

2. Сельков С. А., Егорова В. Н. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: Пособие для врачей. – СПб, 2010. – С. 32.

3. Чернуха Г. Е. Хроническая тазовая боль: причины и последствия // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 8389.

4. Колесникова Н. В., Куценко И. И., Хорольская А. Е., Му- сольянец Р. А. Особенности продукции цитокинов у пациенток

с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18). № 1. – С. 108.

5. Flor H., Turk D. C. eds. Chronic pain: An integrated biobehavioral approach. – London: Informa healthcare publishing group. – 2011.

Поступила 28.09.2015

**Д. А. НЕФЕДОВ¹, А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ², М. С. ДУБОВА²,
А. Ш. ЧАИЕВА², П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ²**

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО МЕСТНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕФОСФОНА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ИШЕМИЗИРОВАННОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА И ПРИЖИВЛЕНИЕ СВОБОДНОГО АУТОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТА

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.Yarochevsky@gmail.com

Показано, что димефосфон и взятые для сравнения актовегин, трентал и мексидол в экспериментах на мышах при сочетанном – однократном местном и двукратном (с интервалом 4 ч) внутривенном – применении через 24 ч после моделирования кожного лоскута на питающей ножке повышают его выживаемость. Исследованные препараты по дерматопротекторной активности (ДПА) можно расположить следующим образом: трентал > димефосфон = мексидол > актовегин, а по широте терапевтического действия – димефосфон > трентал > актовегин > мексидол.

Трентал в отличие от димефосфона, актовегина и мексидола при сочетанном применении проявляет более значимую ДПА, чем в условиях только внутривенного введения.

В экспериментах на крысах димефосфон и референтные препараты актовегин и трентал при местном и внутривенном применении в течение 20 суток повышают приживление свободного аутодермотрансплантата (АДТ) и эпителизацию раневого дефекта (после отторжения струпа) на 15-е и 20-е сутки исследования, при этом по активности препараты могут быть расположены в следующие ряды: на 15-е сутки – актовегин > трентал = димефосфон, на 20-е сутки – актовегин > димефосфон = трентал.

Димефосфон в отличие от актовегина и трентала предотвращает развитие нагноения в области свободного АДТ.

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

**D. A. NEFEDOV¹, A. V. ZELENSKAYA², M. S. DUBOVA²,
A. Sh. CHAIEVA², P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY²**

THE EFFECT OF COMBINED TOPICAL AND INTRAVENOUS ADMINISTRATION
OF DIMERPHOSPHONON THE ISCHEMIC SKIN FLAP VITALITY AND ENGRAFTMENT
OF FREE AUTOGRAFT

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.Yarochevsky@gmail.com

It was demonstrated experimentally on mice that dimephosphon as well as actovegin, trental and mexidol in combined – one-fold local and two-fold (with 4h interval) intravenous administration – 24 h after pedicle flap increases its vitality. According to their protective activity the studied drugs can be placed as follows: trental > dimephosphon = mexidol > actovegin. According to the range of their therapeutic effect they can be placed like this – dimephosphon > trental > actovegin > mexidol.

Trental is more effective when given in combination apart from dimephosphon, actovegin and mexidol. Topical and intraperitoneal administration of dimephosphon and referent actovegin during 20 days increases engraftment of free dermal autograft (ADA) and epithelization of the lesion (after origin of scab) on the 15–20 days of the investigation.

According to their activity the preparations can be divided as follows by the 15th day – actovegin > trental = dimephosphon; by the 20th day – actovegin > dimephosphon = trental.

Dimephosphon apart from actovegin and trental prevents the purulence in the area of free ADA.

Key words: pedicle flap, free dermal autograft, dimephosphon, actovegin, trental, mexidol.

Ранее нами было показано, что при двукратном внутривенном (в/в) введении (с интервалом 4 ч) мышам и крысам димефосфон способен повышать выживаемость кожного лоскута (КЛ) на питающей ножке: по дерматопротекторной активности (ДПА) в экспериментах на мышах 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 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 [14].

