

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Плечева Дина Владимировна

Улучшение репаративной регенерации в хирургии.
(Экспериментально-клиническое исследование)

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор О.В. Галимов

Уфа – 2018

Оглавление	
Введение	4
Глава 1 Обзор литературы	11
1.1 Гомеостаз и структура адаптационных функций	11
1.2 Генетическая регуляция регенераторных процессов	12
1.3 Воспаление, адаптационные возможности организма	14
1.4 Пиримидиновые основания, оксиметилурацил	16
1.5 Анастомозирование кишечника в хирургической практике	28
1.6 Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта	30
1.7 Резюме	36
Глава 2 Материалы и методы	38
2.1 Общая характеристика клинического и экспериментального материала	38
2.2 Методы исследования	39
2.2.1 Лабораторные методы исследования	40
2.2.2 Рентгенологическое исследование	40
2.2.3 Эндоскопическое исследование	40
2.2.4 Ультразвуковое исследование ОБП	41
2.2.5 Компьютерная томография	42
2.2.6 Специальные методы исследования	43
Глава 3 Экспериментальные исследования. Результаты и анализ	61
3.1 Исследование влияния 5-ОМУ на заживление кожных ран в эксперименте	61
3.2 Исследование влияния 5-ОМУ на заживление анастомозируемых органов желудочно-кишечного тракта в эксперименте	87
3.2.1 Морфологическая оценка препаратов зоны анастомоза с инъекцией 5-ОМУ в зону анастомоза и предоперационным энтеральным введением 5-ОМУ	87

3.3 Развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) у кроликов	
контрольной группы	110
3.3.1 Исследование течения ОИМ у кроликов в основной группе	114
3.3.2 Оценка степени реваскуляризации миокарда	117
Глава 4 Применение лекарственных форм 5-ОМУ в клинической	
практике	121
4.1 Изучение применения 5-ОМУ для лечения эрозивно-язвенного	
поражения верхних отделов ЖКТ	121
4.2 Изучение применения 5-ОМУ для профилактики несостоятельности	
анастомозов кишечника	133
4.3 Влияние 5-ОМУ на неоангиогенез послеоперационных ран	139
Заключение	148
Выводы	165
Практические рекомендации	167
Список сокращений	168
Список литературы	169

Введение

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 и их применение продолжает оставаться актуальным. Особый интерес вызывают 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 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 на нашем рынке, является производное пиримидинов 5-оксиметилурацил (5-ОМУ). Пиримидины являются малотоксичными соединениями, которые обладают анаболическим, антифлогистическим эффектами, способствуют стимуляции регенерации, а также антиоксидантной активностью, в частности 5-оксиметилурацил (Лазарева Д.Н., 2004; Мышкин В.А., 2008; Лиходед В.А., 2010; Плечев В.В., 2017). В дальнейшем при проведении углубленных исследований на базе Башкирского государственного медицинского университета на кафедре 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 (Чернов В.Н., Кривоногов В.П., 2009; Давыдова В.А., 2010; Елова Е.В., 2016).

5-ОМУ стимулирует первичный иммунный ответ и на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном, а также азатиоприном. В клинике применяют 5-ОМУ, как иммуностимулятор. Противовоспалительный эффект 5-ОМУ и его натриевой соли на фоне термического ожога превосходит действие бугадиона. Его эффекты - противовоспалительный, мембраностабилизирующий, антитоксический во многом связаны с антиоксидантной активностью. 5-ОМУ оказывает антиоксический эффект, который связан с его антиоксидантным, анаболическим и гепатопротекторным действиями. Так, препарат вызывает коррекцию перекисного окисления липидов и регулирует восстановительные процессы после тяжелых отравлений. 5-оксиметилурацил обладает спазмолитической активностью в отношении гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. Канцерогенные свойства 5-ОМУ изучены в Институте проблем онкологии на двух видах животных, а именно: уменьшается развитие у животных спонтанных опухолей (Толстикова Г.А., Алехин Е.К., 2011; Головастикова Ж.М., 2012; Сакаева Д.Д., 2014; Jain R.K., 2006).

У одного пациента регенераторные процессы протекают длительно в компенсированной или субкомпенсированной форме, однако нередко возникают ситуации, когда изначально имеет место агрессивно отрицательное и осложненное течение раневого процесса, при равных лечебно-диагностических условиях. 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.

При эндоскопическом введении 5% оксиметилурацила на гелевой основе при лечении гастродуоденальных поражений существенно

ускоряются процессы репарации эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки с $15,0 \pm 2,3$ дней до $11,1 \pm 1,9$ дней, это сокращает сроки предоперационной подготовки и снижает риск послеоперационных осложнений у больных перед выполнением различных оперативных вмешательств.

Предоперационная подготовка путем энтерального введения 5-оксиметилурацила за 5 суток до операции, значительно улучшает процессы репаративной регенерации зоны анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта.

При местном применении 5-ОМУ повышается физическая прочность и биологическая герметичность анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта.

Применение 5-оксиметилурацила стимулирует неоангиогенез в области ишемического повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда в эксперименте.

Выраженная стимуляция репаративной регенерации при применении 5-ОМУ позволяет рекомендовать его при поражении кожных покровов, причем на ожоговых повреждениях кожи, целесообразно сочетанное применение препарата 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, сокращающая сроки предоперационной подготовки пациентов и снижающая риск осложнений в послеоперационном периоде.

3. Разработанные лекарственные формы 5-ОМУ в виде драже позволяют проводить лечение внутрипросветных инфекций и дисбиоза кишечника и 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); на 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); Российском-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, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 438 литературных источников, в том числе 264 работы отечественных авторов и 174 иностранных. Материалы исследования изложены на 219 страницах печатного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 58 рисунками.

Глава 1 Обзор литературы

Проблема фармакологической защиты организма от экстремальных факторов физической, химической и биологической природы выдвинулась в число актуальных задач современной медицины. В значительной степени это обусловлено ускорением темпа жизни и усложнением профессиональной деятельности, которые определили целесообразность разработки и применения препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности, в частности, антиокислительной и антигипоксической. Установлено, что в число таких средств входят некоторые производные урацила с поливалентным действием на организм [5,257,294,433].

1.1 Гомеостаз и структура адаптационных функций

Компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие гомеостаз, не являются какими-то особыми реакциями организма, а представляют собой разнообразные комбинации его физиологических функций, происходящие на той же, материальной основе и, как правило, с большей, чем обычно, интенсивностью, чем в норме. Можно говорить о своеобразии компенсаторно-приспособительных реакций организма, что они, будучи в определенной мере новыми, одновременно в равной мере являются и «старыми», свойственными нормальной его жизнедеятельности, что именуется гомеостазом [19, 373,305].

Принципиальное значение имеют потенциальные возможности системы гомеостаза в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма при неблагоприятных условиях среды. Нередко этот аспект учения о гомеостазе обозначает, как проблему надежности биологических систем. Необходимость интенсивной разработки этой проблемы диктуется, прежде всего, тем, что она теснейшим образом связана и в значительной мере

определяет решение таких важных проблем клинической медицины, как проблема незаболеваемости, компенсации нарушенных функций, выздоровления и др. [1,65,80,183,347,348,384].

1.2 Генетическая регуляция регенераторных процессов

Принцип регуляции процессов регенерации состоит и в том, что при более или менее длительной функциональной нагрузке, происходит увеличение их числа, т. е. гиперплазия, количественно соответствующая уровню возросшей функциональной нагрузки, когда оказывается недостаточным включение в активную работу всех структур, которыми располагает орган [17,162,67,204,281,393].

Этот последовательный процесс, охватывающий все структурные уровни, начиная с молекулярного: ускоренный синтез новых молекул белка, амплификация (увеличение числа) генов, увеличение числа субъединиц клеточных органелл, нарастание их числа (митохондрий, эндоплазматической сети), сопровождающийся увеличением клетки и возрастанием числа клеток в результате их деления [8,250,309,415].

В процессе функционального перенапряжения или под влиянием сильного патогенного воздействия часть структур погибает, что немедленно усиливает их репродукцию и необходимое число структур быстро восстанавливается в результате репаративной регенерации. Считали, что последняя развертывается лишь на органном и тканевом уровнях, однако теперь стало очевидным, что репаративная регенерация — явление универсальное, свойственное не только тканевому и клеточному уровням, но и внутриклеточному, включая молекулярный (регенерация поврежденной структуры ДНК) [3,49,267,276].

Так, после патогенного воздействия и повреждения ДНК происходит ее «залечивание», осуществляемое последовательной работой репаративных

ферментов, они «находят» поврежденный участок, расширяют его, очищая место повреждения и «застраивают» образовавшийся дефект по комплементарной неповрежденной нити ДНК, «сшивая» встроенные нуклеотиды. Самым интересным в этом процессе репарации ДНК с точки зрения общей патологии является то, что он как бы в миниатюре повторяет те главные звенья регенераторного процесса, которые мы привыкли наблюдать при его развертывании на тканевом уровне — повреждение, ферментативное расщепление омертвевших тканей и очищение зоны повреждения в пределах здоровых тканей, заполнение образовавшегося дефекта новообразованной тканью того же типа (полная регенерация) или соединительной (неполная регенерация) [9,257,78,156,361,269,316].

