

На правах рукописи

ПЛЕЧЕВА ДИНА ВЛАДИМИРОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В ХИРУРГИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Уфа-2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Галимов Олег Владимирович

Официальные оппоненты:

Кубышкин Валерий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой хирургии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Красильников Дмитрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дибиров Магомед Дибирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «__»_____2018 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
<http://www.bashgmu.ru/dissertatsii>

Автореферат разослан «__»_____2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Федоров Сергей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несмотря на стремительное развитие профилактической медицины во всем мире, количество выполняемых ежегодно хирургических операций неуклонно растет. Безусловно, огромный прогресс достигнут с внедрением малоинвазивных и эндоскопических методов хирургического лечения, тем не менее, опасности и осложнения для хирургии в целом остаются те же: гнойно-септические осложнения, кровотечения, несостоятельность швов. В связи с этим интерес к средствам улучшающим регенерацию тканей, поиск новых подходов продолжает оставаться актуальным. Особый интерес вызывает препараты репаративное действие которых обусловлено несколькими механизмами действия (Кошелев П.И., 2011; Тимербулатов В.М., 2017; Eming S.A., 2014).

Проведенные фундаментальные исследования показали, что в процессе течения заживления существенное значение имеет изменчивость адаптации организма к повреждению. Поэтому становится ясным, что помимо препаратов воздействующих симптоматически необходимо применение лекарственных форм, предотвращающих декомпенсацию компенсаторно-репаративных функций организма и обладающих свойствами стимуляции заживления ран (Муслимова С.Ю., 2006; Андриевских И.А., 2016; Нартайлаков М.А., 2017; Fallahzadeh A.R., 2011; Martin P., 2015).

Одним из таких отечественных препаратов существующих рынке является производное пиримидинов 5-оксиметилурацил (5-ОМУ).

При равных лечебно-диагностических условиях у одного пациента регенераторные процессы протекают длительно в компенсированной или субкомпенсированной форме, однако нередко возникают ситуации когда изначально имеют место агрессивно отрицательное и осложненное течение раневого процесса. Именно в этих случаях актуальным является применение таких препаратов. Поэтому проведенная научно-исследовательская работа по изучению применения 5-ОМУ в регенераторной хирургии является актуальной на сегодняшний день.

Цель исследования. Улучшить репаративную регенерацию в хирургии путем разработки новых лекарственных форм 5-оксиметилурацила и включения его в комплекс лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

1. В эксперименте изучить ранозаживляющее действие оксиметилурацила на ранах различного генеза.
2. Изучить возможности применения 5-ОМУ при лечении эрозивно-язвенных состояний желудка и двенадцатиперстной кишки у больных перед различными оперативными вмешательствами с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений.
3. Определить эффективность применения 5-ОМУ в реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта в эксперименте.
4. Разработать лекарственную форму для программированного высвобождения 5-ОМУ в различных отделах кишечника с целью профилактики несостоятельности анастомозов в клинической практике.
5. Изучить влияние 5-ОМУ на индуцирование неоангиогенеза в миокарде и на элиминацию некротических масс после острого инфаркта миокарда в эксперименте.
6. Разработать в клинике методику применения 5-ОМУ для улучшения репаративной регенерации кожных послеоперационных ран и определить его влияние на состояние микроциркуляции методом лазерной флоуметрии.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное исследование влияния оксиметилурацила на репаративную регенерацию в хирургии. Изучено влияние 5 – ОМУ на стимуляцию регенераторных процессов при его применении в сердечно-сосудистой хирургии, хирургии желудочно-кишечного тракта, общей хирургии.

Разработана лекарственная форма 5-ОМУ и внедрен способ покрытия эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК, позволяющий снизить количество послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.

Предложены различные лекарственные формы и способы их введения с дозированной элиминацией препарата в различных отделах кишечника. На этом основании внедрен способ профилактики несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта.

Разработан и внедрен в клиническую практику способ применения гелевой формы 5-ОМУ для стимуляции репаративной регенерации в кожных ранах после оперативных вмешательств.

Выявлено влияние 5-ОМУ на ускорение элиминации некротических масс, стимуляцию неоангиогенеза и экспрессию генов, ответственных за регенерацию тканей, при остром инфаркте миокарда, в разработанной экспериментальной модели.

На основании проведенной лазерной флоуметрии, доказана способность 5-ОМУ ускорять процессы восстановления микроциркуляции в послеоперационных ранах.

Практическая значимость. Разработанная и внедренная в клиническую практику мазь с 5-ОМУ ускоряет репаративную регенерацию кожных ран различного генеза, при введении его с помощью ультрафонофореза, что отражается в улучшении состояния послеоперационного рубца.

Эндоскопическое применение гелевой формы 5% оксиметилурацила в лечении гастродуоденальных поражений существенно ускоряет процессы репарации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки с $15,0 \pm 2,3$ дней до $11,1 \pm 1,9$ дней, что способствует сокращению сроков предоперационной подготовки и снижению риска послеоперационных осложнений у больных перед выполнением различных оперативных вмешательств.

Предоперационная подготовка вводимым энтерально за 5 суток до операции 5-оксиметилурацила улучшает процессы репаративной регенерации в зоне анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта.

Местное применение 5-ОМУ значительно повышает физическую прочность и биологическую герметичность анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта.

Применение 5-ОМУ индуцирует неоангиогенез в зоне ишемического повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда в эксперименте.

Стимуляция репаративной регенерации 5-ОМУ позволяет рекомендовать его применение для использования при поражении кожных покровов, причем при ожоговых поражениях кожи целесообразно местное применение препарата сочетать с приемом внутрь.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. 5% мазь 5-ОМУ в виде геля является оптимальной лекарственной формой для ускорения репаративной регенерации кожных ран различного генеза, а энтеральное введение 5-ОМУ усиливает эффект мази.
2. Доказана эффективность применения разработанной лекарственной формы 5-ОМУ в виде геля при эндоскопическом лечении гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений, позволяющий сократить сроки предоперационной подготовки пациентов и снизить риск осложнений в послеоперационном периоде.
3. Разработанные лекарственные формы 5-ОМУ в виде драже позволяют проводить лечение внутрипросветных инфекций и дисбиоза кишечника, провести комплексную предоперационную подготовку перед реконструктивными операциями на кишечнике.
4. Применение 5-ОМУ при создании анастомозов желудочно-кишечного тракта позволяет снизить количество несостоятельности за счет стимуляции регенерации в тканях и повышения их физической прочности.
5. Комплексные клинико-функциональные, морфологические и молекулярно-биологические исследования показывают высокую антиоксидантную активность 5-ОМУ и стимуляцию неоангиогенеза в зоне ишемического повреждения миокарда.

Внедрение результатов исследования. Тема работы входит в план научных исследований ФГБОУ ВО «БГМУ Минздрава России». Настоящая работа явилась результатом внедрения комплексных инвазивных и неинвазивных методов лечения с использованием 5-ОМУ, основанных на иммуно-гистохимических исследованиях в практику специализированных хирургических отделений Клиники БГМУ, ГБУЗ Республиканский кардиологический центр.

Апробация работы. Результаты исследования и основные положения работы доложены на: VI конгрессе международной ассоциации морфологов (Уфа, 2002); Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан "Медицинская наука – 2002» (Уфа, 2002); Межвузовской студенческой конференции по проблемам здоровья молодежи, посвященной Году здоровья и 70-летию БГМУ (Уфа, 2002); IV-ом Всероссийском научном семинаре и молодежной научной школе "Химия и медицина" (Уфа, 2003); 69-ой Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых РБ с международным участием "Вопросы теоретической и практической медицины" (Уфа, 2004); XIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007); Международной научно-практической конференции «Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику» (Пермь, 2008, 2009); конференции молодых ученых РБ с международным участием «Медицинская наука-2009» (Уфа, 2009); ежегодной сессии НЦС СХ им.А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2009, 2010); 16-ом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2010); 75-ой юбилейной Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых (Уфа, 2010); 18-ом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2012); Российско-Украинском венозном форуме «От Днепра до Дона» Ростов-на-Дону, 2013); XII съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015);

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 4 глав собственных исследований,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 438 литературных источника, в том числе 264 работы отечественных авторов и 174 иностранных. Материалы исследования изложены на 219 страницах печатного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 58 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Стандартное понимание характера течения процесса воспаления и адаптации организма к воздействию патогенетических факторов для заживления ран в последние десятилетия претерпевают изменения. Об этом свидетельствует увеличение в литературе публикаций о длительно текущих раневых процессах с тяжелыми клиническими исходами.

Проведенные фундаментальные исследования показали, что в процессе течения заживления существенное значение имеет изменчивость адаптации организма к повреждению. Поэтому становится ясным, что помимо препаратов воздействующих симптоматически необходимо применение лекарственных форм, предотвращающих декомпенсацию компенсаторно-репаративных функций организма и обладающих свойствами стимуляции заживления ран.

Одним из таких препаратов является производное пиримидинов 5-ОМУ. Пиримидины - малотоксичные соединения обладающие анаболическим, антифлогистическим эффектом, способствуют стимуляции регенерации, а некоторые из них обладают антиоксидантной активностью, в частности 5-ОМУ. В дальнейшем при проведении углубленных исследований на базе Башкирского государственного медицинского университета на кафедрах фармацевтической технологии с курсом биотехнологии и Уфимского института химии Российской академии наук (УФИХ РАН) были выявлены и другие свойства препарата повышать фагоцитоз и резистентность к инфекции, вырабатывать поствакцинальный иммунитет, стимулировать репаративные процессы, оказывать

противовоспалительное действие, вызывать анаболический и антикатаболический эффект и прочее. Противовоспалительный, мембраностабилизирующий, антитоксический эффекты пиримидинов во многом связаны с их антиоксидантной активностью.

Особенно актуальным их применение становится в случаях, когда при равных лечебно-диагностических условиях у одного пациента регенераторные процессы протекают длительно в компенсированной или субкомпенсированной форме, а у другого изначально имеют агрессивное отрицательное и осложненное течение.

