

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 220 с.
2. *Джузенова Б. С.* Сравнительная оценка эффективности преднизолона и современных нестероидных противовоспалительных препаратов (вольтарена и индометацина) в терапии острого ревматизма // Тер. архив. – 1981. – Т. 53. № 7. – С. 114–118.
3. *Ишанкулова Б. А., Медник Г. Я.* Влияние ибупрофена при различных путях его введения на течение адьювантного артрита у белых крыс // Вопр. клиники, патогенеза и терапии сердечно-сосудистой системы. – Душанбе, 1981. – С. 37–39.
4. *Камышников В. С.* О чем говорят медицинские анализы?: Справочное пособие. – Минск: Белорусская наука, 2001. – 189 с.
5. *Каратеев А. Е.* Применение НПВП: Схематический подход // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – № 2 (3). – С. 14–16.
6. *Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
7. *Лабораторные методы исследования в клинике.* Справочник / Под. ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистика в науке и бизнесе: Практ. руководство. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
9. *Скляр О. Я.* (ред. ). Биохимичні показники в нормі і при патології. – К.: Медицина, 2007. – 320 с.
10. *Степанюк Г. І., Семененко Н. О., Коваленко С. І. та ін.* Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 22–26.
11. *Степанюк Г. І., Черноіван Н. Г., Коваленко С. І., та ін.* Скринінг анальгетичної активності в ряду похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 52–55.
12. *Стефанов А. В.* (ред. ). Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
13. *Цыганенко А. Я., Жуков В. И., Леонов В. В. и др.* Клиническая биохимия. – Харьков: Факт, 2005. – 456 с.
14. *Чекман І. С., Вікторов О. П., Горчакова Н. О. та ін.* Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування (монографія). – К.: Поліграф Плюс, 2011. – 118 с.
15. *Черноіван Н. Г., Гриб В. В., Дорошенко О. М., Степанюк Г. І.* Порівняльна оцінка анальгетичного ефекту похідного хіназоліну (сполука DSK-38) та диклофенаку на моделі вісцерального болю // Клінічна фармація: 20 років в Україні: Мат. Національного конгресу. – Харків, 2013. – С. 236–237.
16. *Юрченко А. І., Степанюк Г. І., Коваленко С. І., Шабельник К. П.* Порівняльна оцінка анальгетичної дії похідних 4-оксо(аміно) хіназоліну, диклофенаку натрію та кеторолаку на моделі оцтовокислих корчів // Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світлі доказової медицини: Мат. 7-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю з клін. фармакології – Вінниця, 2013. – С. 135–136.

Поступила 14.09.2015

*С. Е. ГУМЕНЮК<sup>1</sup>, А. Г. ГРИГОРЬЕВ<sup>1</sup>, А. В. ГУБИШ<sup>1</sup>, Р. А. БАТЧАЕВА<sup>1</sup>, П. Г. СТОРОЖУК<sup>2</sup>*

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ АЛЛОПЛАСТИКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Кафедра хирургии педиатрического и стоматологического факультетов и

<sup>2</sup>кафедра фундаментальной и клинической биохимии

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8-960-49-20-993. E-mail: Red-Koma@yandex.ru

Использование инородных материалов в современной герниологии, с одной стороны, уменьшает количество рецидивов, а с другой – увеличивает риск развития ряда осложнений: обильная экссудация и возможное инфицирование в послеоперационной ране, обширная рубцовая деформация зоны операции, стойкий болевой синдром и возможное снижение фертильности у мужчин. В эксперименте на 30 крысах изучалось влияние препаратов «мезогель» и «йодопирон» на особенности течения раневого процесса при операциях с использованием сетчатого экспланта. Гистологическими методами оценивалась полноценность формирования соединительной ткани, степень вовлеченности в рубцовый процесс расположенных в зоне операции тканей и структур. По сравнению с контрольной группой животных установлены относительно низкая плотность и меньшее количество коллагеновых волокон. В контрольной группе животных отмечались выраженная пролиферативная реакция в окружающих протегах тканях, грубая деформация и вовлечение в рубцовый процесс расположенных рядом структур.