Подчеркивая высокую неустойчивость ритма обновления внутриклеточных структур, способность к быстрой перестройке, меняющейся соответственно частоте и силе внешних воздействий, следует отметить, что эта способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Известны некоторые минимальные, более уже «несжимаемые» сроки развертывания этой перестройки и, в частности, гиперплазии ультраструктур и расширения материальной базы клетки, раньше которых они произойти не могут [247,302,311,419]. Радиоавтографические исследования свидетельствуют о том, что репликация ДНК, т. е. появление новых ее матриц, происходит не ранее чем через 24—30 ч после начала действия патогенного фактора и как бы ни увеличивалась его доза или частота его воздействия, этот срок оказывается неизменным. Еще позже (через несколько суток) развертывается иммунный ответ организма на попадание в кровь патогенных микроорганизмов. Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации, в течение которого могут возникнуть серьезные, а может быть, и необратимые

повреждения органов и тканей. Однако, как правило, этого не происходит вследствие того, что пока репликация ДНК обеспечит появление новых клеток или полиплоидию (гипертрофию) существующих, т.е. развертывание новых «производственных мощностей», клетка использует те материальные ресурсы, которые у нее имеются к моменту действия раздражителя. Это, в частности, выражается в резкой интенсификации синтеза РНК за счет включения в активную работу структур, до этого активно не участвовавших в синтезе, причем происходит это немедленно, практически одновременно с началом действия раздражителя [8,203,213,297,409,287].

Таким образом, по своему значению для усиления синтеза ДНК как радикальной, долгосрочной, а для сохранения жизни поврежденной клетки усиление синтеза РНК можно рассматривать как экстренную меру.

1.3 Воспаление, адаптационные возможности организма

В настоящее время хорошо известно, что элиминация собственных клеток организма отслуживших свой срок осуществляется через апоптоз и до тех пор, пока сохраняются собственные неповрежденные ткани этот механизм позволяет человеку оставаться здоровым. В случае повреждения клеток или тканей организма экзогенными или эндогенными факторами включается механизм клеточного некроза, что является патологией и всегда протекает с воспалением [20,69,103,188,303].

Пути регенерации и элиминации клеток организма (Рисунок 1).

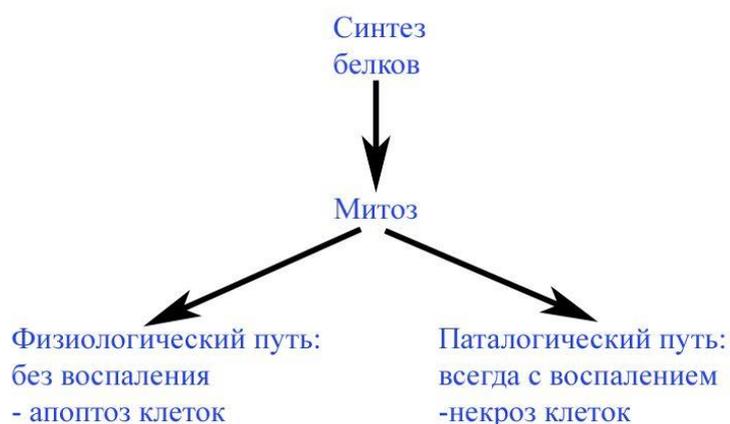


Рисунок 1 - Схема возможного течения процесса регенерации.

Воспаление — это не только местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение, но и местная реакция на повреждение всех гуморальных и клеточных систем защиты, направленная на репарацию; участие этих систем в воспалительной реакции филогенетически строго запрограммировано и жестко контролируется медиаторно-рецепторными связями с надежной системой «поддержки» [10,255,284,289,353].

Деструктивные изменения органов, с одной стороны, и репаративная регенерация — с другой, представляют собой два варианта отклонения физиологической регенерации от ее нормального хода: «отрицательный» и «положительный». Возможен и такой вариант взаимоотношений между организмом и патогенным фактором, когда последний действует постоянно в течение длительного времени и тогда поддержание работоспособности органа обеспечивается путем непрерывного уравнивания прогрессирующих деструктивных изменений регенераторными и гиперпластическими процессами, что в отличие от выздоровления принято обозначать как компенсированный текущий патологический процесс. Патогенный фактор действует непрерывно, болезнь продолжается, деструктивные изменения постепенно нарастают, а регенераторные изменения их не ликвидируют (только нейтрализуют) и до определенного

времени обуславливают видимость клинического благополучия [16,31,128,166,263,317,407].

Патогенетическая терапия в огромном числе случаев позволяет только притормаживать прогрессирование болезни, пролонгировать ее течение, в то время как этиологическая приводит к ее прекращению и полному выздоровлению больного. Поэтому только гармоничное сочетание этих двух подходов к борьбе с той или иной болезнью может принести полный успех в ее лечении и профилактике [25,41,150,293,431].

Для разработки высокоэффективных методов лечения необходимо иметь ясное представление о том, что в общей ее картине есть непосредственный результат действия этой причины, а что клинико-анатомическое проявление реакций организма, направленных против конкретного патогенного фактора. История медицины свидетельствует о том, что именно это положение является главной теоретической основой, на которой осуществлялся и продолжает осуществляться постепенный переход от эмпирической «противовоспалительной», «противолихорадочной» терапии, от стремлений разными способами стимулировать репаративную регенерацию, не особенно заботясь о том, чтобы знать причину, вызвавшую ее в данном конкретном случае и т.д., к той научно обоснованной идеальной форме лечения, которую мы называем этиологической [111,189,262,267,291].

1.4 Пиримидины - 5-оксиметилурацил

В настоящее время поиск новых лекарственных средств в состав которых входят уже известные ранее иммуностимуляторы, весьма перспективен. Известны такие иммуномодулирующие свойства и у производных пиримидинов, хотя в медицине применяются лишь метилурацил, пентоксил и оксиметилурацил [7,133,342,369]. Пиримидины являются малотоксичными соединениями, обладающими поливалентным

действием: анаболическим, антифлогистическим, стимуляторы регенерации и др., некоторые из них обладают антиоксидантной активностью. Среди производных пиримидина были обнаружены соединения более активные, чем указанные препараты [48,87,210,276,362]. Пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот, вследствие чего, обладают широким спектром действия на организм, влияя на синтез нуклеидов. Поиск лекарственных средств среди соединений, близких по строению и структуре к естественным пиримидинам - тимину, урацилу и цитозину принадлежит Н.В.Лазареву [117]. Еще в прошлом столетии, а именно в 1946 году Н.В.Хромов-Борисов с группой сотрудников синтезировали производные пиримидинов с целью стимуляции лейкопоза, в связи с необходимостью повысить эффективность лечения алейкии, в частности, агранулоцитарных ангий. Первым был синтезирован метилурацил, позднее пентоксил. Однако, в силу его раздражающих свойств (трансформация в метилурацил и формальдегид), пентоксил в настоящее время применяется реже, чем метилурацил [117,183]. Его высокая клиническая эффективность дала предпосылки к интенсивному изучению этого препарата и его аналогов. Вскоре у препаратов помимо способности стимулировать лейкопоз и эритропоз были выявлены и другие свойства - повышать фагоцитоз, резистентность к инфекции, поствакцинальный иммунитет, стимулировать репаративные процессы, оказывать противовоспалительное действие, вызывать анаболический и антикатаболический эффект и прочее [10,194,367]. Противовоспалительный, мембраностабилизирующий, антиоксидантный эффекты пиримидинов во многом связаны с их антиоксидантной активностью [429].

Иммуномодулятор оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил) синтезированный В.П. Кривоноговым под руководством академика Г.А.Толстикова в Уфимском институте органической химии РАН, который прошел клинические испытания [118]. Установлена связь химического

строения и активности производных пириимидина как стимуляторов ретикулоэндотелиальной системы. Впервые его иммуномодулирующие свойства обнаружены Д. Н. Лазаревой, Е. К. Алехиным, В. В. Плечевым в 60-х годах XX века [10, 87].

5-оксиметилурацил - 2,4 - диоксо- 5 - гидрокси- 6 – метил - 1,2,3,4 - тетрагидропириимидин - производное урацила, естественного пириимидина. 2002 г. (ВФС 42-29930 96) ознаменован получением разрешения для применения 5-оксиметилурацил (5-ОМУ), как стимулятор иммунитета, обладающий иммуностимулирующим действием и выраженной антиоксидантной активностью, является "минорным" основанием, часто встречающимся в транспортной РНК, меньше в других типах РНК, а также в ДНК, выполняющим существенную роль в функционировании и метаболизме этих биохимических структур [81,173,399]. Применение 5-ОМУ дает возможность ожидать более выраженный противовоспалительный и ранозаживляющий эффект. Происходит стимуляция иммунитета и резистентность к инфекции, связь с белками крови на 60-70% и на 10-20% с эритроцитами крови (Рисунок 2).

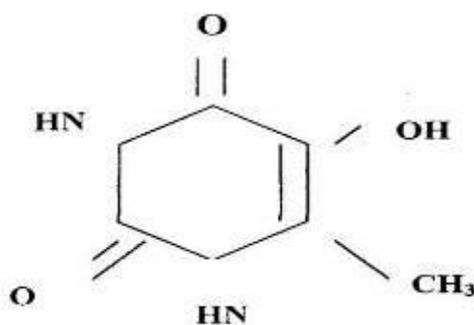


Рисунок 2 - Химическая формула 5-ОМУ.