Исследовательская работа по изучению применения 5-ОМУ в регенераторной хирургии проводилась на базах хирургических отделений Клиники Башкирского государственного медицинского университета, ГБУЗ Республиканского кардиологического центра, кафедре фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России и Уфимского института химии Российской академии наук (УФИХ РАН) в период с 2012 по 2017 гг.

Клиническая часть изучения влияния на процессы стимуляции регенерации в тканях проводилось в 3 группах, включавшие разные органы и системы организма. Это были пациенты с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (275), с восстановлением кишечной трубки при неопухолевых заболеваниях ЖКТ (1409) и 62 человека с кожными послеоперационными ранами у которых в комплекс лечебных мероприятий на всем протяжении периоперационного периода включался препарат 5-ОМУ в различных лекарственных формах и в различных схемах.

Экспериментальная часть работы выполнена в вивариях ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России и Уфимского научного центра РАН. В качестве экспериментального материала использовали 532 белых беспородных половозрелых крысы (самцы) массой 180-220 гр. и 123 кролика породы «Шиншилла».

Животные содержались в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических помещений (вивариев), утвержденным МЗ СССР №163 от 10.03.1966 года. Работа на кроликах выполнялась в соответствии с принципами гуманного обращения с подопытными животными, утвержденными приказами МЗ СССР №755 от 12.08.1977 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и №701 от 27.07.1978 года «О внесении дополнений в приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1977 года», а также положениями «Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989).

В экспериментальных и клинических исследованиях использовались субстанции и вспомогательные вещества, полученные от заводов изготовителей с соответствующими протоколами анализа по требованиям нормативной документации (ГФ Х, XI, XII изд., отдельных ВФС и ФС, ГОСТ, ОСТ и ТУ). Все применяемые в эксперименте и назначаемые лекарственные формы разработанных препаратов разрешены к медицинскому применению, и отвечают требованиям соответствующей нормативной документации контроля качества лекарственных препаратов в России.

Исследование влияния 5-ОМУ на заживление кожных ран в эксперименте

В эксперименте изучено ранозаживляющее действие мази 5-ОМУ, приготовленного на мазовых основах в виде вазелина и гели, на заживление ран у крыс. Нами, на основе геля, разработано «Средство для ускорения заживления ран и регенерации тканей (Патент РФ № 2549987)», в которое входят оксиметилурацил, лоратадин, натрия альгинат, глицерин, стабилизатор, консервант и вода дистиллированная, причем компоненты в средстве находятся в определенном соотношении в мас.%. Комплексное,

сочетанное применение этих компонентов, в своей совокупности позволило получить лечебное средство, обладающее ранозаживляющими свойствами.

Резаные раны наносились скальпелем под эфирным наркозом. В результате выявлено, что 5%-ая мазь с ОМУ приготовленная на геле статистически значимо ускоряет заживление на 10-15 сутки по сравнению с контролем где наносился просто гель, причем все мази и основы по сравнению с контролем достоверно ускоряли регенерацию.

Следующая серия опытов была проведена на 110 крысах (60 основная группа и 50 контрольная), у которых вызывалась ожоговая рана по описанной выше методике. В этих опытах средняя скорость заживления при применении разных мазевых основ была примерно одинакова – у контрольных $18,5 \pm 2,2$, у кроликов, раны которых смазывались вазелином $17 \pm 1,21$ а гелем – $17 \pm 1,95$. Т.е., ранозаживляющее действие при ожоговой ране, при образовании грубого струпа, было не выражено, по сравнению с острыми ранами, вероятнее всего из-за отсутствия биодоступности наносимых мазевых форм. Поэтому, были проведены опыты с выяснением эффективности 5-ОМУ при введении внутрь.

В одной из серий опытов сравнивали скорость заживления ожоговых ран, в комбинации с энтеральным введением 5-ОМУ внутрь в дозе 100 мг/кг. Большая эффективность ОМУ при энтеральном введении с одновременным смазыванием побудили нас к исследованию фармакокинетики содержания препарата в различных органах при его введении внутрь в том числе в коже и струпе ожоговых ран.

Изучение фармакокинетики ОМУ при введении его внутрь обусловило необходимость количественного определения его в крови. При этом важно было предварительно установить, связывается ли ОМУ с белками и эритроцитами крови. Как известно, это в значительной степени определяет, как продолжительность пребывания лекарственного вещества в организме, так и скорость его метаболизма и уровень токсичности.

Для этого нами разработан «Способ определения оксиметилурацила в крови» (Патент РФ № 2276360). Изобретение может быть использовано с целью расчета доз, кратности введения, изучения метаболизма, а также для дальнейшего изучения фармакокинетики различных лекарственных форм оксиметилурацила и его сочетания с другими лекарственными препаратами для более эффективного лечения различных заболеваний.

Способ определения оксиметилурацила в крови, проводился экстракцией смеси диметилсульфоксида и воды, взятых в соотношении 3:1, в колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Полученный экстракт фильтруют, фильтрат хроматографируют сначала в колонках с оксидом алюминия высотой 5 см и диаметром 0,7 см, затем в тонком слое сорбента системе растворителей аммиак концентрированный: спирт 96%, взятых в соотношении 1:4, после чего элюат спектрофотометрируют при длине волны (278 ± 2) нм и определяют количественное содержание оксиметилурацила по формуле:

$$C = \frac{D \times b}{E_{cv}^{1\%} \times a},$$

C - концентрация вещества, %;

D - оптическая плотность;

b - разведение;

$E_{cv}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения;

a - точная навеска (гр).

Обнаружено, что ОМУ на 60-70% связывается с белками и на 10-20% с эритроцитами крови. Независимо от количества 5-ОМУ, содержащегося в крови, диализ протекает медленно и с одинаковой скоростью. Медленно всасываясь из желудочно-кишечного тракта, препарат определяется в крови

на 2-ом часу, достигая максимума к 5 часу, а затем содержание его плавно снижается. Следовательно, для поддержания концентрации его на определенном уровне следует вводить его каждые 5 часов, кумуляции препарата не происходит.

Вторым этапом выполнено исследование на определение содержания ОМУ в коже и струпах на поверхности ожоговых ран при введении препарата внутрь в дозе 100 мг/кг. Полученные результаты свидетельствовали, что ОМУ при введении в указанной дозе не определялся в струпах ран и в коже. Полученные данные свидетельствовали о необходимости введения 5-ОМУ внутрь с одновременным местным лечением ран, что подтверждают фармакокинетические данные о способности препарата проникать в рану.

Средняя скорость заживления в днях у получавших ОМУ составила $15 \pm 0,45$ дней, а у не получавших $23,5 \pm 0,39$. При этом, как и в эксперименте с термическим ожогом, так и у кроликов с «острыми» ранами применение комбинации мази с энтеральным введением ОМУ ускоряли заживление

Таким образом, применять мази с ОМУ следует в более ранние сроки. Полученные данные о целесообразности введения ОМУ внутрь с одновременным местным лечением ран подтверждаются фармакокинетическими данными о способности препарата проникать в рану.

Учитывая распределение и скорость выведения ОМУ, а также пик концентрации через 5 часов после введения внутрь, считаем рациональным применять препарат внутрь каждые 5-6 часов.

При гистологическом исследовании препаратов кроликов с применением 5-ОМУ определяется равномерное заживление травмы, в отличие от контроля, где эпидермис кожи имеет неровные контуры, разной толщины и с выраженной отслойкой рогового слоя.

При применении 5-ОМУ на вазелиновой мази при травмах кожи определяется образование рубцовой ткани, однако она выражена в меньшей степени, чем у контрольной группы. Тогда как при использовании с лечебной

целью 5- ОМУ в гелевой форме регенераторные процессы протекают без деструктивных изменений эпидермиса и дермы кожи в результате повышения коллагенолитической активности фибробластов и макрофагов, а также лимфоцитов и тучных клеток. Все это способствует быстрому разрастанию кровеносных капилляров (ангиогенез) и образованию большого количества клеточных элементов рыхлой соединительной ткани.

Прочность рубца после резаных и ожоговых ран определялась по методике, описанной Р.Т. Нигматуллиным(1996).

Из тканей при помощи фигурного пресс-ножа изготавливались образцы, имевшие стандартную рабочую часть и усиленные концевые фрагменты. Начальная длина и ширина рабочей части у разных образцов были равны соответствующим измерениям фигурного пресс-ножа, а толщина в каждом случае определялась дополнительно.

Биомеханические свойства рубца испытывались на разрывной машине (испытательная машина прочности) ZM-10 при постоянной скорости деформации в лаборатории механики полимеров на кафедре сопротивления материалов Уфимского государственного авиационно-технического университета (Первушин Ю.С.).

Проведено 4 серии опытов на 110 крысах для определения влияния гелевой мази 5-ОМУ на прочность рубца при резаных и ожоговых видах ран. Раны смазывались ежедневно.

В сериях опытов с ожоговыми ранами, учитывая низкую биодоступность препарата при местном применении, 5-ОМУ вводился дополнительно внутрь в дозе 50 мг/кг.