Известно, что димефосфон, как и актовегин, трентал и мексидол, при лечении различных заболеваний, в частности, связанных с нарушениями микроциркуляции и трофических процессов в тканях, может быть введен в организм различными путями (энтеральным и парентеральным) и способами (оральным, в/в, внутримышечным, местной аппликацией), включая сочетание местного и инъекционного применения. Что касается последнего способа, то при его применении может быть достигнут более выраженный лечебный эффект [3, 9, 13, 15].

Кроме того, препараты метаболического типа действия (натрия малат, натрия сукцинат, лития оксипутират, мексидол и др.), к которым относится и димефосфон [3], могут повышать приживление свободного аутодермотрансплантата (АДТ) [5, 6, 20, 21, 23].

Исходя из приведенных данных, представляло интерес исследовать влияние сочетанного местного и в/в применения димефосфона на жизнеспособность КЛ на питающей ножке и приживление свободного АДТ.

Целью работы явилось повышение жизнеспособности ишемизированного КЛ и приживления свободного АДТ путем сочетанного местного и в/в применения димефосфона.

Материалы и методы

Исследования проведены в соответствии с Методическими рекомендациями по количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей в условиях редуцированного кровообращения, одобренными Фармакологическим комитетом МЗ СССР (протокол от 16.05.1986 г. № 9) и утвержденными МЗ СССР 09.06.1986 г. [9], а также согласно требованиям и рекомендациям, представленным в специальных статьях, руководствах и других материалах [5, 6, 12, 19, 20, 22, 24, 26].

Изучение влияния сочетанного местного и в/в применения димефосфона и взятых в качестве референтных препаратов актовегина, трентала и мексидола на жизнеспособность ишемизированного КЛ проводили в экспериментах на 205 белых нелинейных мышах-самцах массой 18–22 г. После анестезии (уретан 1100 мг/кг внутривентрально – в/бр) животных фиксировали на операционном столике за конечности и хвост. На спине удаляли шерстяной покров (путем выщипывания) и обрабатывали кожу 70%-ным этиловым спиртом. С помощью стандартного шаблона текстовым маркером красного цвета наносили контуры КЛ на ножке размером 10x20 мм. Строго по линиям разметки выкраивали КЛ, отделяли его от подлежащих тканей, избегая травматического повреждения его основания (питающей ножки), и обрабатывали (путем орошения или смазывания) димефосфоном (15%-ным раствором для наружного применения), актовегином (5%-ной официальной мазью), тренталом (2%-ным раствором, приготовленным на физиологическом растворе из официального концентрата) и мексидолом (5%-ным ампулированным раствором). Дистальный конец КЛ прошивали шелковой нитью, помещали в стерильный полиэтиленовый пакетик и фиксировали на материнском ложе. Края раны стягивали швом, сверху покрывая кожей изолированный трансплантат. Его кровоснабжение осуществлялось только через питающую ножку, а сам он находился в условиях оптимального температурного режима и постоян-

ной влажности. Исследуемые препараты (ампулированные растворы) вводили в возрастающих дозах двукратно в/в (с интервалом 4 ч): димефосфон 12,5, 25, 50 и 75 мг/кг, актовегин 50, 100, 150 и 200 мг/кг, трентал 2,5, 5, 7,5 и 10 мг/кг, мексидол 20, 30, 40 и 50 мг/кг. В контрольных опытах использовали физиологический раствор из расчета 10 мл/кг. Оценку результатов изучения влияния веществ на выживаемость КЛ проводили через 24 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%), не изменяет (НИ; $\pm 15\%$).