Препарат успешно прошел две стадии клинической апробации в ведущих клиниках страны. Фармакологическим комитетом МЗ РФ утверждена ФСП 42-0415-2777-02 на таблетки с 5-ОМУ по 0,25 г. Изучена фармакодинамика и фармакокинетика оксиметилурацила [48,92,194]. Разностороннее участие 5-ОМУ в процессах метаболизма в организме не

только объясняет поливалентность его действия, но и позволяет надеяться на раскрытие новых свойств у этого препарата, более расширяющих область его применения. Все это, во многом побуждает к разработке новых лекарственных средств с 5-ОМУ и проведению полномасштабных клинических испытаний, биофармацевтических исследований, а также разработке новых методик стандартизации из лекарственных форм и биологических объектов.

В 2000 году была изучена фармакокинетика ОМУ. Препарат взаимодействует с белками на 60-70% и эритроцитами крови на 10-20%. В экспериментах над белыми крысами при введении внутрь в дозе 250 мг/кг массой тела при помощи методов тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии ОМУ содержат в надпочечники, печень, кишечник, мышцы и почки, ЦНС, проникновение препарата происходит через гематоэнцефалический барьер. Обнаружение в крови через 2 часа, в минимуме концентрации, при достижении максимума концентрации 159,2±3,76 мкг/мл через 5 часов, затем отмечается резкое падение его в крови и к 7-9 часам после введения достижение 3,41 ± 0,08 мкг/мл [182,87,133].

ОМУ не имеет способности к кумуляции. Кумулятивный индекс с уровнем максимальных доз переносимости - 12,5%, при скорости обезвреживания МПД - 5,1 часа [114,249].

При применении ОМУ происходит стимуляция иммунитета, повышение резистентности к инфекциям и эффективности антибиотикотерапии различных инфекций, при состоянии отсутствия иммунодефицита, иммунодепрессии различного генеза (циклофосфан, меркаптопурин, азатиоприн, левомецетин, преднизолон, лучевая болезнь). Данный эффект ОМУ связывает стимуляцию активности макрофагальной фагоцитирующей системы, фагоцитарную активность нейтрофилов, а также стимуляцию гуморального и клеточного иммунитета [181,173,279,349].

Под действием ОМУ происходит стимулирование макрофагального фагоцитоза и в результате его угнетения левомецетином и гидрокортизоном, имураном и, причем у крыс, получавших ОМУ, наблюдается увеличение числа Fc-рецепторов на макрофагах и Fc-розеток, которые образованы перитонеальными макрофагами. Повышается функциональная активность этих макрофагов от влияния ОМУ у крыс со стрессом [122,383,356,292].

Усиливается синтез антител и фагоцитарная активность, что связано с анаболизмом ОМУ. Влияние препарата на ГЗТ не отмечено, видимо, из-за выраженной противовоспалительной активности, но происходит устранение ингибирующего влияния на ГЗТ циклофосфана [85,105,222,423,403].

ОМУ приводит к повышению поствакцинального иммунитета: увеличению титров антител, протективных свойств сыворотки кроликов. Стимулирование антителогенеза отмечается и на иммуносупрессном фоне, вызванном гидрокортизоном, левомецетином, циклофосфаном [16,46,295,273].

При действии препарата ослабляется возрастная антигенеспецифическая супрессия гуморального иммунного ответа. При дозе 50 мг/кг происходит увеличение числа АОК в селезенке мышей и образование иммунных розеток периферической крови, что приводит к стимулированию первичного иммунного ответа, к тимусзависимому и к тимуснезависимому антигену, причем действие ОМУ не подтверждено генетической рестрикцией. При первичном иммунном ответе ОМУ происходит стимуляция, вызванная циклофосфаном и азатиоприном. При введении ОМУ в дозе 50 мг/кг в течение 7 дней, происходит стимуляция митогенного ответа тимоцитов крыс на ФГА. Увеличивается количество и кооперация Т- и В- лимфоцитов, эндогенное колониобразование [110,390,381,404].

Применение ОМУ в клинике показывает его эффективность, как иммуностимулирующего препарата. ОМУ показывает эффективность у больных с заболеваниями легких и бронхов при проведении

антибактериальной и иммунокорректирующей терапии, коротких курсах ремиссии (данные отделения иммунодефицитов взрослых Института иммунологии). Препарат имеет способность повышать эффективность приема антибиотиков: наблюдалось улучшение в 78% случаев, повышение уровня фагоцитоза более чем в 2 раза, снижение эозинофилии, повышение Т-лимфоцитов, а по абсолютному значению - достоверное увеличение Т- и В-лимфоцитов, увеличение СД3- и СД4 - лимфоцитов, в основном при исходно сниженном их значении [16,74,116,366,372].

Как иммуностимулятор, препарат показывает хорошую переносимость, отмечалось также В.А.Черновым при воспалениях органов дыхания, причем при назначении ОМУ значительно, чем нуклеината натрия, отмечено повышение число В-лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов [46].

Доказана эффективность препарата при применении его в комплексной терапии больным гемобластозами, и в качестве корректора иммунодефицита и нейтропении при химиотерапии злокачественных опухолей [194,270,350].

5-ОМУ обладает противовоспалительным действием. По эффективности оксиметилурацил и его натриевая соль на фоне термического ожога преобладает над действием бутадиона, но на каррагининовой и агаровой моделях воспаления они уступают вольтарену, аналогичные данные получены на моделях формалинового и агарового отека у крыс - на первой модели натриевая соль ОМУ активнее бруфена, а на второй - слабее его по антифлогистическому эффекту [257,380,344].

ОМУ в дозе 50 мг/кг назначают при экспериментальном панкреатите, когда у крыс наблюдается более быстрая нормализация активности липазы и амилазы. Положительно влияет ОМУ на течение острого панкреатита, по-видимому, являясь следствием его противовоспалительного и мембранопротекторного действия. Об этом свидетельствуют уменьшение концентрации NaCl, вызывающей максимальный гемолиз (0,22% к - 0,29% в контроле) и увеличение интервала резистентности, а также данные об

изменении микровязкости мембран [249]. Мембраностабилизирующее свойство препарата продемонстрировано в отношении мембран эритроцитов при отравлении карбофосом с помощью флуоресцентного зонда. ОМУ способен восстанавливать микровязкость липидного биослоя мембраны макрофагов на фоне иммобилизационного и психогенного стресса. Мембраностабилизирующее действие ОМУ подтверждается значительным замедлением всасывания двузамещенного фосфата натрия, меченного ^{32}P , у собак [89,125].

ОМУ - антиоксидант, что показано В.А. Мышкиным с соавторами в системах спонтанного и инициированного ПОЛ, причем эффект препарата равен таковому известного антиоксиданта ионол (тонарол), но значение константы K_7 у ОМУ больше, чем у ионола, и препарат превосходит его по антирадикальной активности. Препарат более выражено, чем цистамин и МУ, ингибирует активность ПОЛ в сыворотке крови собак, гомогенатах и митохондриях печени, ЦНС и проявляя антирадикальную активность к ОН и НО-радикалов [182,46].

Антитоксический эффект 5-ОМУ, связан с его широким спектром действия - антиоксидантным, анаболическим и гепатопротекторным. Так, препарат корректирует ПОЛ и вызывает регуляцию восстановительных процессов после тяжелых отравлений нитритом натрия: при этом происходит уменьшение образования метгемоглобина, продуктов ПОЛ и увеличение активности антиоксидантных ферментов, причем, препарата действует эффективнее, чем цистамин. При действии ОМУ происходит повышение выживаемости животных при отравлениях метанолом и этанолом, он не уступит по действию известным антиоксидантам - витамину Е, ЭДТА, ионолу, цистамину. Антитоксический эффект препарата выявлен при тяжелых отравлениях (карбофоса, армина, сернистого иприта, октаметила, цианида калия и строфантина [249,429].

При отравлении крыс полихлорированными бифенилами прием препарата в дозе 50 мг/кг в течение 7 дней положительно изменяет в центральном и периферическом звене эритроциты, увеличивает массу тела, молодые формы лейкоцитов в костном мозге, костно-мозгового индекса и лейкоэритробластических отношений, приводит к усилению АФК-генерирующей способности лейкоцитов периферической крови, уменьшению свободнорадикального окисления в гомогенатах печени и почек [23,92,231,304].

ОМУ приводит к повышению эффекта атропина и других антидотов. Препарат антигипоксически активен именно при гистотоксической гипоксии. ОМУ приводит к гепатопротекторному действию при остром и хроническом токсическом гепатитах, которые вызывают парацетамол, тетрациклин, фтивазид, пиразинамид и этамбутол, полихлорированные бифенилы (совтол) и этанол, о чем свидетельствуют изменения активности ферментов, показателей ПОЛ и морфологии печени [10,102,157,179]. ОМУ, как и другие пиримидины, способен действовать: анаболически и антикатаболически. При термических травмах в эксперименте ОМУ был более эффективен, чем ретаболил, происходило ускорение восстановления уровня белка, предотвращение повышения содержания мочевины в сыворотке крови и активизация синтеза белка (увеличение интенсивности включения ³⁵S-метионина и ¹⁴C-глицина в суммарные белки тканей) [37,343,355].

