

21 АПР 1997

На правах рукописи

ПИТКЕВИЧ
ЭДУАРД СЕРГЕЕВИЧ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИГИНОКСАНТОВ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ
МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

14.00.25 - фармакология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

КУПАВНА - 1997

Работа выполнена на базе кафедры военной токсикологии, радиологии и медицинской защиты (начальник кафедры - проф. А.И. Елькин) военно-медицинского факультета при Российской медицинской академии последипломного образования (г. Москва) и центральной научно-исследовательской лаборатории Витебского медицинского института (ректор - проф. М.Г. Сачек).

Научные консультанты :

доктор медицинских наук профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь М.Г. САЧЕК

доктор медицинских наук профессор А.И. ЕЛЬКИН

доктор медицинских наук профессор А.В. СМИРНОВ

Официальные оппоненты :

доктор медицинских наук профессор В.М. ШОЛОХОВ

доктор медицинских наук А.С. КИНЗИРСКИЙ

доктор биологических наук С.А. СЕРГЕЕВА

Ведущая организация :

Московский медицинский стоматологический институт
им. Н.А. Семашко

Защита состоится " _____ " _____ 1997 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета (Д 098. 01. 02) во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ) по адресу: Московская область, пос. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ВНЦ БАВ: Московская область, пос. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

Автореферат разослан "12" мая 1997 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Т.Н. РОБАКИДЗЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В 1986-1991 гг. в соответствии с Постановлением СМ СССР N 700-215 от 19 июля 1985 года, заданием Министерства здравоохранения БССР N 316 от 18 апреля 1986 года автор настоящего исследования выполнил раздел комплексной темы : "Разработка новых средств профилактики шока" задания : "Исцелитель - 2 ". Реализация программы задания одновременно позволила апробировать в эксперименте новую группу фармакологических препаратов - "антигипоксанты" применительно к проблемам абдоминальной ургентной хирургии. Целью задания "Исцелитель - 2" являлась "Разработка комплексного протившокового препарата, повышающего устойчивость организма к шокогенному воздействию ". В соответствии с медико-техническими требованиями создаваемый препарат должен обеспечить после комбинированных шокогенных воздействий (травма, обескровливание на 30 - 40%) выживаемость животных в течение 5 - 6 часов, создавая позитивную основу и условия для проведения дальнейших лечебных мероприятий.

В качестве основной экспериментальной модели использована реперфузия тонкой кишки после острой ишемии, которая сопровождается развитием комбинированного шока (В.С Савельев, И.В. Спиридонов, 1979). Позитивный вклад в решение проблемы повышения резистентности организма при острой ишемии тонкой кишки является самостоятельной проблемой ургентной хирургии, так как острые нарушения мезентериального кровообращения являются одним из тяжелейших и недостаточно изученных заболеваний, летальность при котором остаётся исключительно высокой и достигает 85-100% .

Цель исследования

На модели острой ишемии и реперфузии тонкой кишки определить перспективность использования лекарственных средств и химических соединений , обладающих ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным действием и разработать в эксперименте способы повышения резистентности организма при острых нарушениях мезентериального кровообращения.

Выявить наиболее перспективный препарат, увеличивающий продолжительность жизни животных в реперфузионном периоде после острой ишемии тонкой кишки не менее чем в 2 раза и обеспечивающий выживаемость в первые сутки реперфузионного периода не менее

40 % животных, провести его доклинические исследования. В случае достижения поставленной цели представить материалы в Фармакологический комитет для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Задачи исследования

1. Разработать способ моделирования острых нарушений мезентериального кровообращения, изучить отдельные вопросы патогенеза, структурные нарушения, летальность.

2. Осуществить скрининг фармакологических препаратов на модели комбинированного интестинального шока, развивающегося после реперфузии ишемизированной кишки, включая оценку новой группы фармакологических препаратов - антигипоксантов (актопротекторов) в качестве средств коррекции резистентности организма при острых нарушениях мезентериального кровообращения, представить информацию о механизмах эффективности их действия.

3. Изучить влияние представителя группы актопротекторов ТОМЕРЗОЛА на структурные изменения в органах белых крыс и картину крови. В экспериментах на кроликах изучить токсичность ампулированной формы препарата.

4. Подготовить регламентные документы по клинической апробации и клиническому применению ТОМЕРЗОЛА для Фармакологического комитета.

Научная новизна

Впервые проведено сравнение влияния препаратов и соединений, относящихся к различным классам по механизмам фармакологического действия, на течение острой ишемии и реперфузии тонкой кишки.

Установлено, что томерзол является одним из наиболее активных соединений и обеспечивает увеличение продолжительности жизни и снижение летальности среди животных, перенесших острую ишемию и реперфузию тонкой кишки под защитой этого препарата.

Эффект препарата обусловлен его влиянием на ряд патогенетических механизмов, характерных для экстремального состояния организма. Препарат снижает общее потребление кислорода организмом путём ингибирования митохондриального окисления, оказывает лёгкий гипотермический эффект и снижает температуру тела, способствует со-

хранению в тканях гликогена и адениловых нуклеотидов. Препарат повышает резистентность организма к экстремальному воздействию на фоне значительных структурных повреждений в жизненно важных органах и значительного дефицита объема циркулирующей крови.

Научно-практическое значение работы

1. На основании результатов исследования разработаны новые методы лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости, получившие разрешение для клинического применения Министерства здравоохранения Республики Беларусь :

1.1. Метод послешемической защиты тонкой кишки. (Инструкция по применению). Разрешение Министерства здравоохранения БССР N 03/028-872 от 11.08.1987 г. Авторы : М.Г. Сачек, Э.С. Питкевич, А.Н. Лызиков, И.А. Петухов, А.К. Зеньков, Л.И. Шаркова.

1.2. Способ профилактики и лечения постишемических повреждений тонкой кишки. (Инструкция на метод). Разрешение Министерства здравоохранения Республики Беларусь на клиническое применение N 03/036-9205 от 19.06.92 г. Авторы : М.Г. Сачек, А.Н. Лызиков, Э.С. Питкевич, Т.С. Попова, Л.И. Шаркова, С.С. Стебунов.

1.3. Способ предоперационной подготовки больных при выполнении плановых хирургических операций. (Инструкция на метод). Разрешение Министерства здравоохранения Республики Беларусь на клиническое применение N 03/120-9406 от 9.06.1994 г. Авторы : М.Г. Сачек, Э.С. Питкевич, А.Н. Лызиков, М.О. Лозинский, Ю.Г. Бобков, А.В. Фомин, С.С. Стебунов.

2. Получены положительные решения по заявкам на изобретения и авторские свидетельства :

2.1. Получен патент на изобретение по заявке N 00241-01 "Способ коррекции функционального состояния тонкой кишки". Авторы А.Н. Лызиков, М.Г. Сачек, Т.С. Попова, Э.С. Питкевич, Б.И. Чернин, А.В. Ковалёв. Положительное решение "Белгоспатент" на заявку от 16 августа 1994 года.

2.2. Получено авторское свидетельство Государственного комитета по изобретениям и открытиям при Государственном комитете СССР по науке и технике N 1797905 по заявке N 4814040 от 16 апреля 1990 го-

да " Способ лечения острого панкреатита ". Авторы М.Г. Сачек, Э.С.Питкевич, А.Н.Воронецкий, Е.И.Барановская.

3.Изданы методические рекомендации:

3.1.Патологоанатомическое исследование трупов собак при выполнении медико-биологических экспериментов. М., 1984, 29 с. Авторы : Э.С. Питкевич, В.А. Душкин, А.Е. Баранов, П.В. Степанов, А.Г. Сапожников, А.Н .Лызинов.

3.2.Макро-микроскопические методы изучения микроциркуляторного русла биологических объектов. М., 1984, 29 с. Авторы : А.Г.Сапожников, П.Ф.Степанов, Э.С.Питкевич, Т.И.Зайцев.

4.Разработано и внедрено 8 рационализаторских предложений

Научные результаты используются в клиниках хирургии Витебского медицинского института, а также на кафедре военной токсикологии, радиологии и медицинской защиты Военно-медицинского факультета при РМАПО. Материалы диссертации использованы при разработке "Инструкции по клиническому применению томерзола " и "Инструкции по клиническим испытаниям томерзола" в качестве противошокового средства - авторы профессор М.Г. Сачек и старший научный сотрудник Э.С. Питкевич. Препарат разрешён для клинических испытаний по указанным показаниям Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Украины 29 декабря 1994 года (протокол 10).

Положения, выносимые на защиту

1. Одночасовая острая ишемия и реперфузия тонкой кишки у белых крыс приводит к прогрессирующим полиорганным структурным, метаболическим, функциональным повреждениям, сопровождающимися 100% летальностью животных. Экспериментальная модель позволяет проводить исследования патогенеза висцерального шока, терминальных состояний организма и скрининг фармакологических препаратов , направленных на коррекцию резистентности организма в этих условиях.

2. Применение антигипоксантов (актопротекторов) из ряда производных бензимидазола оказывает выраженный профилактический и лечебный эффект в условиях комбинированного реперфузионного шока, который развивается после ишемии тонкой кишки. Так же эффективно применение высоких доз стероидных гормонов - преднизолона;

б. окислителя каталитической системы - атропина; энергодающих соединений - АТФ и фосфокреатина.

