

8. Лея Ю. Я. Оценка результатов клинических анализов крови и мочи. – М.: МЕДпресс, 2008. – 192 с.
9. Мкртумян А. М., Оранская А. Н. Надежный и эффективный контроль постпрандиальной гликемии – необходимое условие для предупреждения осложнений сахарного диабета // Фарматека. – 2008. – № 17. – С. 50–54.
10. Мясникова И. В., Древаль А. В., Ковалева Ю. А. Гликированный гемоглобин – основной параметр в контроле сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2008. – № 4 (41). – С. 38–40.
11. Некрасова К. Р., Ван А. В., Галкина А. С., Джобова Э. М., Доброхотова Ю. Э. Гестационный сахарный диабет – болезнь популяции, медикаментозная терапия прерывания беременности и углеводный обмен // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – Т. 7. № 1.
12. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, 2010. – 243 с.
13. Сельков С. А., Павлов О. В., Соколов Д. И. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 15. № 3. – С. 136–140.
14. Сидорова И. С. Методы исследования при беременности и в родах / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М., 2005. – 126 с.
15. Цылко Т. Ф. Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи. – Феникс, 2008. – 156 с.
16. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 2003. – 816 с.
17. Bryson C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension // Am. j. epidemiol. 2003. – Vol. 158. – P. 1148–1153.
18. Jeppsson J. O., Kobold U., Barr J., Finke A., Hoelzel W., Hoshino T., Miedema K., Mosca A., Mauri P., Paroni R., Thienpont L., Umemoto M., Weykamp C. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood // Clin. chem. lab. med. – 2002. – № 40 (1). – P. 78–89.
19. Kumar S. Handbook of fetal medicine. – Cambridge, 2009. – 176 p.
20. Kurjak Asim, Chervenak Frank A. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics & gynecology // Jaypee brothers medical publishers. – 2011. – 352 p.

Поступила 07.09.2015

Д. А. НЕФЕДОВ¹, А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ², Н. А. САБИРОВА², П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ²

ДЕРМАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИМЕФОСФОНА В УСЛОВИЯХ РЕДУЦИРОВАННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

¹Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России,

Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6; тел. 8918-999-95-55. E-mail: Viraxle@mail.ru;

²кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

тел. 8-928-429-21-22. E-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com

Проведена сравнительная оценка дерматопротекторной активности (ДПА) димефосфона, актовегина, трентала и мексидола в условиях редуцированного кровообращения. Показано, что в опытах на мышцах димефосфон по ДПА в 2,8 раза превосходит актовегин, близок к мексидолу, в 5,2 раза уступает тренталу, а по широте терапевтического действия (ШТД) в 5,6, 1,8 и 2,9 раза более значим, чем мексидол, трентал и актовегин. В опытах на крысах димефосфон по ДПА в 3,6 раза превосходит актовегин, в 4,7 и 1,3 раза уступает тренталу и мексидолу, а по ШТД в 3,8, 2,0 и 5,5 раза более значим, чем актовегин, трентал и мексидол соответственно.

Ключевые слова: кожный лоскут на питающей ножке, димефосфон, актовегин, трентал, мексидол, дерматопротекторная активность.

D. A. NEFEDOV¹, A. V. ZELENSKAYA², N. A. SABIROVA², P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY²

DI-MEPHOSPHONE DERMATOPROTECTIVE ACTIVITY UNDER REDUCED BLOOD CIRCULATION

¹Krasnodar branch «IRTC «Eye microsurgery «them akad. S. N. Fyodorov»
of the Ministry of health of Russia,

Russia, 350000, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6;

tel. 8-918-999-95-55. E-mail: Viraxle@mail.ru;

²department of pharmacology of Kuban state medical university of the Ministry of health of Russia,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4;

tel. 8-928-429-21-22. E-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com

Dermatoprotective activity (DPA) comparative evaluation of dymephosphone, actovegin, trental and meksidol under reduced blood circulation has been carried out. It has been proved that in experimental mice dymephosphone judging by DPA exceeds actovegin in quality by 2,8 times and is similar to meksidol. At the same time it is 5,2 times worse than trental; as for its width of therapeutic activation (WTA) it is better than meksidol, trental and actovegin by 5.6, 1.8 and 2.9 times respectively. In experimental rats dymephosphone judging by DPA exceeds actovegin in quality by 3,6 times and is worse than trental and meksidol by 4.7 and 1.3 times respectively; as for the WTA it is better than actovegin, trental and meksidol by 3.8, 2.0, 5.5 times respectively.