Синтез РНК и ДНК усиливался под влиянием ОМУ у крыс, подвергнутых тяжелой термической травме, которые получали внутрибрюшинно ОМУ в дозе 25 мг/кг. В околораневой зоне возрастает синтез содержание РНК более, чем в 3 раза по сравнению с контрольными животными 1,5 раза – уровень ДНК. ОМУ превосходит по анаболическому эффекту стероидные анаболики и отличается от них отсутствием андрогенного эффекта [53,225,232,315,405].

При действии пиримидинов происходит стимуляция роста и размножения клеток организма, ускорение процессов регенерации, это показано многими исследователями в отношении кожных ран, костной ткани, язв желудка, легкого после пневмонэктомии, печени после резекции [88,219,252,298,359,425].

Изучено, что стимулирование регенерации связано с усилением синтеза ДНК, причем в формирующемся рубце кожи происходит увеличение содержания РНК и ДНК. Цитологической основой стимуляции заживления ран под влиянием ОМУ является ускорение смены фаз раневого процесса, о чем свидетельствует более короткая воспалительная фаза, значительно более раннее появление в раневом экссудате макрофагов, моноцитов, фибробластов [68,146,413,288,311,410].

ОМУ обладает активностью спазмолитика в отношении гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. В опытах на кошках его вводили в вену, при этом происходило кратковременное снижение артериального давления, эта связь изменяла тонус сосудов (из данных резистографии и опытов на сосудах изолированного уха кролика), улучшение коронарного кровотока [114,436,266].

Улучшение работы изолированного сердца оксиметилурацилом отмечено у лягушек и интактных кроликов "in situ", а также кроликов с миокардитом и инфарктом миокарда, как при введении в вену и мышцу, так и внутрь, укорачивалась фаза быстрого изгнания. Препарат ускоренно рубцует инфаркта миокарда, не изменяет толерантность к строфантину и производит повышение его эффекта [46,340]. ОМУ приводит к повышению содержания цАМФ, видимо, это связано его спазмолитическим и кардиотоническим действием.

Оксиметилурацил не обладает алергизирующим, канцерогенным, мутагенным и тератогенным действием. 5-ОМУ в дозе 25-50 мг/кг не влияет на тяжесть анафилактического шока у морских свинок при его введении как

до, так и на фоне шока, при сенсibilизации ОМУ с полным адьювантом Фрейнда. У препарата нет кожносенсibilизирующего действия при его накожной аппликации [58,46,416,313,396].

Канцерогенные свойства ОМУ были изучены в Институте проблем онкологии (г.Киев) на экспериментальных животных. Препарат не канцерогенен и даже приводит к уменьшению развития у животных спонтанных опухолей [181,118].

Пиримидины - ранозаживляющие средства, обладают такими свойствами: противовоспалительными, анаболическими и антиоксидантными (последние существенно более выражены у ОМУ), они применяются при х разных фазах раневого процесса [30,97,176,333].

Чтобы ускорить заживление ран, широко применяют производные пиримидина. Пиримидиновые основания являются частью состава нуклеиновых кислот [29,143,286,300,278].

Одно из условий клеточного размножения – накопление высоких концентраций нуклеиновых кислот в развивающихся и растущих клетках, что стимулирует пиримидинами синтез РНК и ДНК и влияет на скорость регенерации [27,148,98,229,354,387,425].

Действия препарата 5-ОМУ схоже с механизмом действия стимуляторов иРНК, в т.ч. иРНК, стимулирующих ангиогенез и активно участвует в регенерации тканей. Оксиметилурацил регенерирует ткань и стимулирует иммунитет [14,54,211,331,296,434].

Выделяют следующие типы неоангиогенеза, такие как ангиогенез, артериогенез и васкулогенез.

Ангиогенез – является основным процессом неоваскуляризации, активируемым воспалением и гипоксией тканей, характеризующийся ростом и появлением новых капилляров из уже существующих с участием зрелых эндотелиоцитов. Новые капилляры несовершенны – не имеют полноценной медиа, вследствие чего проницаемы стенки и вазомоторны сосуды [281,432].

При ангиогенезе образуются коллатеральные сосуды из полностью сформированных ранее, нефункционирующих артериоларных соединений, активируется независимо от процессов гипоксии и наблюдается за пределами ишемии. Увеличивается напряженный сдвиг выше места окклюзии, обусловленное увеличением кровотока, является важнейшим аспектом ангиогенеза.

Васкулогенез – эмбриональное капиллярное образование [298,336].

Исследования выявили присутствующие циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (прогениторные клетки) в организме взрослого человека и их процесс включения в образование сосудов. Неоваскуляризацию взрослых тканей при ишемии объясняется сочетанным действием ангиогенеза и васкулогенеза [132,396].

Для избежания избытка роста сосудов в нормальных условиях, процессы образования новых и ремоделирования исходных сосудов находятся под контролем роста соответствующих фактора, в подавляющем ангиогенезе. Так, эндостатин – биологически активный С-терминальный фрагмент коллагена VIII, из семейства коллагеноподобных белков, ингибирующий пролиферацию эндотелиальных клеток. Опухолевый ангиогенез проникает внутрь сосудов внутрь неконтролируемой растущей клеточной массы. Эндостатин принимает участие в ингибировании ангиогенеза и роста опухоли. Первая фаза клинических испытаний – проведение терапии с помощью эндостатина [168,221,265,421].

Первым протеолитическим ферментом с описанной антиангиогенным действием был ангиостатин, получаемый в результате деградации матриксными металлопротеиназами плазмина, который, в свою очередь, образуется из плазминогена. Действует системно ингибируя пролиферацию эндотелиальных клеток, имеет большой период полураспада, подобно гормонам [121,429,401,412].

В гранулах тромбоцитов образуется сильный ингибитором ангиогенеза – тромбоцитарный фактор -4 (PF-4), под его влиянием оказывается FGF-2 – сигнальная система по гепаран-сульфат-зависимому механизму. После длительных нагрузок, он увеличивается при гипоксии, однако его физиологическое значение в отсутствии активацию тромбоцитов не до конца изучен [39,426,324,338,352].

Таким образом, регулирование роста сосудов – процесс, который зависит от баланс про- и антиангиогенного фактора.

Происходит сокращение сроков заживления ран по данным различных авторов под влиянием пентоксила и ОМУ в 2 раза и более и увеличение прочности послеоперационных рубцов на 14-15% [64,108,414,312,438,310,424].

Известно, что у новых комбинированных мазей для ускорения заживления с ОМУ широкий спектр применения для стимуляции заживления ран. Ксимедон, производный пириимидина на основании исследований на животных, рекомендован для лечения ожогов и послеоперационных ран. У препарата широкий спектр действия: противовоспалительный, анальгезирующий, анаболический и антикатаболический, стимулирующий активность Т-клеток и пролиферацию разных клеточных элементов поврежденных тканей [106,186,277,274,280,377,420].

По данным многочисленных экспериментально-клинических исследований - запуск неоангиогенеза может улучшить результаты лечения хирургических больных. В клинике используются в неограниченном количестве неинвазивные методы стимуляции роста сосудов, в том числе с использованием эндогенных и экзогенных факторов роста и стволовые клетки [22,77,172,155,265,323,290,435].

Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует о том, что свойства 5-ОМУ прямо или опосредованно могут влиять на репаративные процессы. Потенциалом для стимуляции факторов роста эндотелия сосудов

является применение препарата 5-оксиметилурацил. В литературе встречаются лишь единичные данные результатов данной разработки и оценки изменения динамики белков-стимуляторов ангиогенеза и мало известны отдаленные результаты методов лечения, требующие проведения новых исследований.

1.5 Анастомозирование кишечника в хирургической практике

В настоящее время достижения медицинских технологий позволили расширить показания к операциям на органах ЖКТ. Тем не менее, при значительном количестве осложнений, при малом выборе имеющихся и возможных технических методов и инструментов составляют данные операций количество сложных в гастроэнтерологической хирургии. Основным вопросом является оценка состояния стенки анастомозируемых отделов кишечника [6,33,170,358].

Смертность при резекциях полых органов вследствие развития несостоятельности анастомозов составляет около 70% [32,141,280,398].

К неудовлетворительным результатам при реконструктивных операциях и резекции полых органов могут привести ошибки в технике хирургов, такие как, сшивания полноценной ткани в условиях их инфильтрации или неудовлетворительности кровоснабжения; травматичность стенки полого органа инструментом; ишемии в области полосы шва вследствие наложения грубости швов; недостаточность герметизации при наложении редких швов; при наложении второго ряда серозно-мышечных или кисетных швов - прокалывание насквозь кишки.

А.П. Власов в своем исследовании подчеркивает [151], не всегда в развитии несостоятельности основную роль играет наложение швов анастомоза. Основными причинами, способствующими заживлению анастомозов ЖКТ являются нарушение гомеостаза, интрамурального

кровотока, течения и характера болезни, что может оказывать отрицательное действие на интенсивность процессов регенерации [134,368].

В исследованиях О.В. Галимова и соавт. [184], при анализе результатов анастомозирования кишечника у 253 больных, развитие несостоятельности анастомоза отмечалось у 18 больных, со смертностью с ранним послеоперационным периодом вследствие гнойного перитонита. По данным Горского В.А. и соавт. [59], основной причиной летального исхода у большинства из больных, перенесших резекцию желудка, является послеоперационный перитонит, который составил от 11 до 15%. При резекции толстой кишки вследствие несостоятельности швов и развития перитонита - составила 32 %.