В опытах на резаных ранах мазь с 5-ОМУ не изменяла прочности рубца ни на 18-й, ни на 22-й день по сравнению с вазелином, но уменьшала модуль упругости (в одной из двух серий - на 22 день разница достоверна), модуль был меньше, чем для здоровой кожи (Таблица 1)

Таблица 1 - Основные показатели прочности кожного рубца

№ серии	№ груп пы	Условия опыта	Показатели прочности		
			ε	σ	Модуль Юнга
		Резаные раны (на 18 день)			
I	1.	Вазелин	0,36±0,11	0,75±0,04	2,78±0,57
	2.	5-ОМУ	0,69±0,17	0,87±0,44	1,75±0,56
II		Резаные раны (на 22-й день)			
	1.	Вазелин	0,31±0,02 P ₁₋₃ <0,001	2,4±0,1 P ₁₋₃ <0,001	6,3±0,7 P ₁₋₂ <0,05
	2.	5-ОМУ	0,31±0,03 P ₂₋₃ <0,001	2,1±0,14 P ₂₋₃ <0,001	4,5±0,46 P ₂₋₃ <0,01
	3.	Здоровая кожа	0,76±0,03	4,3±0,09	6,1±0,19
		Ожоговые раны (на 26-й день)			
III	1.	Контроль (нелеченый)	0,25±0,03	1,24±0,07	3,3±0,33
	2.	Вазелин	0,31±0,02 P ₂₋₄ <0,001	1,89±0,06 P ₁₋₂ <0,002	6,3±0,55
	3.	5-ОМУ	0,69±0,3 P ₃₋₅ <0,002	4,9±0,22 P ₃₋₅ <0,001	6,4±0,5 P ₃₋₅ <0,05
		Ожоговые раны (на 30 день)			
IV	1.	5-ОМУ	0,7±0,06	5,45±0,015 P ₂₋₅ <0,001	8,3±0,6 P ₂₋₄ <0,001
	2.	Вазелин	0,3±0,02	2±0,26	6,8±0,8
	4.	Контроль с рубцом	0,3±0,03	1,5±0,1 P ₁₋₅ <0,001	5,6±0,7 P ₂₋₅ <0,02
	5.	Контроль без рубца (здоровая кожа)	0,7±0,03	4,5±0,7 P ₂₋₆ >0,05	7,15±1,2

Различие в эффекте применения гелевой формы 5-ОМУ было более выражено на ожоговых ранах (препарат вводился и внутрь). На 26 день мазь с 5-ОМУ на гелевой основе увеличивала все показатели, как и в предыдущей серии, а на 30-й день показатели σ , и модуля упругости приближались к показателям контрольной кожи (без рубца).

Таким образом, под влиянием мази с ОМУ на гелевой основе, судя по показателям прочности, формируется рубец более близкий к здоровой коже.

Полученные данные гистохимических реакций, показали, что их степень зависит от применяемых лечебных мероприятий при травмах кожного покрова. По-видимому, степень гистохимических реакций зависит от функционального состояния клеток и межклеточного вещества кожи подопытных животных. Применение с лечебной целью 5-ОМУ при

регенерации травмы кожного покрова, способствует нормализации метаболического гомеостаза.

При гистологическом изучении ожоговых ран у контрольных крыс через 25 дней репаративная регенерация кожного покрова была не завершена. Гистохимические исследования показали высокую метаболическую активность регенерирующего эпителиального пласта, а также разрастающегося соединительнотканного образования (Рисунок 1,2). В то же время в тканевых структурах кожного покрова продолжают определяться очаги воспалительного процесса, особенно дермы кожи. В основной группе определяется полноценная регенерация как эпидермиса, так и дермы кожи. Кислые гликозаминогликаны как в эпидермисе, так и в сосочковом слое дермы кожи проявляют умеренную реакцию, указывающую на стабилизацию метаболического гомеостаза кожного покрова.

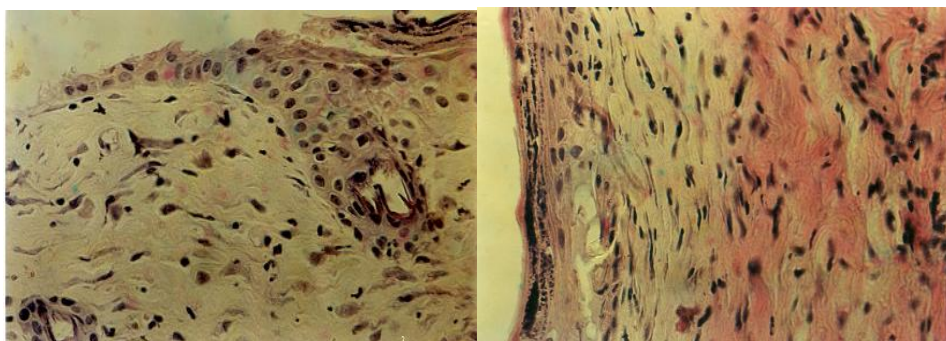


Рисунок 1 - (контрольная группа) Репаративная регенерация эпидермиса по рыхлой соединительной ткани контрольной группы животных через 25 дней после эксперимента. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об.40.

Рисунок 2 - (основная группа) Эпидермис и дерма в зоне ожогового поражения через 25 дней после лечения ОМУ. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10., об. 40.

Таким образом, при лечении ожога кожи 5-ОМУ эпидермис и дерма кожи приобретают исходную структуру уже к 25 дню лечения. Тогда как в контроле наблюдается повреждение подлежащей соединительной ткани с разрастанием плотной неоформленной соединительной ткани. В некоторых случаях репаративная регенерация эпидермиса кожи остается не завершена, что может привести к различным осложнениям, неполноценному

заживлению дефекта кожи. При лечении 5-ОМУ в молодую соединительную ткань уже к 25 дню лечения отмечается смещение производных кожи (сальные и потовые железы).

Исследование влияния 5-ОМУ на заживление анастомозируемых органов желудочно-кишечного тракта в эксперименте.

Для изучения влияния 5-ОМУ на заживление анастомозируемых органов желудочно-кишечного тракта проведено исследование в эксперименте у кроликов.

Морфологические исследования проводилось у кроликов, разделенных на две основные подгруппы. Для создания модели профилактики несостоятельности анастомозов кишечника, нами разработан «Способ интраоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии желудочно-кишечного тракта» (Патент РФ № 2304972).

Способ осуществляется субсерозным введением в стенки полых органов, отступя от линии швов на 1,0 см, 25%-ного раствора 5-оксиметилурацила в количестве 0,5 мл на 1 см². Результат достигается за счет стимуляции регенерации тканей и уменьшения ишемических нарушений в области анастомоза.

В первой подгруппе 15 кроликов анастомозы формировалась с последующим субсерозным введением 25% суспензии 5-ОМУ из расчета 0,5 мл на 1 см сформированного анастомоза. Во второй подгруппе 15 кроликов кроме субсерозного введения 5-ОМУ за 5 суток до оперативного вмешательства энтерально вводился 5-ОМУ в дозе 50 мг/кг два раза в сутки на крахмальной основе. Выведение животных из эксперимента производилось с использованием методов, изложенных в соответствующих приказах и рекомендациях на 3, 5, 7, 10, 30 сутки после операции, внутривенным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия.

Контрольная группа (30 кроликов) сформирована без дополнительных методов профилактики несостоятельности, лишь с применением однорядного инвагинирующего шва.

После выведения животных из эксперимента макроскопически при осмотре органов брюшной полости у двух кроликов контроля на 3 и 5 сутки был обнаружен разлитой перитонит, обусловленный развитием несостоятельности анастомозов. У шести кроликов контроля в области анастомоза выявлены сращения с окружающими тканями и сальником. У кроликов основной группы явлений несостоятельности анастомоза не отмечалось, т.е. можно предварительно говорить об эффективности применяемых композиций 5-ОМУ в качестве профилактики несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта.

На микроскопическом уровне также определяется полноценное протекание репаративных процессов в области наложенного анастомоза у кроликов основной группы, характеризующиеся более быстрыми процессами элиминации деструктивных тканей, более раннее формирование сосудистой сети и созревания соединительной ткани, клеточный состав демонстрирует преобладание регенераторного потенциала над деструктивным (Рисунок 3,4).

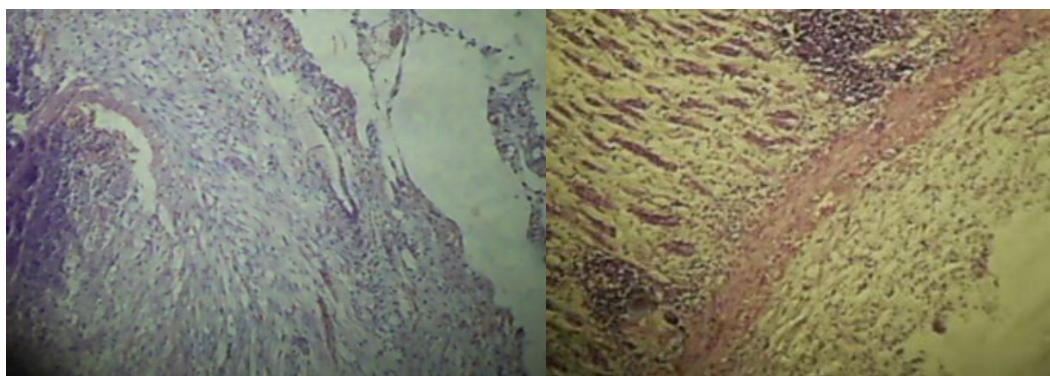


Рисунок 3 - Отмечается уменьшение в поле воспаления количества полиморфных лейкоцитов и макрофагов. В слизистой оболочке идет процесс эпителизации ранее поврежденных отделов. При этом эпителиальный пласт однорядный, имеет в своем составе единичные бокаловидные клетки. Значительное количество мезотелиальных клеток остается в состоянии дистрофии и подвергается десквамации. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Рисунок 4 - Воспалительный процесс уступает репаративному. В соединительнотканной структуре серозной и мышечной оболочек формируется рыхлая соединительная ткань, что проходит на фоне выраженной продуктивной реакции, в зоне расположения шовного материала. Среди лимфоцитов и макрофагов определяются фибробластные клетки сильно вытянутой формы. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Для определения объективных критериев течения регенеративных процессов на 3, 5, 7, 10 и 30-е сутки анализировали показатели, отражающие полуколичественные характеристики отдельных клеточных элементов и структур образующейся грануляционной ткани после формирования анастомозов по предлагаемым методам профилактики несостоятельности, а также оценки эффективности предоперационной подготовки с применением 5-ОМУ.

Темп нарастания лимфоцитов в сериях с использованием 5-ОМУ достоверно выше ($P_3=0,012$, $P_4=0,022$, $P_5=0,037$) по сравнению с традиционными методами формирования анастомозов. В дальнейшем количественное преобладание лимфоцитов в сериях включающие в себя 5-ОМУ сохраняется в плоть до 30-х суток. Рост макрофагов определяется тенденцией к постепенному росту на протяжении всего эксперимента. При применении защитных композиций включающие в себя 5-ОМУ количество макрофагов в более выраженной форме увеличивается к 7-м суткам, с последующим снижением. К 30-м суткам количество макрофагов в сериях с использованием 5-ОМУ статистически значимо ниже контрольной группы ($P_3=0,005$, $P_4=0,031$, $P_5=0,018$).