Key words: tissue graft on feeding stalk, dymephosphone, actovegin, trental, meksidol, dermatoprotective activity.

Известно, что при травматических повреждениях кожи, обморожениях, системных заболеваниях и болезнях обмена веществ, в частности сахарном диабете, а также лучевых поражениях возникают нарушения микроциркуляции, которые индуцируют замедление окислительно-восстановительных процессов, влекущих за собой развитие ацидоза, преобладание анаэробного обмена, превалирование катаболизма над анаболизмом, увеличение содержания мембранотоксинов, распад лизосом с высвобождением гидролаз, разрушающих клетки, повышение гидрофильности тканей, усиление отека. При этом в прекапиллярных пространствах повышается уровень мелкодисперсных белков, ухудшающих микроциркуляцию. В ответ на альтерацию тканей и внедрение болезнетворной микрофлоры (стафилококков, стрептококков, синегнойной палочки, анаэробных бактерий и др.) возникает инфекционно-аллергический процесс.

Несмотря на то что к настоящему времени созданы лекарственные препараты, активизирующие в коже микроциркуляцию и обменные процессы [7, 12, 13, 19], разработка новых, более эффективных и менее токсичных дерматопротекторных средств, повышающих устойчивость кожи в условиях редуцированного кровообращения, остается актуальной [6, 16].

В связи с вышеизложенным наше внимание привлёк оригинальный отечественный препарат метаболического типа действия «димефосфон» (диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты), обладающий антиацидотическим, вазоактивным, антигипоксическим, антиоксидантным, антиагрегантным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным, ранозаживляющим, радиопротекторным, иммунокорригирующим, бактериостатическим и другими свойствами [3, 10], а также низкой токсичностью [1].

Целью работы явилось выявление у димефосфона дерматопротекторной активности в условиях редуцированного кровообращения.

Материалы и методы

Исследования проведены согласно методическим рекомендациям по количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей

в условиях редуцированного кровообращения, одобренным Фармакологическим комитетом МЗ СССР 16.05.1986 г., протокол № 9 [9], а также современным требованиям и рекомендациям, методологии и методам, представленным в специальных статьях, руководствах и других материалах [5, 6, 11, 15–18].

Эксперименты выполнены на 150 белых нелинейных мышах-самцах и 232 крысах-самцах массой 0,018–0,034 и 0,150–0,220 кг соответственно.

Изучение дерматопротекторного действия (ДПД) димефосфона и взятых для сравнения актовегина, трентала и мексидола (ампулированных растворов) проводили в широком диапазоне доз. Мышей и крыс предварительно наркотизировали путем внутрибрюшинного (в/бр) введения уретана (1100 и 1000 мг/кг соответственно) и фиксировали на операционном столе за конечности и хвост.

На спинках животных после эпиляции шерстяного покрова кожу обрабатывали 70%-ным этиловым спиртом. С помощью стандартного шаблона спиртовым раствором бриллиантовой зелени на операционное поле наносили контуры кожного лоскута (КЛ) на ножке размерами 10x20 мм для мышей и 12x52 мм для крыс. Строго по линиям разметки КЛ выкраивали и отделяли от подлежащих тканей. Дистальную часть КЛ прошивали шелковой нитью, конец которой фиксировали двойным узлом.

У мышей КЛ с помощью иглы и шелковой нити помещали внутрь стерильного полиэтиленового пакетика, укладывали в рану и фиксировали его дистальную часть с ближайшим участком кожи узловым швом. Края операционной раны стягивали непрерывным швом поверх изолированного полиэтиленом КЛ. У крыс после моделирования КЛ края операционной раны стягивали и зашивали несколькими узловыми швами. КЛ в полиэтиленовом пакетике фиксировали за дистальную часть двойным узлом шелковой нити с подлежащими тканями поверх шва. В послеоперационном периоде крыс содержали в индивидуальных клетках для предупреждения повреждения КЛ или его поедания.

