972	0.162	-69.7196	
0.656	0.611	-6.85976	0.194	-70.4268	0.083	-87.3476	0.017	-97.4085	
0.647	0.631	-2.47295	0.365	-43.5858	0.3	-53.6321	0.114	-82.3802	
0.813	0.508	-37.5154	0.363	-55.3506	0.177	-78.2288	0.142	-82.5338	
0.781	0.622	-20.3585	0.385	-50.7042	0.289	-62.9962	0.169	-78.3611	
0.785	0.656	-16.4331	0.435	-44.586	0.334	-57.4522	0.205	-75.8854	
0.777	0.559	-28.0566	0.397	-48.906	0.361	-53.5393	0.259	-66.6667	
0.724	0.618	-14.6409	0.528	-27.0718	0.455	-37.1547	0.323	-55.3867	
0.747	0.756	1.204819	0.36	-51.8072	0.244	-67.336	0.256	-65.7296	
0.903	0.729	-19.2691	0.561	-37.8738	0.27	-70.0997	0.175	-80.6202	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.737	0.620	-15.001	0.399	-45.517	0.279	-61.676	0.182	-75.269	
0.103	0.083	12.021	0.100	13.438	0.101	14.717	0.086	11.665	
Day <sup>9</sup> Day <sup>11</sup> Day <sup>14</sup>									
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>				
0.109	-79.6262	0.075	-85.9813	0.073	-86.3551				
0	-100	0	-100	0	-100				
0.057	-91.1901	0.054	-91.6538	0	-100				
0.11	-86.4699	0	-100	0	-100				
0.069	-91.1652	0.046	-94.1101	0	-100				
0.146	-81.4013	0.008	-98.9809	0	-100				
0.179	-76.9627	0.026	-96.6538	0	-100				
0.235	-67.5414	0.017	-97.6519	0	-100				
0.196	-73.7617	0	-100	0	-100				
0.077	-91.4729	0.049	-94.5736	0	-100				
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.118	-83.959	0.028	-95.961	0.007	-98.636				
0.072	9.844	0.027	4.533	0.023	4.315				
Day <sup>16</sup> Day <sup>18</sup>									
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>						
0.028	-94.7664	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
0	-100	0	-100						
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.003	-99.477	0	-100.000						
0.009	1.655	0.000	0.000						

Таблица 1С. Данные о заживлении раны - эксперимент 1

Bentelan 1 мг/кг, интраперитонеально										
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7			
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>
0.671	0.634	-5.51416	0.64	-4.61997	0.507	-24.4411	0.265	-60.5067		
0.76	0.737	-3.02632	0.667	-12.2368	0.535	-29.6053	0.445	-41.4474		
0.703	0.737	4.836415	0.618	-12.091	0.277	-60.5974	0.246	-65.0071		
0.885	0.898	1.468927	0.697	-21.2429	0.735	-16.9492	0.759	-14.2373		
0.788	0.762	-3.29949	0.799	1.395939	0.594	-24.6193	0.626	-20.5584		
0.701	0.662	-5.56348	0.705	0.570613	0.493	-29.6719	0.46	-34.3795		
0.654	0.631	-3.51682	0.666	1.834862	0.466	-28.7462	0.491	-24.9235		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.737	0.723	-2.088	0.685	-6.627	0.515	-30.661	0.470	-37.294		
0.080	0.094	3.847	0.059	8.820	0.138	13.935	0.183	19.567		
Day 9										
Day 11										
Day 14										
0.201	-70.0447	0.199	-70.3428	0.056	-91.6542					
0.352	-53.6842	0.339	-55.3947	0.091	-88.0263					
0.215	-69.4168	0.084	-88.0512	0	-100					
0.551	-37.7401	0.331	-62.5989	0.176	-80.113					
0.535	-32.1066	0.275	-65.1015	0	-100					
0.302	-56.9187	0.162	-76.8902	0	-100					
0.263	-59.7859	0.173	-73.5474	0.031	-95.2599					
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.346	-54.242	0.223	-70.275	0.051	-93.579					
0.144	14.609	0.095	10.627	0.065	7.554					
Day 16										
Day 18										
0.011	-98.3607	0	-100							
0.008	-98.9474	0	-100							
0	-100	0	-100							
0.031	-96.4972	0	-100							
0	-100	0	-100							
0	-100	0	-100							
0.031	-95.2599	0	-100							
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.012	-98.438	0.000	-100.000							
0.014	1.891	0.000	0.000							

