

ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НИКОРАНДИЛОМ И МИНОКСИДИЛОМ В ХИРУРГИИ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: kolesnik_inga@mail.ru

Изучены эффекты фармакологического прекондиционирования никорандилом и миноксидилом на выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке в сравнении с действием дистантного ишемического прекондиционирования, а также на фоне блокады АТФ-зависимых калиевых каналов.

Ключевые слова: прекондиционирование, никорандил, миноксидил, цитопротекция, АТФ-зависимые калиевые каналы.

I. M. KOLESNIK, M. V. POKROVSKIY, V. A. LASARENKO, D. A. EFREMENKOVA

EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING WITH NICORANDIL AND MINOXIDIL IN SURGERY

*Kursk state medical university,
Russia, 305000, Kursk, K. Marksa str., 3;
Belgorod state national research university,
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str., 85. E-mail: kolesnik_inga@mail.ru*

The study of the effects of pharmacological preconditioning with nicorandil and minoxidil on the survival of the isolated skin flap on the pedicle was led in comparison with the action of distant ischemic preconditioning, and on the background of the ATP-dependent potassium channels blockade.

Key words: preconditioning, nicorandil, minoxidil, cytoprotection, ATP-dependent potassium channels.

Введение

Вот уже более 20 лет интерес многих ученых прикован к изучению феномена ишемического прекондиционирования. Открытие механизмов процесса показало, что он развивается через триггеры и медиаторы, которые можно имитировать фармакологическими агентами и таким путем стимулировать полезные эффекты ишемического прекондиционирования без эпизодов ишемии [2, 3, 4]. С клинической точки зрения прекондиционирование фармакологическими средствами выглядит предпочтительнее, так как технологически проще и лишено потенциальной опасности ишемических эпизодов для измененных тканей. Еще больший интерес для клинического применения представляет возможность дозировать введение фармакологических средств, что делает управляемым временной интервал периода толерантности к ишемии [2]. Наиболее вероятным эффекторным звеном цитопротекции в феномене ишемического прекондиционирования являются АТФ-зависимые калиевые каналы. Реализацию их защитного потенциала связывают с гиперполяризацией мембраны вследствие их открытия, активацией системы оксида азота и другими механизмами. Каналы этого типа располагаются на плазматической мембране нервных клеток, на внутренней мембране митохондрий, широко представлены в эндотелии и гладкомышечных

клетках сосудов. Все их изоформы способны принимать участие в реализации защитного эффекта прекондиционирования [2, 4]. Поэтому изучение эффектов фармакологического прекондиционирования препаратами группы открывателей АТФ-зависимых калиевых каналов является перспективным. Наиболее изучены эффекты прекондиционирования на сердце и головной мозг. Однако предполагаемый механизм реализации феномена указывает на возможность его универсального использования в хирургии для защиты органов и тканей в условиях нарушения кровообращения.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось установить влияние дистантного ишемического прекондиционирования и фармакологического прекондиционирования никорандилом и миноксидилом на выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке.

Материалы и методы

Опыты проводили на белых крысах линии Wistar массой 250–300 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. В ходе эксперимента животные содержались в условиях стандартной экспериментальной биологически чистой комнаты, температура воздуха составляла 22–24° С, освещение – 12 ч/12 ч светлый/

темный цикл, все крысы получали гранулированный корм и фильтрованную водопроводную воду. Операции и другие манипуляции на крысах проводились в условиях общего обезболивания внутрибрюшинным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг веса. Выведение животных из эксперимента осуществляли в соответствии с «Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Страсбург, Франция, 1986) и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях», передозировкой хлоралгидрата, вводимого внутрибрюшинно.

Животных распределяли по группам путем стратифицированной рандомизации со стратификацией по массе тела, условиям содержания и питания, а также по проводимым операциям и манипуляциям.

Всем животным моделирование кожного лоскута на питающей ножке проводилось на вторые сутки эксперимента. После наркотизации животное фиксировали в положении на спине. Шерсть на брюшке тщательно выстригали, кожу обрабатывали 70%-ным раствором этилового спирта. Отступив от мечевидного отростка по белой линии живота 1 см, предварительно наметив по трафарету размер, выкраивали кожный лоскут: 1 см – основание, 4 см – длина (сохранив питающий сосуд), изолировали в полиэтиленовый пакет, края кожи ушивали узловым швом [5]. Степень выживаемости лоскута оценивали на пятые сутки после моделирования (6-е сутки эксперимента) планиметрически по Автандилову, измеряя площадь выжившей ткани [1].