Оценку результатов изучения влияния веществ на выживаемость КЛ проводили у мышей

через 24 ч, а у крыс – через 72 ч после операции, используя следующую градацию: значительно повышает (ЗП; более 50%), умеренно повышает (УП; от 18% до 50%), слабо повышает (СП; от 15% до 18%).

Статистическую обработку данных, учитываемых в градированной форме, проводили в соответствии с методами, описанными М. Л. Беленьким [2]. Значимость различий средних величин вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для всех веществ графически определяли среднюю эффективную дозу – ЭД_{0,5} [14], соответствующую повышению выживаемости КЛ на 50%, и рассчитывали терапевтические индексы или широту терапевтического действия (ШТД – ЛД₅₀/ЭД_{0,5}), при этом использовали программное обеспечение для персональных компьютеров, разработанное на кафедре фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, а также лицензионные программы «Microsoft® Office® профессиональный плюс 2013».

Результаты и обсуждение

В опытах на мышах установлено, что димефосфон (25, 50 и 75 мг/кг) на 2-е сутки после двукратного (с интервалом 4 ч) внутривенного (в/в) введения проявляет дозозависимое ДПД. Так, при применении препарата в суммарных дозах 50, 100 и 150 мг/кг длина некротизированной части (ДНЧ) КЛ составила 55,0%, 41,7% и 21,1% против 69,4% в контроле. Разность длины некротизированной части (РДНЧ) КЛ контрольной и подопытных групп животных равна 14,1%, 27,8% и 48,3%, выжившей части (ВЧ; при сопоставлении некротизированных частей КЛ у этих групп) – 20,8%, 40,0% и 69,6% соответственно, причем в первых 2 дозах (50 и 100 мг/кг) димефосфон вызывал УП выживаемости КЛ, в последней (150 мг/кг) – ЗП. Выявленная закономерность ДПД димефосфона позволила рассчитать ЭД_{0,5}, которая составила 113,3 мг/кг (табл. 1).

Актовегин (100, 150 и 200 мг/кг), трентал (5, 10 и 15 мг/кг) и мексидол (30, 40 и 50 мг/кг), взятые в качестве референтных препаратов, в принятых условиях эксперимента также проявляли дозозависимую дерматопротекторную активность (ДПА). Так, при введении актовегина в суммарных дозах 200, 300 и 400 мг/кг ДНЧ КЛ составила 53,3%, 35,0% и 17,0% против 66,5% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытных групп животных равна 13,2%, 31,5% и 49,5%, ВЧ – 16,8%, 47,4% и 74,4% соответственно. При этом в первой дозе (200 мг/кг) актовегин проявлял СП выживаемости КЛ, во второй (300 мг/кг) – УП, в третьей (400 мг/кг) – ЗП; ЭД_{0,5} равна 313,2 мг/кг (табл. 1).

При применении трентала в суммарных дозах 10, 20 и 30 мг/кг ДНЧ КЛ составила 47,0%, 36,7% и 21,0% против 65,0% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытных групп животных равна

18,0%, 28,3% и 44,0%, ВЧ – 27,7%, 43,5% и 67,7% соответственно. При этом в первых двух дозах (10 и 20 мг/кг) трентал вызывал УП выживаемости КЛ, в последней (30 мг/кг) – ЗП; ЭД_{0,5} составила 21,9 мг/кг (табл. 1).

В случаях применения мексидола в суммарных дозах 60, 80 и 100 мг/кг ДНЧ КЛ составила 43,9%, 32,5% и 25,0% против 56,5% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытных групп животных равна 12,6%, 24,0% и 31,5%, ВЧ – 22,3%, 42,5% и 55,8% соответственно. В первых двух дозах (60 и 80 мг/кг) мексидол индуцировал УП выживаемости КЛ, в последней (100 мг/кг) – ЗП. Однако следует отметить, что ДПД мексидола в дозах 80 и 100 мг/кг не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$). Исходя из этого, ЭД_{0,5} мексидола, равная 91,7 мг/кг, является условной (табл. 1).