Таблица 1D. Данные о заживлении раны - эксперимент 1

Физиологический раствор 10 мл/кг, интраперитонеально										
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7			
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>
0.937	0.929	-0.854	0.636	-32.1238	0.398	-57.524	0.275	-70.651		
0.997	0.948	-4.915	0.675	-32.2969	0.601	-39.7192	0.463	-53.5607		
0.833	0.856	2.761	0.854	2.521008	0.793	-4.80192	0.749	-10.084		
0.804	0.796	-0.995	0.797	-0.87065	0.767	-4.60199	0.751	-6.59204		
0.697	0.825	18.364	0.605	-13.1994	0.644	-7.60402	0.64	-8.17791		
0.729	0.745	2.195	0.626	-14.1289	0.454	-37.7229	0.385	-47.1879		
0.618	0.645	4.369	0.518	-16.1812	0.327	-47.0874	0.209	-66.1812		
0.72	0.594	-17.500	0.528	-26.6667	0.287	-60.1389	0.189	-73.75		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.792	0.792	0.428	0.655	-16.618	0.534	-32.400	0.458	-42.023		
0.127	0.126	9.996	0.119	13.199	0.195	23.444	0.232	29.254		
Day 9										
Day 11										
Day 14										
0.127	-86.4461	0.139	-85.1654	0	-100					
0.366	-63.2899	0.297	-70.2106	0.039	-96.0883					
0.608	-27.0108	0.339	-59.3037	0.151	-81.8727					
0.541	-32.7114	0.36	-55.2239	0.1	-87.5622					
0.512	-26.5423	0.347	-50.2152	0.128	-81.6356					
0.331	-54.5953	0.238	-67.3525	0.012	-98.3539					
0.132	-78.6408	0	-100	0	-100					
0.085	-88.1944	0	-100	0	-100					
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.338	-57.179	0.215	-73.434	0.054	-93.189					
0.206	26.106	0.151	19.519	0.063	8.172					
Day 16										
Day 18										
0	-100	0	-100							
0	-100	0	-100							
0.02	-97.599	0	-100							
0	-100	0	-100							
0.026	-96.2697	0	-100							
0	-100	0	-100							
0	-100	0	-100							
0	-100	0	-100							
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.006	-99.234	0.000	-100.000							
0.011	1.463	0.000	0.000							

Таблица 2А. Данные о заживлении раны - эксперимент 2

Компонент В 004-001b: 0,1 мг/кг, внутривенно										
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7			
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>
0.679	0.58	-14.5803	0.561	-17.3785	0.566	-16.6421	0.347	-48.8954		
0.693	0.677	-2.3088	0.635	-8.36941	0.603	-12.987	0.493	-28.86		
1.002	0.759	-24.2515	0.84	-16.1677	0.749	-25.2495	0.525	-47.6048		
0.833	0.677	-18.7275	0.701	-15.8463	0.584	-29.892	0.401	-51.8607		
0.671	0.597	-11.0283	0.458	-31.7437	0.412	-38.5991	0.282	-57.9732		
0.651	0.526	-19.2012	0.604	-7.21966	0.556	-14.5929	0.424	-34.8694		
0.682	0.755	10.70381	0.452	-33.7243	0.512	-24.9267	0.242	-64.5161		
0.817	0.601	-26.4382	0.55	-32.6805	0.486	-40.5141	0.408	-50.0612		
0.693	0.538	-22.3665	0.418	-39.6825	0.307	-55.6999	0.246	-64.5022		
0.799	0.58	-27.4093	0.58	-27.4093	0.461	-42.3029	0.418	-47.6846		
0.777	0.686	-11.7117	0.563	-27.5418	0.433	-44.2728	0.282	-63.7066		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.754	0.634	-15.2111	0.578	-23.433	0.515	-31.425	0.379	-49.683		
0.105	0.081	-11.420	0.120	10.927	0.117	13.897	0.098	11.427		
Day 9										
Day 11										
Day 14										
Day 16										
0.347	-48.8954	0.196	-71.134	0.009	-98.6745	0	-100			
0.309	-55.4113	0.139	-79.9423	0.039	-94.3723	0.012	-98.27			
0.454	-54.6906	0.146	-85.4291	0.058	-94.2116	0.018	-98.20			
0.206	-75.2701	0.053	-93.6375	0	-100	0	-100			
0.238	-64.5306	0.142	-78.8376	0.04	-94.0387	0	-100			
0.329	-49.4624	0.216	-66.8203	0.15	-76.9585	0.052	-92.01			
0.179	-73.7537	0.046	-93.2551	0	-100	0	-100			
0.282	-65.4835	0.177	-78.3354	0	-100	0	-100			
0.231	-66.6667	0.122	-82.3954	0	-100	0	-100			
0.409	-48.811	0.203	-74.5932	0	-100	0	-100			
0.225	-71.0425	0.105	-86.4865	0.008	-98.9704	0	-100			
Mean ± S.D. <sup>4</sup>										
0.292	-61.274	0.140	-80.988	0.027636	-96.111	0.007	-98.953			
0.087	10.150	0.057	8.449	0.046	6.842	0.016	2.408			

