

УДК 612. 014.32

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОЖГОВОМ ПЕРИОДЕ

Мартусевич А.К., Ларионова К.Д., Перетягин С.П., Перетягин П.В., Давыдюк А.В.

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»

Минздравсоцразвития России, Нижний Новгород, e-mail: cryst-mart@yandex.ru

Целью работы служило изучение состояния микроциркуляции в околораневой зоне при применении различных вариантов местного лечения экспериментальной термической травмы. Эксперименты были проведены на 60 белых крысах линии Wistar массой 180–250 г. Животным под эфирным наркозом наносили ожог на 20% поверхности тела (участок предварительно эпилирован, экспозиция – 3 с). Сформированы следующие основные группы: в первой группе крыс лечили левомеколом (стандартная терапия), во второй группе – композицией «тизол + озонированное масло», в третьей группе – «тизол + хлоргексидин (1:200)», в четвертой группе – «тизол + левоксим (композит ксимедона, сукцината и левомеколя)», в пятой применяли только тизоль. Контрольная группа представлена интактными животными ($n = 10$). Оценка состояния системы микроциркуляции производилась на 3, 7 и 10 сутки с момента нанесения животным контактного ожога. Состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАКК-02» со специализированным программным обеспечением «LDF 2.20» (НПО «ЛАЗМА», Россия). Регистрировали показатель микроциркуляции с последующим расчетом роли отдельных компонентов регуляции кровотока, а также показателя шунтирования. Установлено, что применение схем местного лечения ожоговой раны с включением левомеколя и хлоргексидина оказывает угнетающее действие на микроциркуляцию, а комбинация «тизол + озонид» – стимулирует ее, но сопровождается напряжением регуляторных механизмов, в особенности на 10-е сутки после нанесения ожога. Наиболее оптимальным является использование комбинации «тизол + левоксим», оказывающее умеренно нарастающее стимулирующее действие на активность микроциркуляции за счет функционирования эндотелиальных и нейрогенных механизмов ее регуляции.

Ключевые слова: ожог, местное лечение, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

EXPERIMENTAL ESTIMATION OF PHARMACOLOGICAL COMPOSITIONS EFFECT ON MICROCIRCULATION STATE AT EARLY POSTBURN PERIOD

Martusevich A.K., Larionova K.D., Peretyagin S.P., Peretyagin P.V., Davyduk A.V.

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopaedy,

Nizhny Novgorod, e-mail: cryst-mart@yandex.ru

The aim of this work is investigation of microcirculation state in periwound zone at different variants of local treatment of experimental burn. Experiments were executed with 40 Wistar rats. Rats of main groups were burned at 20 bsp under anesthesia (exposition – 3 sec.). Animals of first main group were treated by levomecol, second group got composition «tizol + ozonized oil», third group – «tizol + chlohexodine (1:200)», fourth group – «tizol + levoxym», fifth group – only tizol. Microcirculation was estimated with lazer Doppler flowmetry (apparatus «LAKK-02», Lazma, Russia) at 3, 7 and 10 day after trauma. Some parameters of microcirculation are registered. There are microcirculatory level, regulatory mechanisms activity and bypass coefficient. It was stated, that use of levomecol or chlorhexidine in local treatment of experimental burn depressed the microcirculation in periwound zone, and combination «tizol + ozonized oil» stimulates it with tension of regulatory mechanisms (especially at 10 day after trauma). On our opinion, most optimal variant of burn local treatment is combination of «tizol + levoxym», which caused moderate stimulation of microcirculation by activation of its endothelial and neurogenic regulatory mechanisms.

Keywords: burn, local treatment, microcirculation, laser Doppler flowmetry

Известно, что сердечно-сосудистая система – универсальный индикатор состояния организма [3, 4, 6, 7]. При этом реакция на внешние воздействия и существенные сдвиги гомеостаза имеют место не только на уровне системной гемодинамики, но и микроциркуляторного русла [2, 4, 7]. В связи с этим существенное место в ответе на термическую травму, способную вызывать формирование специфической патологии – ожоговой болезни, занимает перестройка деятельности данной функциональной системы [3–5]. В то же время характер и особенности реакции сердца и сосудистого русла на ожог в экспериментальных и кли-

нических условиях изучены недостаточно подробно. Следует отметить, что акцент этих исследований смещен в сторону оценки роли миокардиальной дисфункции [3] и централизации кровообращения (при тяжелой термической травме) [4, 5], тогда как функционирование микроциркуляторного компонента сердечно-сосудистой системы практически остается без внимания. С другой стороны, именно обеспечение адекватной микроциркуляции в области ожоговой раны способствует оптимальному протеканию регенераторных процессов, поэтому ее нормализация должна являться одной из основных задач местного лечения [1, 2, 4, 5].