При сопоставлении показателей ДПА (по ЭД_{0,5}), острой токсичности (по ЛД₅₀ для мышей при в/бр введении) и ШТД исследованных препаратов выявлено, что по первому показателю димефосфон в 2,8 раза превосходит актовегин, близок к мексидолу и в 5,2 раза уступает тренталу, по второму – в 9,5 и 7,0 раза более значим (менее токсичен), чем трентал и мексидол, и практически сопоставим с актовегином, по третьему – в 5,6, 1,8 и 2,9 раза превосходит мексидол, трентал и актовегин (табл. 2).

В экспериментах на крысах димефосфон (25, 50 и 75 мг/кг), актовегин (100, 150 и 200 мг/кг), трентал (5, 10 и 15 мг/кг) и мексидол (30, 40 и 50 мг/кг) через 3 суток после двукратного (с интервалом 4 ч) в/в введения также проявляли дозозависимое ДПД. Так, при применении димефосфона в суммарных дозах 50, 100 и 150 мг/кг ДНЧ КЛ оказалась равной 48,2%, 36,7% и 24,7% против 66,5% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытной групп животных составила 18,3%, 29,8% и 41,9%, ВЧ – 27,5%, 44,8% и 62,9% соответственно, при этом в первых 2 дозах (50 и 100 мг/кг) препарат индуцировал УП выживаемости КЛ, а в последней (150 мг/кг) – ЗП; ЭД_{0,5} равна 113,8 мг/кг (табл. 3).

Исходя из полученных данных, представляло интерес исследовать ДПД димефосфона в более высоких дозах, составляющих 200 и 250 мг/кг. Оказалось, что препарат в этих дозах также проявляет ДПД, однако оно практически не отличалось от такового при исследовании его в дозе 150 мг/кг: при дозах 200 и 250 мг/кг ДНЧ КЛ составила 25,6% и 26,1% против 69,2% в контроле, РДНЧ КЛ контрольной и подопытной групп животных и ВЧ КЛ равны 43,6% и 63,0%, 43,2% и 62,4% соответственно и отвечают градации ЗП (табл. 3).

В случаях применения актовегина в суммарных дозах 200, 300 и 400 мг/кг ДНЧ КЛ составила 46,0%, 36,9% и 30,5% против 62,9% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытной групп

Влияние димефосфона, актовегина, трентала и мексидола на выживаемость КЛ (в области спины) на питающей ножке у мышей (через 1 сутки после двукратного в/в введения препаратов с интервалом 4 ч)

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных	Длина некротизированной части КЛ, %	ΔL , % ¹	Выжившая часть КЛ, % ²	ЭД _{0,5} , мг/кг
Контроль (физ. р-р) [1]		9	69,44±2,38			
Димефосфон [2]	25±25 (50)	9	55,00±3,57 $p_{1-2} < 0,01$	14,1	20,8 ^{уп}	113,3
Димефосфон [3]	50±50 (100)	9	41,67±4,17 $p_{1-3} < 0,001, p_{2-3} < 0,05$	27,8	40,0 ^{уп}	
Димефосфон [4]	75±75 (150)	9	21,11±4,17 $p_{1-4} < 0,001, p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	48,3	69,6 ^{сп}	
Контроль (физ. р-р) [5]		10	66,50±2,16			
Актовегин [6]	100±100 (200)	9	53,33±3,57 $p_{5-6} < 0,01$	13,2	16,8 ^{сп}	313,2
Актовегин [7]	150±150 (300)	9	35,00±2,98 $p_{5-7} < 0,001, p_{6-7} < 0,02$	31,5	47,4 ^{уп}	
Актовегин [8]	200±200 (400)	10	17,00±3,25 $p_{5-8} < 0,001, p_{6-8} < 0,001$ $p_{7-8} < 0,001$	49,5	74,4 ^{сп}	
Контроль (физ. р-р) [9]		11	65,00±3,49			
Трентал [10]	5±5 (10)	10	47,00±3,79 $p_{9-10} < 0,02$	18,0	27,7 ^{уп}	21,9
Трентал [11]	10±10 (20)	9	36,67±2,98 $p_{9-11} < 0,001, p_{10-11} < 0,05$	28,3	43,5 ^{уп}	
Трентал [12]	15±15 (30)	10	21,00±2,71 $p_{9-12} < 0,001$ $p_{10-12} < 0,001$ $p_{11-12} < 0,02$	44,0	67,7 ^{сп}	
Контроль (физ. р-р) [13]		10	56,50±1,62			
Мексидол [14]	30±30 (60)	9	43,89±2,38 $p_{13-14} < 0,001$	12,6	22,3 ^{уп}	91,7
Мексидол [15]	40±40 (80)	8	32,50±2,51 $p_{13-15} < 0,001$ $p_{14-15} < 0,01$	24,0	42,5 ^{уп}	
Мексидол [16]	50±50 (100)	9	25,00±3,57 $p_{13-16} < 0,001$ $p_{14-16} < 0,001$ $p_{15-16} > 0,05$	31,5	55,8 ^{сп}	