*Ключевые слова:* йодопирон, мезогель, сетчатый эксплант, соединительная ткань.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF FORMATION OF CONNECTIVE TISSUE  
WITH MESH HERNIA REPAIR IN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Department of surgery of pediatric and stomatological faculty,

<sup>2</sup>department of fundamental and clinical biochemistry of the Kuban state medical university

Ministry of health care of Russian Federation

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. 8-960-49-20-993. E-mail: Red-Koma@yandex.ru

The use of foreign materials in modern herniology, on the one hand, reduces the number of recurrences, and on the other – increases the risk of several complications: profuse exudation and possible infection in the postoperative wound, extensive cicatricial deformation of a zone of operations, persistent pain syndrome and possible reduced fertility in men. In the experiment 30 rats were studied influence of drugs «mesogel®» and «iodopyron» in the course of wound process during operations using mesh explant. Histological methods were evaluated the usefulness of the formation of connective tissue, degree of involvement in cicatricial process is located in the area of operation of tissues and structures. Compared with the control group of animals is set to a relatively low density and fewer collagen fibers. In the control group of animals had a marked proliferative response in the surrounding tissue prosthesis, gross deformity and involvement in the scar process near structures.

*Key words:* iodopyron, mezogel, mesh graft, connective tissue.

В современной медицине неуклонно растёт количество операций, выполняемых с использованием эксплантов. В частности, нельзя представить современную герниологию без сетчатых протезов. Однако использование инородных материалов, с одной стороны, уменьшает количество рецидивов, а с другой – увеличивает риск развития ряда осложнений: обильная экссудация и возможное инфицирование в послеоперационной ране, обширная рубцовая деформация зоны операции, стойкий болевой синдром и, если рассматривать герниопластику при паховых грыжах у мужчин, возможное снижение фертильности [7].

На долю вентральных грыж приходится до 26% от общего числа грыж брюшной стенки [3, 11]. В большинстве наблюдений послеоперационные вентральные грыжи (ПОВГ) появляются в течение первых 3 лет после операции [6].

По мнению многих исследователей, факторами местных осложнений независимо от способа расположения экспланта являются гигантские размеры грыжи, травматичность операции, широкая сепарация подкожной жировой клетчатки от апоневроза, с формированием очагов некроза в жировой клетчатке и полостей над апоневрозом, наличием хронической дремлющей инфекции после ранее проведенных операций в рубцах и лигатурах, использование тяжелых микропористых сеток, морбидное ожирение. Частота раневых осложнений будет выше у пациентов с ожирением и с сопутствующими заболеваниями сердца и сосудов, при пластике срединных дефектов и при площади пластического материала более 150–300 см<sup>2</sup> [2, 4, 5, 12].

Послеоперационные грыжи представляют собой и социальную проблему, так как в большей

степени встречаются у трудоспособного населения, снижая его трудовую активность. Особую роль в появлении и увеличении грыжи играет ожирение, которое также является неблагоприятным условием заживления послеоперационной раны, увеличивающий риск её нагноения. Среди всех пациентов с большими ПОВГ избыточная масса тела встречается в 70–90% наблюдений [1].

Образованию ПОВГ, рецидивных вентральных грыж способствуют и другие факторы, такие как дистрофические и атрофические изменения тканей брюшной стенки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушение обмена веществ, в частности коллагена. Доказано, что изменение соотношения коллагена I и III типов с увеличением коллагена III типа снижает механическую прочность соединительной ткани. Так, по данным U. Klinge, (2000), показано уменьшение соотношения коллагена I и III типов в сформированном рубце в пользу незрелого коллагена III типа в зависимости от числа перенесенных операций. Наличие первичной послеоперационной вентральной грыжи уже сопровождается нарушением синтеза коллагена. Снижается прочность на растяжение незрелого коллагена III типа, что может играть ключевую роль в развитии грыжи. Кроме того, это может объяснить высокий процент ранних рецидивов грыжи, которые появляются в первые три года после аутопластики. Из этого следует, что аутопластика в большинстве случаев патогенетически не оправдана. Этим обосновано применение эксплантов, которое снижает частоту рецидивирования грыж [8, 9, 10, 13, 14]. Целью данного исследования является селективное моделирование степени формирования соединительной ткани путем фармакологической коррекции.

## Материалы и методы

В исследовании использовались следующие препараты: мезогель – отечественный противоспаечный препарат карбоксиметилцеллюлозы, средство барьерного действия, разрешенное для клинического применения, производства ООО «Линтекс» (Санкт-Петербург); йодопирон – антисептическое средство, раствор повидон йода и калия йодида, при местном применении оказывает бактерицидное (в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов), фунгицидное и противовоспалительное действие, при этом не возникает резистентности со стороны бактерий.