3. Наиболее высокие и стабильные результаты получены при экспериментальной терапии острой ишемии и реперфузии тонкой кишки при применении производного меркаптобензимидазола 5-этоксиметтила (5-ЭТОМ, ЭТОМЕРЗОЛА, ГОМЕРЗОЛА). Положительный эффект достигнут при применении субстанции препарата, его ампульной формы и серии препарата, предназначенной для клинических испытаний. Препарат обеспечивает выживаемость животных на фоне выраженного дефицита объёма циркулирующей крови и значительных структурных повреждений в жизненно важных органах, что делает его потенциально перспективным при лечении шоковых и терминальных состояний иного генеза.

Аннотация результатов работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научных конференциях Витебского ордена Дружбы народов медицинского института (1974 - 1994 гг.); Всесоюзном научно-техническом симпозиуме по применению радиоэлектроники в хирургии.- Иваново, 1975; 2 Всесоюзном съезде патофизиологов.- Ташкент, 1976; 2 Всесоюзном симпозиуме "Острая ишемия органов и ранние постшемические расстройства.- Москва, 1978; 5 съезде Белорусского общества физиологов, биохимиков и фармакологов.- Минск, 1979; 3 Всесоюзном съезде патофизиологов.- Тбилиси, 1982; 19 Пленуме правления Всесоюзного научного общества хирургов.- Ярославль, 1983; 6 съезде Белорусского физиологического общества им. И.П.Павлова.- Гродно, 1983; 5 научной конференции патофизиологов.- Рига, 1983; 5 съезде Всесоюзного физиологического общества.- Баку, 1983; Республиканской научной конференции патофизиологов и врачей спортивной медицины.- Минск, 1985; Областной итоговой научно-практической конференции.- Витебск.- 1986; I Республиканской конференции "Применение электронной микрокошки в науке и технике".- Минск.- 1987; 7 съезде физиологов, биохимиков и фармакологов СССР.- Витебск.- 1987; I Всесоюзной конференции "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний".- Москва, 1988; 4 Всесоюзном съезде патофизиологов.- Москва, 1989; Пленуме и комиссия АМН СССР и Всесоюзной конференции по неотложной хирургии.- Ростов-на-Дону, 1991; 8 съезде физиологов, биохимиков и фармакологов СССР.- Минск, 1991; Между-

народной научной конференции "Современные подходы в абдоминальной хирургии". Гродно, 1993; XIX пленуме общества хирургов Республики Беларусь. Бобруйск.- 1993; XX Пленуме правления общества хирургов Республики Беларусь. Новополоцк, 1994; XI съезде белорусских хирургов. Гродно. 1995.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 295 стр машиннописного текста. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 26 таблиц и 47 рисунков. Список использованных источников включает 171 отечественную и 102 иностранные работы. В приложения приведены материалы по хронической токсичности субстанции 5-ЭТОБ и инструкции по клиническому изучению и клинической апробации препарата Томсзон. По материалам диссертации опубликовано 42 работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование острой ишемии и реперфузии тонкой кишки в экспериментах проводилось на белых крысах под эфирно-воздушным наркозом. Фиксация животных на операционном столе осуществляется после дачи наркоза. Подготовка операционного поля заключается в удалении шерстного покрова и обработке поверхности кожи передней брюшной стенки этиловым спиртом. Подвоя настоек не применяется, так как при контакте с водом разрушается срединный покров и глубже расположенные ткани тонкой кишки. Операционное поле обкладывается салфетками. По средней линии живота выполняется лапаротомия. Тонкая кишка отводится справа, брыжейка кишки натягивается, становится доступной для манипулирования зона аорты под диафрагмой и отходящая от брюшной аорты передняя (верхняя) брыжечная артерия. Под артерию подводится шелковая лигатура и затягивается на плотном марлевом валике (диаметр валика 4-5 мм, длина до 1 см). Кишечник заправляется в брюшную полость, накладываются швы на рану передней брюшной стенки, послеоперационный шов обрабатывается спиртом. Перфузия тонкой кишки восстанавливается при реперфузии. После дачи общего наркоза и обработки операционного поля снимаются швы с передней брюшной стенки и затем лигатура, препятствующая кровоснабжению тонкой кишки по магистральной брыжечной артерии, перекладывается на марлевом валике и удаляется вместе с ним. Накладываются швы на рану передней брюшной стенки, послеоперационный шов обрабатывается спиртом.

На метод моделирования острых нарушений мезентериального кровоснабжения оформлены рационализаторские предложения : "Способ моделирования интестинального ишемического шока " № 72 от 30.11. 1987 года - авторы Э.С.Питкевич , М.Г.Сачек, утверждено Военно-медицинским институтом и "Способ моделирования комбинированного (интестинального ишемического) шока " № 206 от 18.03.1988 года - Авторы А.И.Елькин, Э.С.Питкевич, Шибанов И.А., Урбанова Я.Н., Лышков А.Н., Сачек М.Г., утверждено Военно-медицинским факультетом при ЦОЛИУВ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объем потребления кислорода, отражающее интенсивность окислительных процессов в организме, определяли у белых крыс при комнатной температуре в первой половине дня по методике Калабухова И.Н., 1951.

Изучение соотношения in vivo альтернативных путей использования кислорода в организме - в реакциях свободного окисления и феррититроксигодоксида осуществлено с применением амитала по методу Малова С.И. и Швацкиной И.Н., 1964 .

Морфологические изменения во внутренних органах исследовали на 60 минут ишемии, через 1, 3, 5 часов постешемического периода и в отдаленные сроки у развивших крыс. Забой животных осуществляли переломом шейной эфры. Забирали сердце, лёгкое, печень, почку, надпочечник, вещество полушарий головного мозга и участок тонкой кишки в средней 1/3 трети. Органы помещали в 10% нейтральный формалин, фиксации осуществляли не менее 30 суток. Использовали окраски гематоксилин-эозином, галлоксилин-нигрофуксинем, окраску на фибрин по Вейгерту . Распределение гликозамингликанов выявляли по методу Гиттера-Олисона. Повреждения миокарда выявляли методом ГОФН . Гистологические препараты были изготовлены в морфологической лаборатории ЦНИЛ, описание гистпрепаратов и микросъёмки осуществляли на микроскопе МБИ-15. Морфометрия для количественной оценки изменений во внутренних органах , развившихся во время ишемии и после реперфузии тонкой кишки осуществлена методиками, разработанными проф.М.П.Авангильевым.

Общий количественный анализ крови выполняли по общепринятой методике (Е.А.Кост, И.Г.Смирнов, 1964; Е.А.Кост, 1975).

($117,5 \pm 26,8$ - $413,3 \pm 63,8$). Пол крыс не влияет на результаты моделирования патологического процесса, резистентность молодых животных к ишемии тонкой кишки ниже. Во всех экспериментальных группах зарегистрирована 100% летальность белых крыс после одночасовой ишемии тонкой кишки.

Морфологические исследования показали, что в период 1-часовой ишемии тонкой кишки наряду с развитием некробактериальных изменений в апикальных частях ворсин слизистой кишки во всех исследованных органах отмечены расширение и полнокровие сосудов посткапиллярной части русла микроциркуляции, заполнение их агрегатами форменных элементов крови, очаговые дистрофические изменения в печени, миокарде и почках, явления периваскулярного отёка, кровонезлияния.

Восстановление кровообращения в тонкой кишке не приводило к уменьшению структурных изменений во внутренних органах. В послешемическом периоде морфологические изменения в органах прогрессировали до момента гибели животных. К 3 часу после восстановления кровообращения в передней брыжеечной артерии отмечено: сладжирование форменных элементов в расширенных сосудах микроциркуляторного русла, некрозы апикальных частей ворсин, микронекрозы в печени, дистрофические изменения в миокарде и почках.

В течение последующих 2 часов послешемического периода до 5 часа после снятия лигатуры с передней брыжеечной артерии наряду с изменениями в кишке, где явления некробактериоза распространяются на клеточные элементы крипта и наступает изменение эластического каркаса органа, особенно значительно усугубляются явления повреждения в почках и сердце. Через 5 часов после ликвидации острой окклюзии мезентериальных сосудов выявлены максимальные деструктивные повреждения внутренних органов. Некроз и десквамация слизистой оболочки тонкой кишки, повреждение 77,9% гепатоцитов и 51,1% кардиомиоцитов, гидротическая дистрофия и некроз эпителия извитых канальцев, выраженные гемомикроциркуляторные расстройства во внутренних органах определяют тяжесть структурных патоморфологических изменений в организме и являются следствием повреждающего действия ишемии тонкой кишки и последующей её реперфузии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИИ ТОНКОЙ КИШКИ

В настоящее время известны способы повышения резистентности организма при лечении острых нарушений мезентериального кровообращения, основанные на проведении, наряду с операцией по восстановлению кровообращения в кишечнике и (или) резекцией некротизированных участков кишки, мероприятий, направленных на коррекцию гемодинамических расстройств, нормализацию газообмена, коррекцию сдвигов водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, профилактику и лечение острой почечной и печеночной недостаточности, пареза кишечника. Это достигается применением реологически активных инфузионных средств, гормонов, ингибиторов ферментов, витаминов, коферментов, антибактериальных препаратов (В.С.Савельев, И.В.Спиридонов, 1975). С помощью подобных методов удаётся снизить смертность при острой ишемии кишечника на 20-30%.