Количество фибробластов и их дальнейший рост в эксперименте с 5-ОМУ, достоверно выше группы контроля ($P_3=0,027$, $P_4=0,046$, $P_5=0,043$, $P_6=0,018$, $P_7=0,054$). Рост фибробластов имеет тенденцию к плавному росту на протяжении всего эксперимента.

При сравнении показателей морфометрии между подгруппами основной группы выявлено значительное ускорение процессов репаративной регенерации в анастомозируемых тканях животных, которые получали 5-ОМУ энтерально в течении 5 суток до оперативного вмешательства. Это свидетельствует о высокой эффективности применения 5-ОМУа в качестве стимулятора репаративной регенерации.

Также о положительной динамике свидетельствует изучение интрамурального кровотока полых органов желудочно-кишечного тракта.

Ишемия тканей нарастает в первые пять суток послеоперационного периода, с последующим восстановлением интрамурального кровотока. При применении 5-ОМУа было отмечено снижение омического сопротивления тканей, что еще раз доказывает положительное влияние на состояние интрамурального кровотока в области сформированных анастомозов.

Определение механической прочности кишечных швов осуществлялось по общепринятой методике - методом пневмопрессии.

Исследования проводили на 3,5,7,10, 30 сутки эксперимента, когда после визуального осмотра анастомоз отсекали, исследовали его физическую герметичность. Для этого, один конец кишечной петли с соустьем пережимали зажимом, в другом ее конце герметично укрепляли трубку, соединенную с манометром и приспособлением для нагнетания воздуха. Для фиксации потери герметичности участок кишки с анастомозом опускали под воду. Гидропроба считалась положительной при поступлении пузырьков воздуха с области анастомоза. Фиксировалось давление, при котором происходила потеря анастомозом герметичности.

В результате выяснено, что в первые трое суток послеоперационного периода у животных всех групп отмечается максимально низкая механическая прочность кишечных швов. В последующем, за счет регенерации тканей в зоне анастомоза отмечается более быстрый рост механической прочности анастомозов с 5-ОМУ (Таблица 2).

Таблица 2 - Результаты исследования механической прочности кишечных швов (мм.рт.ст.)

Время наблюдения, сутки	Контрольная группа	5-ОМУ	5-ОМУ с предоперационной подготовкой
3-и	71±1,2*	93±7,0*	97±7,1*
5-е	86±1,8*	116±1,6*	120±1,7*
7-е	104±1,5	139±1,2	144±1,5
10-е	127±1,3	149±1,8	153±1,5
30-е	168±1,8	174±1,4	180±1,3

Примечание: *- p<0,05

Следовательно, можно сделать вывод о том, что используемые композиции и предоперационная подготовка 5-ОМУ, способствует повышению механической прочности кишечных швов, особенно в критический период для развития несостоятельности анастомоза на 4-5 сутки. Прочностные свойства межкишечного анастомоза в критический период снижаются более плавно и не достигают значительных величин, что выгодно отличается от традиционного подхода в создании анастомозов органов желудочно-кишечного тракта.

Исследование влияния 5-ОМУ на особенности заживления после острого инфаркта миокарда в эксперименте

Создание модели ишемического инфаркта миокарда у 53 кроликов проводилось путем перевязки нисходящей артерии сердца. Наступление инфаркта миокарда документировалось на операционном столе по окраске, характеру патологического процесса, анализу результатов. В послеоперационном периоде 28 кроликам (основная группа) к традиционной терапии добавлялся препарат 5-ОМУ в расчетных дозировках 3 раза в день в течении 14 дней. В течение 60 сут в различные сроки после операции животные выводились из эксперимента. Динамика оцененная на микро и макроскопическом уровне так же подтверждают более быстрое и равномерное формирование рубцовой ткани в зоне инфаркта.

Через 2 недели суммарное количество сформированных капилляров превышает и опережает по времени аналогичный показатель контрольной группы.

Изучение гистологических срезов через 4 недели после эксперимента показало положительное влияние 5-ОМУ на скорость резорбции некротических тканей, развития капиллярного русла и более быстрого формирования рубцовой ткани в зоне инфаркта (Рисунок 5,6).

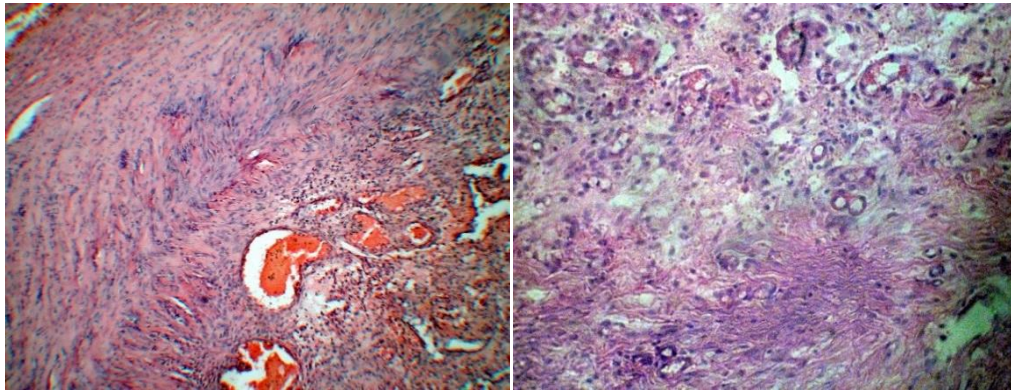


Рисунок 5 -(контрольная группа 4 нед) Визуализируются единичные разрушенные кардиомиоциты и в большом количестве сеть кровеносных сосудов. Четко определяется сформировавшийся рубец с большим количеством фибробластов и коллагена, единичные лейкоциты. Окраска гематоксилин и эозин, x200.

Рисунок 6-(основная группа 4 нед) Отмечается резорбция некротизированных тканей, формирование незрелой соединительной ткани и ангиогенеза. Регистрируются единичные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов, имеется большое количество полнокровных сосудов и мелких очагов рубцовой ткани, в эпицентре которых встречаются единичные лейкоциты, макрофаги, аморфный соединительнотканый матрикс с волокнами коллагена. Среднее количество новообразованных сосудов достигает в среднем 15,0 в одном поле зрения. Окраска гематоксилин и эозин, x200.

Через 8 недель площадь рубца в контрольной группе составила в среднем $22,8 \pm 2,2\%$ от общей площади среза, при этом толщина рубца составляла $1,5 \pm 0,19\%$ мм, а миокарда $5,3 \pm 1,72\%$ мм. Индекс дилатации левого желудочка равнялся $0,19 \pm 0,034$ отн. ед. В основной группе аналогичные показатели составили: площадь рубца в среднем $20,9 \pm 2,13\%$ от общей площади среза; толщина рубца $1,4 \pm 0,80$ мм, а миокарда - $5,3 \pm 1,62$ мм, при индексе дилатации ЛЖ $0,24 \pm 0,048$ отн.ед.

Картина ступенчатого изменения степени васкуляризации миокарда в основной группе достоверно ($p < 0,001$) ступенчато ($[3,0; 4,0] \rightarrow 6,0 [6,0; 9,0]$) увеличивалась от 4,0 с момента начала эксперимента и к окончанию четвертой недели достигнув максимума 15,0. С начала второго месяца наблюдения отмечается тенденция к уменьшению выраженности васкуляризации миокарда в околорубцовой зоне. Среднее количество сосудов в поле зрения снижалось через 4 недели до 10,7, а через 2 месяца до

9,3. Сопоставление количества сосудов в начале и конце исследования подтвердило ожидаемое высокодостоверное увеличение степени васкуляризации за двухмесячный период наблюдения ($p < 0,001$), превышавшее показатели в контрольной группе более чем в 2 раза.

Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами. При низком значении соотношения стимуляторов к ингибиторам образования сосудов - неоангиогенез блокируется или малоинтенсивен, напротив, при высоких значениях соотношения происходит активный запуск неоангиогенеза.

Во многом их соотношение обуславливается на генетическом уровне.

Результаты анализа экспрессии генов факторов роста в кардиомиоцитах кроликов после локального введения препарата 5-ОМУ в условиях экспериментальной модели ишемии сердца представлены в таблице 3. Из приведенной таблицы, видно, что в условиях индуцированной ишемии максимальный уровень экспрессии по сравнению с контролем (актин) наблюдается в случае генов HGF (3,45), IGF-1 (2,37) и VEGF (2,14), в то время как для FGF2 была выявлена слабая индукция, сравнимая с контролем.

Таблица 3 - Анализ экспрессии генов факторов роста

Группа	Ген		Эффективность	Экспрессия
ишемия	Actine	REF	0,96	1,00
	FGF2	TRG	0,97	1,01
	HGF	TRG	1,00	3,45
	IGF-1	TRG	0,96	2,37
	VEGF	TRG	0,95	2,14
5-ОМУ	Actine	REF	0,96	1,00
	FGF2	TRG	0,97	1,27
	HGF	TRG	1,0	5,51
	IGF-1	TRG	0,96	2,70
	VEGF	TRG	0,95	4,95

В процентном отношении уровень экспрессии гена VEGF, индуцируемый 5-ОМУ превысил контрольный на 131%.

Полярная картина наблюдается в случае экспрессии гена IGF-1. Так в условиях монотерапии с применением 5-ОМУа этот показатель составил всего 1,14, что статистически не превосходит контрольные показания. В случае экспрессии ростового фактора HGF, для 5-ОМУа были получены близкие результаты – 1,60. Иные результаты были получены для FGF2. В условиях монотерапии 5-ОМУ показали более низкое значение, 1,26.

В случаях экспрессии VEGF и IGF-1 усиление экспрессии связано, скорее всего, с применением 5-ОМУ, в то время как установить вклад в терапевтический эффект исследуемого препарата на экспрессию HGF представляется невозможным.