Исследование было проведено на 30 белых беспородных крысах-самцах половозрелого возраста массой 180–200 г с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за животными, а также выводу животных из эксперимента. Животные были разделены на 2 группы. В первой (контрольной) (n=15) и второй (опытной) (n=15) группах крысам проводили установку полипропиленового сетчатого протеза на фасцию мышц спины, моделируя «onlay»-пластику. В контрольной группе эксплант интраоперационно обрабатывали 1%-ным водным раствором йодопирона, в опытной группе – препаратами «йодопирон» и «мезогель». Пластику проводили полипропиленовой «lightweight»-сеткой «OPTOMESH MacroPore» без её фиксации к подлежащим тканям, кожу ушивали непрерывно мононитями пролена 3/0. Результаты эксперимента оценивали в сроки 14, 30, 60 суток.

У тридцати опытных крыс выполнено моделирование аллопластики «onlay» следующим образом. Анестезия растворами «ксила» 20% в дозе 0,03 мл на одну крысу массой около 200 г, «метадин» 0,1% в дозе 0,03 мл на одну крысу массой около 200 г, которые вводились внутримышечно в бедро. В контрольной группе (15 крыс) выполнили рассечение кожи до мышечной фасции со стороны спины, «тупым» путём формировали карман над фасцией, куда помещали полипропиленовый сетчатый протез размером 1,5x1,5 см, обработанный 1%-ным раствором йодопирона.

В опытной группе (15 крыс) выполняли рассечение кожи до мышечной фасции со стороны спины, «тупым» путём формировали карман над фасцией, куда помещали полипропиленовый сетчатый протез размером 1,5x1,5 см, обработанный 1%-ным раствором йодопирона и препаратом «мезогель» в соотношении 1:5. Фиксация сетчатого протеза не проводилась. Кожу ушивали непрерывным швом проленовой нитью 3/0. Кожный шов повязкой не закрывали.

В сроки 14, 30, 60 суток животных повторно оперировали под наркозом. Сетчатый эксплант оценивали макроскопически, тензометрически,

затем участок экспланта с окружающими мышечно-апоневротическими тканями иссекали для гистологического исследования. Фиксировали препараты раствором формалина и изготавливали блоки по стандартной методике. Из блоков готовили микропрепараты толщиной 10 мкм. Окраску проводили гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Микроскопию проводили световым микроскопом с увеличением x5, x10, x20 раз.

## Результаты исследования

В контрольной группе крыс, оперированных с сетчатым протезом и 1%-ным раствором йодопирона, через две недели после имплантации наблюдали пролиферативную реакцию с большим количеством фибробластов, расположенных между редкими тонкими волокнами коллагена и, особенно часто, у границы с эндопротезом. Каждая нить эндопротеза оказалась окружена формирующейся кольцевидной капсулой из молодой соединительной ткани с молодыми фибробластами с обильным количеством коллагеновых волокон. Также отмечали обильное образование сосудистой сети в зоне пролиферации молодой соединительной ткани (рис. 1). Макроскопически эксплант был грубо сращен с подлежащей фасцией, при натяжении не отделялся от последней.



**Рис. 1.** Контрольная группа через 2 недели. Окраска по Ван Гизону. Увеличение x5 раз. Выраженная пролиферативная реакция вокруг волокон экспланта (белое поле) с большим количеством молодой соединительной ткани

На серии препаратов, взятых через один месяц после имплантации в этой же группе, полипропиленовый сетчатый протез также окружен волокнами коллагена, формирующими капсулу, однако толщина пролиферативного слоя несколько уменьшилась, а коллагеновые волокна расположены нехаотично, что говорит об их зрелости. Коллагеновые пучки зрелой соединительной ткани многочисленные и изолируют инородное тело эндопротеза. Фибробласты в капсуле становятся узкими и интенсивно