Таблица 2А продолж. Данные о заживлении раны - эксперимент 2

Компонент В 004-001b: 0,1 мг/кг, внутривенно									
Day 18	Day 21		Day 23						
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0	-100.000	0	-100.000	0	-100.000				
0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000				

Таблица 2В. Данные о заживлении раны - эксперимент 2

Компонент В 004-001: 1 мкгг, внутривенно									
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7		
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>
0.769	0.601	-21.8466	0.455	-40.8322	0.297	-61.3784	0.121	-84.2653	
0.763	0.525	-31.1927	0.493	-35.3866	0.464	-39.1874	0.451	-40.8912	
0.964	0.712	-26.1411	0.358	-62.8631	0.287	-70.2282	0.134	-86.0996	
0.712	0.573	-19.5225	0.421	-40.8708	0.563	-20.9227	0.179	-74.8596	
0.763	0.59	-22.6737	0.266	-65.1376	0.155	-79.6855	0.054	-92.9227	
0.793	0.747	-5.80076	0.413	-47.6671	0.334	-57.8815	0.185	-76.6709	
0.785	0.451	-42.5478	0.238	-69.6815	0.199	-74.6497	0.168	-78.5937	
0.747	0.701	-6.15797	0.458	-38.6881	0.398	-46.7202	0.29	-61.178	
0.873	0.765	-12.3711	0.73	-16.3803	0.667	-23.5968	0.515	-41.008	
0.979	0.867	-11.4402	0.667	-31.8693	0.594	-39.3258	0.448	-54.239	
0.833	0.716	-14.0456	0.594	-28.6915	0.528	-36.6146	0.395	-52.581	
1.225	0.72	-41.2245	0.528	-56.898	0.458	-62.6122	0.384	-68.6531	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.8505	0.664	-21.247	0.469	-44.581	0.412	-51.067	0.277	-67.664	
0.145	0.117	12.337	0.148	16.249	0.161	19.536	0.156	17.540	
Day 9		Day 11		Day 14		Day 16			
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>		
0.056	-92.7178	0.044	-94.2783	0	-100	0	-100		
0.344	-54.9148	0.146	-80.865	0	-100	0	-100		
0.03	-96.888	0	-100	0	-100	0	-100		
0.171	-75.9831	0.021	-97.0506	0	-100	0	-100		
0.038	-95.0197	0	-100	0	-100	0	-100		
0.061	-92.3077	0.024	-96.9735	0	-100	0	-100		
0.039	-95.0318	0	-100	0	-100	0	-100		
0.138	-81.5261	0.038	-94.913	0	-100	0	-100		
0.344	-60.5956	0.192	-78.0069	0	-100	0	-100		
0.186	-81.001	0.019	-98.0592	0	-100	0	-100		
0.238	-71.4286	0.159	-80.9124	0	-100	0	-100		
0.392	-68	0.148	-87.9184	0	-100	0	-100		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.170	-80.451	0.066	-92.415	0	-100.000	0	-100.000		
0.133	14.429	0.073	8.257	0.000	0.000	0.000	0.000		