На основании вышеперечисленного **целью работы** стало изучение состояния микроциркуляции в околораневой зоне при применении различных вариантов местного лечения экспериментальной термической травмы.

Материал и методы исследования

Эксперименты были проведены на 60 белых крысах линии Wistar массой 180–250 г. Животным под эфирным наркозом наносили ожог кипятком на 20% поверхности тела (участок предварительно эпилирован, экспозиция – 3 с). Сформированы следующие основные группы: в первой группе крыс лечили левомеколом (стандартная терапия), во второй группе – композицией «тизоль + озонированное масло», в третьей группе – «тизоль + хлоргексидин (1:200)», в четвертой группе – «тизоль + Левоксим (компонит ксимедона, сукцинат и левомекола)», в пятой применяли только тизоль. Контрольная группа представлена интактными животными ($n = 10$).

Оценка состояния системы микроциркуляции производилась на 3, 7 и 10 сутки с момента нанесения животным контактного ожога кипятком. Состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной

доплеровской флуометрии на аппарате «ЛАКК-02» со специализированным программным обеспечением «LDF 2.20» (НПО «ЛАЗМА», Россия). Регистрировали показатель микроциркуляции с последующим расчетом роли отдельных компонентов регуляции кровотока по микрососудам, а также показателя шунтирования.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой точке наблюдения (на 3 сутки послеожогового периода) реакция микроциркуляции существенно варьировалась в зависимости от примененного варианта экспериментального лечения. Так, по непосредственно оцениваемому параметру – показателю микроциркуляции (ПМ) – наименьшие значения регистрировались при проведении комбинированной терапии «тизоль + хлоргексидин» ($7,98 \pm 0,75$ усл. ед. – 58,6% от уровня здоровых животных; рис. 1).

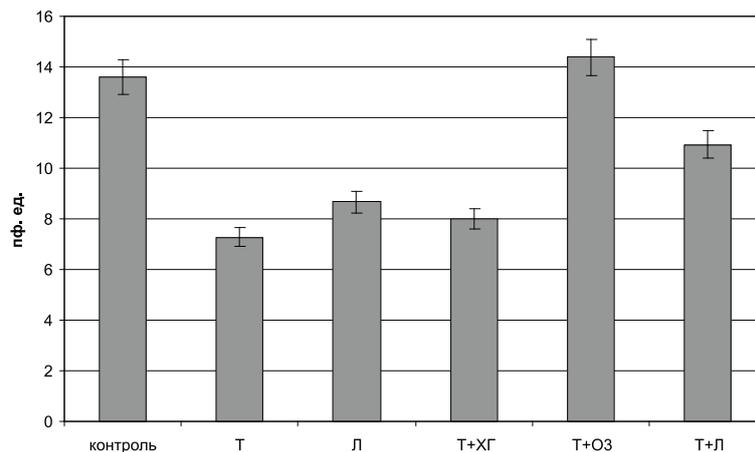


Рис. 1. Показатель микроциркуляции при различных вариантах местного лечения ожоговой раны на 3-и сутки с момента нанесения ожога

При этом наблюдается стимуляция всех компонентов регуляторного каскада с наиболее высоким по сравнению с другими схемами вкладом дыхательного и сердечного компонента. Следует отметить, что в этом случае шунтирующие механизмы снижают свою значимость в обеспечении микрокровотока, на что указывает уровень соответствующего параметра.

Также низкий уровень ПМ ($8,68 \pm 1,6$ усл. ед.), незначимо отличающийся от уровня описанной выше группы, зарегистрирован на 3 сутки при использовании стандартной схемы, включающей применение левомекола (см. рис. 1). У крыс данной группы среди регуляторных механизмов преобладают эндотелиальный и нейрогенный компоненты (рис. 2), кото-

рые, по-видимому, и приводят к усилению роли шунтирования в обеспечении микрокровотока, увеличивая уровень показателя шунтирования до цифр, превышающих физиологические значения (рис. 3).