Примечание: здесь и в таблице 3 в квадратных скобках – номера серий экспериментов контрольной и подопытных групп животных, в круглых – суммарная доза препарата.

¹ – разность длины некротизированной части КЛ контрольной и подопытных групп животных;

² – при сопоставлении некротизированных частей КЛ контрольной и подопытных групп животных.

Сравнительная дерматопротекторная активность димефосфона, актовегина, трентала и мексидола (через 1 сутки после двукратного в/в введения препаратов) при моделировании КЛ в области спины мышей

Препарат	Дерматопротекторная активность		Острая токсичность для мышей ¹		Терапевтический индекс	
	ЭД _{0,5} , мг/кг	относительная	ЛД ₅₀ , мг/кг	относительная	абсолютный	относительный
Димефосфон	113,3	0,8	3000,0 ²	7,0	26,5	5,6
Актовегин	313,2	0,3	2854,6 ³	6,6	9,1	1,9
Трентал	21,9	4,2	316,0 ³	0,7	14,4	3,1
Мексидол	91,7	1,0	430,0 ³	1,0	4,7	1,0

Примечание: ¹ При в/бр введении.

² Арбузов Б. А. и соавт. (1968).

³ Галенко-Ярошевский В. П. и соавт. (2003)

Таблица 3

Влияние димефосфона, актовегина, трентала и мексидола на выживаемость КЛ (в области спины) на питающей ножке у крыс (через 3 суток после двукратного в/в введения препаратов с интервалом 4 ч)

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных	Длина некротизированной части КЛ, %	ΔL, % ¹	Выжившая часть КЛ, % ²	ЭД _{0,5} , мг/кг
1	2	3	4	5	6	7
Контроль (физ. р-р) [1]		12	66,51±2,13			
Димефосфон [2]	25±25 (50)	12	48,24±1,57 $p_{1-2} < 0,001$	18,3	27,5 ^{уп}	113,8
Димефосфон [3]	50±50 (100)	11	36,71±1,40 $p_{1-3} < 0,001, p_{2-3} < 0,001$	29,8	44,8 ^{уп}	
Димефосфон [4]	75±75 (150)	11	24,65±1,40 $p_{1-4} < 0,001, p_{2-4} < 0,001, p_{3-4} < 0,001$	41,9	62,9 ^{3п}	
Контроль (физ. р-р) [5]		10	69,23±2,71			
Димефосфон [6]	100±100 (200)	12	25,64±1,39 $p_{5-6} < 0,001$	43,6	63,0 ^{3п}	408,2
Димефосфон [7]	125±125 (250)	11	26,05±2,00 $p_{5-7} < 0,001, p_{6-7} > 0,05$	43,2	62,4 ^{3п}	
Контроль (физ. р-р) [8]		11	62,94±3,09			
Актовегин [9]	100±100 (200)	10	45,96±2,49 $p_{8-9} < 0,001$	17,0	27,0 ^{уп}	408,2
Актовегин [10]	150±150 (300)	11	36,89±2,00 $p_{8-10} < 0,001, p_{9-10} < 0,02$	26,1	41,4 ^{уп}	
Актовегин [11]	200±200 (400)	10	30,45±2,27 $p_{8-11} < 0,001, p_{9-11} < 0,001, p_{10-11} < 0,05$	32,5	51,6 ^{3п}	
Контроль (физ. р-р)		10	64,42±3,79			