Таким образом, результаты исследования показали, что в экспериментальном инфаркте миокарда у кроликов при применении 5-ОМУ, достоверно увеличился уровень экспрессии генов *fgf2* на 26%, гена *hgf* – на 60%, гена *vegfa* – на 131%, что свидетельствует о стимуляции неоангиогенеза. Все вышесказанное дает основание считать, что одним из ведущих механизмов репаративных процессов 5-ОМУ, является улучшение микроциркуляции за счет, стимуляции неоангиогенеза.

Использование 5-ОМУ в экспериментах показало возможность использования его как универсального средства для стимуляции репаративных процессов в различных тканях и системах организма. Учитывая имеющееся разрешение для его применения в клинической практике (Регистрационный номер Р N001663/01-2002) мы изучили возможности коррекции стимуляции регенераторного потенциала при различных хирургических заболеваниях.

Применение лекарственных форм 5-ОМУ в клинической практике

В клиническую часть работы по изучению применения 5-ОМУ в регенераторной хирургии вошло 1746 пациентов с различными хирургическими заболеваниями, находившихся в хирургических отделениях

Клиники Башкирского государственного медицинского университета, ГБУЗ Республиканского кардиологического центра, кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. Из них 275 больных были с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 1409 с восстановлением кишечной трубки при неопухолевых заболеваниях ЖКТ и 62 человека с кожными послеоперационными ранами, у которых, в комплекс лечебных мероприятий включался препарат 5-ОМУ в различных лекарственных формах и в различных схемах.

Изучение применения 5-ОМУ для лечения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ

Исходя из цели и поставленных задач по изучению универсальных возможностей 5-ОМУ для стимуляции регенерации в различных тканях и актуальности вопроса лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями верхнего отдела ЖКТ, особенно перед обширными и длительными операциями на других органах в исследование были включены 275 (160 основная подгруппа и 115 контрольная) пациентов, у которых были выявлены эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, которым планировались оперативные вмешательства на сердце и сосудах, а также и на других органах.

При проведении эндоскопического исследования отмечалось преобладание эрозивных поражений, частота которых составила 159 (57,8%) человека, тогда как язвенные дефекты наблюдались у 116 (42,2%).

Анализ анамнестических данных показал, что наряду с жалобами основного заболевания по поводу которого планировалось оперативное лечение, многие больные предъявляли жалобы на боли или чувство тяжести в области эпигастрия 159 (57,8%) человека, тогда как язвенные дефекты наблюдались у 116 (42,2%) больных. Анализ характера болей показал, что более половины пациентов отмечали характерные проявления для язвенной

болезни 142 (51,6%), а у 54 (19,6%) пациентов течение заболевания было бессимптомным.

Пациенты для проведения изучения эффективности применения 5-ОМУ для подготовки ЖКТ перед операцией были разделены на 2 подгруппы. Основную группу составили 160 пациентов, получавших эндоскопическое лечение по предложенной методике с применением 5-ОМУ в виде геля в комплексе с медикаментозной терапией и приемом 5-ОМУ в виде драже в дозе 0,5 г 3 раза в сутки в течение 10 дней. В контрольную группу вошли 116 пациентов, получивших стандартную медикаментозную противоязвенную терапию.

С целью сокращения длительности предоперационной подготовки больных с сопутствующими эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, нами был разработан способ эндоскопического лечения гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и проведена его клиническая апробация (Патент РФ № 2006115288). Суть предлагаемого нами метода заключается в создании лекарственной формы, которая обеспечила бы фиксацию препарата и его активного вещества на эрозивно-язвенные дефекты.

Способ осуществлялся следующим образом. Пациентам производили стандартную ФЭГДС и визуализировали дефект слизистой желудка и/или ДПК. Далее через катетер, проведенный через инструментальный канал эндоскопа, язвенную поверхность очищали от фибринозного налета при помощи 3%-ного раствора перекиси водорода, омывали стерильной дистиллированной водой, проводили эвакуацию содержимого и продували воздухом. Затем прицельно наносили препарат (Рисунок 7). За одну процедуру вводили от 5 до 10,0 мл препарата. Контрольные ФЭГДС проводили через 2 сут., при необходимости препарат вводили повторно. Продолжительность курса определяли в зависимости от динамики заживления эрозивно-язвенного повреждения с контрольным взятием биоптатов.



Рисунок 7 - Острые эрозии слизистой оболочки желудка. Эндоскопическая обработка препаратом с 5-ОМУ.

На основании проведенных исследований совместно с кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России нами обосновано, что 3%-ый раствор натрия - карбоксиметилцеллюлозы и 5-ОМУ наиболее оптимальное сочетание состава. Полученный препарат был стоек при хранении, не загустевал и был проходим при незначительном усилии через эндоскопический тефлоновый катетер, не растекался по поверхности слизистой оболочки более чем на 5 см.

Эндоскопическое лечение 5-ОМУ на фоне стандартной консервативной противоязвенной терапии, включавшей прием 5-ОМУ в виде драже (по 0,5 г 3 раза в сутки) со сроком элиминации активного вещества 1-2 часа, было проведено 47 (29,4%) больным основной группы.

Макроскопически уменьшение размеров изъязвлений отмечалось уже после первого сеанса эндоскопического лечения 5-ОМУ. Эпителиализация поврежденной слизистой при эрозиях наблюдалась после 2-3-го введения препарата, а на 5-6-е сутки у всех больных была диагностирована стадия «красного пятна», у пациентов контрольной группы, получавших традиционную консервативную терапию, эпителизация дефекта слизистой оболочки наступала на 10-11-е сутки, т.е. сроки заживления были практически вдвое короче (на 48,2%, $p < 0,01$). При сравнении результатов в группах разница оказалась достоверной по: продолжительности лечения

(больше в контрольной на 38,1% ($p<0,05$), по срокам заживления гастродуоденальных эрозий (больше в контрольной на 28,5%, ($p<0,05$).

У пациентов которым дополнительно перорально вводился препарат в виде драже трансформация I стадии воспаления во II стадию происходила через 4 дня. Достижение III стадии «красного рубца» происходила на $6\pm 1,15$ сутки.

В контрольной группе больных, получавших традиционное медикаментозное лечение, уменьшение размеров язвы наблюдалось на 9-10-е сутки, рубцевание язвенного дефекта (стадия «красного рубца») – на 14-16 сутки.

При сравнении сроков трансформации стадий заболевания во взаимосвязи с методом лечения с язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки выявлено, что у пациентов основной группы переход от одной стадии к другой происходила достоверно быстрее, чем у пациентов контрольной группы. Сроки перехода из первой стадии заболевания во вторую в основной группе были на 50,7% короче, чем в контрольной группе ($p<0,05$), в стадию «красного рубца» – на 51,3% ($p<0,05$), в стадию эпителизации на 57,3% ($p<0,001$).

Проведенная хромоэндоскопия свидетельствовала о том, что эрозивно-язвенный дефект слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки можно считать полностью зажившим.

Анализ послеоперационных осложнений показал, что у 62 (53,9%) больных контрольной группы в послеоперационном периоде на слизистой оболочке желудка отмечались единичные плоские эрозии без поверхностного налета. Этим пациентам был назначен повторный курс квадротерапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

У основной группы, в послеоперационном периоде при контрольной фиброгастроскопии эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки была без особенностей, больные жалоб не предъявляли, диспептических проявлений не выявлено.

Отдаленные результаты до 1 года были оценены как хорошие у 148 (92,5%) человек основной группы, а в контрольной у 78 (67,8%). Неудовлетворительными результаты считались при возникновении рецидива язвенного дефекта в течение первого года. В контрольной группе он возник у 17 (14,8%) человек, в основной группе 11 (6,9%).

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности разработанного способа эндоскопического применения гелевой формы 5-ОМУ в комплексе с энтеральным введением ОМУ для профилактики осложнений в послеоперационном периоде и лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК.

Изучение применения 5-ОМУ для профилактики несостоятельности анастомозов кишечника

Для изучения влияния ОМУ на течение восстановительных процессов при анастомозировании кишечной трубки в основу исследования положены результаты лечения 1409 пациентов, находившихся в хирургических отделениях Университетской клиники БГМУ, которым в плановом или в экстренном порядке выполнены операции на органах желудочно-кишечного тракта. Контрольную группу составили 1156 человек за последние 10 лет, которым проводилось наложение анастомозов на желудке 192 (16,6%), на тонкой кишке 554 (47,9%) и на толстой кишке 410 (35,5%). Основную группу составили 253 пациента, которым накладывались кишечный анастомозы с применением разработанного нами комплекса методов профилактики несостоятельности анастомозов. Из них анастомозы желудка составили 31 (12,4%) пациентов, тонкокишечные 129 (50,9%) и толстокишечный 93 (36,7%) человека.

Основная и контрольная группы были идентичны и сравнимы по возрасту и полу, спектру оперативных вмешательств, сопутствующим заболеваниям. В исследование вошли пациенты в основном мужского пола 816 (57,9%), женщины составили меньшую долю 593 (42,1%) в возрасте от 20

до 70 лет. Средний возраст составил $46 \pm 2,8$ года. Значительную часть больных составили пациенты трудоспособного возраста 1062 (75,4%).

В плановом порядке выполнено 188 (74,3%) операций в основной группе, в экстренном 65 (25,7%), в контрольной группе соответственно 789 (68,3%) и 367 (31,7%). Отношение плановых операций к экстренным составляет 3:1, что сопоставимо в группах по спектру операций.

Основываясь на данных проведенного эксперимента, выявлено, что 4-5 сутки после операции наиболее критические в развитии несостоятельности анастомоза, так как именно на данный период приходится снижение механической прочности швов анастомоза в связи с воспалительным отеком кишечной стенки. В последующем, за счет активации процессов репаративной регенерации тканей в зоне анастомоза отмечается рост механической прочности межкишечных соустьев.

Разработанная нами в эксперименте предоперационная подготовка с энтеральным применением 5-ОМУ, способствовала ускорению процессов репаративной регенерации в зоне анастомоза, и как следствие, сыграло свою роль в данный «критический период», повышая механическую прочность швов в области анастомоза.