Таблица 2С. Данные о заживлении раны - эксперимент 2

Бензилан 1 мкгг, внутривенно									
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7		
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>
0.789	0.813	3.041825	0.767	-2.78834	0.615	-22.0532	0.565	-28.3904	
0.769	0.831	8.062419	0.846	10.013	0.833	8.322497	0.751	-2.3407	
0.805	0.741	-7.95031	0.751	-6.70807	0.763	-5.21739	0.525	-34.7826	
0.751	0.86	14.51398	0.825	9.853529	0.997	32.75632	0.586	-21.9707	
0.842	0.864	2.612827	0.858	1.900238	0.773	-8.19477	0.675	-19.8337	
0.856	0.739	-13.6682	0.769	-10.1636	0.712	-16.8224	0.636	-25.7009	
0.651	0.679	4.301075	0.659	5.990783	0.626	-3.84025	0.555	-14.7465	
0.769	0.679	-11.7033	0.636	-17.2952	0.656	-14.6944	0.622	-19.1573	
0.763	0.86	12.71298	0.869	13.89253	0.777	1.834862	0.751	-15.7274	
0.675	0.679	0.592593	0.769	13.92593	0.709	5.037037	0.655	-2.96296	
0.805	0.667	-17.1429	0.659	-14.2857	0.72	-10.559	0.622	-22.7329	
0.644	0.886	37.57764	0.809	25.62112	0.565	-12.2671	0.551	-14.441	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.760	0.775	2.746	0.773	2.496	0.729	-3.808	0.625	-17.383	
0.070	0.086	14.999	0.073	13.020	0.115	14.627	0.074	10.667	
Day 9		Day 11		Day 14		Day 16			
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>		
0.317	-59.8226	0.258	-67.3004	0.151	-80.8619	0.081	-89.7338		
0.424	-44.8635	0.344	-55.2666	0.222	-71.1313	0.11	-85.6957		
0.457	-43.2298	0.312	-61.2422	0.181	-77.5155	0.066	-91.8012		
0.755	0.532623	0.587	-21.8375	0.369	-50.8655	0.216	-71.2383		
0.545	-35.2732	0.315	-62.5891	0.117	-86.1045	0.026	-96.9121		
0.43	-49.7664	0.259	-69.743	0.118	-86.215	0.035	-95.9112		
0.396	-39.1705	0.24	-63.1336	0.071	-89.0937	0	-100		
0.433	-43.6931	0.309	-59.8179	0.212	-72.4317	0.025	-96.749		
0.594	-22.1494	0.433	-43.2503	0.092	-87.9423	0.016	-97.903		
0.415	-38.5185	0.325	-51.8519	0.203	-69.9259	0.036	-94.6667		
0.499	-38.0124	0.302	-62.4845	0.157	-80.4969	0.013	-98.3851		
0.312	-51.5528	0.124	-80.7453	0.033	-94.8758	0	-100		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.465	-38.793	0.317	-58.272	0.161	-78.955	0.052	-93.250		
0.122	15.500	0.112	14.749	0.088	11.768	0.061	8.146		

Таблица 2С продолж. Данные о заживлении раны - эксперимент 2

Бензилан 1 мкгг, внутривенно					
Day 18		Day 21		Day 23	
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>
0.02	-97.4651	0	-100	0	-100
0.059	-92.3277	0.047	-99.417	0	-100
0.01	-98.7578	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
0.015	-98.0494	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
0	-100	0	-100	0	-100
Mean ± S.D. <sup>4</sup>					
0.009	-98.883	0.004	-99.951	0.000	-100.000
0.017	2.250	0.014	0.168	0.000	0.000

Таблица 2D. Данные о заживлении раны - эксперимент 2

Физиологический раствор 10 мл/кг, внутривенно									
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7		
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>
0.58	0.594	2.413793	0.535	-7.75862	0.538	-7.24138	0.466	-19.6552	
0.773	0.755	-2.32859	0.763	-1.29366	0.584	-24.4502	0.561	-27.4256	
0.735	0.785	6.802721	0.779	5.986395	0.735	0	0.622	-15.3741	
0.805	0.666	-17.2671	0.655	-18.6335	0.615	-23.6025	0.385	-52.1739	
0.701	0.629	-10.271	0.629	-10.271	0.546	-22.1113	0.493	-29.6719	
0.686	0.671	-2.18659	0.584	-14.8688	0.535	-22.0117	0.478	-30.3207	
0.601	0.59	-1.83028	0.58	-3.49418	0.536	-10.8153	0.451	-24.9584	
0.759	0.747	-1.58103	0.72	-5.13834	0.627	-17.3913	0.551	-27.4045	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.705	0.680	-3.281	0.656	-6.934	0.590	-15.953	0.501	-28.373	
0.080	0.075	7.423	0.090	7.796	0.069	8.978	0.074	10.892	
Day 9		Day 11		Day 14		Day 16			
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>		
0.325	-45.9653	0.206	-64.4828	0.206	-64.4828	0.104	-82.069		
0.359	-56.1449	0.238	-69.2109	0.181	-76.5847	0.116	-84.9935		
0.436	-40.6803	0.187	-74.5578	0.197	-73.1973	0.067	-90.8844		
0.408	-49.3168	0.28	-65.2174	0.216	-73.1973	0.047	-94.1615		
0.369	-47.3609	0.249	-64.4793	0.238	-66.0485	0.036	-94.8645		
0.246	-64.1399	0.273	-60.2041	0.175	-74.4898	0	-100		
0.282	-53.0782	0.297	-50.5824	0.201	-66.5557	0.048	-92.0133		
0.469	-38.2082	0.377	-30.3294	0.24	-68.3794	0.036	-95.2569		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.359	-49.112	0.263	-62.383	0.20675	-70.363	0.057	-91.780		
0.076	8.541	0.059	8.460	0.024	4.524	0.038	5.807		
Day 18		Day 21		Day 23					
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>				
0.027	-95.3448	0	-100	0	-100				
0.041	-94.696	0.027	-96.5071	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0	-100	0	-100	0	-100				
0.017	-97.7602	0	-100	0	-100				
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.011	-98.475	0.003	-99.563	0.000	-100.000				
0.016	2.275	0.010	1.235	0.000	0.000				