Наиболее оптимальное состояние микроциркуляции было выявлено при использовании схем «тизоль + озонид», «тизоль + озонид/левоксим», в случае использования которых ПМ превышал физиологический уровень, составляя $14,28 \pm 0,57$ и $15,29 \pm 2,54$ усл. ед. соответственно (см. рис. 1). При этом наблюдали сбалансированность действия регуляторных механизмов без четкого превалирования какого-либо из них. Следует подчеркнуть, что роль шунтирующих путей микрокровотока была снижена (см. рис. 3).

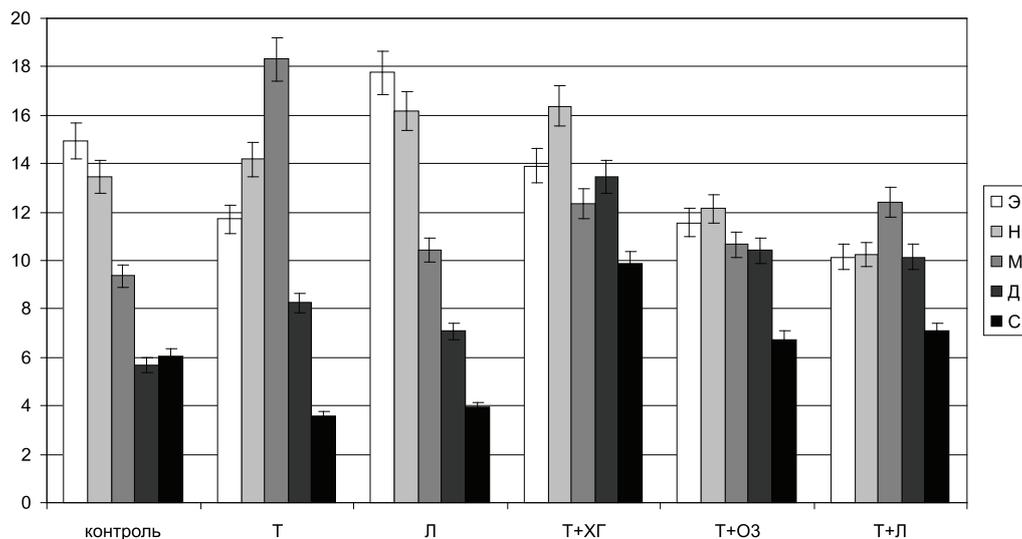


Рис. 2. Баланс компонентов регуляции кровотока по микрососудам на 3 сутки посттермического периода (Э – эндотелиальный компонент, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный)

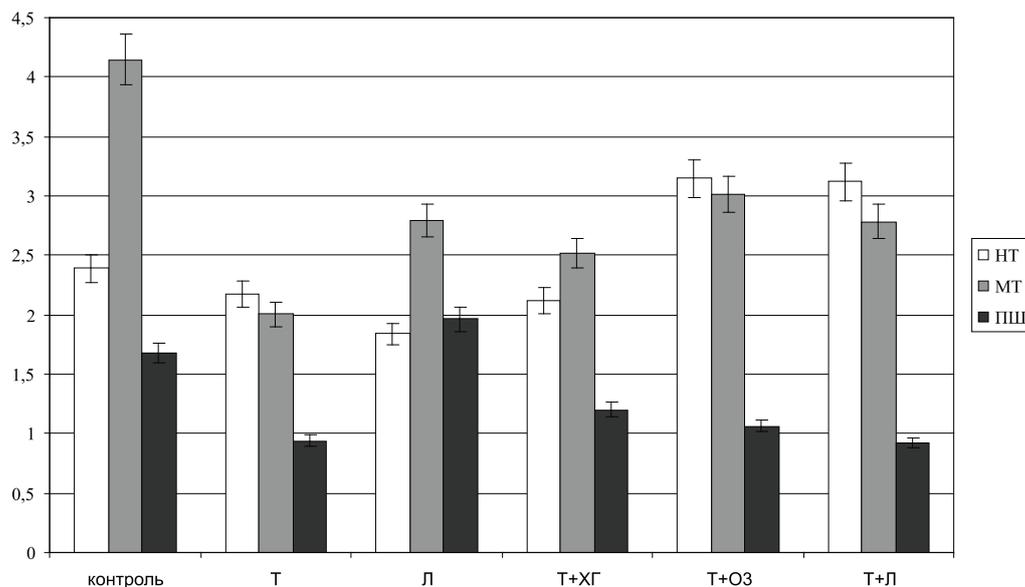


Рис. 3. Дополнительные параметры регуляции системы микроциркуляции на 3-и сутки наблюдения (НТ – нейрогенный тонус, МТ – миогенный тонус, ПШ – показатель шунтирования)

Интегрированные сведения о динамике показателя микроциркуляции относительно уровня практически здоровых животных представлены на рис. 4.

