

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АНТИСПАЙК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА У КРЫС

¹Гапанович В.Н., ¹Карпенко Е.А., ¹Андреев С.В., ¹Васильева Е.Н.,

¹Бердина Е.Л., ²Юркишович Т.Л., ²Гринюк Е.В.

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение БГУ «НИИ физико-химических проблем», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Профилактика спаечного процесса, развивающегося в 50-95 % случаях абдоминальных и гинекологических операций, заключается в создании барьера между травмированными тканями. Традиционно применяемые противовоспалительные средства, являясь биологически инертными и достаточно эффективными, как правило – биоразлагаемыми соединениями, обеспечивают механическое разграничение травмированных участков поврежденных органов, препятствуя их слипанию и сращению в послеоперационном периоде, и напрямую не влияют на патологические процессы в альтерированных тканях, лежащие в основе спайкообразования.

Специалистами учреждения БГУ «НИИ физико-химических проблем» и государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» разработан инновационный (гибридный) лекарственный препарат (ЛП) Антиспайк, в состав которого входят натрий карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), кеторолак трометамин и вода для инъекций. Включение в готовую лекарственную форму нестероидного противовоспалительного средства наделяет Антиспайк дополнительными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, что обеспечивает нивелирование проявления основных патогенетических механизмов инициации спайкообразования в первые сутки послеоперационного периода.

Цель. Изучить фармакотерапевтические свойства лекарственного препарата (ЛП) Антиспайк при однократном внутрив брюшинном введении крысам линии Вистар в ходе моделирования спаечной болезни.

Материалы и методы. Для оценки фармакотерапевтических свойств разработанного препарата на фоне моделируемого спаечного процесса были сформированы 4 серии крыс обоего пола по 8 особей в каждой: 1 (опытная) – нанесение на скарифицированные участки брюшины стерильного раствора ЛП Антиспайк в дозе 1,5 мл/кг (суточная терапевтическая); 2 (опытная, сравнения) – нанесение препарата сравнения (стерильный 4 % раствор КМЦ) в дозе 1,5 мл/кг; 3 (контрольная) – орошение операционного поля стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида (NaCl) в дозе 1,5 мл/кг. Интактные животные (4 серия) не подвергались никаким манипуляциям.

Моделирование спаечного процесса у наркотизированных (натрия тиопентал) крыс проводилось путем скарификации участка серозной оболочки слепой кишки и контралатерального ему участка париетального листка брюшины того же размера до субсерозного кровотечения. После завершения травматического повреждения листков брюшины раневые поверхности однократно обрабатывались указанными выше растворами. Далее брюшная стенка послойно ушивалась кисетным серозно-мышечным швом, кожа – узловым прерывистым швом. В первые 2 суток послеоперационного периода прооперированным грызунам проводилось обезболивание внутримышечными инъекциями анагетиков.

Клинический осмотр состояния животных (включая определение болезненности области брюшной стенки) проводился ежедневно в течение 14 суток. Динамику массы тела определяли путем 3-кратного взвешивания крыс (0-7-15 сутки эксперимента), ректальное измерение температуры тела – ежедневно в первые 3 суток, затем – на 8 и 15 сутки, снятие шовных лигатур – на 7 сутки после лапаротомии. В конце эксперимента у крыс были взяты образцы крови (из аксиллярного сплетения) и мочи для дальнейшего анализа, после чего животных подвергали эвтаназии ингаляцией CO_2 , вскрывали и проводили макроскопическое исследование наличия и степени выраженности спаечного процесса в различных анатомических областях брюшной полости.

Результаты. В течение 1 часа после проведения оперативного вмешательства была зарегистрирована гибель 1 самки контрольной серии. Признаки интоксикации (отсутствие двигательной активности, затрудненное дыхание, отсутствие реакции на раздражение, судороги, тремор, пилоэрекция и др.), наблюдавшиеся в 1 сутки после операции, являлись однотипными для всех экспериментальных животных. У грызунов 1 и 2 опытных серий они исчезали ко 2 суткам после проведения лапаротомии, у крыс 3 (контрольной) наблюдались вплоть до 8. Болезненность брюшной стенки у крыс, получавших ЛП Антиспайк, полностью исчезала к 7 суткам эксперимента, в то время как у отдельных животных, обработанных 4 % КМЦ и 0,9 % NaCl, регистрировалась вплоть до окончания эксперимента. По завершении периода наблюдений у животных всех экспериментальных серий ткани брюшной стенки на месте разреза заживали по первичному натяжению.