Блокаду АТФ-зависимых калиевых каналов проводили внутрижелудочным введением глибекламида (Glib., Sigma) 5 мг/кг за 30 мин до проведения дистантного прекодиционирования или введения препаратов [4].

Дистантное ишемическое прекодиционирование осуществляли 10-минутным пережатием бедренной артерии с последующей 30-минутной реперфузией непосредственно перед моделированием патологии, на 3-и и 5-е сутки. Бедренную артерию пережимали наложением жгута на верхнюю треть бедра [4]. Контролем правильности наложения жгута служило отсутствие пульса на артериях голени.

Никорандил вводили внутрижелудочно в суточной дозе 1,3 мг/кг в два приема накануне операции (первые сутки эксперимента) с последующим повтором через 46 часов.

Миноксидил вводили внутрижелудочно в суточной дозе 1,0 мг/кг по той же схеме.

Экспериментальные животные были разделены на девять групп, в каждой не менее 10 крыс, которым моделировали изолированный кожный лоскут на питающей ножке. Первая группа – контрольная. Во второй группе проводили коррекцию дистантным ишемическим прекодиционированием. В третьей группе – никорандилом, в четвертой – миноксидилом. Животным пятой и шестой групп проводилось комбинированное лечение, включающее сочетание дистантного ишемического прекодиционирования с никорандилом и с миноксидилом соответственно. Животным 7, 8 и 9-й групп проводили коррекцию дистантным ишемическим прекодиционированием, никорандилом и миноксидилом соответственно, на фоне блокады АТФ-зависимых калиевых каналов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе «Microsoft Excel» версии 10.0 при помощи средств пакета анализа. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) показателей и ошибки среднего (m) в каждой группе животных; данные в тексте и таблицах представлены в виде M±m. «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения соответствующих показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними путем вычисления вероятности возможной ошибки (p). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования

Известно, что при моделировании кожного лоскута на питающей ножке выживает часть его длины, превосходящая ширину основания не более чем в 2 раза [4, 5]. Мы заведомо моделировали лоскут, у которого длина в 4 раза превосходила ширину. В контрольной группе площадь выжившей ткани составила $1,59 \pm 0,03 \text{ см}^2$. Все изучаемые методы коррекции способствовали достоверному увеличению площади выжившей ткани по сравнению с контрольной группой. Проведение дистантного ишемического прекодиционирования – до значения $2,36 \pm 0,09 \text{ см}^2$ ($p = 0,00001$); введение никорандила – до значения $2,95 \pm 0,04 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$); введение миноксидила – до $2,37 \pm 0,06 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$). Сочетанное воздействие изучаемых методов способствовало увеличению выживаемости лоскута до $2,14 \pm 0,15 \text{ см}^2$ при применении никорандила и до $2,36 \pm 0,07 \text{ см}^2$ ($p = 0,00018$) при применении миноксидила. Таким образом, дистантное ишемическое прекодиционирование способствует увеличению выживаемости изолированного кожного лоскута на питающей ножке. Никорандил и миноксидил на этой модели оказывают аналогичное действие. Введение глибекламида животным перед проведением дистантного ишемического прекодиционирования и введением миноксидила способствовало уменьшению площади выжившей ткани изолированного кожного лоскута на питающей ножке до значений, не имеющих достоверных отличий от показателя в контрольной группе: $1,59 \pm 0,03 \text{ см}^2$, $1,62 \pm 0,02 \text{ см}^2$ ($p = 0,43$) и $1,65 \pm 0,04 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$). Блокада АТФ-зависимых калиевых каналов перед введением никорандила способствовала лишь уменьшению цитопротекторного эффекта никорандила на данной модели, но не полной отмене его. Площадь выжившей ткани составила $1,85 \pm 0,05 \text{ см}^2$, что достоверно меньше, чем при изолированном введении никорандила ($p < 0,05$), однако достоверно выше значения в контрольной группе ($p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, в данном экспериментальном исследовании нами показано, что никорандил и миноксидил в применяемых дозах оказывают эффект, аналогичный дистантному ишемическому прекодиционированию на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке, способствуя увеличению его выживаемости. Мы применяли никорандил в суточной дозе 15 мг/сут. (в пересчете для человека), тогда как общепринятой является доза 40 мг/кг в сутки. Ishii et al. показали, что терапия никорандилом (15 мг/сут.) улучшала клинический прогноз у находящихся на гемодиализе коронарных пациентов после ангиопластики [6]. Эти данные позволяют