Установлено, что наиболее неблагоприятная в плане обеспечения репаративных процессов динамика интенсивности микроциркуляции выявлена при использовании левомеколя, т.к. в этом варианте оцениваемый показатель составляет около 60% от нормы, только на 7-е сутки наблюдения достигая 80% от физиологических значений (рис. 4). Наиболее оптимальный характер состояния микроциркуляции регистриру-

ется при применении схем «тизол + левосим» и «тизол + озон», т.к. в этом случае обнаруживается прогрессивное нарастание интенсивности кровотока по микрососудам во всех контрольных точках.

Рассматривая динамику активности включения шунтирующих путей кровотока при различных способах ведения ожоговой раны, следует отметить ряд тенденций (рис. 5). В частности, применение только тизоля не способствует децентрализации кровотока, оставляя показатель шунтирования на низком уровне (около 60% от физиологических значений) в течение всего

периода наблюдения. Использование левомеколя на начальном этапе (3 сутки после нанесения термической травмы) стимулирует объемное распределение крови по микрососудам, но в дальнейшем обеспечивает снижение его до 47% от нормы к 10-м суткам лечения. Местное применение озона позволяет поддерживать показатель шунтирования на постоянном уровне (выше 60%

от значений, характерных для здоровых животных), а комбинация «тизол + левоксим» демонстрирует отчетливую позитивную динамику нормализации данного параметра (с 55% от нормы на 3 сутки посттермического периода до 70,5% – на 10-е сутки). Применение остальных схем приводит к разнонаправленным изменениям показателя шунтирования.

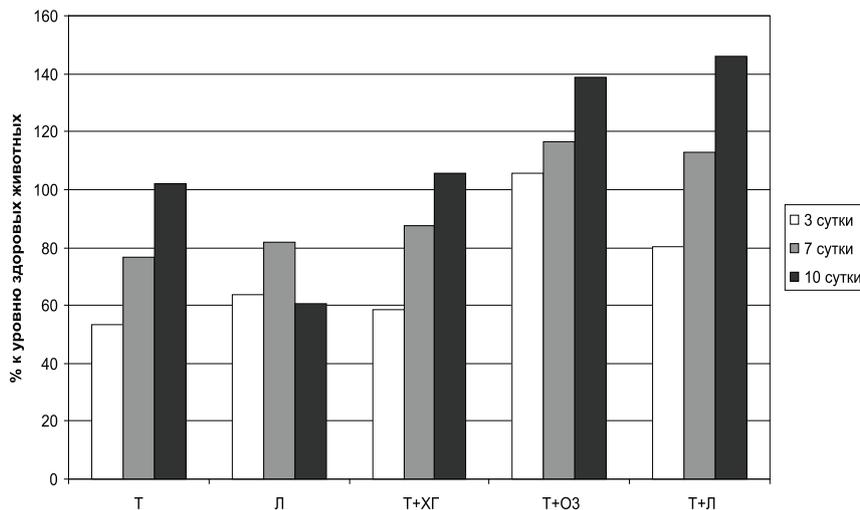


Рис. 4. Динамика показателя микроциркуляции крыс в ранний восстановительный период после термической травмы с учетом варианта лечения (в % относительно уровня, характерного для здоровых животных)