1	2	3	4	5	6	7	
[12]	Актовегин	250±250	11	27,80±1,50	36,6	56,8 ^{3П}	
[13]	(500)			$p_{12-13} < 0,001$			
Актовегин	300±300	11	25,00±2,00	39,4	60,3 ^{3П}		
[14]	(600)			$p_{12-14} < 0,001, p_{13-14} > 0,05$			
Контроль	(физ. р-р)	10	68,85±2,71				
[15]	Трентал	5±5	10	47,50±1,84	21,4	31,0 ^{УП}	24,0
[16]	(10)			$p_{15-16} < 0,001$			
Трентал	10±10	11	35,84±1,20	33,0	47,9 ^{УП}		
[17]	(20)			$p_{15-17} < 0,001, p_{16-17} < 0,01$			
Трентал	15±15	10	30,24±1,00	38,6	56,1 ^{3П}		
[18]	(30)			$p_{15-18} < 0,001$ $p_{16-18} < 0,001$ $p_{17-18} < 0,02$			
Контроль	(физ. р-р)	9	66,03±3,45				
[19]	Мексидол	30±30	10	46,73±2,92	19,3	29,2 ^{УП}	90,0
[20]	(60)			$p_{19-20} < 0,001$			
Мексидол	40±40	10	37,89±1,08	28,2	42,6 ^{УП}		
[21]	(80)			$p_{19-21} < 0,001, p_{20-21} < 0,02$			
Мексидол	50±50	9	28,21±2,26	37,8	57,3 ^{3П}		
[22]	(100)			$p_{19-22} < 0,001$ $p_{20-22} < 0,001$ $p_{21-22} < 0,02$			

Примечание: ¹ – разность длины некротизированной части КЛ контрольной и подопытных групп животных;
² – при сопоставлении некротизированных частей КЛ контрольной и подопытных групп животных.

Таблица 4

Сравнительная дерматопротекторная активность димефосфона, актовегина, трентала и мексидола (через 1 сутки после двукратного в/в введения препаратов) при моделировании КЛ в области спины крыс

Препарат	Дерматопротекторная активность		Острая токсичность для мышей ¹		Терапевтический индекс	
	ЭД _{0,5} , мг/кг	относительная	ЛД ₅₀ , мг/кг	относительная	абсолютный	относительный
Димефосфон	113,8	0,8	3000,0 ²	7,0	26,4	5,5
Актовегин	408,2	0,2	2854,6 ³	6,6	7,0	1,5
Трентал	24,0	3,8	316,0 ³	0,7	13,2	2,8
Мексидол	90,0	1,0	430,0 ³	1,0	4,8	1,0

Примечание: ¹ – при в/бр введении;
² – Б. А. Арбузов и соавт. (1968);
³ – В. П. Галенко-Ярошевский и соавт. (2003).

животных равна 17,0%, 26,1% и 32,5%, ВЧ – 27,0%, 41,4% и 51,6% соответственно, при этом в первых 2 дозах (200 и 300 мг/кг) препарат вызывал УП выживаемости КЛ, а в последней (400 мг/кг) – ЗП; ЭД_{0,5} составила 408,2 мг/кг (табл. 3).

Как в случае с димефосфоном, представляло интерес исследовать ДПД актовегина в более высоких дозах: 500 и 600 мг/кг. Установлено, что в этих дозах препарат также обладает ДПД, однако оно близко к таковому при использовании его в дозе

400 мг/кг: при дозах 500 и 600 мг/кг ДНЧ КЛ равна 27,8% и 25,0% против 64,4% в контроле, РДНЧ КЛ контрольной и подопытной групп животных и ВЧ КЛ составляют 36,6% и 56,8%, 39,4% и 60,3% соответственно и отвечают градации ЗП (табл. 3).

При использовании трентала в суммарных дозах 10, 20 и 30 мг/кг ДНЧ КЛ оказалась равной 47,5%, 35,8% и 30,2% против 68,9% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытной групп животных составила 21,4%, 33,0% и 38,6%, а ВЧ – 31,0%, 47,9% и 56,1%. При этом в первых 2 дозах (10 и 20 мг/кг) препарат индуцировал УП выживаемости КЛ, а в последней (30 мг/кг) – ЗП; ЭД_{0,5} равна 24,0 мг/кг (табл. 3).

