

## ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА МАГНИЙ-КАЛЬЦИЕВОЕ РАВНОВЕСИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ ОПЕРАЦИОННОМ СТРЕССЕ

**В. А. Батури́н** — ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом дополнительного последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук; **В. В. Фишер** — ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, доцент, кандидат медицинских наук; **С. А. Сергеев** — ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом дополнительного последипломного образования; **И. В. Яцук** — ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи.

### THE EFFECT OF MEXIDOL ON MAGNESIUM–CALCIUM BALANCE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OPERATIONAL STRESS

**V. A. Baturin** — Stavropol state medical University, Head of Department of clinical pharmacology, allergology, immunology, Professor, Doctor of Medical Science; **V. V. Fisher** — Stavropol state medical University, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical service, Candidate of Medical Science, Senior Lecture; **S. A. Sergeev** — Stavropol state medical University, Department of clinical pharmacology, allergology, immunology, assistant; **I. V. Yatsuk** — Stavropol state medical University, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical service, assistant.

Дата поступления — 1.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

**Батури́н В. А., Фишер В. В., Сергеев С. А., Яцук И. В.** Влияние мексидола на магний-кальциевое равновесие и эндотелиальную дисфункцию при операционном стрессе. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 167–170.

**Цель:** изучение влияния мексидола на содержание ионизированного кальция, магния в эритроцитах крови и количество циркулирующих эндотелиальных клеток у больных, подвергнутых операции в челюстно-лицевой области. **Материал и методы.** Оценивали цитохимическим методом внутриклеточную концентрацию кальция и магния в эритроцитах до операции, через 24 часа, на 3 и 5-е сутки после операции. В эти же сроки оценивали число эндотелиальных клеток в крови. Мексидол (100 мг) вводился однократно внутривенно как дополнение к стандартной премедикации. **Результаты.** После операции внутриклеточное содержание кальция и магния увеличивалось. Через 24 часа уровень магния начинал снижаться, а содержание кальция в эритроцитах продолжало нарастать. На 5-е сутки концентрация магния в эритроцитах снизилась ниже исходного уровня, а уровень кальция оставался существенно повышенным. Количество эндотелиальных клеток в крови увеличивалось сразу после операции и продолжало нарастать, достигая максимума на 5-й день после вмешательства. При использовании мексидола снижался уровень кальция и предупреждалось падение уровня магния на 5-е сутки после операции, уменьшалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток. **Заключение.** Мексидол предупреждает постоперационные нарушения магний-кальциевого равновесия и ограничивает эндотелиальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** операционный стресс, внутриклеточный кальций, внутриклеточный магний, эндотелиальные клетки, мексидол.

**Baturin VA, Fisher VV, Sergeev SA, Yatsuk IV.** The effect of Mexidol on magnesium-calcium balance and endothelial dysfunction in operational stress. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(1): 167–170.

**The aim of the study:** to study the effect of mexidol content of ionized calcium and magnesium in erythrocytes and the number of circulating endothelial cells in patients undergoing surgery in the maxillofacial area. **Material and methods.** The intracellular concentration of calcium and magnesium was measured before the operation, in one, three and five days after the surgery with the help of cytochemical method. Mexidol (100 mg) was administered intravenously as a single addition to the standard premedication. **Results.** After surgery, the intracellular calcium and magnesium content increased. After 24 hours, the magnesium level began to decline, and the calcium content in erythrocytes continued to grow. On day 5, the magnesium concentration in erythrocytes decreased below the initial level, and calcium levels remained significantly elevated. Number of endothelial cells in the blood increased immediately after surgery and magnesium-calcium balance and limits endothelial dysfunction. Mexidol continued growing, reaching a peak on day 5 after surgery. When using mexidol decreased levels of calcium and magnesium levels help prevent falls on the 5th day after surgery, decreased the number of circulating endothelial cells. **Conclusion.** Mexidol prevents postoperative magnesium violation.