У всех прооперированных крыс обоего пола через 7 дней после моделирования спаечной болезни отмечали снижение прироста массы тела по сравнению с интактными животными, однако к окончанию эксперимента различия между сериями эксперимента по данному показателю нивелировались.

Через 1 сутки после лапаротомии у крыс обоего пола 3 (контрольной) серии регистрировали достоверное снижение температуры тела на 0,5-0,8 °С, относительно значений у интактных животных, с последующим (2-3 сутки) её повышением, что указывало на развитие воспалительной реакции на

перенесенную травму. К 8 суткам эксперимента температура тела крыс 1 и 2 опытных серий не отличалась от зафиксированной в контрольной, однако у самок, получавших 0,9 % раствор NaCl, значения данного показателя были достоверно выше, чем у интактных животных на 0,6 °С. На 15 сутки наблюдений температура тела крыс всех экспериментальных серий не отличалась от принимаемой за условную норму.

Зарегистрированные изменения значений цитогематологических показателей периферической крови прооперированных крыс, в сравнении с интактными, были обусловлены индивидуальными особенностями восстановительного процесса после перенесенной травмы и не выходили за пределы физиологической нормы для данного вида животных.

Было отмечено достоверное снижение ферментативной активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самцов 1 и 2 опытных серий – на 22-23 %, тогда как значения остальных изученных биохимических показателей крови крыс опытных и контрольной серий достоверно не отличались от зарегистрированных у интактных животных.

В сериях животных с использованием 4 % КМЦ и 0,9 % NaCl наблюдалось достоверное увеличение концентрации фибриногена в крови крыс-самцов – на 37-38 % в сравнении с интактными животными.

Изменения ряда показателей общего анализа мочи (наличие крупнодисперсных белков, нитритов, лейкоцитов, эритроцитов) были наиболее выражены у крыс контрольной серии обоего пола, в наименьшей степени – при использовании ЛП Антиспайк.

Эффективность антиадгезивного действия разработанного препарата оценивали по критериям выраженности спаечного процесса в баллах (методика Аюшиновой Н.И. и др.): количественно – по числу спаек и качественно – по их форме и васкуляризации; наличию деформации и изменения просвета слепой кишки. Количество животных при применении ЛП Антиспайк, у которых регистрировали спайки, составило 37,5 %; при нанесении на раневые поверхности препарата сравнения (4 % КМЦ) – 62,5 %; орошение скарифицированных участков листков брюшины 0,9 % NaCl привело к развитию спаечного процесса у 62,5 % крыс-самцов и 85,7 % крыс-самок, соответственно.

Качественная оценка спаечного процесса была проведена с помощью определения суммарного, среднего и максимального баллов для каждой экспериментальной серии крыс. Наиболее выраженное спайкообразование зарегистрировано у грызунов, получавших 0,9 % NaCl – средний балл $4,93 \pm 1,01$, что соответствует 2 степени или умеренному адгезивному процессу. При использовании 4 % КМЦ средний балл составил $3,63 \pm 0,84$ – 1 или незначительная степень развития спаек. Наименьший по количественным и качественным критериям спаечный процесс наблюдался при нанесении ЛП Антиспайк – $1,63 \pm 0,55$ балла.

Выводы. В качестве преимуществ применения в условиях моделируемой спаечной болезни ЛП Антиспайк, по сравнению с 4 % раствором КМЦ, следует отметить более раннее восстановление общего состояния животных после лапаротомии, оцениваемое по снижению продолжительности проявления клинических признаков интоксикации, наличию положительной динамики прироста массы тела к окончанию периода наблюдений; отсутствие признаков воспаления, определяемых по динамике биохимических и гемостазиологических показателей крови экспериментальных животных; более высокая эффективность противоспаечного действия при количественной и качественной оценке в баллах, с протеканием патологического процесса в более легкой форме – наличие исключительно одиночных неваскуляризированных спаек между органами одной анатомической области или одного этажа брюшной полости без нарушения конфигурации и проходимости слепой кишки.