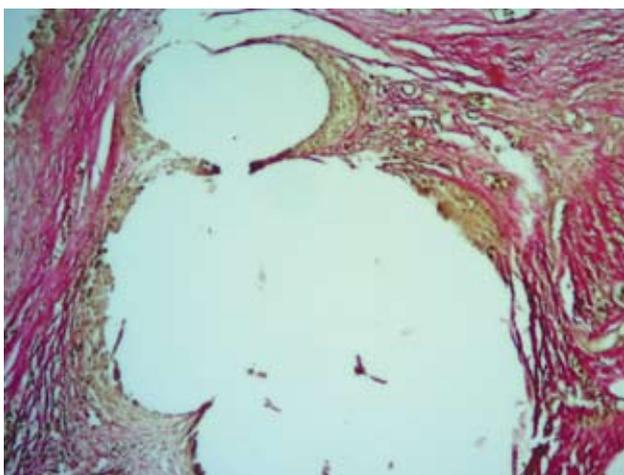
**Рис. 2.** Контрольная группа через один месяц.

Окраска по Ван Гизону. Увеличение  $\times 10$  раз.

Капсула вокруг экспланта тоньше, чем через 2 недели, с хорошо организованными коллагеновыми волокнами и зрелыми фибробластами

окрашиваются гематоксилином, что свидетельствует об их большей зрелости. Ткани вокруг эндопротеза не были изменены (рис. 2).

Во второй группе крыс, оперированных с сетчатым протезом и препаратами «йодопирон» и «мезогель», через две недели после имплантации наблюдали формирование рыхлой, местами более плотной соединительной ткани, фибробласты и коллагеновые волокна которой оплетают филламенты сетки. Вокруг отдельных нитей эндопротеза формирование коллагеновых волокон запаздывало по сравнению с контрольной группой. Отмечались редкие концентрически расположенные коллагеновые волокна, которые формировали более истонченную капсулу. При этом в ране сетчатый протез был спаян с окружающими тканями редкими, единичными спайками и был более подвижен, четко дифференцировался в тканях (рис. 3).

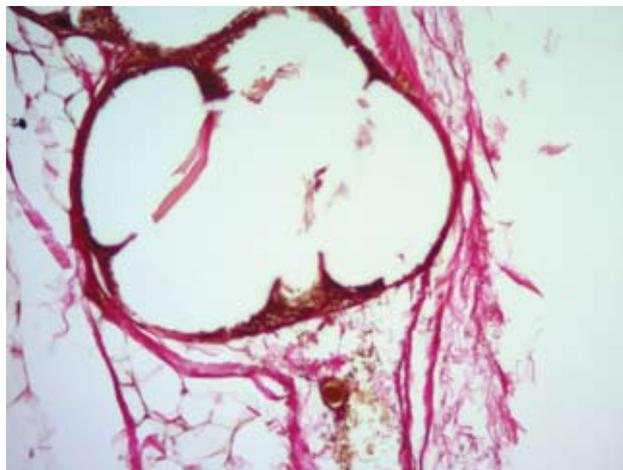


**Рис. 3.** Опытная группа через две недели.

Окраска по Ван Гизону. Увеличение  $\times 10$  раз.

Нити экспланта окружены соединительно-тканной капсулой, при этом ткань хорошо васкуляризирована, не отмечается грубой деформации ткани

На серии препаратов, взятых через один месяц после имплантации, различия с контрольной группой заключались в толщине соединительно-тканной капсулы вокруг волокон сетчатого эндопротеза. Полипропиленовый сетчатый протез также окружен плотной капсулой, но она была уже представлена зрелой соединительной тканью. Капсула тоньше в 3,8 раза в сравнении с аналогичной контрольной группой. Коллагеновые пучки зрелой соединительной ткани правильно расположены, а фибробласты между ними узкие и малочисленные, интенсивно окрашивались гематоксилином, что свидетельствовало об их большей зрелости. Ткани вокруг эндопротеза не были изменены (рис. 4).



**Рис. 4.** Опытная группа через один месяц.

Окраска по Ван Гизону. Увеличение  $\times 10$  раз.

Нити экспланта окружены тонкой плотной соединительно-тканной капсулой. Окружающая ткань не изменена

## Обсуждение

В контрольной группе животных отмечались выраженная пролиферативная реакция в окружающих протез тканях, грубая деформация и вовлечение в рубцовый процесс расположенных рядом структур.

Применение препаратов «мезогель» и «йодопирон» обеспечивало формирование полноценной соединительно-тканной фиброзной капсулы в области протеза, обеспечивающей его надежную фиксацию.