В соответствии с предлагаемой методикой профилактики несостоятельности анастомоза перед проведением плановых оперативных вмешательств нами применяются драже 5-ОМУ. Для этого нами разработан «Способ предоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии желудочно-кишечного тракта» (Патент РФ № 2304973). В течение 4 суток до операции назначаются драже 5-ОМУ в дозировке по 1 (50 мг) драже 4 раза в день. В зависимости от предполагаемого уровня наложения анастомоза (желудок, тонкая кишка, толстая кишка) необходимы драже с различной скоростью элиминации активного вещества в кишечнике.

Перед операцией, перед 5-ОМУ применялся в 188 (74,3%) случаях при проведении плановых оперативных вмешательств. Исходя из

предполагаемого уровня проведения оперативного вмешательства, для создания максимального «облака» препарата применялись разработанные нами драже 5-ОМУ с различной скоростью элиминации активного вещества («Лекарственная рентгеноконтрастная диагностическая система с бария сульфатом и оксиметилурацилом в форме сферы» (Патент РФ № 2275197)). Смысл изобретения заключается в создании лекарственного рентгеноконтрастного диагностического средства отечественного производства в форме сфер, содержащего оксиметилурацил и обладающего противовоспалительным действием, с повременной распадаемостью действующего вещества через 2, 4, 6 часов.

Достижение такого результата становится возможным благодаря составу драже куда входят: в качестве действующего вещества оксиметилурацил 0,25 гр в смеси бария сульфата, крахмал картофельный в соотношении 4:1 или 6:1, мас.% спирто-ацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы 5,0, раствор низкомолекулярного полиэтилена в гексане 10% - 1-3 слоя, медицинский клей "Сульфакрилат" – 1-2 слоя на 1 драже.

Вышеперечисленные компоненты в определенных соотношениях позволяют получить качественно новый состав и новую лекарственную форму, обладающую стабильностью и заданной повременной распадаемостью и противовоспалительным действием в кишечнике. Для уровня желудка и тощая кишка она составляла 1-2 часа, для уровня подвздошной кишки 2-4 часа, для уровня толстой кишки 4-6 часов.

Это дает возможность врачу, в зависимости от формы и тяжести заболевания рекомендовать больным индивидуально необходимое количество сфер с определенным временем растворения для самостоятельного лечения кишечника, что делает заявляемые сферы перспективной лекарственной формой в практической хирургии. Аллергических реакций и диспепсических расстройств на прием драже с 5-ОМУ не отмечено.

Интраоперационно нами применен способ равномерного нанесения 5-ОМУ шириной в 1,0 см на линию швов с последующей фиксацией препарата и герметизации с помощью клея «Сульфакрилат», который применен у всех пациентов основной группы.

Послеоперационный период в контрольной группе протекал гладко, без осложнений в 891 (77,1%) случаях. У 265 (22,9%) больных в раннем послеоперационном периоде отмечены осложнения, при этом у 193 (16,7%) они были непосредственно связаны с оперативными вмешательствами и требовали, повторных операций для устранения развившихся осложнений.

Из них несостоятельность швов анастомоза 107 (9,3%), кровотечения из анастомоза 71 (6,1%), ранняя спаечная кишечная непроходимость 49 (4,2%), некупирующийся перитонит 96 (8,3%), внутрибрюшные абсцессы 24 (2,1%), эвентрация 48 (4,2%) (несовпадение по количеству осложнений связано с сочетанием двух и более осложнений у одного пациента).

Как видно, наиболее частыми осложнениями после наложения различных анастомозов кишечной трубки являются несостоятельность швов анастомоза и острая ранняя спаечная кишечная непроходимость. Среди несостоятельств наибольшее количество отмечено при операциях на толстой кишке 52 (11,8%) и в основном у пациентов оперированных по экстренным показаниям. У 3 (6,2%) пациентов были выполнены повторные, а также многократные оперативные вмешательства направленные на ликвидацию внутрибрюшных осложнений. Всего после оперативных вмешательств в контрольной группе от развившихся осложнений и декомпенсации сопутствующих заболеваний, на фоне полиорганной недостаточности летальные исходы наступили у 85 (7,4%) больных

В основной группе послеоперационный период протекал гладко, без осложнений в 220 (87,0%) случаях. Отмечены осложнения у 33 (13,0%) больных. Внутрибрюшные осложнения развились у 14 (5,5%) больных. Из них несостоятельность швов анастомоза составила 6 (2,4%) (Таблица 4). В 4 (1,6%) случаях развилась острая ранняя спаечная кишечная непроходимость,

что потребовало повторного оперативного лечения, купирования и профилактики СББ. У 3 (1,9%) пациента отмечено внутрибрюшное кровотечение.

Таблица 4 - Количество несостоятельности анастомозов в основной группе

Вид операций	Плановые	несост. (чел./%)	Экстренные	несост. (чел./%)
Резекции и реконструктивные операции на желудке 12 п. к.	22	-	9	0%
Резекция и реконструктивные операции на тонкой кишке	89	-	40	2 (5,0%)
Резекции и реконструктивные операции на толстой кишке	77	2 (3,4%)	16	2 (12,5%)
Всего	188	2	65	4

Анализируя интраоперационные методы профилактики несостоятельности анастомозов с применением стимулятора репаративной регенерации 5-ОМУ, следует отметить высокую эффективность применяемых методов, так как ни в одном случае развития внутрибрюшных осложнений и летальных исходов, связанных с развитием несостоятельности швов анастомозов отмечено не было.

Влияние 5-ОМУ на неоангиогенез послеоперационных ран

В течении раневого процесса одним из ключевых моментов является развития капиллярного русла и восстановление адекватного кровотока в зоне повреждения тканей. Поэтому, представляет особый интерес изучение состояния микроциркуляторного русла в области операционного шва в клинике. Так как гистологические исследования зоны шва в динамике из-за этических соображений не представляются возможным, поэтому для исследования состояния кровообращения нами был выбран метод лазерной доплеровской флоуметрии, как наиболее простой и безопасный, при этом отличающейся своей объективностью и надежностью.

Исследование проводилось на базе сосудистого отделения Клиники БГМУ, чем и обусловлен вариант выбора кожных ран после кроссэктомии. При этом учитывая универсальность процесса заживления послеоперационных ран, можно говорить об аналогичных результатах при ранах после грыжесечения, срединной лапаротомии, торакотомии, удаления доброкачественных новообразований кожи и подкожной клетчатки и т.д.

Для ускорения репаративных процессов в ране нами разработан «Способ лечения длительно незаживающих ран» (Патент РФ № 2564145). С помощью ультрафонофореза с гелем, в состав которого входят компоненты в определенном соотношении, мас. %: оксиметилурацил 5,0, каррагинан 0,5-5,0, аубазидан 0,01-0,8, экстракт грейпфрутовых косточек 0,01-1,0, вода дистиллированная – остальное, производилось воздействие на область кожной раны по лабильной методике в импульсном режиме 4 мс, при частоте 830 кГц, с постепенным увеличением интенсивности ультразвука. Препарат наносили ежедневно. Продолжительность процедуры составляет от 7 до 15 мин. Курс лечения 7-10 процедур.

Повышение эффективности лечения и получение более высокого процента хороших косметических результатов достигается за счет более раннего купирования местной воспалительной реакции в зоне раны.

При использовании предлагаемого способа на ранней стадии повреждения кожи различного генеза, достигается увеличение глубины проникновения геля за счет отсутствия эпидермального барьера. Вследствие этого регенераторные процессы протекают без деструктивных изменений эпидермиса и дермы кожи в результате повышения коллагенолитической активности фибробластов и макрофагов, а также лимфоцитов и тучных клеток. Все это способствует быстрому разрастанию кровеносных капилляров (ангиогенез) и образованию большого количества клеточных элементов рыхлой соединительной ткани.

Для изучения влияния 5-ОМУ на неоангиогенез, с учетом его положительного репаративного эффекта нами у 62 пациентов перед

оперативным вмешательством по поводу варикозной болезни (верхняя кроссэктомия), в паховой области (по биссектрисе угла при доступе к сафено-фemorальному соустью), выполняли лазерную флоуметрию неповрежденной кожи, далее производили разрез длиной 4 см, после окончания оперативного вмешательства рану ушивали послойно, на кожу накладывали 3 шва на равном расстоянии.

В основной группе 34 пациента, на послеоперационный шов после верхней кроссэктомии, наносили 5-ОМУ по разработанному способу, в контрольной группе 28 больных, гель с 5-ОМУ не наносили.

Полученные результаты лазерной флоуметрии анализировались по следующим критериям с определением средне статистических значений:

М - среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

σ (сигма)-среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения.

K_v - коэффициент вариации= $\sigma/M \cdot 100\%$.

$A_{\max CF1}$ -максимальная амплитуда колебаний кровотока, синхронизованного с кардиоритмом, в диапазоне 50-90 колебаний/мин.

$A_{\max HF1}$ -максимальная амплитуда колебаний кровотока, синхронизованного с дыхательным ритмом, диапазоне 12-24 колебаний/мин.

Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Изменения основных показателей лазерной флоуметрии кожи в группах сравнения

Показатель	здоровая кожа	3 сут		5 сут		10 сут	
		Осн	контр	осн	контр	осн	контр
М	0,74	3,91	3,20	3,15	3,52	1,23*	3,82*
Σ	0,91	1,59	1,35	1,76	0,82	0,92	0,84
K_v	229,27	29,77	44,78	40,75	23,05	169,21*	22,07*
$A_{\max CF1}$	0,90	0,53	0,28	0,53	0,28	0,65*	0,30*
$A_{\max HF1}$	0,87	0,77	0,48	0,72	0,42	0,96*	0,47*

Примечание: *- $p < 0,05$

Как видно из представленных данных показания М флоуметрии в основной группе, на 3 сутки в сравнении с контрольной группой достоверно

не изменились, видимо в связи с ранним послеоперационным периодом, когда происходит застой в венозном звене микроциркуляторного русла.

На 5 сутки происходило снижение показателей М, при применении 5-ОМУ, что говорит об улучшении проницаемости, связанное с противовоспалительным эффектом 5-ОМУ и уменьшением инфильтративных процессов. В контрольной же группе показатели М практически не изменялись в сравнение с 3-ми сутками.