Таблица 3А. Данные о заживлении раны - эксперимент 3

Компонент В (004-001): 1 мг									
Day 0	Day 1		Day 3		Day 5		Day 7		
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>
0.746	0.709	-4.95979	0.584	-21.7158	0.477	-36.059	0.305	-59.1153	
0.92	0.659	-28.3696	0.404	-56.087	0.304	-66.9565	0.242	-73.6957	
0.687	0.618	-10.0437	0.466	-32.1689	0.444	-35.3712	0.41	-40.3202	
0.818	0.822	0.488998	0.503	-38.5086	0.388	-52.5672	0.372	-54.5232	
0.742	0.571	-23.0458	0.451	-39.2183	0.399	-46.2264	0.372	-49.8652	
0.716	0.677	-5.44693	0.636	-11.1732	0.548	-23.4637	0.503	-29.7486</	



Таблица 4А. Данные о заживлении раны - эксперимент 4

Фосфатный буфер									
Day 0	Day 1			Day 3		Day 5		Day 7	
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>
0.813	0.817	0.492005	0.785	-3.44403	0.393	-51.6605	0.297	-63.4686	
0.813	0.809	-0.492	0.817	0.492005	0.462	-43.1734	0.541	-33.4563	
0.954	0.981	2.830189	0.912	-4.40252	0.672	-29.5597	0.584	-38.7841	
0.833	0.821	-1.441	0.716	-14.0456	0.48	-42.377	0.604	-51.5006	
0.841	0.882	4.875	0.878	4.399524	0.758	-9.8692	0.694	-17.4792	
0.813	0.805	-0.984	0.608	-25.2153	0.407	-49.9385	0.393	-51.6605	
0.805	0.821	1.988	0.746	-7.32919	0.544	-32.4224	0.444	-44.8447	
0.769	0.825	7.282	0.762	-0.91027	0.69	-10.2731	0.657	-14.5644	
0.845	0.874	3.432	0.845	0	0.639	-24.3787	0.636	-24.7337	
0.817	0.829	1.469	0.789	-3.42717	0.496	-39.2901	0.387	-52.6316	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.830	0.846	1.945	0.786	-5.388	0.554	-33.294	0.504	-39.312	
0.8303	0.054	2.757	0.087	8.563	0.127	14.919	0.136	16.428	
Day 9	Day 11			Day 14		Day 16			
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>		
0.269	-66.9127	0.173	-78.7208	0.125	-84.6248	0.091	-88.8069		
0.3	-63.0996	0.19	-76.6298	0.182	-77.6138	0.062	-92.3739		
0.481	-49.5807	0.407	-37.3375	0.365	-61.74	0.227	-76.2055		
0.345	-58.5834	0.264	-68.3073	0.239	-71.3085	0.112	-86.5546		
0.522	-37.931	0.271	-67.7765	0.173	-79.4293	0.137	-83.7099		
0.283	-65.1907	0.289	-64.4526	0.168	-79.3358	0.124	-84.7478		
0.361	-55.1553	0.285	-64.5963	0.214	-73.4161	0.074	-90.8075		
0.472	-38.6216	0.311	-59.5579	0.271	-64.7594	0.155	-79.844		
0.374	-55.7396	0.352	-58.3432	0.264	-68.7574	0.148	-82.8852		
0.246	-69.8898	0.261	-68.0539	0.19	-76.7442	0.112	-86.2913		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.365	-56.070	0.280	-66.378	0.219	-73.773	0.124	-85.183		
0.097	11.175	0.069	7.193	0.069	7.162	0.047	4.925		
Day 18	Day 21			Day 23					
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>				
0.071	-91.2669	0.009	-98.893	0	-100				
0.044	-94.5879	0	-100	0	-100				
0.099	-89.6226	0.27	-71.6981	0	-100				
0.072	-91.3565	0	-100	0	-100				
0.092	-89.0606	0.031	-96.3139	0	-100				
0.069	-91.5129	0	-100	0	-100				
0.043	-94.6584	0	-100	0	-100				
0.031	-95.9688	0.28	-63.5891	0	-100				
0.047	-94.4379	0	-100	0	-100				
0.066	-91.9217	0.008	-99.0208	0	-100				
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.063	-92.439	0.060	-92.951	0.000	-100.000				
0.022	2.334	0.114	13.522	0.000	0.000				