По сравнению с контрольной группой животных установлены относительно низкая плотность и меньшее количество коллагеновых волокон вокруг филламентов сетки, что позволяет сформировать более компактную капсулу.

Результаты исследования показали возможность избирательно влиять на образование соединительной ткани в зоне операции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алишев О. Т., Шаймарданов Р. Ш. Современное состояние и проблемы лечения больших послеоперационных вентральных грыж // Практическая медицина. – 2013. – № 2. – С. 16–21.

2. Белобородов В. А., Цмайло В. М., Колмаков С. А., Кузьменко К. П. Результаты дифференцированного лечения послеоперационных вентральных грыж // Материалы VII Всерос. конф. общих хирургов с международным участием. – Красноярск, 2012. – С. 269–272.

3. Белобородов В. А., Цмайло В. М., Колмаков С. А., Кузьменко К. П. Результаты дифференцированного лечения послеоперационных вентральных грыж // Материалы VII Всерос. конф. общих хирургов с международным участием. – Красноярск, 2012. – С. 269–272.

4. Винник Ю. С., Петрушко С. И., Назарьянц Ю. А. Современное состояние вопроса о методах хирургического лечения грыж передней брюшной стенки // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – Т. 22. – С. 13.

5. Власов А. В., Кукош М. В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5. № 2. – С. 116–124.

6. Майстренко Н. А., Бахтин М. Ю., Ткаченко А. Н., Федоров Д. Ю. Возможности прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений при хирургическом лечении больных с нерезицидивной послеоперационной вентральной грыжей // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2000. – Т. 159. № 1. – С. 68–72.

7. Мирзабекян Ю. Р., Добровольский С. Р. Прогноз и профилактика раневых осложнений после пластики передней брюшной стенки по поводу послеоперационной вентральной грыжи // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 66–71.

8. Никитин Н. А., Головизнин А. А., Головин Р. В. Выбор способа комбинированной аллогерниопластики при после-

операционных вентральных грыжах срединной локализации // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 572–577.

9. Синенченко Г. И., Гайворонский И. В., Курыгин А. А., Ромашкин-Тиманов М. В., Жуковский В. А. Выбор способа пластики передней брюшной стенки у больных с послеоперационными вентральными грыжами // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – № 6. – С. 29–32.

10. Суковатых Б. С., Нетяга А. А., Валуйская Н. М., Жуковский В. А. Превентивная пластика брюшной стенки эндопротезом «Эсфил» при операциях на органах брюшной полости // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – № 3. – С. 61–66.

11. Редькин А. Н., Чукардин А. В., Брыкалина Ю. В. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8. № 1. – С. 98–100.

12. Falagas M. E., Kasiakou S. K. Mesh-related infections after hernia repair surgery // Clinical microbiology and infection. – 2005. – Т. 11. № 1. – С. 3–8.

13. Forster H. Mesh shrinkage – fact or myth? Data from a prospective randomized clinical trial // Hernia. – 2009. – № 1 (13). – P. 53.

14. Klinge U., Zheng H. Z. Y. Si., Schumpelick V., Bhardwaj R. S., Klosterhalfen B. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia // European surgical research. – 2000. – № 32.

Поступила 20.09.2015

**Т. А. ДЕНИСЮК, М. В. ПОКРОВСКИЙ, О. В. ФИЛИПОВА,  
О. С. ГУДЫРЕВ, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ, М. В. КОРОКИН, О. А. ОСИПОВА**

## **ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КО-А-РЕДУКТАЗЫ ПРИ ЭНДОТОКСИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

*Кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «БелГУ», факультет лечебного дела и педиатрии  
Медицинского института,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73;  
кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России,  
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. (4712) 58-77-66. E-mail: denitatyana@yandex.ru*

Использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирования эндотоксининдуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* приводит к развитию дозозависимого эндотелиопротективного действия, выражающегося в нормализации КЭД, предотвращении повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва, а также нормализации биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уровня провоспалительных цитокинов. При этом обнаружена положительная динамика конечных продуктов NO и экспрессии eNOS.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин, аторвастатин, розувастатин, эндотоксин.

**Т. А. DENISUK, M. V. POKROVSKII, O. V. PHILIPPOVA, O. S. GUDYREV,  
T. G. POKROVSKAYA, M. V. KOROKIN, O. A. OSIPOVA**