Качество наложения швов и регенерация тканей в зоне анастомоза во многом зависит от функциональности полых органов ЖКТ [59,112,154,385,301]. В зависимости от состояния организма и кровоснабжения участков анастомоза полых органов ЖКТ, определяется развитие несостоятельности [177,218,271,437].

Основными причинами возникновения несостоятельности кишечных анастомозов могут служить врачебные ошибки, как технические, так и тактические; глубокие нарушения обмена в организме больного, приводящие к недостаточным иммунобиологическим механизмам и неполноценной регенерации [33,391,427].

Известно, что процесс заживления любого анастомоза связан со стадией воспаления [408], что определяет момент оценки эффективности той или иной методики. Если воспаление в сшиваемых тканях преобладает над процессами регенерации, то это приводит к несостоятельности швов [70,137,282,428]. Изучение швов различных отделов пищеварительного тракта в сравнении, определило невозможность механического переноса методики наложения шва, применяемого для одного отдела пищеварительного канала, на другие его отделы [140,198,314,341]. По

мнению Дибирова М.Д. [177], применение одного стандартизированного метода противопоказано для всего пищеварительного канала. Это приводит к дискредитации любого шва, так как различным отделам пищеварительного тракта свойственны свои анатомические особенности. Таким образом, при использовании методики наложения швов, необходимо предусматривать как особенности соединения тканей, так и биологические условия швов [107,322,398].

По мнению А.И. Кечерукова [178], патология микроциркуляторного русла в области анастомоза, является одним из главных факторов развития несостоятельности кишечного шва. А.П. Власов [151] экспериментально доказал, что при наложении кишечных швов, происходят гемодинамические нарушения, в частности, гипоксия за счет снижения микроциркуляции и транскапиллярного обмена, развивается отек, кровоизлияния, замыкается порочный круг нарушений локальной гемодинамики.

Наиболее опасным при наложении анастомоза полых органов верхнего отдела ЖКТ, являются сроки с третьи по пятые сутки послеоперационного периода, для анастомозов с участием толстой кишки - с третьи по седьмые сутки. По окончании этого времени, несостоятельность швов наблюдалась крайне редко [15,137,223,264,394].

Таким образом, весьма актуальной для современной хирургии является проблема несостоятельности швов кишечной трубки, зависящая не только от механических свойств анастомоза, но и от состояния гомеостаза в области анастомозируемых отделов и требующая дальнейшего поиска ее решения.

1.6 Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Лечение эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – очень актуально для современной медицины. Частота встречаемости данных нозологий около 10% населения земного шара [13,40,129,244,397,375]. В

некоторых исследованиях, это заболевание характеризуется малосимптомностью, бессимптомным или непрерывно рецидивирующим течением [18,42,55,253,245,334,393]. Частота и клиника осложнений ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки различны. При многообразии терапевтических методик лечения данного заболевания, при широком внедрении антисекреторной и антигеликобактерной терапии, этот вопрос остается открытым [36,82,199,258,312,402].

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, относятся к основным причинам таких осложнений, как кровотечения из верхних отделов ЖКТ, смертность при данных осложнениях на уровне 10%. 37–53% случаев кровотечения вызывают язвы, 7–22% случаев кровотечений-эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки [28,83,149,242,244,379].

Визуальную оценку состояние гастродуоденальной слизистой оболочки и определить высокую частоту выявляемости острых изъязвлений, помогает оценить эндоскопический метод исследования, что позволяет поставить ранний и точный диагноз заболеваний (гастродуоденит, эзофагит, плоские изъязвления) с последующим морфологическим изучением биоптатов [21,246,260,296,411].

Язвы - это разновидности острых поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие на фоне тяжелых соматических заболеваний, а также в послеоперационном периоде [131,236,329,386].

Одним из ведущих звеньев патогенеза острых поражений слизистой желудка и ДПК, служит кислотно-пептический фактор - [34,126,200,226,251,232,392].

Не менее важную роль имеет и сосудистый компонент в становлении язвы. При этом происходит нарушение микроциркуляции, трофики, что приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов, окклюзии сосудов и некротизации тканей. К активации свободнорадикального окисления липидов, истощению резерва тканевых антиоксидантов и увеличению

содержания в тканях желудка продуктов перекисного окисления липидов приводят нарушенные метаболические процессы, что является основным патогенетическим звеном повреждений слизистой оболочки при стрессе [38,62,,127,201,327,365]. Уменьшение синтеза и секреции муцинов, бикарбонатов и эндогенных простагландинов провоцируют снижение гемодинамики стенки желудка, что ведет к нарушению защитного барьера слизистой оболочки, к снижению энергетического обмена и резистентности слизистой оболочки [90,120,153,283,376]. Гипоксия приводит к снижению секреции соляной кислоты, при синтезе соляной кислоты происходит тесная связь с клеточным дыханием [104,248,382].

Таким образом, в условиях гипоксии при язвообразовании, даже при небольшом воздействии кислотного фактора, происходит снижение резистентности слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

При прогрессивном лечении ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки при применении различных методов лечения, заболеваемость остается высокой [47,71,243,325,351]. В настоящее время четкого представления о патогенезе этого заболевания нет. Показано, что в образовании острых эрозивно-язвенных поражений большую роль относят к сосудистым, гормональным, нейrogenным факторам, ишемическим и реперфузионным повреждениям органов, кислотно-пептическому фактору, состоянию центральной нервной системы, нарушению местных, клеточных, регулирующих механизмов в строме слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [61,130,264,319,371].

По данным различных исследователей большинство больных, поступающие в хирургические стационары на оперативное лечение по поводу различной хирургической патологии, с морфологическими изменениями слизистой желудка и ДПК в виде хронических атрофических гастритов с мукоидизацией и кишечной метаплазией, глубокой дисплазией [63,224,363]. Весьма часты эрозивно-язвенные поражения слизистой

оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов хирургического профиля и составляют от 18,7% до 38,7% [72,93,115,364]. Много исследований, посвященных профилактике и лечению острых гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде, показывающие высокую эффективность воздействия фармакотерапевтических средств посредством местного применения. Анализ длительного исследования, который посвящен патогенезу, факторам риска развития, клинической картине, диагностике и лечению, острым гастродуоденальным кровотечениям после операции на сердце и сосудах, проведенный в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, показал высокий процент острого язвообразования гастродуоденальной зоны в раннем периоде после операции до 80%, при этом наиболее частые осложнения - кровотечения в желудочно-кишечный тракт. По некоторым данным, после операций на сердце происходят гастроинтестинальные кровотечения в 0,2%-0,8% случаев [51,80,113,167,217], что служит причиной высокой смертности больных, уровень которой колеблется от 10% до 80% [79,95,185,265,335,370].

В начале 70-х годов были попытки местного лечения эрозий и язв, с помощью желудочного зонда введением различных лекарственных растворов. Несовершенство этих методов в том, что они производились без визуального контроля. Появление фиброэндоскопов значительно расширило возможности местного лечения язвенной болезни. Стало возможным воздействие на язвенный дефект под контролем зрения, повышение концентрации лекарственного вещества в области язвы, защищая ее от агрессивного воздействия пищеварительных ферментов, и ускорения репаративных процессов [39,208,164,345]. Эндоскопическому лечению отдают предпочтение в современной комплексной противоязвенной терапии [34,52,339].

В настоящее время этот метод диагностики и лечения, применяется в комплексной консервативной терапии гастродуоденальной язв и эрозий [196,207,330].

Варианты местного лечения гастродуоденальных язв и эрозий:

1. Метод с использованием механических способов (спирта или ферментов, промывание язв растворами антибиотиков) направленный на очищение язвенного дефекта от некротических масс.

2. Препараты в виде подслизистых инъекций или орошения язв, способствующие улучшению регенерации тканей.

3. Местное противовоспалительное инъекционное введение гормональных растворов или гепарина в края язв.

4. Химический невролиз Мейснера сплетения желудка путем спиртовоновокаиновой блокады подслизистого слоя стенки тела и кардиального отдела желудка или химическое прижигающее воздействие на дефект слизистой в виде орошения .

5. Нанесение препаратов, образующих защитную пленку (биологическую или искусственную) непосредственно на язвенную поверхность.

Метод поверхностного нанесения считается недостаточным, в связи с необходимостью проведения повторных лечебных эндоскопических процедур ежедневно [119,346].

Также в практической медицине используется биостимулирующее низкоэнергетическое лазерное излучение. Немало экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что низкоэнергетические лазеры могут приводить к изменению активности некоторых ферментов, активизации окислительно-восстановительных процессов в тканях, стимулировать систему ДНК-РНК-репарация, повышать дыхательную активность облученных тканей, ускорять созревание грануляционной ткани и эпителизацию, регенерацию ран, трофических язв [124,399].

Отмечено, что эндоскопические методы активно используются в лечении больных язвенной болезнью, однако выбор наиболее эффективных лекарственных средств, остается спорным. Несмотря на успехи ученых, заболеваемость ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки с применением самых различных методов лечения, остается высокой. Также остается предметом дискуссий - связь эрозивных поражений с ЯБ. У некоторых авторов рецидивирующий эрозивный гастрит, является одним из вариантов ЯБ и предъязвенного состояния. В некоторых случаях эрозии существуют или вновь появляются уже после эпителизации и рубцевания язвенного дефекта. К сожалению, ученые не владеют единой концепцией тактики лечения таких пациентов.