Влияние димефосфона и взятых для сравнения актовегина и трентала на приживание свободного АДТ исследовали в опытах на 42 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–240 г, у которых после предварительного обезболивания, достигаемого в/бр введением уретана (1000 мг/кг), и выщипывания шерсти в области спины без соблюдения правил асептики и антисептики остроконечными ножницами по строго намеченному контуру (текстовым маркером красного цвета) выкраивали АДТ (без захвата подкожной клетчатки и кожно-мышечного слоя) в форме круга (диаметром 25 мм) площадью 490,5 мм² и затем, повернув его на 180°, укладывали на материнское ложе и фиксировали узловыми швами по краям, используя атравматическую иглу с шовным материалом (полиэфир крученный зеленый) 4/0 (производители – ООО «Микрохирургия глаза» и «Контур», Чебоксары). При этом всегда обеспечивались соответствие АДТ размеру дефекта и полное его прилегание к ложу адекватной степенью натяжения [8, 23]. Фиксацию АДТ осуществляли путем прошивания его краев и окружающей кожи. Исследуемые вещества применяли сразу после моделирования АДТ и в течение последующих 19 дней: первоначально АДТ обрабатывали димефосфоном (орошали 15%-ным раствором для наружного применения), актовегином (смазывали 5%-ной официальной мазью) и тренталом (орошали 2%-ным раствором, приготовленным на физиологическом растворе из официально-го концентрата), а затем в/бр вводили препараты (ампулированные растворы) в дозах 110, 410 и 25 мг/кг/сутки, соответствующих ЭД_{0,5}, определенных для крыс в предыдущей нашей работе при изучении влияния этих препаратов на выживаемость КЛ на питающей ножке [14]. Физиологический раствор (контроль) также применяли местно (путем орошения) и в/бр (10 мл/кг/сутки). Во избежание повреждения или поедания АДТ крыс содержали в индивидуальных клетках типа Н1(РР) размером 380x325x180 мм. Каждая подопытная группа (3) животных включала 10 крыс, контрольная – 12. Оценку выживаемости АДТ проводили на 5, 10, 15 и 20-е сутки исследования. Площадь

некроза АДТ – раневого дефекта (РД) после отторжения струпа – измеряли планиметрически [18] и выражали в %.

Статистическую обработку данных, учитываемых в градированной форме, проводили в соответствии с методами, описанными М. Л. Беленьким [2], а также с помощью таблиц Н. Н. Самойлова [17]. Значимость различий средних величин вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента. Для всех веществ графически определяли среднюю эффективную дозу – ЭД_{0,5} [16], соответствующую повышению выживаемости КЛ на питающей ножке 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

Исследования влияния димефосфона, актовегина, трентала и мексидола на выживаемость КЛ на питающей ножке у мышей через 24 ч после сочетанного местного и в/в применения показали, что все препараты обладают дозозависимым дерматопротекторным действием. Так, при орошении КЛ 15%-ным раствором димефосфона и в/в введении его в суммарных дозах 25, 50, 100 и 150 мг/кг длина некротизированной части (ДНЧ) КЛ составляла 48,2%, 42,5%, 29,4% и 22,9% против 59,0% в контроле. Разность длины некротизированной части (РДНЧ) КЛ контрольной и подопытных групп животных была равна 10,8%, 16,5%, 29,6% и 36,1%, выжившая часть (ВЧ) КЛ составляла 18,3%, 28,0%, 50,1% и 61,3%; препарат в первом сочетанном (местном и в/в) применении проявлял СП выживаемости КЛ, во втором – УП, а в третьем и четвертом – ЗП. Исходя из того, что дерматопротекторные эффекты димефосфона в последних двух сочетанных применениях не имели статистически значимых отличий, для расчета его ЭД_{0,5} были использованы данные первых трех сочетанных применений; ЭД_{0,5} составила 100,1 мг/кг (табл. 1).

При нанесении на КЛ 5%-ной мази актовегина и в/в введении его в суммарных дозах 100, 200, 300 и 400 мг/кг ДНЧ КЛ составляла 55,5%, 44,6%, 33,9% и 21,4% против 61,1% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытных групп животных была равна 5,6%, 16,6%, 27,2% и 39,8%, а ВЧ КЛ составляла 9,2%, 27,1%, 44,5% и 65,1%. При этом в первом сочетанном применении препарат НИ выживаемость КЛ, во втором и третьем – УП, в четвертом – ЗП; ЭД_{0,5} равна 323,2 мг/кг (табл. 1).