При выполнении экспериментов утяжеление патологического состояния достигалось увеличением продолжительности ишемического периода от 30 до 60 мин. препараты вводились профилактической целью до ишемии кишки и с лечебной - после возникновения ишемического повреждения тканей тонкой кишки. В качестве критерия эффективности использованы тесты продолжительности жизни животных в первые сутки патологического процесса и тест выживания животных, отражающий клинически значимый эффект для экстремальных патологических состояний, сопровождающихся в контроле 100% летальностью. Показатель продолжительности жизни животных отражает резистентность организма, устойчивость отдельных систем и, как следствие, поддержание жизни, являющейся интегральным результатом структурно-функциональной организации организма в целом. Показатель продолжительности жизни вычислен на основании данных, фиксирующих время наступления гибели животных в посленишемическом периоде. Для выживших животных продолжительность жизни в посленишемическом периоде обозначалась в 24 ч, несмотря на то, что в дальнейшем животные наблюдались нами различные сроки. Поэтому средний показатель продолжительности жизни животных в экспериментальных группах, где были выжившие животные, фактически может быть представлен большими величинами, которые, однако, по нашему мнению, не содержат новой информации об эффективности ишемических препаратов.

Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

РЕЙТИНГ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МЕЗЕНТЕ-РИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

Препарат	Доза мг/кг	Увеличение продолжитель- ности жизни	Рейтинговое число эффек- тивности
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ			
Блокада брнжейки ново- каином	0,5%-1,0	0	0
Фентоламин	2,0	0	0
Обзидан	10,0	0	0
Метилурацил	60,0	0	0
Пентоксил	30,0	1,85	0
Преднизолон	3,0	1,13	0
Раунатин	20,0	2,67	0
Налоксон	3,0	2,99	0,32
Пирацетам	1000,0	2,06	0,69
Оксибутират натрия	1,0	1,99	0,79
Витамин Е	200,0	2,01	0,60
Ионол	60,0	2,41	0,80
Дроперидол	10,0	2,15	0,86
Бемитил	100,0	2,41	0,97
Аминазин	10,0	2,81	1,87
Яктон	100,0	2,19	2,20
Нембутал	30,0	3,0	2,50
Ацетилсалициловая кисло- та	10,0	3,47	2,31
Индометацин	1,0	3,45	2,30
АТФ	60,0	4,10	4,10
Преднизолон	30,0	4,92	5,90
Креатинфосфат	200,0	5,04	6,72
5-ЭТОБ	40,0	5,43	9,05

Таблица 1 (продолжение)

Препарат	Доза мг/кг	Увеличение продолжитель- ности жизни	Рейтинговое число эф- фективности
ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ			
Гемодез, 5% глюкоза, 10% Na- НСО ₃	внутри венно	0	0
СП	200,0	1,64	0
Креатинфосфат	200,0	2,06	0
Налоксон	3,0	2,08	0
Атропин	1,0	3,40	0,68
Пибурфен	3,0	2,78	1,39
СОП-1	50,0	2,97	1,48
САША-207	40,0	3,03	1,51
Преднизолон	30,0	3,14	1,57
СК-5	50,0	3,71	3,71
Яктон	100,0	3,15	3,75
Оксибутират лития	200,0	3,89	5,84
5-ЭТОБ	40,0	4,81	8,42
Тигурил	200,0	5,11	10,22

Эксперименты позволяют сделать некоторые выводы, имеющие практическое значение. Новоканловая блокада корня брыжейки, широко применяемая в абдоминальной хирургии, самостоятельного лечебного значения при острых нарушениях мезентериального кровообращения не имеет. Аминазин, обеспечивающий при 30-минутной ишемии тонкой кишки и последующей реперфузии высокую выживаемость животных, оказался неэффективным, по данному тесту, при утяжелении патологии. Однако, применение аминазина, пентоксила обеспечивает статистически значимое увеличение продолжительности жизни животных в послешемическом периоде. Результаты экспериментов позволяют выявить эффективность соединений, привлекающих в последние годы внимание экспериментаторов и клиницистов благодаря способности влиять на конкретные звенья патогенеза при экстремальных ситуациях. По сравнению со 100% летальностью в контроле, обеспечили не только увеличение продолжительности жизни, но и выжи-

ваемость высокие дозы преднизолона, монол, обладающий свойствами антиоксиданта, ингибиторы циклооксигеназы - индометацин и ацетилсалициловая кислота, средства, восстанавливающие биоэнергетику клетки - высокие дозы АТФ и креатинфосфат. Зарегистрирована высокая эффективность 5-ЭТОБ, близкого аналога бемитила, обладающего антиишемической и стресс-протекторной активностью. Утяжеление экспериментальной патологии, с вариантом, в котором моделируется клиническая ситуация - выполнение лечебных мероприятий при развившейся патологии и производстве операции на магистральных мезентериальных сосудах по возобновлению кровотока в тонкой кишке (в эксперименте - релапаротомия и снятие лигатуры с передней брыжечной артерии), показало, что традиционная дезинтоксикационная терапия, введение креатинфосфата на фоне имеющегося ишемического повреждения кишки не эффективны . Атропин и преднизолон в высоких дозах, оксibuтират лития увеличивают продолжительность жизни и обеспечивают выживаемость части животных при их лечебном применении. Наиболее эффективными оказались препараты группы актопротекторов - тигурил и 5-ЭТОБ.

Таким образом, изучение сравнительной эффективности при острых нарушениях мезентериального кровообращения фармакологических препаратов из различных групп позволило установить высокую эффективность при профилактическом введении преднизолона, АТФ, креатинфосфата. При лечении интестинального ишемического шока выявляется эффективность использования оксibuтирата лития . Во всех сериях экспериментов привлекают внимание препараты группы актопротекторов. Известно, что антиишемический эффект актопротекторов наряду с прямым уменьшением потребностей тканей организма в кислороде обусловлен усилением синтеза РНК и белков в различных органах и тканях, в том числе ферментов, обеспечивающих увеличение энергопродукции и активацию антиоксидантной системы (Смирнов А.В.,Кашина Е.А.,Лукк М.В.,Зарубина И.В.,1994). Первый актопротектор "БЕМИТИЛ" был создан и изучен на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии, внедрён в практику совместно с НИИ фармакологии РАМН и Институтом органической химии АН Украины, где в последствии был синтезирован более эффективный аналог бемитила "ЭТОМЕРЗОЛ", проходящий клинические испытания в клиниках Военно-медицинской академии и с 1995 года в лечебных учреждениях Украины.

Результаты выполненных нами экспериментов показали, что актопротекторы эффективны в терапии шока, вызванного острой ишемией тонкой кишки. Они оказались эффективными для повышения резистентности организма в реперфузионном периоде после ишемии тонкой кишки, по эффективности не уступают представителям других групп препаратов и превосходят их при утяжелении патологии. Наиболее высокая выживаемость достигнута при использовании представителя этой группы - 5-ЭТОБ (этомерзол, томерзол). Под защитой препарата средняя продолжительность жизни крыс в первые 24 часа после ликвидации острой одночасовой окклюзии передней брыжеечной артерии составляет $862,6 \pm 59,9$ мин, из 112 крыс выжили 45 животных (40,2 %), летальность составила 59,8 %. Субстанция с последующим растворением 5-ЭТОБ в лаборатории перед экспериментом использована в 40 случаях, средняя продолжительность жизни $826,3 \pm 109,7$ мин, погибло 16 животных, выжили 24, летальность 60 %. 72 животным вводили ампулированную форму ЭТОМЕРЗОЛа заводского изготовления серий 1/271185; 5/260286; 7/110386; 8/280386. Средняя продолжительность жизни животных равнялась $898,0 \pm 57,3$ мин, летальность 59,7 %. Средняя продолжительность жизни животных, не защищённых на период ишемии кишки фармакологическими препаратами, с введением 5-ЭТОБ при восстановлении кровотока в тонкой кишке равняется $788,3 \pm 65,1$ мин, летальность составляет 64,8 %. Субстанция 5-ЭТОБ использовалась у 68 животных. Средняя продолжительность жизни среди этих животных равняется $783,8 \pm 83,2$ мин, летальность - 66,2 %. Ампульная форма препарата использована в четырёх сериях экспериментов, выполненных на 40 крысах. Средняя продолжительность жизни - $799,5 \pm 56,2$ мин, летальность 62,5 %. Подобные результаты не достигаются применением фармакологических препаратов других групп.

Таким образом, одночасовая ишемия и реперфузия тонкой кишки сопровождается 100% летальностью при средней продолжительности жизни $244,6 \pm 22,2$ мин. Введение 5-ЭТОБ до ишемии и реперфузии тонкой кишки увеличивает среднюю продолжительность жизни в первые сутки до 352,5% по сравнению с контролем, выживает 40,2% животных. Препарат эффективен при введении после перенесения одночасовой ишемии кишки, во время выполнения операции по восстановлению кровотока. Продолжительность жизни по сравнению с контролем увеличивается в первые сутки после ишемии кишки в 3,2 раза, летальность

снижается до 65% по сравнению со 100% летальностью в контроле. Наблюдение в течение 7 суток за животными, перенесшими острую одночасовую ишемию тонкой кишки, смертельную для 100% животных в контроле, показывает, что применение 5-ЭТОБ с профилактической и лечебной целью позволяет снизить летальность до 60 - 65%.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПОД ВЛИЯНИЕМ 5-ЭТОБ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРFUЗИИ ТОНКОЙ КИШКИ.