Большинство работ посвященных терапевтической эффективности медикаментозных препаратов при язвенной болезни, изучали их клиническую эффективность без комплексной оценки влияния этих препаратов на ультраструктуру слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом процессов, обеспечивающих репарацию. Исходя из этого, мы представляем актуальным изучение клинической эффективности и патогенетического воздействия оксиметилурацила на регенеративные процессы эрозивно-язвенного дефекта желудка и двенадцатиперстной кишки [182,197,261].

1.7 Резюме

Настоящее диссертационное исследование посвящено проблеме затрагивающей основные хирургические направления, так как репаративные процессы в ранах актуальны для любой области в практической хирургии. Особенно важным являются вопросы, связанные с заболеваниями при которых от полноценности, скорости и физиологичности раневого процесса зависит частота и тяжесть послеоперационных осложнений.

Сложность проблемы возрастает с прогрессирующим снижением приспособительно-компенсаторных реакций современного человека, в связи с увеличением частоты заболеваемости аллергическими, аутоиммунными, хронически протекающими заболеваниями, подавляющие иммунный ответ и снижающие регенераторный потенциал. В связи с этим, более тяжелые варианты патоморфоза раневого процесса требуют более целостной, углубленной оценки не только на органном и тканевом, но и на клеточно-молекулярном уровнях.

Регенеративная хирургия на сегодняшний день, будучи совершенно новым разделом, занимающимся разработкой и использованием новых материалов для обеспечения условий репаративной или физиологической регенерации, является тем самым междисциплинарным разделом хирургии, объединяющим широкое внедрение клеточных технологий, аутогенных, аллогенных и ксеногенных биологических препаратов, совершенно новых лекарственных средств, стимулирующих регенерацию в хирургической практике.

Увеличение хирургических операций в последние годы, не привело к заметному снижению послеоперационных осложнений и летальности. Также на высоких показателях остаются частота несостоятельности межкишечных анастомозов, гастродуоденальных кровотечений и гнойно-септических осложнений и проблема сохраняет свою актуальность. Поэтому учеными продолжается поиск новых направлений, особенно в области репаративной регенерации в хирургической практике. Настоящая научно-квалификационная работа является продолжением подобных исследований и посвящена решению этой актуальной проблемы.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Общая характеристика клинического и экспериментального материала

Клиническая часть работы, изучающая применения 5-оксиметилурацила и его регенераторное действие в хирургии проводилась на базах хирургических отделений Клиники Башкирского государственного медицинского университета, ГБУЗ Республиканского кардиологического центра, кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России в период с 2012 по 2017 гг.

Клиническая часть исследования выполнена на 1746 пациентах, проходивших лечение на клинических базах ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России.

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 нормами 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).

Для создания экспериментальных моделей использовались половозрелые кролики массой $2,9 \pm 1,7$ кг, в возрасте от 11 до 12 месяцев, которые содержались в одинаковых условиях, в отдельных клетках.

В экспериментальных и клинических исследованиях были использованы субстанции и вспомогательные вещества, которые были получены у заводов изготовителей с соответствующими протоколами анализа по требованиям нормативной документации (ГФ X, 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.

2.2 Методы исследования

Учитывая разнообразие клинических явлений органов и систем изучаемых в исследовании нами использованы современные методы обследования, традиционно используемые для той или иной нозологической формы.

Дополнительные комплексные клиничко-инструментальные методы применялись нами по стандартным методикам. Каждому пациенту было выполнено стандартное физикальное обследование, как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Оно проводилось с помощью традиционных методов и включало в себя жалобы больного, анамнез жизни и заболевания, общий и локальный статус. Состояния больных контролировалось в раннем послеоперационном периоде по таким критериям, как: динамика общего состояния, температурной реакции организма, ЧД и ЧСС, показатели ЭКГ, напряжения мышц передней брюшной стенки, наличие или отсутствие перитонеальных симптомов,

восстановление перистальтических шумов, характер отделяемого по дренажам.

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования были проведены по стандартным методикам проводимых в стационаре, включающие показатели общего анализ мочи, общего анализа крови, основные биохимические показатели крови (глюкоза, общий белок, креатинин, мочевины, остаточный азот, печеночные пробы, трансаминазы, электролиты), реакцию Вассермана ВИЧ-инфекции, HBs-Ag.

Осмотр смежными специалистами терапевтом, урологом, гастроэнтерологом, гинекологом и т.д., проводился в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Независимо от характера основного заболевания, по поводу которого планировалось оперативное лечение, всем пациентам проводился данный комплекс диагностических мероприятий.

Инструментальные диагностические мероприятия состояли из стандартных возможностей многопрофильного лечебного учреждения.

2.2.2 Рентгенологическое исследование

По эффективности и совокупности качеств доступности, рентгендиагностика по-прежнему остается самым используемым методом в комплексе средств диагностики заболеваний органов пищеварения. Основными достоинствами метода служит то, что он позволяет выявить не только дефекты тканей, но и изучить анатомическое строение, топографию и функциональное состояние исследуемых органов [103, 428].

2.2.3 Эндоскопическое исследование

При обследовании больных с заболеваниями брюшной полости фиброгастродуоденоскопия является неотъемлемой частью обследования.

Метод дает возможность производить детальный осмотр пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, дуоденального сосочка, позволяющий подтвердить или опровергнуть различную патологию, симулирующую различные патологические состояния органов желчевыделительной системы, поджелудочной железы. Эндоскопическое исследование способно не только выявлять язвенные дефекты, но и обеспечивать контроль за его рубцеванием, а гистологическое изучение материала, полученного прицельной биопсией, позволяет оценивать изменения слизистых оболочек эзофагогастродуоденального отдела пищеварительного тракта, надежно гарантируя точность диагноза на морфологическом и даже морфофункциональном уровне.

Поэтому в нашей работе, наряду с другими общеклиническими способами исследования, в обязательном порядке перед установлением показаний к симультанной операции проводилась ФГДС. Результаты этих исследований позволили определить тактику обследования, лечения в до и послеоперационные периоды. Эндоскопическое исследование выполнялось гибкими эндоскопами GIF-Q30 фирмы Olympus. При проведении исследования нас, прежде всего, интересовало наличие изменений слизистой эзофагогастродуоденальной зоны, при наличии язвенного дефекта его локализация, размер и глубина. Так же принимались во внимание косвенные признаки наличия патологии соседних органов (сдавление извне, наличие высыпаний по типу «манной крупы», состояние большого дуоденального сосочка (БДС) и т.д.)

Решающими критериями диагностики, помимо обнаруженных визуальных изменений в слизистой оболочке (особенно желудка), нередко становятся и гистологические исследования прицельно взятого биоптата слизистой оболочки. При морфологических исследованиях биоптатов выявляют различные формы гастритов и дуоденитов от поверхностного до атрофического, в том числе и дисплазии желез эпителия. Причем язвы

желудочной локализации чаще возникают на фоне диффузных поражений слизистой оболочки желудка с преобладанием атрофических изменений. При пилорических язвах и язвах луковицы двенадцатиперстной кишки, имеет место гиперплазия главных, гастринпродуцирующих и обкладочных клеток, что является морфологической основой высокой продукции пепсина и гастрина, хлористоводородной кислоты.

Визуально оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки позволил метод колоноскопии, который точно и достоверно диагностирует минимальные изменения, проявляющиеся даже на ранних стадиях заболевания. Исследования проводились колоноскопами фирмы Olympus от анального отверстия до слепой кишки, при необходимости проводилось взятие образцов слизистой кишки для гистологического исследования. Целью данного исследования служила диагностика состояния толстого кишечника и исключение злокачественной патологии с поражением кишечника.

2.2.4 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:

Ультразвуковое исследование - метод позволяющий оценивать состояние внутренних органов любой локализации и давать функциональную оценку полученным данным, что имеет существенное значение на дооперационном этапе, является наиболее широко распространенным методом диагностики.

2.2.5 Компьютерная томография - широко распространенный неинвазивный метод исследования, обладающий большей специфичностью по сравнению с ультразвуковой диагностикой, особенно при заболеваниях кишечника.

Недостаток компьютерной томографии (КТ) - дороговизна, облучения пациента, невозможность функциональной оценки состояние органов и систем

КТ сканирование проводилось с контрастированием и без. В начале исследования выполнялось обзорное изображение заданной зоны тела человека (топограмма), в результате которой уточняли общерентгенологические симптомы заболевания и определяли исходный уровень томографирования, выполнялись срезы от краниального в каудальном направлении с разной толщиной и шагом сканирования в зависимости от целей исследования. Срезы выполняли выше и ниже указанных пределов, в тех случаях, когда патологические изменения не ограничивались зоной предполагаемого патологического очага.

Таким образом, в предоперационном периоде у всех больных перед проведением оперативного вмешательства выполнялся широкий спектр современных диагностических манипуляций, который доступен в многопрофильных клиниках.