В опытах с применением трентала путем орошения КЛ 2%-ным раствором и в/в введением его в

Влияние димефосфона, актовегина, трентала и мексидола на выживаемость КЛ (в области спины) на питающей ножке у мышей через 24 ч после сочетанного однократного местного¹ и двукратного (с интервалом 4 ч) в/в применения

| Препарат | Доза, мг/кг ² | Количество животных | Длина некротизированной части КЛ, % | ΔL , % ³ | Выжившая часть КЛ, % ⁴ | ЭД _{0,5} ¹ мг/кг |
|---------------------|--------------------------|---------------------|--|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Физ. раствор [1] | | 10 | 59,00±3,25 | | | |
| Димефосфон [2] | 12,5+12,5 (25) | 11 | 48,18±3,99 $p_{1-2} < 0,015$ | 10,8 | 18,3 ^{сп} | 100,1 |
| Димефосфон [3] | 25+25 (50) | 10 | 42,50±3,22 $p_{1-3} < 0,01, p_{2-3} < 0,05$ | 16,5 | 28,0 ^{уп} | |
| Димефосфон [4] | 50+50 (100) | 9 | 29,44±3,57 $p_{1-4} < 0,001, p_{2-4} < 0,01,$ $p_{3-4} < 0,02$ | 29,6 | 50,1 ^{зп} | |
| Димефосфон [5] | 75+75 (150) | 10 | 22,86±2,38 $p_{1-5} < 0,001, p_{2-5} < 0,001,$ $p_{3-5} < 0,001, p_{4-5} > 0,05$ | 36,1 | 61,3 ^{зп} | |
| Физ. раствор [6] | | 9 | 61,11±2,38 | | | |
| Актовегин [7] | 50+50 (100) | 10 | 55,50±3,77 $p_{6-7} > 0,05$ | 5,6 | 9,2 ^{ни} | 323,2 |
| Актовегин [8] | 100+100 (200) | 11 | 44,55±2,49 $p_{6-8} < 0,001, p_{7-8} < 0,05$ | 16,6 | 27,1 ^{уп} | |
| Актовегин [9] | 150+150 (300) | 9 | 33,89±2,38 $p_{6-9} < 0,001, p_{7-9} < 0,001,$ $p_{8-9} < 0,01$ | 27,2 | 44,5 ^{уп} | |
| Актовегин [10] | 200+200 (400) | 9 | 21,35±2,86 $p_{6-10} < 0,001, p_{7-10} < 0,001,$ $p_{8-10} < 0,001, p_{9-10} < 0,01$ | 39,8 | 65,1 ^{зп} | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----------------------|-----------------|----|--|------|--------------------|------|
| Физ. раствор [11] | | 9 | 58,33±3,57 | | | |
| Трентал [12] | 2,5+2,5 (5) | 10 | 51,50±3,79 $p_{11-12} > 0,05$ | 6,8 | 11,7 ^{НИ} | |
| Трентал [13] | 5+5 (10) | 9 | 37,22±3,57 $p_{11-12} < 0,001, p_{12-13} < 0,02$ | 21,2 | 36,2 ^{УП} | 15,0 |
| Трентал [14] | 7,5+7,5 (15) | 10 | 29,00±2,71 $p_{11-14} < 0,001, p_{12-14} < 0,001$ $p_{13-14} > 0,05$ | 29,3 | 50,3 ^{ЗП} | |
| Трентал [15] | 10+10 (20) | 10 | 21,06±2,49 $p_{11-15} < 0,001, p_{12-15} < 0,001,$ $p_{13-15} < 0,001, p_{14-15} < 0,05$ | 37,3 | 63,9 ^{ЗП} | |
| Физ. раствор [16] | | 14 | 51,07±2,44 | | | |
| Мексидол [17] | 20+20 (40) | 13 | 56,15±1,73 $p_{16-17} > 0,05$ | -5,1 | -9,9 ^{НИ} | |
| Мексидол [18] | 30+30 (60) | 11 | 42,27±2,49 $p_{16-17} < 0,001, p_{17-18} < 0,001$ | 8,8 | 17,2 ^{СП} | 91,8 |
| Мексидол [19] | 40+40 (80) | 11 | 29,55±2,00 $p_{16-19} < 0,001, p_{17-19} < 0,001$ $p_{18-19} < 0,002$ | 21,5 | 42,1 ^{УП} | |
| Мексидол [20] | 50+50 (100) | 10 | 22,34±2,71 $p_{16-20} < 0,001, p_{17-20} < 0,001,$ $p_{18-20} < 0,001, p_{19-20} < 0,05$ | 28,7 | 56,3 ^{ЗП} | |