На 10-е сутки в основной группе показатель М стал достоверно ниже и приблизился к показателям здоровой кожи. В контрольной группе показатель М в сравнении с 5-ми сутками оставался неизменным.

Показатель σ (флакс) в основной группе достоверно увеличивался на 3 сутки и достигал максимума на 5 сутки, что говорит об улучшении функций тканевого кровотока. В контрольной группе показатель флакс достоверно не изменялся на протяжении 10 суток.

Коэффициент вариации (K_v) в основной группе прогрессивно увеличивался при замерах на 3 и 5 сутки, а к 10 суткам достиг показателей приближающихся к здоровой коже, что свидетельствует о повышении вазомоторной активности микрососудов

Таким образом, при введении 5-ОМУ на гелевой основе ультрафонофорезом в область кожного шва, показатели микроциркуляции восстанавливались к 10 суткам и были сопоставимы с таковыми здоровой кожи, в отличие от контрольной группы. Имеющиеся в литературе данные, а так же наши собственные исследования дают основание считать, что в механизме стимуляции репаративных процессов и коррекции патологических форм регенерации до физиологической имеет существенное значение комплексного влияния 5-ОМУ на тканевом, клеточном и субклеточном уровне.

Анализ литературы и собственного исследования позволяют выделить ведущие физиологические и морфофункциональные механизмы, приводящие к улучшению репаративных процессов (Рисунок 8).

Результаты изучения свойств 5-ОМУ на репаративные процессы в организме показали, что препарат обладает свойствами необходимыми для обеспечения оптимальных условий перевода процесса регенерации от патологических форм к физиологической, при этом разработанные формы лекарственных средств, оптимальные для различных хирургических состояний, сохраняли заданную концентрацию препарата, необходимую для создания «терапевтической дозы» в месте применения.

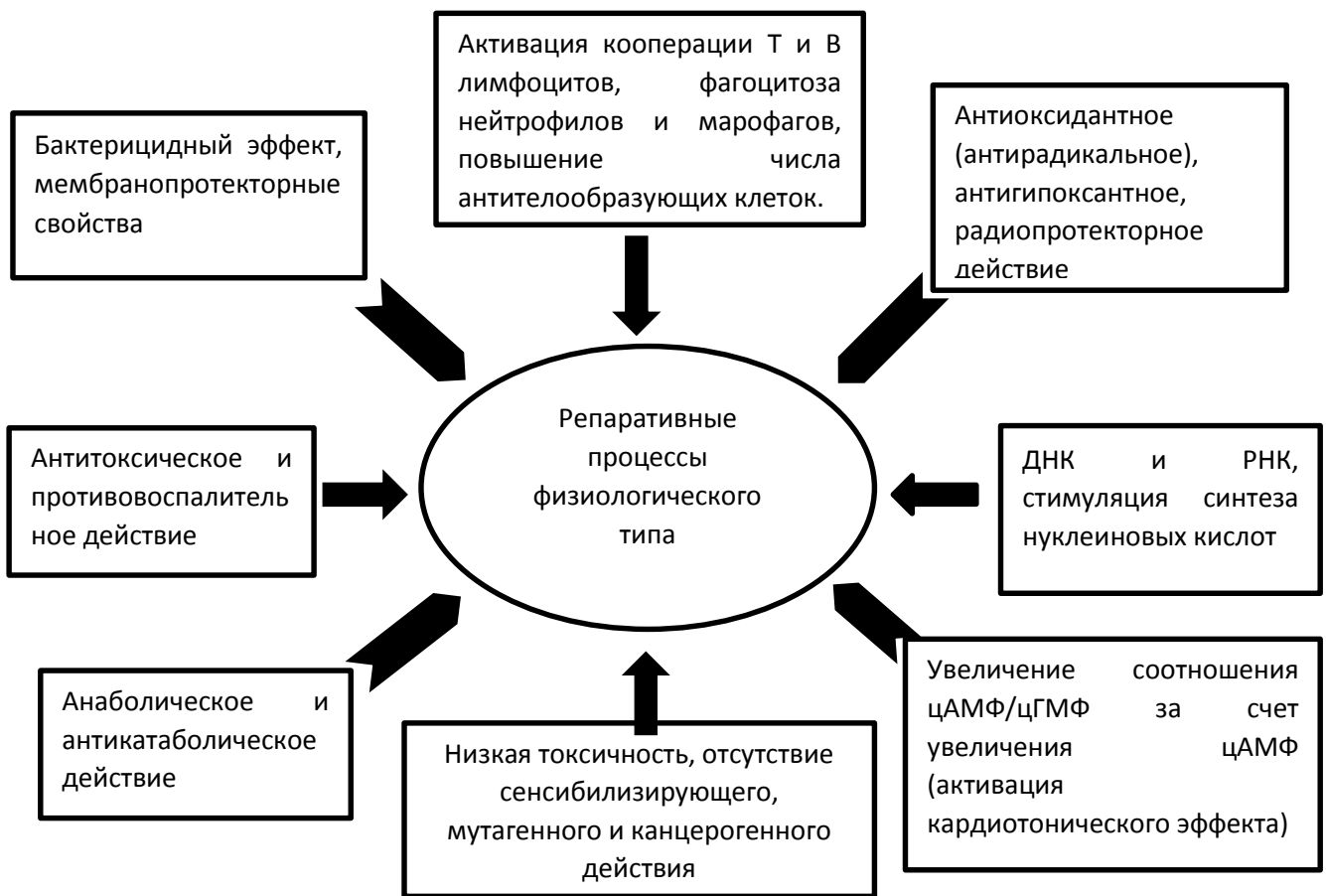


Рисунок 8 - Схема комплексного влияния 5-ОМУ на репаративные процессы

Проведенные экспериментальные и клинические исследования убедительно доказали стимулирующее влияние 5-ОМУ на репаративную регенерацию основных тканей организма – кожи, слизистой оболочки желудка и стенки кишечной трубки и миокарда. Проведенные исследования во многом предопределили перспективы для дальнейшего, более широкого использования препарата в различных областях медицины.

Выводы:

1. При лечении кожных ран различного генеза, в эксперименте, доказано ранозаживляющее действие мази с 5-ОМУ на гелевой основе; при наличии ожоговых ран, эффективно энтеральное применение препарата. При этом восстанавливается морфологическая и функциональная структура кожи.
2. Разработанная методика применения 5-ОМУ для эндоскопического лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки ускоряет заживление эрозий слизистой оболочки почти в два раза по сравнению с группой контроля (на 48,2%, $p < 0,01$), при язвенном поражении с $15,0 \pm 2,3$ дней до $9 \pm 1,1$ дней (на 38,1% по сравнению с контролем ($p < 0,05$)).
3. Экспериментально доказана эффективность применения 5-ОМУ в хирургии кишечника для профилактики несостоятельности анастомозов, герметичность которых по данным пневмопрессии оптимальна к 5 суткам, показатель прочности в основной группе составил $120 \pm 1,7$ мм рт.ст., а в контрольной группе $86 \pm 1,8$ мм рт. ст.
4. Разработанная методика нанесения 5-ОМУ на область анастомоза и применение разработанных драже с запрограммированным выделением препарата в зоне оперативной агрессии позволило снизить количество несостоятельств анастомозов со 8,4% до 1,1% в плановой, и с 10,9% до 6,2% в ургентной хирургии.
5. В клинике применение мази 5-ОМУ на гелевой основе по разработанному способу значительно улучшает репаративные процессы в области послеоперационных швов за счет улучшения микроциркуляторного русла, что доказывают результаты проведенной лазерной флоуметрии.
6. При экспериментальном инфаркте миокарда применение 5-ОМУ приводит к более быстрому восстановлению сосудистого русла зоны ишемии, о чем свидетельствуют морфометрические показатели и достоверное увеличение уровня экспрессии генов факторов роста *fgf2* на

26%, гена hgf – на 60%, гена vegfa – на 131%, что свидетельствует о стимуляции неоангиогенеза.

7. 5-ОМУ является одним из эффективных препаратов для улучшения репаративной регенерации в тканях благодаря способности к стимулированию иммунитета, неоангиогенеза, антиоксидантным свойствам и оказанию как местного, так и системного противовоспалительного действия за счет анаболического и антикатаболического эффекта.

Практические рекомендации

1. Для обеспечения физиологического рубцевания послеоперационных ран, при высоком риске образования келоидных рубцов, показано применение разработанной мази 5-ОМУ на основе геля по разработанной методике.

2. С целью ускорения процессов репарации эрозивно-язвенных поражений и снижения количества рецидивов необходимо эндоскопическое нанесение гелевой формы 5-ОМУ по разработанной методике.

3. Назначение 5-ОМУ в гелевой форме позволяет снизить количество осложнений в послеоперационном периоде и улучшить отдаленные результаты при проведении эндоскопического, профилактического лечения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в комплексе со стандартной терапией.

4. При планировании наложения анастомозов кишечника с профилактической целью рекомендуется назначение 5-ОМУ в виде драже с различной скоростью элиминации активного вещества для создания максимальной концентрации препарата в участке кишечника, где будет формироваться анастомоз.

5. При проведении плановых оперативных вмешательств, при которых необходимо наложение анастомоза на различных отделах кишечника, показано комбинированное применение 5-ОМУ в виде драже энтерально и его местное применение в виде аппликации на зону анастомоза.

6. При наличии высокого риска течения репаративного процесса по гипо- или гипертоническому типу, рекомендуется применение препарата 5-ОМУ, как препарата выбора, в наиболее удобной лекарственной форме, что значительно повышает возможность физиологической регенерации.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1.Иммунофармакологическая активность/В.В.Плечев, Е.К.Алехин, Д.Н.Лазарева,Д.В.Плечева[и др.]//Int.J. Immunorehabilitation. -2001.-Vol.3, № 1.- Р. 107.

2.Влияние оксиметилурацила на репаративные процессы в коже крыс /В.В.Плечев, Д.В.Плечева, Ф.А.Каюмов[и др.] //Морфология. – 2002. - № 2-3. -С. 124.