В случаях применения мексидола в суммарных дозах 60, 80 и 100 мг/кг ДНЧ КЛ составила 46,7%, 37,9% и 28,2% против 66,0% в контроле. При этом РДНЧ КЛ контрольной и подопытной групп животных оказалась равной 19,3%, 28,2% и 37,8%, ВЧ – 29,2%, 42,6% и 57,3%. В первых 2 дозах (60 и 80 мг/кг) препарат вызывал УП выживаемости КЛ, а в последней (100 мг/кг) – ЗП; ЭД_{0,5} составила 90,0 мг/кг (табл. 3).

Сопоставление ДПД исследованных веществ в опытах на крысах показало, что димефосфон по активности (ЭД_{0,5}) в 3,6 раза превосходит актовегин, однако в 4,7 и 1,3 раза уступает тренталу и мексидолу, а по ШТД в 3,8, 2,0 и 5,5 раза более значим, чем актовегин, трентал и мексидол соответственно (табл. 4).

Анализ показателей ДПА и ШТД исследованных веществ, полученных в опытах на мышах и крысах, выявил, что димефосфон, трентал и мексидол в экспериментах на обоих видах животных обладают практически равнозначными ДПА и ШТД, тогда как при применении актовегина в опытах на крысах эти показатели снижаются (ЭД_{0,5} и ШТД для крыс равны 408,2 мг/кг и 7,0, для мышей – 313,2 мг/кг и 9,1 соответственно).

Способность димефосфона повышать выживаемость КЛ может быть обусловлена наличием у него разнообразных фармакологических свойств (А. О. Визель, Р. С. Гараев, 2012), из которых основными, по-видимому, являются вазоактивное, антигипоксическое, антиоксидантное, антиагрегантное, мембраностабилизирующее и антиацидотическое. Подтверждением этому в определенной мере может служить тот факт, что такие препараты, как реамберин, мафусол, цитофлавин, актовегин, пентоксифиллин (действующее вещество трентала), галидор, эмоксипин, мексидол, эноксифол и др., обладающие аналогичными свойствами, проявляют значимое ДПД [4, 6, 8, 16]. Не исключено, что повышение димефосфоном выживаемости КЛ может быть связано с его способностью включаться и в другие звенья гомеостаза как всего организма, так и отдельных клеток и обеспечивать тем самым оптимальные условия функционирования сопря-

женных ферментативных и нейрогуморальных систем [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арбузов Б. А., Визель А. О., Ивановская К. М. и др. Синтез и новые биологические эффекты фосфорорганических соединений с низкой токсичностью // Докл. АН СССР. – 1968. – Т. 182. № 1. – С. 101–104.
2. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. – 152 с.
3. Визель А. О., Гараев Р. С. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон. – Казань: изд-во «Печат-Сервис-XXI век», 2012. – 189 с.
4. Галенко-Ярошевский В. П., Багметова Е. Н., Фильчукова И. А. и др. Сравнительное исследование влияния мексидола, эмоксипина, α-токоферола, пентоксифиллина, актовегина и галидора на выживаемость кожи в условиях редуцированного кровообращения // Наука Кубани. – 2003. – № 3. – С. 184–191.
5. Галенко-Ярошевский П. А., Чекман И. С., Горчакова Н. А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
6. Зеленская А. В., Галенко-Ярошевский П. А. Реамберин и рексод. Фармакологическая коррекция редуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 202 с.
7. Кирячков Ю. Ю., Полуэктова М. В. Некоторые аспекты клинической фармакологии вазопростана (простагландин Е1) и применение препарата с целью предоперационной подготовки больных // Вестник Российского научного центра рентгенологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2012. – Т. 3. № 12. – С. 8–12.
8. Леонтьев В. К., Фаустов Л. А., Галенко-Ярошевский П. А., Попков В. Л. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболическими корректорами. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. – 403 с.
9. Любимов Б. И., Самойлов Н. Н., Кихаев Е. В. и др. Методические рекомендации по количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей в условиях редуцированного кровообращения. – М., 1986. – 12 с.
10. Малышев В. Г., Федосейкин И. В. Влияние димефосфона на гомеостаз организма. – М.: Наука, 2007. – 215 с.
11. Машковский М. Д. Актуальные вопросы поиска и клинико-фармакологические исследования новых лекарственных препаратов // Терапевтический архив. – 1976. – Т. 48. № 5. – С. 3–9.
12. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2010. – 1216 с.
13. Нурманбетов Д. Н., Иманкулова А. С., Исмаилов Ж. Т. Ассоциированная терапия при сахарном диабете, осложненном микро- и макроангиопатией // Вестник КРСУ. – 2013. – Т. 13. № 4. – С. 148–153.
14. Раевский К. С. Фармакология нейролептиков. – М.: Медицина, 1976. – 272 с.
15. Шадурский К. С. К вопросу об организации поиска лекарственных препаратов // Химико-фармацевтический журнал. – 1977 – Т. 11. № 8. – С. 48–53.