¹Димефосфон 15%-ный раствор, актовегин 5%-ная мазь, трентал 2%-ный раствор, мексидол 5%-ный раствор.

²Внутривенно двукратно.

³Разность длины некротизированной части КЛ контрольной и подопытных групп животных.

⁴При сопоставлении некротизированных частей КЛ контрольной и подопытных групп животных.

Примечание: 1. В скобках: квадратных – номера серий экспериментов контрольной и подопытных групп животных, круглых – суммарная доза препарата.

суммарных дозах 5, 10, 15 и 20 мг/кг ДНЧ КЛ составляла 51,5%, 37,2%, 29,0% и 21,1% против 58,3% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытных групп животных была равна 6,8%, 21,2%, 29,3% и 37,3%, а ВЧ КЛ составляла 11,7%, 36,2%, 50,3% и 63,9%, причем в первом сочетанном применении препарат НИ выживаемость КЛ, во втором – УП, в третьем и четвертом – ЗП; ЭД_{0,5} равна 15 мг/кг (табл. 1).

При орошении КЛ 5%-ным раствором мексидола и в/в введении его в суммарных дозах 40, 60, 80 и 100 мг/кг ДНЧ КЛ составляла 56,2%, 42,3%, 29,6% и 22,3% против 51,1% в контроле. РДНЧ КЛ контрольной и подопытных групп животных была рав-

на -5,1%, 8,8%, 21,5% и 28,7%, а ВЧ КЛ составляла -9,9%, 17,2%, 42,1% и 56,3%, при этом в первом сочетанном применении препарат НИ выживаемость КЛ, а втором, третьем и четвертом соответственно СП, УП и ЗП; ЭД_{0,5} равна 91,8 мг/кг (табл. 1).

Сопоставление ДПА (по ЭД_{0,5}), острой токсичности (по ЛД₅₀ для мышей при в/бр введении) и ШТД исследованных препаратов выявило, что по первому показателю димефосфон в 3,2 раза превосходит актовегин, близок к мексидолу и в 6,7 раза уступает тренталу, по второму – в 9,5 и 7,0 раза более значим (менее токсичен), чем трентал и мексидол, и практически сопоставим с

Сравнительная дерматопротекторная активность димефосфона, актовегина, трентала и мексидола через 24 ч после сочетанного однократного местного и двукратного (с интервалом 4 ч) в/в применения

| Препарат | Дерматопротекторная активность | | Острая токсичность для мышей ¹ | | Широта терапевтического действия | |
|------------|--|---------------|---|---------------|----------------------------------|---------------|
| | ЭД _{0,5} ² , мг/кг | Относительная | ЛД ₅₀ ³ , мг/кг | Относительная | Абсолютная | Относительная |
| Димефосфон | 100,1 (113,3) | 0,9 (0,8) | 3000,0 ² | 7,0 | 30,0 (26,5) | 6,4 (5,6) |
| Актовегин | 323,2 (313,2) | 0,3 (0,3) | 2854,6 ³ | 6,6 | 8,8 (9,1) | 1,9 (1,9) |
| Трентал | 15,0 (21,9) | 6,0 (4,2) | 316,0 ³ | 0,7 | 20,0 (14,4) | 4,3 (3,1) |
| Мексидол | 91,8 (91,7) | 1,0 (1,0) | 430,0 ³ | 1,0 | 4,7 (4,7) | 1,0 (1,0) |

¹При в/бр введении.