Влияние 5-ЭТОБ на структурные изменения в органах белых крыс

Изучение морфологических изменений в органах и микроциркуляции в сосудах брыжейки у животных, перенесших острую ишемию и реперфузию тонкой кишки под защитой 5-ЭТОБ показали, что препарат пролонгирует развитие некротических изменений в тканях и обеспечивает сохранение жизни животных на фоне острых дистрофических, включая микронекрозы, изменений в жизненно важных органах - миокарде, печени, почках. У животных, перенесших ишемию и реперфузию тонкой под защитой 5-ЭТОБ достоверно ($p < 0,01$) количество некротизированных миокардиоцитов снизилось на 7,8% , гепатоцитов - на 4,9% (таблица 2), (рис. 1).

Таблица 2.

Влияние 5-ЭТОБ на относительное содержание в миокарде дистрофически измененных миокардиоцитов через 5 часов реперфузии после острой 60-минутной ишемии тонкой кишки

Серии экспериментов	Процентное содержание поврежденных миокардиоцитов
Интактные животные	12,8 ± 1,6
Контроль (ишемия - реперфузия)	51,1 ± 2,8*
Опыт (5-ЭТОБ, ишемия-реперфузия)	43,3 ± 2,3**

*) Достоверно по отношению к интактным животным

**) Достоверно по отношению к интактным и контрольным животным

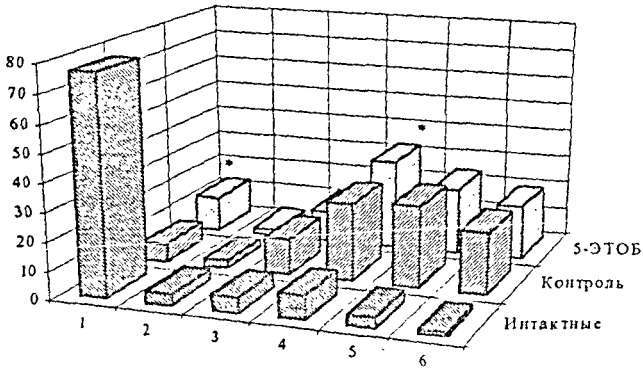


Рис. 1. Влияние 5-ЭТОБ на морфологические изменения в печени белых крыс после ишемии тонкой кишки.

Примечание: 1 - Неизмененные гепатоциты
 2 - Митотическая активность
 3 - Относительный объем синусоидных капилляров
 4 - Гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии
 5 - Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии
 6 - Некротизированные гепатоциты

Влияние 5-ЭТОБ на потребление кислорода.

У интактных животных под влиянием 5-ЭТОБ в дозах 20, 40 и 80 мг/кг массы общее потребление кислорода организмом белых крыс через 2 часа после инъекции составляет 60,8 - 55,2 % с восстановлением исходного потребления через 4-5 часов (Рис. 2).

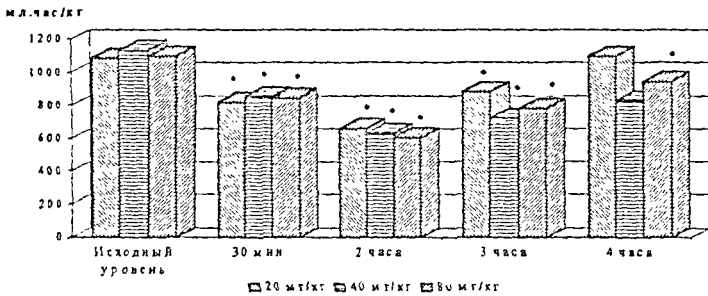


Рис. 2. Влияние 5-ЭТОБ на потребление кислорода интактными крысами.

При достижении минимального уровня потребления кислорода, через 2 часа после введения 5-ЭТОБ отмечаются неизменными параметры кислотно-щелочного равновесия : сохраняется на нормальном уровне концентрация водородных ионов и гидрокарбоната, не изменяется степень насыщения гемоглобина кислородом, не ухудшаются показатели парциального давления кислорода и углекислого газа. Такие сбалансированные функциональные взаимоотношения между клеточным метаболизмом и постоянством газового состава крови на фоне сниженного общего потребления кислорода объяснимы при учетывании основного эффекта 5-ЭТОБ, как представителя группы антигипоксантов, действие которых обусловлено первичным снижением потребностей клеток организма в кислороде.

Кинетика действия препарата (таблица 3) при его курсовом назначении отличается от однократного введения. При первом введении 5-ЭТОБ, отмечается снижение потребления кислорода на 27,9% по отношению к исходному уровню, через 120 мин интенсивность окислительных процессов в организме понизилась до 51,6%. Через 24 часа после введения препарата отмечено потребление кислорода, соответствующее уровню у интактного животного, что свидетельствует о полной элиминации препарата из организма или снижении его концентрации в крови до величин ниже пороговых. Через 48 часов после начала курсового введения препарата проявляется эффект его кумуляции, заключающийся в устойчивом снижении потребления кислорода. На третьи сутки эксперимента, до введения препарата, потребление кислорода регистрируется на уровне 79,6 %, на четвертые и пятые сутки на уровне 73,1 %. Вероятно, в течение 4 суток введения препарата в дозе 40 мг/кг у белых крыс наступает его кумуляция. При курсовом назначении 5-ЭТОБ, начиная со вторых суток так же изменяется и кинетика действия каждой введенной дозы препарата. При первом введении препарата максимальный эффект достигается через 120 мин и равен снижению потребления кислорода до 51,6 % от исходного. На вторые сутки отмечено достоверное, более значительное снижение до 40,9 % по отношению к исходному. В последующие дни эксперимента на фоне постепенного снижения исходного уровня потребления кислорода, регистрируемого в день эксперимента до инъекции 5-ЭТОБ, отмечается менее выраженный динамический эффект введенной дозы препарата.

Таблица 3.

Потребление кислорода (мл. час/кг) белыми крысами при курсовом введении 5-ЭТОБ в дозе 40 мг/кг

ДНИ ВВЕДЕНИЙ	Исходный уровень	После введения 5-ЭТОБ	
		30 мин	120 мин
ПЕРВЫЕ СУТКИ В % к исходному уровню до введений 5-ЭТОБ	1868,0 ± 62,2 100,0	1340,0 ± 52,3 72,1**	960,0 ± 45,2* 51,6**
ВТОРЫЕ СУТКИ В % к исходному уровню до введений 5-ЭТОБ В % к исходному уровню в день введения	1940,0 ± 54,3 104,3 100,0	1660,0 ± 124,6 89,2 85,6**	760,0 ± 66,5 40,9* 39,2**
ТРЕТЬИ СУТКИ В % к исходному уровню до введений 5-ЭТОБ В % к исходному уровню в день введения	1480,0 ± 55,2 79,6* 100,0	1160,0 ± 168,2 62,4* 78,3	960,0 ± 97,9 51,6* 64,9**
ЧЕТВЕРТЫЕ СУТКИ В % к исходному уровню до введений 5-ЭТОБ В % к исходному уровню в день введения	1360,0 ± 80,0 73,1* 100,0	1240,0 ± 23,1 66,7* 78,3	1140,0 ± 20,6 61,3* 83,8

*) Достоверно к исходному уровню до курсового введения

***) Достоверно к исходному уровню в день введения

У животных, находящихся в состоянии наркоза, потребление кислорода возросло на 5,2% , снижение после выхода из наркоза равнялось 1,7 % по сравнению с исходным уровнем. Лапаротомия сопровождается в течение двух часов подъёмом потребления кислорода на 16 % по сравнению с исходным уровнем, через пять часов после лапаротомии потребление кислорода нормализуется. Ишемия тонкой кишки сопровождается более продолжительным и более интенсивным подъёмом потребления кислорода, достигающим 19 % от исходного уровня во время ишемического периода острых нарушений мезентериального кровообращения. Релапаротомия и снятие, во время её выполнения, лигатуры с передней брыжеечной артерии приводит к дальнейшему подъёму потребления кислорода в среднем на 25 - 30 % по отношению

к исходному уровню. Этот подъём сохраняется в течение первых 2-3 часов посленшемического периода с последующим непрерывным падением с третьего часа и до наступления гибели животных. Интенсификация окислительных процессов в период ишемии и в раннем посленшемическом периоде может явиться одним из патогенетических механизмов нарушения резистентности организма в связи со снижением общего количества метаболических субстратов, необходимых для сохранения реактивности, обеспечения должного уровня метаболизма и функционирования систем организма в посленшемическом периоде. Снижение потребления кислорода под влиянием 5-ЭТОБ сохраняется и на фоне такого мощного экстремального воздействия на организм, какими являются лапаротомия, выделение и лигирование передней брыжеечной артерии, острая ишемия тонкой кишки, а в дальнейшем релапаротомия и реперфузия тонкой кишки (Рис. 3).