Таблица 4В. Данные о заживлении раны - эксперимент 4

Бычий сывороточный альбумин									
Day 0	Day 1			Day 3		Day 5		Day 7	
area <sup>2</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>
0.785	0.821	4.385987	0.805	2.547771	0.765	-2.54777	0.622	-20.7643	
0.857	0.858	0.116686	0.786	-8.28471	0.65	-24.154	0.625	-27.0712	
0.837	0.874	4.42055	0.825	-1.43369	0.746	-10.8722	0.544	-35.006	
0.781	0.817	4.609475	0.794	1.664533	0.708	-9.34699	0.611	-21.767	
0.853	0.924	8.323564	0.882	3.399766	0.735	-13.8335	0.668	-21.6882	
0.845	0.895	5.91716	0.785	-7.10059	0.727	-13.9645	0.618	-26.8639	
0.833	0.893	7.202881	0.878	5.402161	0.675	-18.9676	0.453	-45.6182	
0.854	0.916	7.259953	0.899	5.269321	0.712	-16.6276	0.48	-43.7939	
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.831	0.875	5.305	0.832	0.183	0.715	-13.789	0.578	-30.322	
0.031	0.040	2.553	0.047	5.327	0.038	6.513	0.077	9.993	
Day 9	Day 11			Day 14		Day 16			
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>		
0.538	-31.465	0.344	-56.1783	0.244	-68.9172	0.169	-78.4713		
0.557	-35.0058	0.368	-57.0595	0.329	-61.6103	0.162	-81.0968		
0.413	-50.6571	0.287	-65.7109	0.226	-72.9988	0.101	-87.9331		
0.554	-29.0653	0.339	-57.8745	0.259	-66.8374	0.138	-82.3303		
0.448	-47.4795	0.352	-58.7339	0.239	-71.9812	0.173	-79.7186		
0.561	-33.6095	0.299	-64.6154	0.255	-69.8225	0.21	-75.1479		
0.314	-62.3049	0.255	-69.3878	0.22	-73.5894	0.166	-80.072		
0.404	-52.6932	0.266	-68.8525	0.239	-72.0141	0.166	-80.5621		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.474	-42.785	0.313	-62.302	0.251	-69.721	0.161	-80.667		
0.092	12.097	0.042	5.443	0.034	3.979	0.031	3.631		
Day 18	Day 21			Day 23		Day 25			
area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>	area <sup>2</sup>	% variat. <sup>3</sup>		
0.062	-92.1019	0.007	-99.1083	0	-100	0	-100		
0.059	-95.4492	0.021	-97.5496	0	-100	0	-100		
0	-100	0.000	-100	0	-100	0	-100		
0.081	-89.6287	0.031	-96.0307	0	-100	0	-100		
0.094	-88.9801	0.055	-93.5522	0.018	-97.8898	0	-100		
0.145	-82.8402	0	-100	0	-100	0	-100		
0.083	-90.036	0.008	-99.0396	0	-100	0	-100		
0.107	-87.4707	0	-100	0	-100	0	-100		
Mean ± S.D. <sup>4</sup>									
0.076	-90.813	0.015	-98.160	0.002	-99.736	0.000	-100.000		
0.044	5.178	0.020	2.329	0.006	0.746	0.000	0.000		

1 - день (Day);

2 - площадь (area);

3 - % отклонения (% variat.);

4 - среднее значение ± среднеквадратичная ошибка (Mean ± S.D.).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение Компонента В, представляющего собой белок со следующей аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:1:

Leu Lys Cys Tyr Thr Cys Lys Glu Pro Met Thr Ser Ala Ser Cys Arg

5 10 15

Thr Ile Thr Arg Cys Lys Pro Glu Asp Thr Ala Cys Met Thr Thr Leu

20 25 30

Val Thr Val Glu Ala Glu Tyr Pro Phe Asn Gln Ser Pro Val Val Thr

35 40 45

Arg Ser Cys Ser Ser Ser Cys Val Ala Thr Asp Pro Asp Ser Ile Gly

50 55 60

Ala Ala His Leu Ile Phe Cys Cys Phe Arg Asp Leu Cys Asn Ser Glu

65 70 75 80

Leu,

для получения лекарственных препаратов, пригодных в качестве рубцующих агентов.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что лекарственный препарат применяется в лечении ран, язв и других травматических повреждений любых тканей тела.