**Key words:** operational stress, intracellular calcium, intracellular magnesium, endothelium cells, Mexidol.

**Введение.** В период оперативного вмешательства на организм больного воздействует чрезвычайно большое количество факторов, которые в отдельности являются в той или иной степени стрессорами. При этом наибольшее стрессорное действие на организм оказывают операционная травма и наркоз [1]. Несмотря на явные достижения в изучении механизмов развития операционного стресса, изучение адаптации организма к стресс-повреждениям при хирургических вмешательствах остается актуальным. Интенсивная боль является одним из факторов реализации катаболического гормонального ответа на травму за счет гиперсекреции кортизола и адреналина, усиления выведения магния из организма [2]. Гипомагниемия вызывает повышение внутриклеточного уровня кальция, образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [3]. При этом защитные реакции приобретают характер повреждающих факторов, способствуя активному накоплению кальция внутри клетки, опосредуя клеточную, а затем органную дисфункцию [4]. Представлялось интересным попытаться уменьшить повреждающее действие операционного стресса, применяя лекарственные средства с антиоксидантным действием. Среди таких средств можно ожидать оптимального действия у отечественного препарата мексидол.

**Цель:** изучение влияния мексидола на содержание ионизированного кальция, магния в эритроцитах крови и количество циркулирующих эндотелиальных клеток у больных, подвергнутых оперативному вмешательству в челюстно-лицевой области.

**Материал и методы.** Обследовано 50 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии МУЗ ГКБ № 4, прооперированных в плановом порядке и представивших информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был согласован локальным этическим комитетом. Средний возраст больных составил  $38,5 \pm 14,5$  года (распределение по полу 50/50%). Наличие значимой сопутствующей патологии и прием дополнительных лекарственных средств рассматривались как критерий исключения.

Все пациенты были прооперированы при общей анестезии с ИВЛ в условиях тотальной миоплегии по эндотрахеальной методике. В состав премедикации (за 30 минут до начала оперативного вмешательства внутривенно «на операционном столе») входили: холинолитик (0,1% раствор атропина сульфата  $0,007 \pm 0,001$  мг/кг), блокатор  $H_1$  рецепторов (1% раствор димедрола  $0,11 \pm 0,02$  мг/кг), бензодиазепиновый транквилизатор (0,5% раствор диазепам  $0,11 \pm 0,02$  мг/кг). Индукция осуществлялась 1% раствором пропофола  $2 \pm 0,5$  мг/кг. Оротрахеальная интубация производилась на фоне миоплегии 2% раствором суксаметония  $2 \pm 0,5$  мг/кг. Основная анестезия: дробное введение 1% раствора пропофола  $8 \pm 1$  мг/кг/час в сочетании с 0,005% раствором фентанила  $6,67 \pm 1,39$  мкг/кг/час. Тотальная миоплегия обеспечивалась однократным введением раствора пипекурония бромида  $0,027 \pm 0,005$  мг/кг. В половине случаев в состав стандартной премедикации был дополнительно включен мексидол 100 мг (основная группа больных).

Во всех случаях объем оперативного вмешательства существенно не отличался, период операции протекал без осложнений.

Пациенты обследовались за сутки до операции, сразу после ее завершения, через 24 часа после вмешательства, на 3 и 5-е сутки (в утренние часы) после операции. Забор крови для исследования осуществлялся из локтевой вены.

Оценивался внутриклеточный уровень ионов магния и кальция, а также количество циркулирующих эндотелиальных клеток. Содержание ионизированного кальция определяли по методу Р.Д. Лилли с щавелевой кислотой, определение магния проводилось по Д. Глику, Е. Фрейеру, М. Оксу [5], с последующей оценкой концентрации методом цитоспектрофотометрии, основанном на степени поглощения оптического пучка в зависимости от концентрации определяемого вещества. На основании данных полученной оптической плотности судили о концентрации вещества, выраженной в цитоспектрофотометрических единицах (ЦФЕ). Ранее адекватность метода оценки уровней кальция и магния была проверена в сравнительных исследованиях [6].