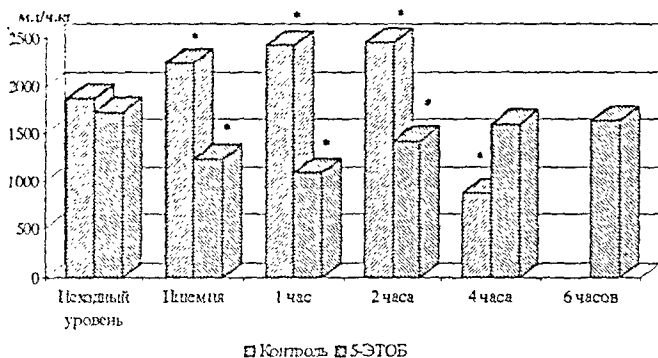


Рис. 3. Влияние 5-ЭТОБ на динамику потребления кислорода при ишемии и реперфузии тонкой кишки.

В двух сериях экспериментов, выполненных на крысах различного возраста: "молодых" с массой тела 140 г и "зрелых" - 230 г изучена зависимость между интенсификацией метаболизма и продолжительностью жизни в посленшемическом периоде. Установлено, что у двух групп крыс, статистически не различающихся в исходном состоянии потреблением кислорода, в посленшемическом периоде наблюдается значительно отличающаяся динамика интенсификации метаболических реакций. Установлено, что более значительная интенсификация окислительных процессов сопровождалась более ранним наступлением

и более интенсивным предтерминальным ингибированием метаболизма (таблица 4). Между уровнем интенсификации метаболизма и продолжительностью жизни животных в послешемическом периоде отмечается отрицательная (коэффициент корреляции $r = - 0,76$) корреляционная связь. Таким образом, можно констатировать, что интенсификация окислительных процессов в период ишемии и после реперфузии тонкой кишки является одним из факторов, лимитирующих резистентность и продолжительность жизни организма в послешемическом периоде.

Таблица 4

Интенсификация окислительных процессов и продолжительность жизни животных в послешемическом периоде

ПОКАЗАТЕЛИ	Группы крыс	
	Масса 250 г	Масса 140 г
Продолжительность жизни после ликвидации ишемии кишки (мин)	435,0 ± 49,0	228,0 ± 54,0*
Уровень максимального подъема потребления кислорода после ишемии кишки (% к исходному)	+ 43,2 ± 16,3	+ 80,3 ± 5,1*
Избыточное потребление кислорода (мл.час/кг) в течение ишемии и реперфузии тонкой кишки	325,1 ± 12,5	831,4 ± 188,9*

*) Статистически достоверно ($P < 0,05$)

Возможным механизмом снижения потребления кислорода после введения 5-ЭТОБ может явиться его влияние на функциональное состояние щитовидной железы. 5-ЭТОБ является производным меркаптобензимидазола, в то же время известно, что производные имидазола являются эффективными противотиреоидными средствами. Механизм действия этих препаратов основан на способности ингибировать тиреоидную пероксидазу, катализирующую реакцию йодирования при биосинтезе тиреоидных гормонов. Сравнение эффектов раздельно введенных внутримышечно тиреоидина и 5-ЭТОБ, а также одновременно введенных тиреоидина и 5-ЭТОБ на общее потребление кислорода организмом показало, что препараты оказывают взаимный модулирую-

ший функциональный эффект на интенсивность окислительных процессов в организме. Эксперименты с изучением включения в ткань железа предварительно введенного радиоактивного нода 131 и определение радионмунным методом концентрации тироксина Т-4 в крови показывают, что 5-ЭТОБ способен блокировать синтез щитовидной железой тироксина .

Влияние 5-ЭТОБ на показатели кислотно-основного состояния крови крыс в посленшемическом периоде

К пятому часу посленшемического периода у животных, перенесших ишемию и реперфузию тонкой кишки, (таблица 5) развивается некомпенсированный, комбинированный (газовый и метаболический) ацидоз . Применение 5-ЭТОБ до ишемии кишечника сопровождалось в реперфузионном периоде некоторыми улучшениями параметров КЩС : степень ацидоза уменьшилась на 0,1 рН, напряжение углекислого газа снизилось на 5,3%, возросло напряжение кислорода. Концентрация гидрокарбоната возросла на 10,8 %, дефицит буферных оснований уменьшился на 29,7% , нормализовалась оксигенация крови.

Таблица 5

Влияние 5-ЭТОБ на показатели кислотно-основного состояния крови через 5 часов реперфузии ишемизированной тонкой кишки

ПОКАЗАТЕЛИ	Интактные животные	Контроль (ишемия-реперфузия)	5-ЭТОБ, ишемия-реперфузия
Hb (г / л)	117,3 ± 6,2	161,0 ± 4,8*	154,5 ± 7,7 *
pH (- lg H ⁺)	7,411 ± 0,018	7,135 ± 0,055*	7,230 ± 0,02*
p CO ₂ (кПа)	4,51 ± 0,17	6,35 ± 0,13*	6,03 ± 0,44 *
p O ₂ (кПа)	- 9,0 ± 0,55	8,48 ± 0,6	10,8 ± 1,75
HCO ₃ (мм / л)	21,2 ± 0,7	16,6 ± 0,8*	18,6 ± 1,8*
BE (мм / л)	- 2,3 ± 1,1	- 12,8 ± 1,3*	- 9,0 ± 1,6*
SAT (%)	90,03 ± 0,5	81,3 ± 2,2*	88,1 ± 3,0

*) Достоверно по отношению к интактным животным

Влияние 5-ЭТОБ на температуру тела

Влияние 5-ЭТОБ на температуру тела представлено на рисунке 4. Препарат вводили внутримышечно, температуру измеряли каждые 20 минут ректально ртутным термометром. Снижение температуры тела регистрируется уже в первые 20 минут после введения препарата. Наиболее интенсивно процесс снижения температуры протекает между 20 и 40 минутами, интенсивность достигает $0,01^{\circ}\text{C}$ за одну минуту.

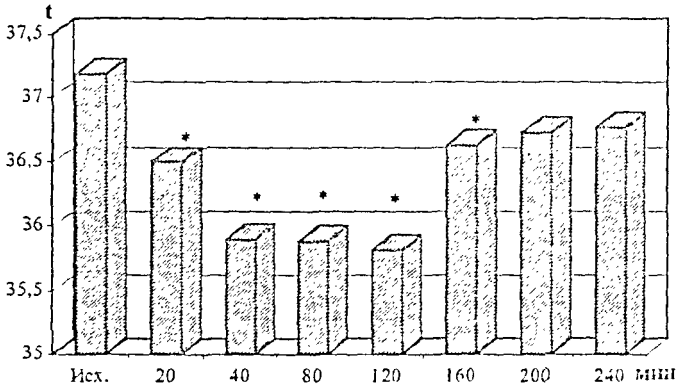


Рис. 4. Влияние 5-ЭТОБ на температуру тела белых крыс.

В период между 40 и 80 минутами дальнейшее падение температуры не происходит, через 80 минут после введения препарата в дозе 40 мг/кг температура тела начинает возрастать. Наиболее интенсивный подъем наблюдается между 80 и 100 минутами ($0,03^{\circ}\text{C}$ в минуту). В дальнейшем интенсивность нормализации температуры тела снижается и между 200 и 240 минутами после введения 5-ЭТОБ составляет $0,001^{\circ}\text{C}$ за одну минуту.

Влияние 5-ЭТОБ на концентрацию гликогена в печени и миокарде

Определение выполнено на 5-ом часу послешокового периода, когда развивается терминальный период ишемического интестинального шока. 5-ЭТОБ в дозе 40 мг/кг вводили до прекращения кровотока в тонкой кишке. Следует отметить, что терминальный период

интестинального ишемического шока протекает на фоне чрезвычайно низкого уровня гликогена в печени и миокарде (таблица 6). Введение 5-ЭТОБ перед ишемией тонкой кишки обеспечивает повышение уровня гликогена в миокарде на 15,1 %, по сравнению с контрольными животными, что является дополнительным энергетическим резервом для обеспечения сократительной функции миокарда. В печени содержание гликогена оставалось на предельно низком уровне, что может быть объяснено глубокими структурными ишемическими и реперфузионными повреждениями органа.

Таблица 6

Влияние 5-ЭТОБ на содержание гликогена (г/100 г ткани) в печени и миокарде белых крыс после острой ишемии тонкой кишки

ОРГАН	Группы экспериментальных животных		
	Интактные	Контроль	Опыт (5-ЭТОБ)
Печень	$2,70 \pm 0,05$	$0,07 \pm 0,03$ *	$0,02 \pm 0,03$ *
	100,0 %	2,6 %	0,7 %
Миокард	$0,32 \pm 0,10$	$0,09 \pm 0,02$ *	$0,14 \pm 0,04$ *
	100,0 %	28,1 %	43,7 %

*) Достоверно по отношению к интактным животным

Влияние 5-ЭТОБ на содержание адениловых нуклеотидов в миокарде.

Определение содержания адениловых нуклеотидов АТФ, АДФ и АМФ выполнено параллельно с определенным содержанием гликогена, результаты представлены на рисунке 5.

У животных, у которых ишемия тонкой кишки и послешемический период протекали на фоне 5-ЭТОБ, отмечается достоверное превышение концентрации АТФ в миокарде с абсолютным содержанием на уровне 60-70% от исходного. Тенденция к нормализации биоэнерге-

тического метаболизма отмечается также и в печени, что свидетельствует о благоприятном влиянии 5-ЭТОБ на биоэнергетику организма.