3. Фармацевтическая композиция в подходящей форме как рубцующий агент, содержащий Компонент В, представляющий собой белок со следующей аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:1:

Leu Lys Cys Tyr Thr Cys Lys Glu Pro Met Thr Ser Ala Ser Cys Arg

5 10 15

Thr Ile Thr Arg Cys Lys Pro Glu Asp Thr Ala Cys Met Thr Thr Leu

20 25 30

Val Thr Val Glu Ala Glu Tyr Pro Phe Asn Gln Ser Pro Val Val Thr

35 40 45

Arg Ser Cys Ser Ser Ser Cys Val Ala Thr Asp Pro Asp Ser Ile Gly

50 55 60

Ala Ala His Leu Ile Phe Cys Cys Phe Arg Asp Leu Cys Asn Ser Glu

65 70 75 80

Leu,

в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

4. Способ лечения ран, язв и других травматических повреждений любых тканей тела, включающий назначение эффективного количества Компонента В, представляющего собой белок со следующей аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:1:

Leu Lys Cys Tyr Thr Cys Lys Glu Pro Met Thr Ser Ala Ser Cys Arg

5 10 15

Thr Ile Thr Arg Cys Lys Pro Glu Asp Thr Ala Cys Met Thr Thr Leu

20 25 30

Val Thr Val Glu Ala Glu Tyr Pro Phe Asn Gln Ser Pro Val Val Thr

35 40 45

Arg Ser Cys Ser Ser Ser Cys Val Ala Thr Asp Pro Asp Ser Ile Gly

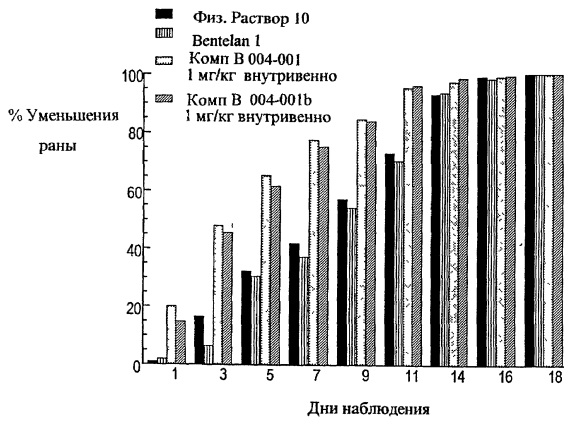
50 55 60

Ala Ala His Leu Ile Phe Cys Cys Phe Arg Asp Leu Cys Asn Ser Glu

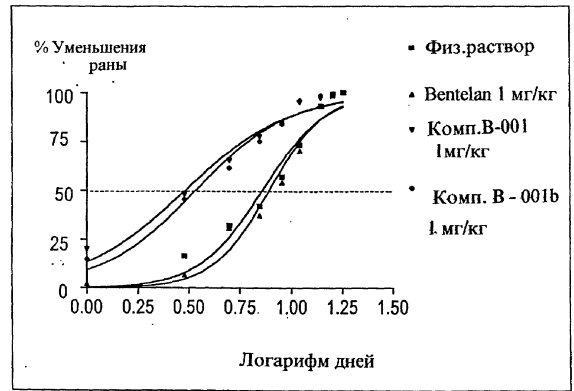
65 70 75 80

Leu,

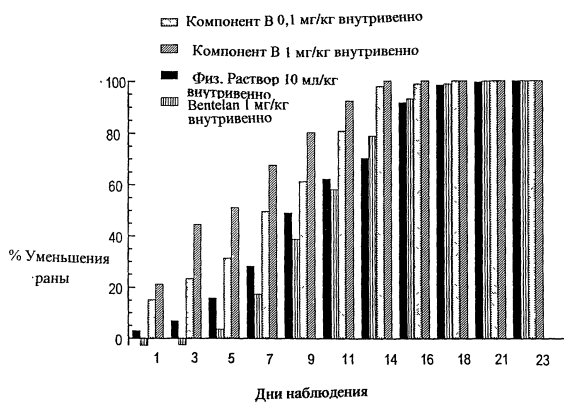
вместе с фармацевтически приемлемым носителем.