²Б. А. Арбузов и соавт. (1968).

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

Примечание: в скобках – дерматопротекторная активность и широта терапевтического действия исследованных препаратов через 24 ч после двукратного (с интервалом 4 ч) в/в введения мышам [14].

актовегином, по третьему – в 6,4, 1,5 и 3,4 раза превосходит мексидол, трентал и актовегин соответственно (табл. 2).

Представлялось также важным сопоставить ДПА и ШТД димефосфона, актовегина, трентала и мексидола, представленные в таблице 2, с такими показателями, полученными в предыдущей работе [14], когда исследованные препараты применяли парентерально (внутривенно двукратно с интервалом 4 ч) в опытах на мышах. Оказалось, что только при сочетанном применении трентала его ЭД_{0,5} и ШТД значительно изменились: первый показатель уменьшился в 1,5 раза, а второй увеличился в 1,4 раза. Что же касается димефосфона, актовегина и мексидола, то при их сочетанном применении ЭД_{0,5} и ШТД по сравнению с такими показателями при в/в введении не претерпели существенных изменений.

Статистически значимое повышение ДПА трентала и практически отсутствие такового у димефосфона, актовегина и мексидола при их сочетанном местном и в/в применении в отличие от только в/в может быть обусловлено большей скоростью абсорбции и липофильностью трентала при аппликации его на КЛ в отличие от остальных исследованных препаратов.

В экспериментах с пересадкой свободного АДТ установлено, что площадь некроза АДТ (РД, возникшего после отторжения струпа) на 5, 10, 15 и 20-е сутки исследования в контроле (физиологический раствор местно и в/бр) составляла 7,6%,

18,8%, 10,2% и 4,5%, а при аналогичном применении димефосфона (местно 15%-ный раствор + в/бр 110 мг/кг/сутки), актовегина (местно 5%-ная мазь + в/бр 410 мг/кг/сутки) и трентала (местно 2%-ный раствор + в/бр 25 мг/кг/сутки) – 1,6%, 5,4%, 4,5% и 1,4%, 1,4%, 5,0%, 2,6% и 0,4%, 2,8%, 7,8%, 6,2% и 1,6% соответственно, т. е. по сравнению с контролем, принятым за 100%, во все сроки исследования, некроз АДТ под влиянием препаратов уменьшался на 21,1%, 28,7%, 44,1% и 31,1%, 18,4%, 26,6%, 25,5% и 8,9%, 36,8%, 41,5%, 60,8% и 35,6% соответственно; во все сроки исследования различия между контрольными и опытными показателями статистически значимы (табл. 3).

При сопоставлении димефосфона, актовегина и трентала по способности повышать приживление свободного АДТ выявлено, что на 5-е и 10-е сутки исследования они не имели статистически значимых различий. В последующие сроки исследования лидирующее положение занимал актовегин, который на 15-е сутки более значимо повышал приживление АДТ, чем трентал, и был сопоставим с димефосфоном, а на 20-е сутки превосходил в этом отношении как трентал, так и димефосфон (табл. 3).

Следует отметить, что на 15-е и 20-е сутки исследования у отдельных животных появлялись очаги нагноения (площадью 10–25 мм²) в области АДТ: при применении физиологического раствора, актовегина и трентала соответственно у 2, 2 и 3 животных, тогда как в случаях использования димефосфона очаги нагноения отсутствовали,