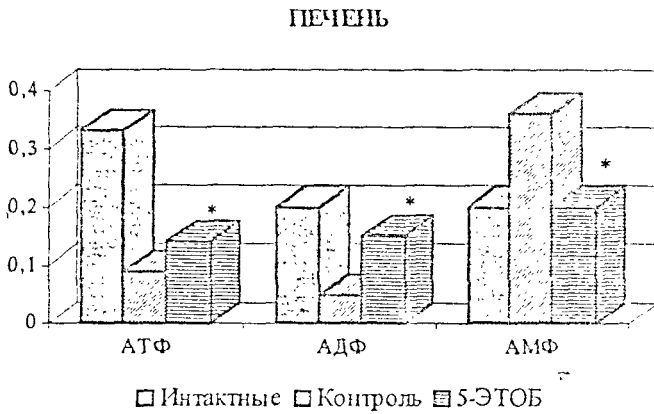
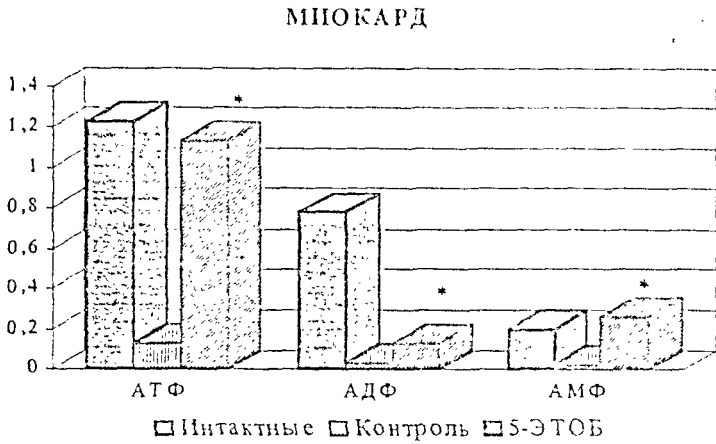


Рис. 5. Влияние 5-ЭТОБ на содержание адениловых нуклеотидов в миокарде и печени белых крыс при ишемии и реперфузии толстой кишки.

Влияние 5-ЭТОБ на продолжительность гексеналового сна

С целью изучения влияния 5-ЭТОБ на микросомальное окисление использован приём конкурентного взаимодействия за микросомальные ферменты с ксенобиотиком гексеналом, разрушение которого осуществляется в процессе микросомального окисления, а кинетика этого процесса проявляется в изменении продолжительности его наркотического действия. Эксперименты выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 180-210 гр, гексенал в дозе 70 мг/кг вводили внутривенно в объёме 0,4 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В сериях экспериментов, в которых изучали модифицирующее влияние 5-ЭТОБ на длительность гексеналового сна препарат вводили внутривенно за 30 мин до введения гексенала. Средняя продолжительность наркотического сна крыс после введения гексенала в дозе 70 мг/кг составила $87,4 \pm 5,9$ минуты. Предварительное введение за 30 мин до инъекции гексенала 5-ЭТОБ в дозах 20, 40 и 80 мг/кг удлиняет продолжительность сна до $101,0 \pm 13,6$ мин; $116,0 \pm 10,8$ мин и $168,0 \pm 16,8$ мин соответственно. Статистический анализ показывает, что между зависимым от количества вводимого 5-ЭТОБ увеличением продолжительности гексеналового сна и снижением потребления кислорода существует отрицательная корреляционная связь с коэффициентом корреляции 0,74. Общим механизмом, приводящим к снижению потребления кислорода и удлиняющим продолжительность разрушения ксенобиотика (гексенала) может явиться блокирование микросомального окисления. Выключение этого кислородозависимого процесса снижает общее потребление кислорода организмом, что в условиях гипоксии повышает резистентность организма к кислородному голоданию, обеспечивая относительное увеличение использования кислорода в реакциях митохондриального окисления, сопровождающихся образованием АТФ. Возможными точками приложения действия препарата могут быть цитохромы Р-450, так как известно, что производные бензимидазола, к которым так же относится 5-ЭТОБ, являются обратимыми ингибиторами цитохрома Р-450.

Влияние 5-ЭТОБ на картину крови в постшемическом периоде

Нарушения картины крови при ишемии и реперфузии тонкой кишки заключаются в нейтрофильном лейкоцитозе с лимфопенией, снижении в период ишемии и после реперфузии числа тромбоцитов в крови, сгущении крови. Профилактическое введение 5-ЭТОБ перед

ишемией тонкой кишки не влияет на изменение абсолютного уровня эритроцитов и лейкоцитов и изменение соотношения отдельных видов лейкоцитов.

Изменение объёма циркулирующей крови после ишемии тонкой кишки.

Эксперименты показали (таблица 7), что при ишемии и реперфузии тонкой кишки абсолютное и относительное падение объёма циркулирующей плазмы превышает и во временной динамике опережает падение объёма циркулирующих эритроцитов.

Таблица 7

Изменения объёма циркулирующей крови после острой одиночной ишемии тонкой кишки

Серия экспериментов	Масса тела (гр)	Гематокрит (%)	Объём циркулирующей	
			Плазмы (мл)	Крови (мл)
Контроль (интактные)	199,1±3,1	46,0±3,7	5,30±0,10	9,80±0,20
Ишемия 1 час	199,2±4,2	53,0±0,8	4,29±0,10	9,20±0,30
Реперфузия 1 час	193,3±4,3	60,0±2,3*	3,72±0,04*	9,30±0,50
Реперфузия 3 часа	198,3±6,0	60,0±2,0*	1,57±0,30*	3,92±0,10*
Реперфузия 5 часов	196,0±5,7	65,0±1,4*	1,20±0,10*	3,47±0,16*
Релапаротомия	196,6±5,7	45,0±0,10	4,53±0,10*	8,20±0,20*
5-ЭТОБ, ишемия-реперфузия 5 часов	190,8±5,5	64,8±1,7*	1,20±0,40*	3,60±0,50*

*) достоверное отличие от соответствующего показателя в контрольной группе животных при $p < 0,05$

Во время ишемии тонкой кишки отмечается снижение объёма циркулирующей плазмы на 19,1 %, через 1 час реперфузии объём плазмы падает до 70,2% исходного. На 3 часу реперфузионного периода, когда регистрируются выраженная деструкция тканей и развивается необратимое снижение потребления кислорода, объём циркулирующей плазмы составляет 29,6 % от исходного, а объём циркулирующей крови - 40,6 %. В дальнейшем, к 5 часу реперфузионного периода, регистрируется незначительная степень дальнейшего падения ОЦК. В экспериментах, выполненных на фоне предварительного введения 5-ЭТОБ, не зарегистрировано улучшение динамики изменений ОЦК, однако как это следует из ранее приведенных данных, препарат способствует снижению летальности на фоне значительного падения объёма циркулирующей крови.

Изучение кролической токсичности субстанции 5-ЭТОБ в vivo:

1. Ежедневные внутримышечные инъекции 5-ЭТОБ в дозе 40 мг/кг в течение 28 суток интактным животным не сопровождаются развитием патологических изменений картины крови. Не изменяется скорость оседания эритроцитов, содержание в периферической крови эритроцитов и лейкоцитов, в течение всего срока наблюдений не изменяется абсолютное и относительное содержание отдельных клеток белой крови. Через 2 недели отмечен подъём концентрации гемоглобина с последующей нормализацией. Зарегистрировано двухфазное изменение концентрации кровяных пластинок: повышение содержания тромбоцитов через 2 недели инъекций 5-ЭТОБ с последующей нормализацией.

2. Через 2 недели ежедневных инъекций 5-ЭТОБ выявляются незначительные морфологические изменения в паренхиматозных органах, после 3 недель введения выявляются явления дистрофии, воспалительной инфильтрации.

3. В местах инъекций изменения выявляются через 3 недели: отёк эндомизия и перимизия поперечно-полосатой мышцы, воспалительная полинуклеарная инфильтрация, паренхиматозная дистрофия части мышечных волокон с потерей у единичных волокон поперечной исчерченности.

При введении препарата "ЭТОМЕРЗОЛ" заводского изготовления внутривенно и внутримышечно в дозе 40 мг/кг веса в течение 7 суток кроликам в местах инъекций не развиваются патологические изме-

нения тканей . При микроскопическом исследовании внутренних органов выявлено, что "ЭТОМЕРЗОЛ" не оказывает повреждающего действия на структуру печени, сердца, лёгкого, почек, надпочечников и тонкой кишки: паренхима, соединительная ткань и сосудистое русло органов не отличаются от нормальной гистологической картины.

В результате изучения возможных механизмов эффективности препарата выявлены два, на наш взгляд важнейшие, механизма его влияния, которые обеспечивают увеличение резистентности организма при экстремальных и терминальных состояниях организма :

1.АНТИКАТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ манифестируется снижением потребления кислорода под влиянием препарата. Снижение интенсивности катаболизма способствует сохранению структурных компонентов и энергетических ресурсов клетки, которые необходимы для восстановительных процессов в послеагрессивном периоде. Снижение потребностей тканей организма в кислороде имеет и самостоятельное патогенетическое значение , уменьшая энергетические расходы на работу дыхательных мышц, миокарда и других компонентов функциональной системы , обеспечивающей газовый гомеостаз организма.