3.Иммурег (оксиметилурацил). Новый отечественный стимулятор иммунитета и регенерации статья./ В.В. Плечев, Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, В.М.Тимербулатов, Д.В.Плечева [и др.] // Здравоохранение России. Федеральный справочник. – 2002. - № 3. - С. 637-638.

4.Способ формирования межкишечного анастомоза/В.В.Плечев, В.М.Тимербулатов, С.Л.Шилов, Д.В.Плечева//Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты): материалы конференции. - Пермь, 2008. - С. 145-146.

5.Средство для ускорения заживления ран /В.В.Плечев,Е.К.Алехин, В.А.Лиходед, Ю.В.Шикова,Д.В.Плечева// Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты): материалы конференции. - Пермь, 2008. - С. 162-164.

6.Экспериментальное обоснованиеи нвагинационного межкишечного анастомоза /В.В.Плечев, И.С.Шилов, Р.Р.Шавалеев,Д.В.Плечева, И.С.Шилов //Пермский медицинский журнал. – 2009. - №5.

7. Возможности применения мази «Иммурег» в эстетической флебологии / В.В. Плечев, Р.И. Ижбульдин, Р.М. Гарипов, Д.В. Плечева, А.Р. Хафизов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. XV, №2. – С.301.

8. Гистоморфологическое обоснование инвагинационного межкишечного анастомоза / В.В. Плечев, С.Л. Шилов, И.С. Шилов Д.В. Плечева, И.И. Шарипов // Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику: материалы конференции, посвящ. памяти проф. В.К. Шмидта. - Пермь, 2009.

9. Способ защиты миокарда путем применения антиоксидантного препарата 5-оксиметилурацила / В.В. Плечев, Б.А. Олейник, Р.Ю. Рисберг, Д.В. Плечева // Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику: материалы конференции, посвящ. памяти проф. В.К. Шмидта. - Пермь, 2009.

10. Инфарктилимитирующий эффект антиоксидантного препарата 5-оксиметилурацил («Иммурег») / В.В. Плечев, Р.И. Ижбульдин, Б.А. Олейник, Р.Ю. Рисберг, Д.В. Плечева // Медицинская наука-2009: материалы республиканской конф. молодых ученых РБ с международным участием, посвящ. году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню медицинского работника. - Уфа, 2009. - С. 220-221.

11. Диагностическая ценность маркеров повреждения миокарда при моделировании экспериментального инфаркта миокарда у кроликов / В.В. Плечев, Б.А. Олейник, Р.Ю. Рисберг, Г.Х. Хупеева, Д.В. Плечева // Материалы 13-ой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. – М., 2009. - С. 51.

12. Влияние оксиметилурацила на содержание гликозаминогликанов и гликогена при регенерации в эксперименте / В.В. Плечев, Е.К. Алехин, Д.В. Плечева [и др.] // Морфология. – 2002. - № 2-3. - С. 125.

13. Способ профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта / В.В. Плечев, Д.В. Плечева, С.Л. Шилов, Р.З. Латыпов // Пермский медицинский журнал. - 2007. - № 2. - С. 85-88.

14. Возможности управления репаративной регенерацией в хирургии ЖКТ / В.В. Плечев, Д.В. Плечева, И.С. Шилов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2009. - Т. 26, № 6. - С. 27-32.

15. Возможности применения мази «Иммурег» в эстетической флебологии / В.В. Плечев, Р.М. Гарипов, Р.И. Ижбульдин, Д.В. Плечева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. XV, № 2. – С. 301.

16. Управляемая регенерация в хирургии желудочно-кишечного тракта / В.В. Плечев, С.Л. Шилов, Р.М. Гарипов, Д.В. Плечева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. - №6 прил. - С. 46-50.

17. Возможности управления репаративной регенерацией в хирургии ЖКТ / В.В. Плечев, С.Л. Шилов, Д.В. Плечева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, №6. - С. 24-27.

18. Разработка состава и технологии лечебных рентгено-диагностических драже с оксиметилурацилом и метронидазолом / В.В. Плечев, Ю.В. Шикова, Е.В. Елова, Д.В. Плечева [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2011. - №2. - С. 18-28.

19. Новые возможности стимуляции неоангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, Б.А. Олейник, Д.В. Плечева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - Т. 7, № 4. – С. 51-55.

20. Возможности применения мази «Иммурег» в эстетической флебологии / В.В.Плечев, О.В. Галимов, Д.В. Плечева, А.И.Шестаков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2012. - Т.13, №6. – С. 101.

21. Влияние препарата «Иммурег» на экспрессию генов ангиогенных факторов роста при экспериментальном инфаркте миокарда у кроликов / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, Б.А.Олейник, Д.В. Плечева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - №3.– С. 101-102.

22. Изучение влияния высокомолекулярных соединений на растворимость оксиметилурацила / Г.В. Аюпова, А.А.Федотова, Д.В. Плечева [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2012. - №22(141), вып.20/1.- С. 112-115.

23. Улучшение репаративной регенерации в хирургии / Д.В.Плечева, В.П.Окроян, Т.Р.Ибрагимов [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2018. - Т. 35, № 3. - С. 32-38.

24. Профилактика несостоятельности межкишечных анастомозов в плановой и ургентной хирургии. /Плечева Д.В., Галимов О.В., Плечев В.В., Шикова Ю.В., Елова Е.В.// «Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова».-2018.-Т.13,№3.-С.47-49

Патенты:

1. Способ определения оксиметилурацила в крови: пат. 2276360 Российская Федерация, МПК G01N33/52 / Плечев В.В., Лиходед В.А., Тимербулатов В.М., Головастикова Ж.М., Шикова Ю.В., Плечева Д.В., Шиков А.Н., Браженко М.А., Елова Е.В., Чернов Н.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, ООО НПО "Башбиомед". – № 2004119029/15; заявл. 24.06.2004; опубл. 10.05.2006, Бюл. № 13. – 2 с.

2. Лекарственная рентгеноконтрастная диагностическая система с бария сульфатом и оксиметилурацилом в форме сферы: пат. 2275197 Российская Федерация, МПК А61К31/513, А61К49/04, А61К9/20, А61Р1/10 / Плечев В.В., Шикова Ю.В., Тимербулатов В.М., Алехин Е.К., Плечева Д.В., Лиходед В.А., Елова Е.В., Браженко М.А., Шилов С.Л.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, ООО НПО "Башбиомед". – № 2004116618/15; заявл. 31.05.2004; опубл. 27.04.2006, Бюл. № 12. – 1 с.

3. Способ интраоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии желудочно-кишечного тракта: пат. 2304972 Российская Федерация, МПК А61К31/7072, А61Р37/04, А61Р1/00 / Плечев В.В., Шилов С.Л., Тимербулатов В.М., Шарипов И.И., Латыпов Р.З., Плечева Д.В., Султанаева З.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, ООО НПО "Башбиомед". – № 2005141843/14; заявл. 27.12.2005; опубл. 27.08.2007, Бюл. № 24. – 1 с.

4. Способ предоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии желудочно-кишечного тракта: пат. 2304973 Российская Федерация, МПК А61К31/7072, А61Р37/04, А61Р1/00, А61М3/02 / Плечев В.В., Шилов С.Л., Шарипов И.И., Латыпов Р.З., Плечева Д.В., Султанаева З.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, ООО НПО "Башбиомед". – № 2005141842/14; заявл. 27.12.2005; опубл. 27.08.2007, Бюл. № 24. – 1 с.

5. Способ эндоскопического лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у ангиокардиохирургических больных: пат. 2322242 Российская Федерация, МПК А61К31/7072, А61Р1/04 / Плечев В.В., Султанаева З.В., Лиходед В.А., Плечева Д.В., Шикова Ю.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО

БГМУ Росздрава, ООО НПО "Башбиомед". – № 2006115288/14; заявл. 03.05.2006;опубл. 20.04.2008, Бюл. № 11. – 1 с.

6. Способ программируемой стимуляции репаративной регенерации в зоне шовной полосы анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта: пат. 2421225 Российская Федерация, МПК А61К31/7072, А61Р1/00, А61Р37/04, А61К47/16, А61К47/06, А61К9/28 / Плечев В.В., Шилов С.Л., Плечева Д.В., Лиходед В.А., Елова Е.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, ООО НПО "Башбиомед". – № 2009127182/15;заявл. 14.07.2009; опубл. 20.06.2011, Бюл. № 17. – 1 с.

7. Средство для ускорения заживления ран и регенерации тканей: пат. 2549987 Российская Федерация, МПК А61К9/10, А61К31/7072, А61К31/4545, А61К47/48, А61Р17/02 / Плечев В.В., Плечева Д.В., Алехин Е.К., Шикова Ю.В., Елова Е.В.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, ООО НПО "Башбиомед". – № 2014124802/15;заявл. 17.06.2014; опубл. 10.05.2015, Бюл. № 13. – 7 с.

8. Способ лечения длительно незаживающих ран: пат. 2564145 Российская Федерация, МПК А61N7/00, А61К31/513, А61К31/715, А61К31/731, А61К36/752, А61Р17/02 / Плечев В.В., Плечева Д.В., Алехин Е.К., ШиковаЮ.В., Елова Е.В.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, ООО НПО "Башбиомед". – № 2014124803/14; заявл. 17.06.2014;опубл. 27.09.2015, Бюл. № 27. – 8 с.

Монографии:

1. Иммурег / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, Д.В. Плечева. - Уфа, 2004. - 104 с.
2. Профилактика осложнений в реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта / В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, С.Л. Шилов, Б.Р. Гельфанд, Д.В. Плечева [и др.]. – Уфа; Москва, 2008. – 255 с.
3. Периоперационная реабилитация больных осложненными формами ишемической болезни сердца / В.В. Плечев, Р.И. Ижбульдин, И.Е. Николаева, Б.А. Олейник, Д.В. Плечева [и др.]. - Уфа, 2012. - 335 с.

ПЛЕЧЕВА ДИНА ВЛАДИМИРОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В ХИРУРГИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450008, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 05.09.2018г.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 2,6. Уч.-изд. л. 2,18.

Тираж 100. Заказ № 761.