Влияние димефосфона, актовегина и трентала (после ежедневного сочетанного местного и в/бр применения в течение 20 дней) на приживление свободного АДТ и эпителизацию РД в опытах на крысах (M±m)

| Препарат | Доза ¹ , мг/кг/сутки | Количество животных | Некроз АДТ и площадь РД (в %) по суткам после операции | | | |
|---------------------|------------------------------------|------------------------|--|---|--|--|
| | | | 5-е | 10-е | 15-е | 20-е |
| Физ. раствор [1] | | 12 | 7,6±1,4 (100,0) | 18,8±1,6 (100,0) | 10,2±1,4 (100,0) | 4,5±1,1 (100,0) |
| Димефосфон [2] | 110 | 10 | 1,6±0,5 (21,1) p ₁₋₂ < 0,001 | 5,4±1,2 (28,7) p ₁₋₂ < 0,001 | 4,5±0,7 (44,1) p ₁₋₂ < 0,01 | 1,4±0,3 (31,1) p ₁₋₂ < 0,02 |
| Актовегин [3] | 410 | 10 | 1,4±0,4 (18,4) p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ > 0,05 | 5,0±1,3 (26,6) p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ > 0,05 | 2,6±1,0 (25,5) p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ > 0,05 | 0,4±0,2 (8,9) p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,02 |
| Трентал [4] | 25 | 10 | 2,8±0,8 (36,8) p ₁₋₄ < 0,01 p ₂₋₄ > 0,05 P ₃₋₄ > 0,05 | 7,8±1,7 (41,5) p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ > 0,05 P ₃₋₄ > 0,05 | 6,2±1,3 (60,8) p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ > 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 | 1,6±0,4 (35,6) p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ > 0,05 P ₃₋₄ < 0,02 |

¹При ежедневном в/бр введении в течение 20 дней.

Примечание: в скобках: квадратных – номера серий экспериментов контрольной (при сочетанном местном и в/бр применении физиологического раствора) и подопытных (при сочетанном местном и в/бр применении препаратов) групп животных, круглых – процент некроза свободного АДТ (площади РД, возникшего после отторжения струпа) по сравнению с контролем, принятым за 100%, во все сроки после операции.

что может быть обусловлено бактериостатическим действием его 15%-ного раствора [3], которым орошали АДТ.

Согласно современной классификации фаз раневого процесса (РП), предложенной М. И. Кузиным [7], РД в области АДТ на 5-е и 10-е сутки исследования при применении димефосфона, актовегина и трентала соответствовали первым двум фазам РП – воспалению и частично регенерации (образованию и созреванию грануляционной ткани), а на 15-е и 20-е сутки в случаях использования димефосфона – регенерации и эпителизации, актовегина – регенерации и преимущественно эпителизации, трентала – воспалению, регенерации и частично эпителизации. В контроле (физиологический раствор) на 5-е и 10-е сутки исследования РД характеризовались фазой воспаления, а на 15-е и 20-е сутки – воспаления, регенерации и в отдельных случаях эпителизации.

Обращает на себя внимание тот факт, что димефосфон, актовегин и трентал действуют на РД в зависимости от фаз течения РП. Это мо-

жет быть обусловлено как местным применением различных лекарственных форм (растворов и мазей) отмеченных препаратов, так и их разными механизмами действия, что вполне согласуется с данными, представленными в работе Н. А. Ляпунова и соавт. [11]. Как отмечают М. И. Кузин, Б. А. Костюченко [7], универсального лекарственного средства, пригодного для использования во все фазы РП, не существует.

Таким образом, димефосфон и взятые для сравнения актовегин, трентал и мексидол в опытах на мышах при однократном местном и двукратном в/в применении через 24 ч после моделирования КЛ на питающей ножке повышают его выживаемость. Исследованные препараты по ДПА можно расположить следующим образом: трентал > димефосфон = мексидол > актовегин, а по ШТД – димефосфон > трентал > актовегин > мексидол.

Трентал в отличие от димефосфона, актовегина и мексидола при сочетанном местном и в/в применении проявляет более значимую ДПА, чем в условиях только в/в введения.

В опытах на крысах димефосфон и референтные препараты актовегин и трентал при местном и в/бр применении в течение 20 суток повышают приживление свободного АДТ и эпителизацию РД на 15-е и 20-е сутки исследования, при этом по активности препараты могут быть расположены в следующие ряды: на 15-е сутки – актовегин > трентал = димефосфон, на 20-е сутки – актовегин > димефосфон = трентал.