2.АНТИКАЛОРИГЕННЫЙ, ГИПОТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ (гипобнотический) проявляется в снижении температуры ядра тела под влиянием препарата и, во-первых, является фактором, приводящим к снижению энергозатрат на поддержание температуры тела, а во-вторых, способствует снижению метаболизма и повышению устойчивости тканей к действию многих повреждающих факторов, прежде всего, к кислородному голоданию. Следует учитывать, что метаболические эффекты антигипоксантов (актопротекторов) носят многоплановый характер. Во-первых , данные препараты ингибируют микросомальное окисление и тем самым увеличивают долю кислорода, используемого в процессах энергопродукции. Во-вторых, как показано исследованиями А.В.Смирнова, 1984; 1994 актопротекторы усиливают синтез РНК в различных органах и тканях, в результате чего в клетке активизируется образование ферментов, обеспечивающих энергопродукцию, утилизацию метаболитов и антиоксидантную защиту. Усиление синтеза РНК и белков и, как следствие, увеличение мощности метаболических систем клетки является одним из основных механизмов действия актопротекторов, что повышает резистентность организма на всех уровнях структурно-функциональной организации организма, начиная от клеточного и завершая организменным.

Таким образом, в результате проведенного исследования достигнуты основные цели исследования, определённые заданием "ИЩЕЛИТЕЛЬ - 2". Среди предоставленных нам для испытания химических соединений обнаружено соединение - производное меркаптобензимидазола 5-ЭТОБ (возможное название нового фармакологического препарата ТОМЕРЗОЛ). Препарат обеспечивает увеличение продолжительности жизни и выживаемости животных при комбинированном кишечинальном шоке. Введенный в дозе 40 мг/кг до ишемии кишечника обеспечивает выживание 49,2 % животных, а введенный в той же дозе после одночасовой ишемии при восстановлении кровотока в тонкой кишке способствует выживанию 35,2 % животных по сравнению со 100 % летальностью в контроле.

Мы считаем, что основными показаниями для применения ТОМЕРЗОЛА являются:

-Шок - профилактическое и лечебное применение.

-Профилактическое применение перед выполнением хирургических операций, отличающихся повышенной травматичностью, опасностью возникновения острой гипоксии тканей, шока.

-Профилактика ишемических и реперфузионных изменений в органах при нарушении проходности магистральных артериальных сосудов, при восстановлении тканевого кровотока после ишемии органов.

-Профилактика ишемических изменений в органах при острой гипоксии, острой дыхательной недостаточности, острой кровопотере, остром ангиоспазме.

Решение о проведении клинических испытаний препарата по указанным показаниям вынесено Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Украины 29 декабря 1994 года (протокол № 10). В Харьковском научном центре по созданию лекарственных средств препарат подготовлен для клинических испытаний в форме ампул по 2 мл 4 % раствора в упаковках по 10 ампул.

ВЫВОДЫ

1.Острая, одночасовая ишемия и реперфузия тонкой кишки у белых крыс сопровождается 100 % летальностью. Гибель животных наступает на фоне значительных структурных повреждений, носящих полиорганный характер. Структурные и функциональные нарушения,

характерные для модели острой ишемии и реперфузии тонкой кишки соответствуют клиническим наблюдениям при острых нарушениях мезентериального кровообращения и шоке. Модель адекватна для изучения в эксперименте патогенеза и разработки способов терапии экстремальных состояний организма.

2. Ишемия и реперфузия тонкой кишки сопровождаются двуфазными изменениями интенсивности окислительных процессов в организме. Интенсификация окислительных процессов в период ишемии и реперфузии тонкой кишки лимитирует резистентность организма и продолжительность жизни в послешемическом периоде.

3. При сравнительном исследовании эффективности препаратов из различных фармакологических групп выявлена высокая активность при профилактическом введении атропина, преднизолона, АТФ, крафтинфосфата. При лечении интестинального ишемического шока эффективно использование оксипутирата лития. Во всех сериях экспериментов установлена эффективность препаратов группы антицианоксидантов (актопротекторов - 5-ЭТОБ).

4. Введение 5-ЭТОБ увеличивает среднюю продолжительность жизни в первые сутки до 352,5% по сравнению с контролем, вызывает 40,2% животных. Препарат эффективен при лечебном введении после перенесения ишемии кишки и обеспечивает сохранение жизни животных на фоне острых дистрофических, включая микроинфаркты, изменений в жизненно важных органах - миокарде, печени, почках и значительного дефицита объема циркулирующей крови.

5. Изучение хронической токсичности субстанции препарата 5-ЭТОБ, проведенное в экспериментах на крысах показало, что введение 5-ЭТОБ в дозе 40 мг/кг массы в течение 28 дней не сопровождается развитием патологических изменений картины крови. Морфологические исследования показали, что после двух недель ежедневных инъекций 5-ЭТОБ выявляются незначительные изменения со стороны паренхиматозных органов, которые после трёх недель введения принимают выраженный характер. При введении препарата "ЭТОМЕРЗОЛ" внутривенно и внутримышечно в течение 7 суток установлено, что препарат не оказывает повреждающего действия на структуру жизненно важных органов.

6. Основными показаниями для применения "ТОМЕРЗОЛА" являются: профилактика и лечение шока, ишемических и реперфузионных изменений в органах при нарушениях проходности магистраль-

и др. повреждения сосудов, при острой гипоксии, острой дыхательной недостаточности, острой аритмии, остром ангиоспазме. Профилактика и применение перед выполнением плановых хирургических операций, связанных с повышенной травматичностью, опасностью развития при острой гипоксии тканей, шока.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При всех выполнении диссертации разработаны, получили разрешение Министерства Здравоохранения для практического применения следующие методы лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости:

1.1. Метод неспецифической ядоты тонкой кишки. (Инструкция по применению). Разрешение Министерства здравоохранения БССР № 924-23-872 от 11.02.1987 г. Авторы: М.Г. Сачек, Э.С. Питкевич, А.М. Ткачев, Н.А. Петушок, А.К. Зеньков, Л.Н. Шаркова.

2. Способ профилактики и лечения постинфекционных повреждений толстой кишки. (Инструкция на метод). Разрешение Министерства Здравоохранения Республики Беларусь на клиническое применение № 61-326-9295 от 12.06.92 г. Авторы: М.Г. Сачек, А.Н. Лизиков, Э.С. Гитлович, Т.С. Попова, Л.Н. Шаркова, С.С. Стебунов.

3. Способ профилактической подготовки больных при выполнении в брюшной хирургических операций. (Инструкция на метод). Разрешение Министерства здравоохранения Республики Беларусь на клиническое применение № 61/120-9406 от 09.05.1994 г. Авторы М.Г. Сачек, Э.С. Питкевич, А.Н. Лизиков, М.О. Позинский, Ю.Г. Бобков, А.М. Ткачев, Э.С. Гитлович.

4. Новые методы хирургических методов в питвенной терапии больных острой хирургической патологией органов брюшной полости при декомпенсированном сплените: Витебской областной клинической больницы. Количество операций - с 21,6 % до 16,2 %, количество осложнений - с 22,3 % до 9,9 % (М.Г. Сачек, А.М. Ткачев, 10-й Международный конгресс, 1995).

СПИСОК РАБОТ, ОБУВАННЫХ В НАШЕЙ РАБОТЕ
ДИССЕРТАЦИИ

1. Ишемия тонкого кишечника как следствие нарушения иннервации // Современные вопросы патологии органов желудочно-кишечного тракта. Смоленск, 1975.- С.69 - 71. Соавтор М.Г.Савин.

2. Применение электрогастрографа для диагностики нарушений кровоснабжения тонкого кишечника // 1 Всесоюзный научно-технический симпозиум по применению радиоизотопных методов в хирургии.- Иваново, 1975.- С. 81.

3. Ферментативная активность слизистой кишечника после нормализации // Механизмы повреждения, адаптации и компенсации. Тезисы докладов 2 Всесоюзного съезда патофизиологов.- Ленинград, 1976.- С. 256.

4. Некоторые результаты экспериментальной модели ишемии тонкого кишечника // Острая ишемия органов брюшной полости и ее осложнения. Тезисы докладов 2 Всесоюзного симпозиума.- М., 1978.- С. 454 - 455.

5. Кислотно-щелочное состояние организма при острой ишемии тонкого кишечника // Механизмы повреждения и пути его компенсации.- Каунас, 1981.- С. 147.

6. Активность системы трансаминаз при острых заболеваниях органов брюшной полости.- Хирургия.- 1982.- № 1.- С. 32-34. Соавторы: Н.А.Петуков, Э.Я.Зельден, Ю.С.Подруж.

7. Кислотно-щелочное состояние при острых нарушениях мезентериального кровообращения // Повреждение и регуляторные процессы организма. Тезисы докладов 3 Всесоюзного съезда патофизиологов.-М., 1982.- С. 241- 242. Соавторы: Ливиков А.М., Подруж Ю.С.

8. Кислотно-основное состояние кишечника экспериментальное при острых нарушениях мезентериального кровообращения // Тезисы докладов 19 Пленума правления Всесоюзного научного общества хирургов.- Ярославль, 1983.- С. 110 - 111. Соавторы: Петуков Н.А., Ливиков А.Н.

9. Значение тонкого кишечника в кислотно-щелочном балансе // Материалы 5 съезда Всесоюзного физиологического общества.- Голку, 1983.- Л.: Наука, 1983.- С. 112- 113. Соавтор Ливиков А.Н.

18. Спектр нормализации кислотно-щелочного состояния при различных видах // Эффективность изобретений и рациональных предложений в медицине и фармакологии. М., 1983.- С. 65 - 66. Соавтор Лызиков А.Н.