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток определяли по методу, который основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата (АДФ) [7].

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows, программы статистического анализа «БИО-STAT» (1998) и модуля Excel пакета Office 2007. При этом различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что через 24 часа после хирургического вмешательства происходит увеличение показателей внутриклеточного кальция на 23%, а магния на 13% по сравнению с исходными величинами. Тренд данных показателей в сравниваемых группах имел односторонние изменения в течение трех суток. На пятые сутки после операции значение внутриклеточного кальция достоверно превышало исходные величины. Уровень внутриклеточного магния, напротив, снизился, опустившись ниже исходных значений на 5%.

При применении мексидола содержание внутриклеточного кальция и магния в периоперационном периоде отличалось от данных, полученных при использовании стандартной схемы премедикации. Изменение уровней внутриклеточного кальция в первые и третьи послеоперационные сутки носило характер лишь временного повышения (на 16 и 14% соответственно), с последующим снижением концентрации ионизированного кальция до первоначальных величин на пятые сутки послеоперационного периода.

Показатели внутриклеточного магния увеличились на 10% в первые сутки исследования и на 8% в третьи сутки исследования. Важно отметить, что при применении мексидола в составе премедикации не происходило снижения концентрации внутриклеточного магния ниже исходных величин, как это было выявлено в группе сравнения (рис. 1, 2).

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток к окончанию оперативного вмешательства в обеих группах возросло до  $9,57 \pm 0,86 \cdot 10^4$  в мл (основная группа) и до  $12,7 \pm 1,46 \cdot 10^4$  в мл (группа сравнения). К третьим послеоперационным суткам изменения указанных показателей в изученных группах оказались разнонаправленными: у пациентов, получавших мексидол, произошло снижение указанного показателя ниже исходных цифр ( $3,14 \pm 0,28 \cdot 10^4$  в мл). В контрольной группе количество ЦЭК продолжало нарастать ( $15,0 \pm 2,1 \cdot 10^4$  в мл). На пятые сутки послеоперационного периода количе-

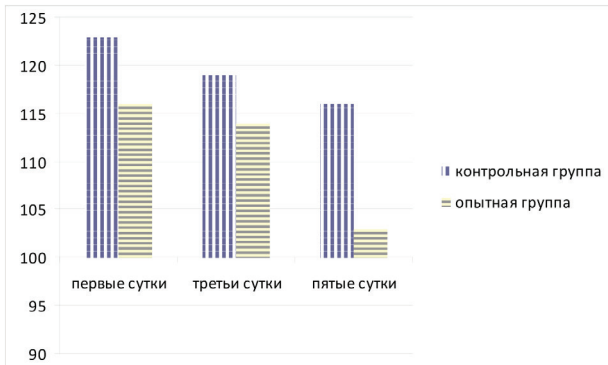


Рис. 1. Изменение концентрации внутриклеточного кальция в эритроцитах крови людей в процентах относительно дооперационного уровня

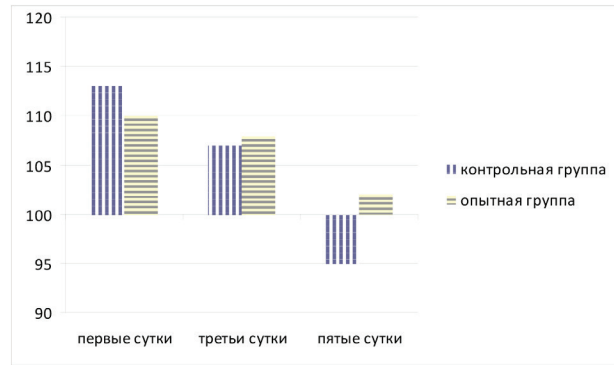


Рис. 2. Изменение концентрации внутриклеточного магния в эритроцитах крови людей в процентах относительно дооперационного уровня