16. Шахмарданова С. А., Галенко-Ярошевский П. А. Металлокомплексные производные 1-алкенилимидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2015. – 267 с.

17. Шолохов В. М., Любимов Б. И., Самойлов Н. Н. и др. Способ количественной оценки влияния лекарственных средств и других факторов на жизнеспособность ишемизиро-

ванного кожного лоскута // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1986. – № 3. – С. 375–376.

18. Шумаков В. И., Онищенко Н. А., Курпатовский В. И. Фармакологическая защита трансплантата. – М.: Медицина, 1983. – 230 с.

19. Sukharev L. L., Guch A. A. Use of vasoprostan in the treatment of obliterating atherosclerosis of the lower limbs // Klin. khir. – 1994. – № 7. – P. 4–22.

Поступила 10.09.2015

С. И. РЕМИЗОВ¹, И. В. РЕМИЗОВ¹, Ю. П. САВЧЕНКО¹, Г. К. КАРИПИДИ², А. М. МАНУЙЛОВ³

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ВОСХОДЯЩЕГО ГАЗОЖИДКОСТНОГО ПОТОКА НА РАЗВИТИЕ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО ПЕРИТОНИТА

¹Кафедра общей хирургии,

²кафедра госпитальной хирургии и

³кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (953) 07-07-872. E-mail: masterr58@rambler.ru

При лечении 12 больных с распространённым гнойным перитонитом был применен метод восходящего газо-жидкостного потока (ВГП). Использование ВГП предполагало создание повышенного внутрибрюшного давления. Проведено исследование влияния повышенного внутрибрюшного давления на возможность развития абдоминального компартмент-синдрома по ряду клинических и лабораторных показателей. Показано, что повышение внутрибрюшного давления до 16+2 мм рт. ст. при использовании метода ВГП в лечении распространённого перитонита не ведет к возникновению абдоминального компартмент-синдрома, однако риск его развития является наиболее высоким в 1-е сутки после операции.

Ключевые слова: распространённый перитонит, метод восходящего газо-жидкостного потока, внутрибрюшное давление, абдоминальный компартмент-синдром.

S. I. REMIZOV¹, I. V. REMIZOV¹, Y. P. SAVCHENKO¹, G. K. KARIPIDI², A. M. MANUILOV³

MONITORING THE EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF THE METHOD OF ASCENDING GAS-LIQUID FLOW IN THE TREATMENT OF THE GENERALIZED PERITONITIS

¹Department of general surgery,

²chair of hospital surgery and

³department of surgery № 2 Kuban state medical university, Russia, 350063, Krasnodar, street Sedina, 4; tel. 8 (953) 07-07-872. E-mail: masterr58@rambler.ru

In the treatment of 12 patients with generalized purulent peritonitis was the method of ascending gas-liquid flow (AGF). Using the AGF assumed at elevated intra-abdominal pressure. The influence of increased intra-abdominal pressure on the possibility of developing abdominal compartment syndrome in a number of clinical-ray and laboratory parameters. It is shown that increase of abdominal pressure to 16+2 mm. Hg. Art. when using the method AGF in the treatment of generalized peritonitis does not lead to abdominal compartment syndrome, but the risk of its development is the highest in the 1st day after the operation.

Key words: generalized peritonitis, method of ascending gas-liquid flow, intra-abdominal pressure, abdominal compartment syndrome.

Введение

Абдоминальный компартмент-синдром (abdominal compartment syndrome) – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие повышения

внутрибрюшного давления (ВБД), появления стойкой интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) свыше 20 мм рт. ст. [5] и характеризующийся развитием полиорганной недостаточности [4].