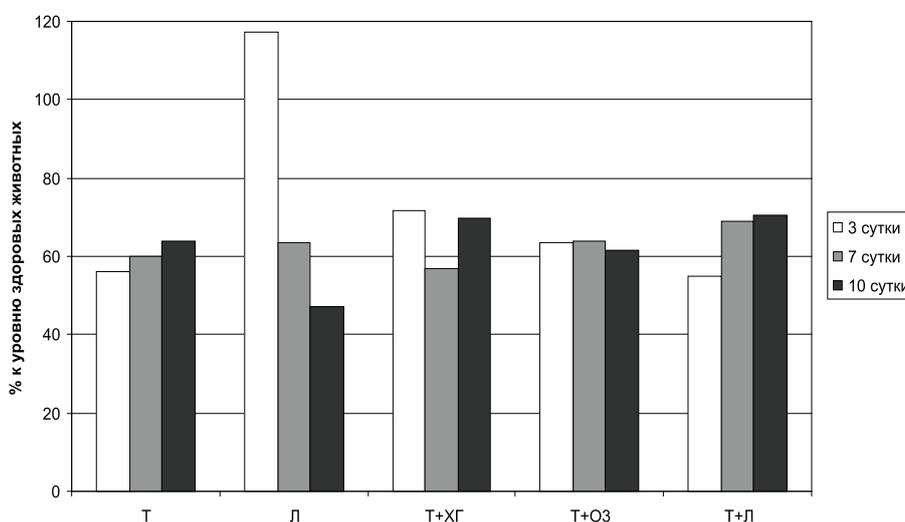


Рис. 5. Показатель шунтирования при различных вариантах ведения ожоговой раны

Заключение

В целом использование схем местного лечения ожоговой раны с применением левомеколя и хлоргексидина демонстрирует угнетающее действие на микроциркуляцию, приводя к явлениям «локальной

централизации» микрокровотока. Выбор комбинации «тизол + озонид» обеспечивает стимуляцию микроциркуляции, но сопровождается выраженным нарастающим напряжением его регуляторных механизмов, в особенности – на 10-е сутки после

нанесения ожога. Комбинированные схемы местного лечения ожоговой раны, учитывающие фазность течения раневого процесса, способствуют поддержанию микроциркуляции на необходимом уровне, однако также приводят к постепенному истощению резервов регуляторной стимуляции кровотока по микрососудам. С наших позиций, наиболее оптимальным является использование комбинации «тизол + левоксим», оказывающее умеренно нарастающее стимулирующее действие на активность микроциркуляции за счет функционирования эндотелиальных и нейрогенных механизмов ее регуляции.

Список литературы

1. Бояковская Т.Г., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г. Исследование транскутанной активности кремнийорганического глицерогидрогеля // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 267–268.
2. Разработка и доклиническое изучение инновационных композиций мягкой лекарственной формы на основе диметилдиглицероксисилана при термической травме / А.А. Волков, Л.П. Ларионов, Н.А. Забокрицкий и др. // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 71–73.
3. Гольдзон М.А., Долгих В.Т. Влияние тяжелой термической травмы на сократимость и метаболизм сердца // Обшая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 1. – С. 11–14.
4. Козлов С.А. Патогенетические основы комплексной терапии комбинированной травмы (ожог на фоне кровопотери): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саранск, 2003. – 37 с.
5. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 488 с.
6. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Жукова Н.Э. Адаптационные возможности сердца при интоксикации различной степени выраженности // Функциональная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 20–23.
7. Узварик Л.М., Третьякова Ю.В., Белова Н.В. Исследование микроциркуляции конечностей крыс в условиях гиподинамии в онтогенезе // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 1. – С. 82–85.

References

1. Boyakovskaya T.G., Larionov L.P., Khonina T.G., *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki – Gerald of Ural Academic Science*, 2009, no. 2, pp. 267–268.
2. Volkov A.A., Larionov L.P., Zabokristkiy N.A. et al., *Biomedistina – Biomedicine*, 2010, no. 5, pp. 71–73.
3. Goldzon M.A., Dolgikh V.T., *Obschaya reanimatologiya – General reanimatology*, 2011, Vol. 7, no. 1, pp. 11–14.
4. Kozlov S.A. Patogeneticheskie osnovy kompleksnoj terapii kombinirovannoj travmy (ozhog na fone krvopoteri) [*Pathogenic basis of complex therapy of combined trauma (burn with bleeding)*]. Thesis of diss. Saransk. 37 p.
5. Paramonov B.A., Porembskiy Ya.O., Yablonskiy V.G. *Ozogi* [Burns]. Sankt-Petersburg, SpetsLit, 2000. 488 p.
6. Martusevich A.K., Peretyagin S.P., Zhukova N.E., *Funktsionalnaya diagnostika – Functional diagnostics*, 2011, no. 2, pp. 20–23.
7. Uzvarik L.M., Tretyakova Yu.V., Belova N.V., *Byulleten SO RAMN – Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science*, 2005, no. 1, pp. 82–85.

Рецензенты:

Кузин В.Б., д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО НижГМА МЗ России, г. Нижний Новгород;

Малышев Е.С., д.м.н., зав. курсом травматологии и ортопедии каф. хирургии, ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА МЗ России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 07.03.2013.