#### Количество циркулирующих эндотелиальных клеток крови в периоперационном периоде

Группа	До операции	Окончание операции	Третьи сутки	Пятые сутки
Контрольная	$7,37 \pm 2,9 \cdot 10^4$	$12,75 \pm 1,46 \cdot 10^4$	$15 \cdot 10^4 \pm 2,1$	$22,7 \pm 1,9 \cdot 10^4$
Опытная	$6,81 \pm 1,52 \cdot 10^4$	$9,57 \pm 0,86 \cdot 10^4$	$3,14 \pm 0,28 \cdot 10^4$ ( $p < 0,05$ )	$2,7 \pm 0,3 \cdot 10^4$ ( $p < 0,001$ )

ство ЦЭК в группе, получавшей мексидол, снизилось до  $2,7 \pm 0,3 \cdot 10^4$  в мл, в то время как в группе контроля оно продолжало нарастать, достигнув своего максимума:  $22,7 \pm 1,9 \cdot 10^4$  в мл ( $p < 0,001$ ) (таблица).

**Обсуждение.** Таким образом, операционный стресс приводит к изменению внутриклеточного содержания кальция и магния. При этом уровень кальция увеличивается, а содержание магния вслед за повышением, напротив, снижается, особенно это выражено к 5-м суткам после операции. Впервые феномен гипермагниевой постстрессорной мочи описал И.С. Чекман у крыс после экспериментального плавательного теста [8]. Позднее в работах F. Mucci, E. Poleszak показано, что острый стресс приводит к выведению магния из организма [9, 10]. Полагают, что на фоне стресса под действием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов, что приводит к высвобождению магния из комплексов с внутриклеточными лигандами. В результате уровень свободного магния в клетке значительно повышается. Это приводит к ограничению входа магния через ионные каналы. В то же время под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность к ионам магния еще более возрастает, что дополнительно препятствует входу магния в клетку [11].

Снижение уровня внутриклеточного магния, как известно, вызывает неконтролируемое повышение активности ионных каналов, при этом кальциевый ток нелинейно возрастает и значительно превышает магниевый, вызывая срыв компенсаторных реакций [12]. В нашем исследовании концентрация внутриклеточного кальция нарастала, превышая исходные значения, и достигла максимума на третьи послеоперационные сутки, что дает основание предположить активизацию механизма кальциевого повреждения клетки.

Известно, что одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации. Как показало выполненное исследование, именно на пятые сутки после операции количество циркулирующих эндотелиальных клеток достигало максимума.

Возможно, что дисбаланс соотношения кальция и магния увеличивает активность тромбосана  $A_2$ , что в свою очередь ведет к увеличению числа поврежденных эндотелиальных клеток и их десквамации в системный кровоток [7].

При применении мексидола у прооперированных больных не наблюдалось снижение внутриклеточного магния ниже исходного уровня. Нарастание значений внутриклеточного кальция было не столь выраженным и быстрее нормализовалось к окончанию исследования. У пациентов, получавших мексидол, отмечалось снижение количества десквамированных эндотелиоцитов ниже исходных значений. Данные изменения можно связать с антиоксидантными и стресс-протективными свойствами препарата [13].

Таким образом, с учетом полученных данных можно поставить вопрос о перспективе использования мексидола для премедикации в анестезиологической практике.

**Заключение.** Уровень внутриклеточного кальция прогрессивно нарастал на протяжении послеоперационного периода с максимумом на третьи сутки после операции. Мексидол, введенный вместе со средствами премедикации, ограничивал нарастание концентрации внутриклеточного кальция в эритроцитах прооперированных больных. Концентрация внутриклеточного магния умеренно повышалась сразу после хирургического вмешательства, а затем прогрессивно снижалась, достигая на 5-е сутки послеоперационного периода своего минимума. Мексидол предупреждал снижение уровня внутриклеточного магния, особенно на 5-е сутки после операции. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток прогрессивно увеличивалось с максимумом на пятые сутки после хирургического вмешательства. Применение мексидола способствовало снижению количества циркулирующих эндотелиальных клеток.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptation to stress situations and physical activities. Moscow: Meditsina, 1988;