2.2.6 Специальные методы исследования

Для определения эффективности использования различных лекарственных форм 5-ОМУ в клинической практике, нами проведены серии экспериментов с созданием моделей различных патологических процессов с повреждением тканей, требующих коррекции процессов регенерации. Так для создания экспериментальной модели кожных ран было взято 532 крысы и 10 кроликов породы «Шиншилла» для выявления фармакокинетики препарата в тканях, 60 кроликов для создания моделей анастомозов на

желудочно-кишечном тракте с применением инвагинирующего шва и 53 кролика, у которых формировались модели острого инфаркта миокарда.

Для выполнения экспериментальной модели кожной раны производили удаление шерстного покрова за сутки до исследования на боковой поверхности тела животного. На подготовленный участок скальпелем наносились линейные раны (лоскутные, полнослойные) размерами от 25 до 160 мм², линейные раны от 1 до 2 см у крыс и от 4 до 6 см у кроликов, ожоговые раны такого же размера под эфирным наркозом у крыс, кроликам под внутривенным наркозом (в/в 2,5% раствором тиопентала-натрия из расчета 100 мг на 1 кг массы тела). Ожог вызывали плотно приложенным основанием к коже полым цилиндром, заполняемым кипящей водой в течение 10 сек.

На 5, 10 и 15-е сутки после нанесения ран измерялась площадь раны и высчитывалась в процентах к исходному значению. Определяли также скорость заживления ран в днях, вычислялась средняя скорость в каждой группе. После заживления ран в одинаковые сроки проводилось исследование рубца на прочность, также проводили гистологическое исследование их или грануляции .

5-оксиметилурацил применяли на мазевой основе (вазелине или геле) в 5% концентрации, энтерельно вводили препарат в дозировке 50 мг/кг в виде 1% взвеси на крахмальной слизи. Контрольным животным энтерельно вводили только 1% крахмальную слизь, а местно применяли асептические повязки.

Фармакокинетические исследования

Определение связывания 5-ОМУ с белками и эритроцитами проводили с применением метода равновесного диализа через целлофановую мембрану. Использовали кровь кролика (из вены уха) объемом 2 мл, в которую вводили

различные количества 5-ОМУ (250, 500, 750 мкг). В качестве контроля использовали диализат крови кроликов без ОМУ.

Определение ОМУ в крови и органах проводили методом тонкослойной хроматографии и спектрофотометрически по разработанному под руководством В.А. Лиходеда методу.

Гистологические исследования

Из зажившей раны или грануляционной ткани иссекали участок ткани (эпидермис и дерму) размером 1x1 см. Биопсийный материал фиксировали в 10% формалине и после соответствующей гистологической проводки изготавливались срезы толщиной 7 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Параллельно были проведены гистохимические методы исследования: определяли гликозаминогликаны методом Хейла, гликоген – методом Мак-Мануса.

Всего было изготовлено 1965 микропрепаратов гистологических исследований, в их числе гистохимическими методами - 783. Проводилась количественная оценка гистохимических реакций кожи по 4-х балльной системе: высокая, умеренная, слабая, инактивная.

На 60 кроликах были изучены методики формирования анастомоза полых органов ЖКТ.

Были сформированы контрольная (30 кроликов) и основная группы (30 особей). В основной группе прооперированных кроликов после формирования анастомоза субсерозно вводилась суспензия 5-оксиметилурацила в область сформированного анастомоза при этом 15 кроликам за 5 суток до оперативного вмешательства дополнительно перорально вводился 5-оксиметилурацил в дозировке 50 мг/кг 2 р/сутки, в виде 1% взвеси на крахмальной слизи.

Оперативные вмешательства на экспериментальных животных производили под внутривенным наркозом (2,5% р-р тиопентала-натрия из

расчета 20 мг/кг массы тела), далее дополнялись местной послойной инфильтрационной анестезией передней брюшной стенки и париетальной брюшины 0,25% р-ром новокаина -25-40 мл. В зоне операционного поля по линии будущего разреза удалялся волосяной покров, проводилась двукратная обработка операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата. Производилась обкладка операционного поля стерильными марлевыми салфетками. Животные выводились из эксперимента согласно с методами, изложенными в соответствующих рекомендациях и приказах, внутривенным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия на 3, 5, 7, 10, 30 сутки после операции.

У животных формировалась модель анастомоза с применением однорядного инвагинирующего шва на атравматической игле, как наиболее применяемого на сегодняшний день в хирургической практике. В связи с различными структурами органов ЖКТ (морфологическая и функциональная), каждый кролик был оперирован на желудке, тонкой и толстой кишках, затем накладывались анастомозы на расстоянии от предыдущего не менее 5 см. После лапаротомии выводили в рану желудок, тонкую или толстую кишку и выполняли до пяти листовидных разрезов размерами 1.0x0.5 см с резекцией стенки оперируемого органа. В основной группе прооперированных кроликов в область сформированного анастомоза субсерозно вводилась суспензия 5-оксиметилурацила, в объеме до 0,5 мл под давлением (сила сжатия пружины инъектора составляла до 30 кгс), безыгольным инъектором БИ-8. Было сформировано от 8 до 12 анастомозов у каждого животного.

Количественные и качественные изменения клеточного состава у животных после формирования анастомозов, позволили изучить морфологическое исследование участков полых органов ЖКТ с анастомозами. Материал фиксировался в 10% нейтральном формалине и заливался парафином (по общепринятой методике). Производили окраску

срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, для обзорного изучения анастомозов полых органов. Просматривались препараты на световом микроскопе «Микмед 2» с увеличением в 400 раз. Изготовление срезов проводилось на микротоме ЛКВ толщиной 5-7 мкм. Всего было изучено 300 гистологических препаратов.

Интрамуральный кровоток

У всех животных изучалось изменение интрамурального кровотока в зоне наложения анастомоза. Исследования реометрии в интрамуральном кровотоке в органе проводились перед процессом нанесения колото-резаных ран на стенки полых органов ЖКТ и в динамике, что позволило оценить картину состояния микроциркуляции.

Оценка суммарного состояния кровотока кишечной стенки проводилась с помощью интраоперационной прямой реометрии, методом уравновешенного электрического моста при переменном токе 46 кГц, с помощью четырехканального медицинского реографа (РГ4-0,1). Проводились измерения тканевого сопротивления току переменной частоты, модифицированному для регистрации изменения абсолютных величин активных сопротивлений различных участков ЖКТ 3-го канала – $(46 \pm 1,34)$ кГц с пределом измеряемых сопротивлений от 0 до 1100 Ом с погрешностью не более 1,0%, ценой деления шкалы измерителя 5 Ом. Был применен двухполюсный электрод с серебряными наконечниками, укрепленными в изолирующей рукоятке из диэлектрика на расстоянии 10 мм друг от друга, в качестве регистрирующего элемента, электрод перед использованием стерилизовали этиловым спиртом и стерильным физиологическим раствором.

Определение механической прочности кишечных швов

В экспериментах применяли общепринятую методику пневмопрессии. Осмотр проводили визуально, анастомоз отсекали и проводили исследование его физической герметичности, пережимая при помощи зажима конец кишечной петли с соустьем, в другой конец петли герметично укреплялась трубка с манометром и подачей воздуха. В ограниченное пространство нагнетался воздух под давлением, так, что анастомоз терял герметичность, эта цифра фиксировалась манометром. Для того, чтобы фиксировать потерю герметичности, участок кишки с анастомозом опускался под воду. Если пузырьки воздуха поступали с области анастомоза, то гидропроба считалась положительной.

Создание модели ишемического инфаркта миокарда

Создание модели произведено у 53 кроликов путем перевязки нисходящей артерии сердца. Появление экспериментального инфаркта миокарда фиксировалось по окраске, характеру патологического процесса, анализу результатов на операционном столе. После эвтаназии животных путем инъекции ардуана и внутривенным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия, проводилась аутопсия с макроскопическим исследованием сердца и внутренних органов.

Хирургические вмешательства выполнялись под внутривенным наркозом 2,5% раствором тиопентал-натрия (из расчета 20 мг на 1 кг массы тела). Животные фиксировались в положении лежа на спине. После удаления шерстного покрова производилась обработка операционного поля антисептическим раствором. Далее аккуратно рассекалась грудина, не повреждая плевральные мешки и крупные сосуды, постепенно разводилась на 5-6 см до обнажения перикарда. После вскрытия перикарда идентифицировалась передняя нисходящая артерия, которую перевязывали атравматической нитью «пролен 7/0 или 8/0», на нижней границе ушка левого предсердия, что позволило получить достаточный очаг ишемии и

избежать фибрилляции желудочков. Возникновение очагов инфарктов миокарда определялось интраоперационно флуоресцентным методом после болюсного введения раствора тетрациклина из расчета 100 мг на 1 кг тела животного. Сердце освещалось лампой Вуда в темном поле, в результате чего определялась яркая желто-зеленая флуоресцентная окраска органа с дефектом перфузии области кровоснабжения передней нисходящей артерии, что соответствовало зоне инфаркта.

Развившиеся осложнения у 5 кроликов при выполнении модели на ранних этапах внедрения методики не повлияли на результаты исследования.

В послеоперационном периоде 28 кроликам (основная группа) к традиционной терапии добавлялся препарат 5-ОМУ в расчетных дозировках 3 раза в день в течение 14 дней. Через 60 сут после операции животные выводились из эксперимента в соответствии с методами, изложенными в соответствующих рекомендациях и приказах, внутривенным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия в соответствующих дозировках.