19. Лечение острых нарушений мезентериального кровообращения у больных с острым обструктивным гастроэнтеритом // Научно-практическая конференция. Минск, 1984.- С. 19. Соавторы Сачек М.Г., Петухов И.А., Лызиков А.Н., Шеркова Л.И.

20. Коррекция гемодинамики при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Здоровоохранение Белоруссии.- 1987.- № 3.- С. 49. Соавторы: Сачек М.Г., Зельков А.К., Лызиков А.Н., Соловьев А.А.

21. Изменения кишечной микроциркуляции тонкой кишки // Здоровоохранение Белоруссии.- 1987.- № 3.- С. 25 - 26. Соавторы: Лызиков А.Н., Сачек М.Г., Шеркова Л.И.

22. Клинико-физиологическая характеристика активности симпатикосеротониновой системы у больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в ближайшем послеоперационном периоде // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Сборник научных трудов ИВВИ им. И.П.Павлова.-Л.- 1987.- С. 95 - 100. Соавторы: Сачек М.Г., Шеркова Л.И., Зельков А.К., Лызиков А.Н., Дубровская А.В.

23. Витаминно-фармакологические соединения на резистентность организма при интубационном или интравенозном шоке // Фармакологическая коррекция гемодинамических состояний. Тезисы докладов I Всесоюзной конференции (Москва, 27-28.01.1983).- Ижевск.- 1983.- С. 99-100.

24. Фармакологическая коррекция гемодинамических состояний больных с трудными формами заболеваниями органов брюшной полости // Фармакологическая коррекция гемодинамических состояний. Тезисы докладов I Всесоюзной конференции (Москва, 27-28.01.1983).- Ижевск.- 1983.- С. 115. Соавторы: Сачек М.Г., Лызиков А.Н.

25. Эффективность ультрафиолетового диализа при острых нарушениях гемодинамики органов брюшной полости // Здоровоохранение Белоруссии.- 1987.- № 3.- С. 24. Соавторы: Шеркова Л.И., Сачек М.Г., Зельков А.К., Соловьев А.А.

26. Изменения гемодинамики при острых нарушениях гемодинамики органов брюшной полости // Актуальные вопросы теории и практики фармакологии. Сборник научных трудов.- Минск.- С. 127 - 129. Соавторы: Лызиков А.Н., Сачек М.Г.

19. Фармакологическая коррекция резистентности организма при интестинальном ишемическом шоке // Тезисы докладов Всесоюзной конференции патолофизиологов. М., 1989.- т. 2.- С. 780.

20. Изменение объёма циркулирующей крови при острых нарушениях мезентериального кровообращения // Физиологические и биохимические аспекты патологических процессов. Сборник научных трудов. Смоленск, 1990.- С. 30-31. Соавторы : Л.И. Шаркова, Ю.А.Соловьёв.

21. Применение антигипоксантов в лечении острых хирургической патологии органов брюшной полости // Острые хирургические заболевания брюшной полости. Тезисы докладов Научной комиссии АМН СССР и Всес. конф. по неотложной хирургии.- Ростов на Дону,- 1991.- С. 305-306. Соавторы : А.Н.Лызинов, М.Г.Сачек.

22. Интестинальный диализ при лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Новые методы диагностики, лечения, реабилитации заболеваний и оценки лекарственных форм.- Витебск.- 1991. С. 109-112. Соавторы : М.Г.Сачек, А.Н.Лызинов, И.А.Петухов, А.К.Зеньков, Л.И.Шаркова.

23. Влияние неотона на электрическую активность тонкой кишки // Заболевания органов брюшной полости.- Смоленск.- 1992.- С. 115-118. Соавторы : М.Г. Сачек, Чернин Б.И., Стебунов С.С., Лызинов А.Н., Полуян Ю.С., Ковалёв А.В.

24. Влияние креатинфосфата на течение разлитого гнойного перитонита в эксперименте // Здравоохранение Белоруссии. - 1993, - № 1. - С. 31-34. Соавторы : Сачек М.Г., Лызинов А.Н., Стебунов С.С.

25. Актопротекторы в терапии шока, вызванного острой ишемией тонкого кишечника // Физиологически активные вещества. Международственный сборник научных трудов.- Киев, Наукова думка.- 1993.- выпуск 25.- С. 35 - 39. Соавторы : Бобков Ю.Г., Сачек М.Г., Лызинов М.О.

26. Применение бемитила для предоперационной подготовки в абдоминальной хирургии // Современные подходы в абдоминальной хирургии. Материалы международной научной конференции.- Гродно., 1993.- С. 264 - 265. Соавторы : Фомин А.В., М.Г. Сачек, И.И.Черняков, В.В.Шварёнок.

27. Фармакологическая коррекция реализации организмом стратегий реагирования на экстремальное воздействие // Фармакология и

фармакологический. Сборник научных трудов.-Витебск.- 1994.- С. 82 - 85. Соавторы: Сачек М.Г.

18. Фармакологические свойства томерзола и результаты экспериментальной терапии кишечной инфекции тонкой кишки // Фармакология и фармакотерапия. Сборник научных трудов.- Витебск.- 1994.- С. 45 - 48. Соавторы: Сачек М.Г.

19. Реализация толерантной стратегии адаптации организма-переноски в новое направление клинической медицины // Проблемы жизни и здоровья в современной медицине.- Минск.- 1994.- С. 117 - 122. Соавтор Сачек М.Г.

20. Фармакологическая коррекция стратегий адаптации при острых перитонических мезентериального кровообращения // Актуальные проблемы современной медицины. Материалы научной конференции Витебского медицинского института.- Витебск.- 1994.- т.2.- С. 84 - 85. Соавтор: Сачек М.Г.

21. Влияние бемингла на изменение психологического статуса после колостомии // XX Пленум правления общества хирургов Республики Беларусь. Тезисы докладов.- Новополоцк, 1994.- С. 293 - 300. Соавторы: Фомин А.В., М.Г.Сачек, А.Н. Лышков, .

22. Способ фармакологической коррекции гипоксических нарушений у больных острой хирургическими заболеваниями // Материалы XI съезда белорусских хирургов.- Гродно.- 1995.- т.2.- С. 341 - 343. Соавторы: Сачек М.Г., Стебунов С.С., Лышков А.Н.

23. Фармакологическая коррекция гипоксических нарушений у больных острой хирургическими заболеваниями // Анестезиологические аспекты и витальная терапия критических состояний. Тезисы докладов 3 съезда анестезиологов-реаниматоров.- Минск, 1995.- С. 32-34. Соавторы Сачек М.Г., Стебунов С.С., Лышков А.Н.

24. Имобилизация бициркуляционные эффекты фосфокреатина // Ношение хирурги.- 1995.- I.- С. 43 - 47. Соавторы: Стебунов С.С., Сачек М.Г., Лышков А.Н.

25. Влияние профилактики и лечения гипоксических нарушений у больных острой хирургическими заболеваниями // Проблемы профилактической медицины. Сборник научных трудов.- Витебск.- 1995.- С. 73 - 74. Соавторы: Стебунов С.С., Сачек М.Г., Лышков А.Н., Фомин А.В.

26. Специфика репаративных процессов кожной раны под действием Салицила // Проблемы профилактической медицины. Собр-

ник научных трудов.- Витебск.- 1995.- С. 75 - 77. Соавторы : Фомин А.В., Сачек М.Г., Мяделец О.Д., Кутько А.П., Москалёв К.В.

37. Антигипоксанты (актопротекторы) : итоги экспериментального изучения и перспективы клинического применения // Справка Белорусского центра научной медицинской информации.- Минск, 1996. Тираж 100 экз.- 14 с. Соавторы : Бобков Ю.Г., Лызигов А.Н., Сачек М.Г., Лозинский М.О., Смирнов А.В., Елькин А.И.

38. Антигипоксанты (актопротекторы) : итоги экспериментального изучения и перспективы клинического применения в хирургии // Новости хирургии .- 1996.- № 1.- С. 60 - 66. Соавторы : Сачек М.Г., Лызигов А.Н., Зеньков А.К., Фомин А.В., Стебунов., Москалёв К.В., Шаркова Л.И.

39. Эффективность антигипоксантов (актопротекторов) в терапии острых нарушений мезентериального кровообращения // Теоретические и прикладные вопросы современной медицины и фармации. Сборник научных работ Витебского медицинского института. - Витебск.- 1996.- С. 196-204.

40. Антигипоксанты (актопротекторы) : фармакологические эффекты и механизмы фармакологической активности // Теоретические и прикладные вопросы современной медицины и фармации. Сборник научных работ Витебского медицинского института. - Витебск.- 1996.- С. 192-196. Соавтор Рождественский Д.А.

41. Профилактика и лечение гипоксических нарушений у больных острыми хирургическими заболеваниями // Современные аспекты клинической медицины . Сборник научных работ Витебского медицинского института. - Витебск.- 1996.- С.105-108. Соавторы : Стебунов С.С., Сачек М.Г., Лызигов А.Н., Фомин А.В., Кутько Д.П.

42. Patient Rehabilitation after Urgent Abdominal Surgery. Conference on the Psychology of Posttraumatik Stress Disorder. September 7-10, 1996.- New York. Akademy of Scieces.- P. 144. Соавторы : Fomin A.V., Sacek M.G., Lysikov A.N., Stebunov S.S.