- 256 p. Russian (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988; 256 с.)
2. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189.
3. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18 (4): 275–284.
4. Pavlov OB, Smirnov VM. Violations of a water and electrolytic exchange and acid and main state. *Infusional therapy: textbook*. Minsk: BSMU, 2003; 45 p. Russian (Павлов О.Б., Смирнов В.М. Нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Инфузионная терапия: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2003; 45 с.)
5. Yagoda AV, Loktev NA. Clinical cytochemistry. *Stavropol: StSMA*, 2005; 485 p. Russian (Ягода А.В., Локтев Н.А. Клиническая цитохимия. Ставрополь: СтГМА, 2005; 485 с.)
6. Sergeev SA. Comparative evaluation of methods for the determination of intracellular magnesium in the blood of rats. In: *Proceedings of the 12 final (Intercollegiate) scientific conference of students and young scientists*. Stavropol: StSMA, 2005; p. 691–692. Russian (Сергеев С. А. Сравнительная оценка методов определения внутриклеточного магния в крови крыс. В сб.: Материалы 12-й итоговой (межвузовской) научной конференции студентов и молодых ученых. Ставрополь: СтГМА, 2005; с. 691–692)
7. Petrishev NN, Berkovich OA, Vlasov TD, et al. Diagnostic value of determination of desquamated endothelial cells in the blood. *Kliniko-laboratornaia diagnostika* 2001; (1): 50–52. Russian (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагностика* 2001; 1: 50–52 с.)
8. Chekman IS, Gorchakova NA, Nikolay SL. Magnesium in medicine. *Kishinev*, 1982; 101 p. Russian (Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев, 1982; 101 с.)
9. Mocchi F, Canalis P, Tomasi P, et al. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occup Med* 2001; 5: 55–61.
10. Poleszak E, Wlaz P, Kedzierska E, et al. Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine *Pharm reports* 2006; 58: 746–752.
11. Spasov AA. Magnesium is in medical practice. *Volgograd*, 2000; 268 p. Russian (Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000; 268 с.)
12. Vladimirov UV. Calcium pumps living cell. *Sorosovskii obrazovatel'nyi jurnal* 1998; (3): 20–27. Russian (Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки. *Соросовский образовательный журнал* 1998; 3: 20–27)
13. Voronins TA. Domestic drug meksidol new generation: the main effects, mechanism of action and application. *Moscow: NII farmakologii RAMN*, 2005; 22 p. Russian (Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М: НИИ фармакологии РАМН, 2005; 22 с.)

УДК 616.31:615 (075.8)

Обзор

## ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБЗОР)

**О.Л. Белова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **С.И. Богословская** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **И.М. Белова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук.

### THE TREATMENT ERADICATIONAL OF PEPTIC ULCER DISEASE: EFFECTIVECITY OF THE STANDARD SCHEMES FROM THE CLINICAL PHARMACOLOGY POSITIONS (REVIEW)

**O.L. Belova** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Pharmacology, Assistant professor, Candidat of Medical Science*; **S.I. Bogoslovskaya** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science*; **I.M. Belova** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Pharmacology, Assistant professor, Candidat of Medical Science*.

Дата поступления — 1.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

**Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М.** Эрадикационная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: эффективность стандартных схем с позиций клинической фармакологии (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10(1): 170–172.

Обзор литературы посвящен анализу целесообразности, эффективности использования стандартных схем эрадикации *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Обсуждаются недостатки и нежелательные последствия такой стандартной терапии.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, стандарты лечения, эффективность, нежелательные эффекты.

**Belova OL, Bogoslovskaya SI, Belova IM.** The treatment eradication of peptic ulcer disease: effectiveness of the standard schemes from the clinical pharmacology positions (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(1): 170–172.

In this article analyse of expediently, efficiency of employment of the schemes of eradication treatment in patients with peptic ulcer disease are performed. Undesirable effects and deficiency of standard of such therapeutics are discussed.

**Key words:** ulceral disease, treatment by standard schemes, efficiency, undesirable effects.