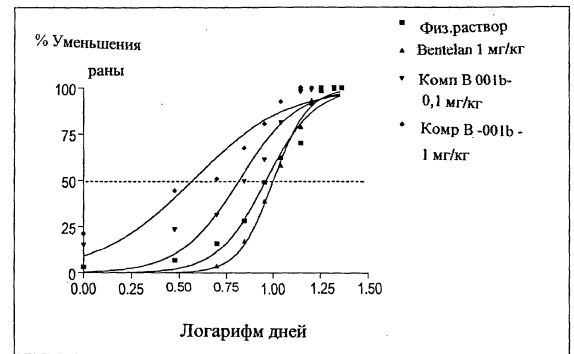
Фиг. 1



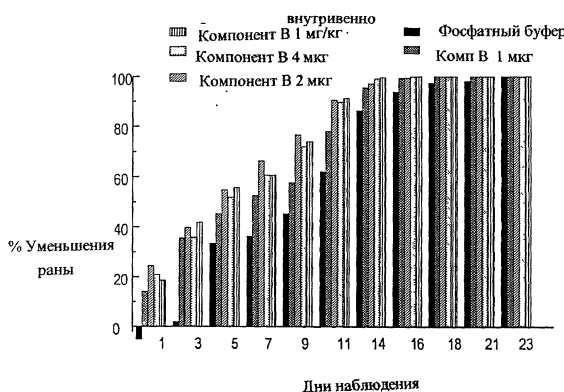
Фиг. 5



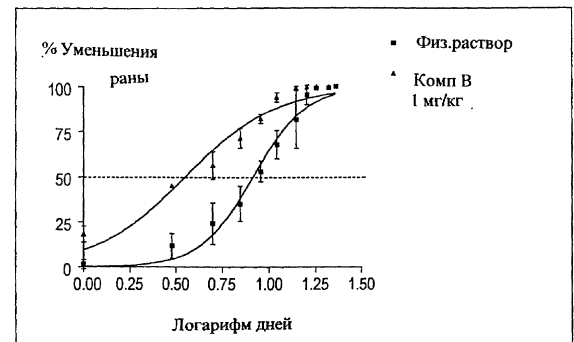
Фиг. 2



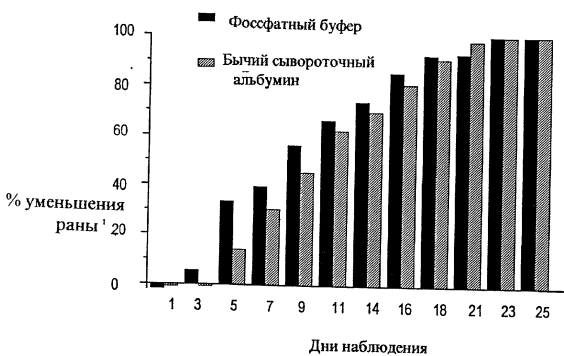
Фиг. 6



Фиг. 3

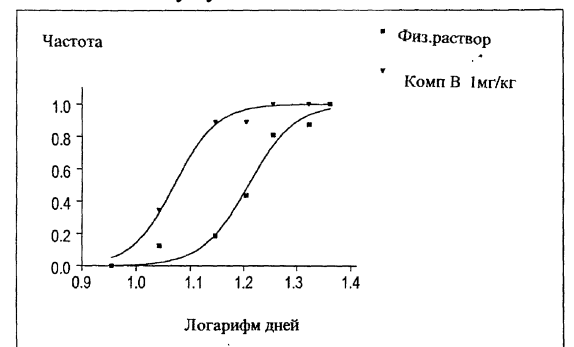


Фиг. 7

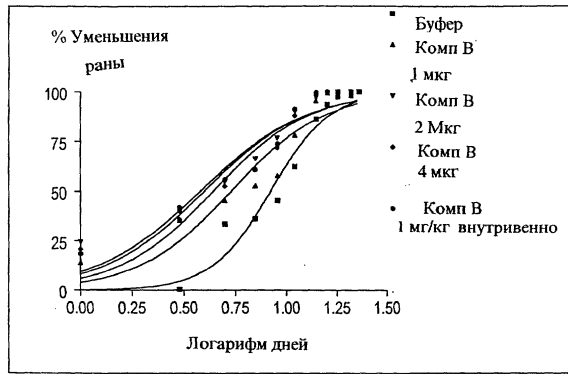


Фиг. 4

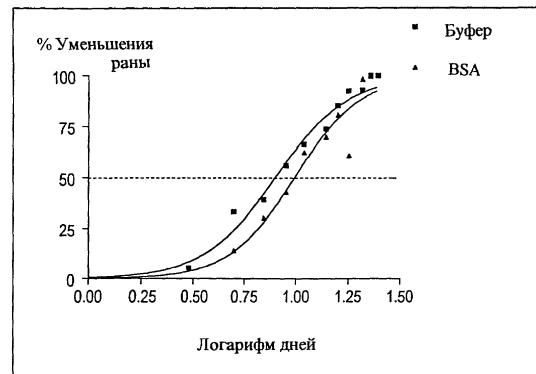
Кумулятивная частота



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