Димефосфон в отличие от актовегина и трентала предотвращает развитие нагноения в области свободного АДТ.

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 «Печать-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. Кузин М. И., Костюченко Б. А. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 591 с.
8. Лабинов В. П. Дермотрансплантация в ветеринарной медицине // Ежеквартальный научно-производственный журнал региона Поволжья и Урала «Ветеринарный врач». – Казань, 2002. – № 9. – С. 77–81.
9. 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.
10. Любимов Б. И., Самойлов Н. Н., Кижеев Е. В. и др. Методические рекомендации по количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей в условиях редуцированного кровообращения. – М., 1986. – 12 с.
11. Ляпунов Н. А., Блатун Л. А., Даценко Б. М. и др. Создание ассортимента препаратов для местного лечения ран // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. междунар. научн. конф. – М., 1995. – С. 33–35.
12. Машковский М. Д. Актуальные вопросы поиска и клинико-фармакологические исследования новых лекарствен-

ных препаратов // Терапевтический архив. – 1976. – Т. 48. № 5. – С. 3–9.

13. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2010. – 1216 с.
14. Нефедов Д. А., Зеленская А. В., Сабирова Н. А., Галенко-Ярошевский П. А. Дерматопротекторная активность димефосфона в условиях редуцированного кровообращения // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 5. – С. 99–106.
15. Опарин С. В., Новиков Ю. Т., Ананьев В. Н. и др. Способ лечения генерализованного пародонтита легкой степени тяжести. Патент РФ № 2288671 // Бюл. изобр. – 2006. – № 34.
16. Раевский К. С. Фармакология нейролептиков. – М.: Медицина, 1976. – 272 с.
17. Самойлов Н. Н. Таблицы значений средней ошибки и доверительного интервала средней арифметической величины вариационного ряда. – Томск, 1970. – 63 с.
18. Сливкин А. И., Чернов Ю. Н., Бузлама А. В. Палетка для планиметрических измерений объектов в биологии и медицине. Патент РФ на полезную модель № 114147 // Бюл. изобр. – 2012. – № 7.
19. Шадурский К. С. К вопросу об организации поиска лекарственных препаратов // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11. № 8. – С. 48–53.
20. Шахмарданова С. А., Галенко-Ярошевский П. А. Металлокомплексные производные 1-алкенилимидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2015. – 267 с.
21. Шолохов В. М. Экспериментальное обоснование применения лития оксибутирата при реконструктивно-восстановительных операциях // Тезисы Всесоюз. симпозиума «Коррекция острых невротических состояний с помощью оксибутирата лития». – М., 1983. – С. 64–66.
22. Шолохов В. М., Кижеев Е. В., Горбунова В. Д., Ложкин В. А. Способ определения влияния лекарственных веществ на микроциркуляцию Авторское свидетельство № 784870 // Бюл. изобр. – 1980. – № 45.
23. Шолохов В. М., Кижеев Е. В., Самойлов Н. Н., Бабаниязов Х. Х. Лития оксибутират в фармакологической регуляции жизнеспособности трансплантата при пластических операциях // Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития: Сборник трудов НИИ фармакологии АМН СССР. – М., 1984. – С. 58–61.
24. Шолохов В. М., Любимов Б. И., Самойлов Н. Н. и др. Способ количественной оценки влияния лекарственных средств и других факторов на жизнеспособность ишемизированного кожного лоскута // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1986. – № 3. – С. 375–376.
25. Шолохов В. М., Самойлов Н. Н., Бабаниязов Х. Х., Любимов Б. И. Влияние лекарственных средств на выживаемость кожного лоскута на ножке у мышей // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 1. – С. 76–78.
26. Шумаков В. И., Онищенко Н. А., Кирпатовский В. И. Фармакологическая защита трансплантата. – М.: Медицина, 1983. – 230 с.