предположить, что доза никорандила 15 мг/сут. обеспечивает адекватное открытие К-АТФ-каналов. Кроме того, в ряде исследований доказано, что применение препарата в такой дозе лишает его побочных эффектов [7]. Известно, что ежедневное прекондиционирование никорандилом приводит к постепенной отмене эффекта. Учитывая то, что эффект прекондиционирования начинает ослабевать через 46 часов [6, 7], мы выбрали схему введения суточной дозы через соответствующий промежуток времени. Блокада АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламидом полностью нивелировала цитопротекторный эффект дистантного ишемического прекондиционирования и миноксидила. В группе с применением никорандила полной отмены эффекта прекондиционирования не произошло, отмечено лишь небольшое его уменьшение. Аналогичные результаты получены другими авторами при моделировании ишемии миокарда [7]. Результат позволяет проводить исследования возможности применения никорандила для прекондиционирования у лиц, принимающих пероральные сахароснижающие препараты.

Фармакологическое прекондиционирование никорандилом и миноксидилом наряду с дистантным ишемическим прекондиционированием может рассматриваться как доступный универсальный инструмент предупреждения ишемического повреждения мягких тканей в хирургии. Никорандил и миноксидил оказывают выраженный цитопротекторный эффект на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке у крыс, причем никорандил эффективен в минимальной дозе, не имеющей побочных эффектов, характерных для препарата в обычной дозе. Эффект прекондици-

онирования никорандилом на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке сохраняется при блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламидом, что, возможно, связано с нитратоподобным эффектом препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов, Г. Г. Основы патолого-анатомической практики. – М.: РМАПО, 1994. – 512 с.
2. Бокерия Л. А. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов» / Л. А. Бокерия, И. Н. Чичерин. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 302 с.
3. Влияние дистантного прекондиционирования на выживаемость ишемизированных тканей / И. М. Колесник, М. В. Покровский, В. А. Лазаренко и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3. № 3. – С. 214–217.
4. Колесник И. М. Фармакологическое прекондиционирование эритропоезином – новые возможности оптимизации выживаемости ишемизированных тканей / И. М. Колесник, М. В. Покровский, В. А. Лазаренко // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 32–36.
5. Шолохов В. М. Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития. – М., 184. – С. 86–91.
6. Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease: A retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis / H. Ishii, T. Toriyama, T. Aoyama et al // Clin ther. – 2007. – Vol. 29. – P. 110–122.
7. Lee T. M. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients / T. M. Lee, T. F. Chou // J. clin. endocrinol. metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 531–537.

Поступила 07.08.2012

А. В. КОЧУБЕЙ, С. А. ФИЛЮК

АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗИЦИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ (МКФ)

*Кафедра общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО Московского государственного
медико-стоматологического университета Минздравсоцразвития России,
Россия, 101000, г. Москва, Милютинский пер., 19/4, к. 2,
тел. +79031540122. E-mail: s_limm@yandex.ru*

МКФ – дополняющая классификация ВОЗ, которая вводит новую систему описания функций организма, активности и участия, условий окружающей среды. Благодаря такому подходу становится возможным рассматривать ситуацию, выходя за привычные рамки при общении с пациентом. Работа ортопеда-стоматолога сопоставима с работой ювелира с той лишь разницей, что стоматолог имеет дело не просто с дорогими материалами, а с живым человеком, что, несомненно, повышает ответственность и сложность его миссии. В статье проанализированы данные историй болезни стоматологических пациентов с целью анализа их информативности с точки зрения функционирования.

Ключевые слова: МКФ, функционирование, стоматология.

A. V. KOCHUBEY, S. A. FILYUK

ANALYSES OF FUNCTIONING IN THE MEDICAL DOCUMENTATION USED
BY PROSTHETIC DENTISTS

*Department of public health of the Moscow state mediko-stomatologic university,
Russia, 101000, Moscow, 19/4-2 Milyutinsky pereulok, tel. +79031540122. E-mail: s_limm@yandex.ru*