Во всех группах животных в предоперационном (норма), послеоперационном периоде, через 7 и 30 суток после операции и перед тем, как животное выводилось из эксперимента выполнялась электрокардиография (ЭКГ), на портативном одноканальном электрокардиографе ЭК1Т-03М2. Оценка ЭКГ проводилась по II стандартному отведению.

После выведения животного из эксперимента проводили макроскопическую оценку сердца. Дилатацию левого желудочка оценивали по фотографиям срезов сердца обработанных компьютерной программой Adobe Photoshop и рассчитывалось отношение площади просвета левого желудочка и миокарда обоих желудочков (Свищев А.В., 1972). По трем срезам вычислялся индекс дилатации (в отн. ед.) левого желудочка и представлял среднее значение.

Забор материала для микроскопического исследования области сформированного инфаркта миокарда забирался ниже наложенного на сосуд лигатуры с 3 сегментов – апикального, среднего, базального. После фиксации каждый сегмент помещался в 10 % раствор нейтрального формалина на 4 суток, далее после фиксации в формалине препараты заливались парафином и изготавливались срезы по общепринятой методике, толщиной 7 мкм, окрашивались гематоксилином-эозином и пирюфуксином-по Ван Гизону. Выполнялась количественная и качественная оценка изменений в структурах очага инфаркта, в границе к инфаркту и рубцу, участке самого рубца, области неповрежденным миокардом в околоинфарктной зоне.

Оценка васкуляризации проводилась в препарате в пяти последовательных полях зрения при увеличении $\times 400$, был произведен подсчет количества всех сосудов: артериол, капилляров, венул, вен и синусов (Автандилов Г.Г., 1990).

Выделение суммарной РНК и построение кДНК с помощью обратнотранскрипционной реакции

Выделение и исследование суммарных препаратов РНК проводилось в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН с использованием комбинирования методик Хомчинского (Chomczynski P и соавт., 1987) с раствором Trizol Reagent (Invitrogen, США) и очистки на колонках с помощью RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) в соответствии с протоколами фирм - изготовителей. К порошку, полученному в результате растирания соответствующих структур сердца в жидком азоте, добавлялся экстрагирующий раствор Trizol Reagent в соотношении 1:10. Пробирки после встряхивания в течение 15-20 мин. при $+4^{\circ}\text{C}$ помещались в

центрифугу с охлаждением Biofuge fresco (Kendro, Germany) и центрифугировались 15 мин. при 16000 об/мин.

Депротенинизация экстракта проводилась трижды, равными объемами фенола, фенол-хлороформа и хлороформа, после добавления которых, смесь встряхивали в течение 7 мин. и центрифугировали по вышеописанной методике. Полученный супернатант смешивался с RLT-буфером, содержащий гуанидин тиоционат с равным объемом 70% этилового спирта, после чего проводилась дополнительная очистка на колонках в соответствии с протоколом фирмы производителя, размещенном на общедоступном сайте www.qiagen.com/literature/protocols/RNeasy_Mini.aspx. Очистка мембраны колонок от примесей ДНК проводилась ДНКазой I (Qiagen, США).

Контроль количества и качества выделенных препаратов РНК проводился дважды, до и после обработки ДНКазой, на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific Inc., США) (Рисунок 1, А), а также проведением электрофореза в 1%-ном агарозном геле, с содержанием 0.5 мкг/мл бромида этидия (Рисунок 1, Б). Отобранные образцы РНК с соотношением оптической плотности в пределах 1.9. – 2.1 при длинах волн 260 и 280 нм (A260/A280), 260 и 230 нм (A260/A230), использовались для построения первой цепи кДНК, необходимой для количественной ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

Из 3-5 мкг суммарной РНК в результате реакции обратной транскрипции с использованием 0.5 мкг праймера oligo(dT)12-18 (Invitrogen, США) и 40 ед. акт. M-MuLV обратной транскриптазы (MBI Fermentas, США) в 30 мкл 250 mM Tris-HCl буфера pH 8.3, содержащего 250 mM KCl, 20 mM MgCl₂, 50 mM DTT, 10 mM каждого dNTP и 20 ед. RNAsin с последующей инкубацией в течение 1 ч. при 37°C, получали кДНК. Эффективность построения проверялась ПЦР с праймерами для генов “домашнего хозяйства” 5'-actine и 3'-actine набора Gene Checker™ Kit (Invitrogen, США), продуктами амплификации которой являлись фрагменты

длиной 1000 п.н. и 720 п.н. соответственно. Эффективность обратной-транскрипционной реакции, нативность мРНК и удовлетворительное качество кДНК подтверждалось наличием соответствующих полос в 1,5% агарозном геле.

Лазерная флоуметрия

Для определения поверхностного капиллярного кровотока, как показателя активности репаративных процессов использовался лазерный анализатор скорости «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Россия), с гелий-неоновым лазером и мощностью лазерного излучения на выходе световодного кабеля не менее 0,3 мВт. Данный прибор разрешен Минздравом РФ для применения в практическом здравоохранении (Протокол № 1 от 13.01.1993 г. Комиссии по клинико-диагностическим приборам), и обеспечивает определение показателя капиллярного кровотока в диапазоне скоростей от 0,03 до 6 мм/с за период времени, не превышающий 10 с, ЛДФ-сигнал регистрируется в объеме ткани около 1 мм³. Лазерное излучение к поверхности исследуемого объекта подводится с помощью 3-канального световодного кабеля (зонда), диаметр поперечного сечения которого 0,3 см, торцы световодов в дистальном конце зонда располагаются в вершинах равностороннего треугольника. Аппарат представлен следующими составными частями:

Анализатор имеет интерфейсный блок (основной блок) аппарата ЛАКК-02, который соединяется с компьютером любой конфигурации при помощи VGA-кабеля через СОМ-порт (для регистрации и анализа полученных данных) (Рисунок 3).

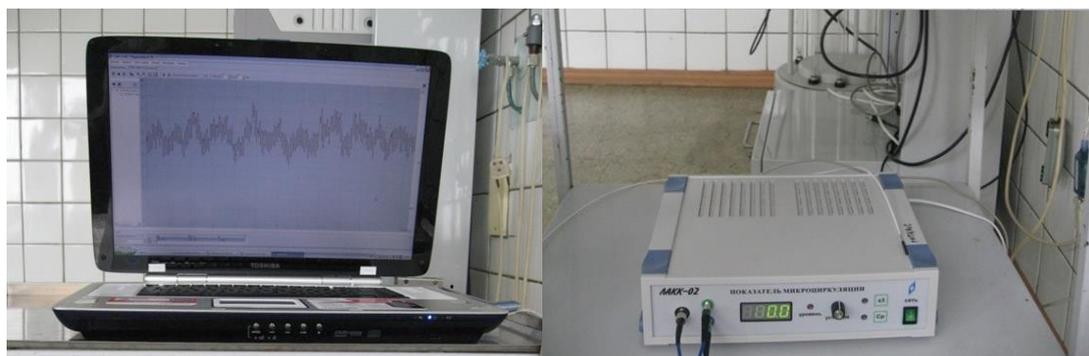


Рисунок 3 - Внешний вид аппарата лазерной флоуметрии «ЛАКК-02».

В ходе работы была использована программа LAKK 2.2.0.4502., которая включает в себя регистрационную базу данных пациентов (Ф.И.О., дата рождения, номер истории болезни, диагноз, исследуемая область).

В программе имеется возможность настройки порта для измерения активности кровотока в микроциркуляторном русле (красный/инфракрасный). Нами во всех исследованиях базовым вариантом применялся красный. Время регистрации ЛДФ-граммы устанавливалось от 30 до 60 сек. Далее производилась калибровка сигнала зонда (вращая калибровочную рукоятку, приводили значение к 0,00).

В исследовании определялись статистические характеристики микроциркуляции: среднее арифметическое значение — M , среднее квадратическое отклонение среднего арифметического — СКО (a), коэффициент вариаций — K_v .

Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения примененных при выполнении исследования (перечень изобретений РФ):

1. Средство для ускорения заживления ран и регенерации тканей (Патент РФ № 2549987).

Предлагаемое изобретение обеспечивает ускорение заживления ран и регенерации тканей, а также обладает выраженными иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным, противоотечным и ранозаживляющим действиями. Результат достигается использованием нового средства для ускорения заживления ран и

регенерации тканей, содержащим оксиметилурацил, лоратадин, натрия альгинат, глицерин, стабилизатор, консервант и воду дистиллированную, причем компоненты в средстве находятся в определенном соотношении в мас. %.

Эффективность геля обеспечивается подбором компонентов, составляющих его активную часть, и их количеством. 5-оксиметилурацил – препарат, обладающий поливалентным действием: иммуностимулирующим, антитоксическим, антиоксидантным, анаболическим и гепатопротекторным, также является "минорным" основанием, часто встречающимся в транспортной РНК, меньше в других типах РНК и ДНК, что оказывает существенную роль в функционировании и метаболизме этих биохимических структур. 5-ОМУ оказывает стимулирующее действие на активность макрофагальной фагоцитирующей системы, фагоцитарной активности нейтрофилов, действие на гуморальный и клеточный иммунитет, повышает поствакцинальный иммунитет, увеличивает титры антител. Лоратадин - это блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, оказывает противоаллергическое, противозудное, антиэкссудативное действие, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, уменьшает повышенную сократительную активность гладкой мускулатуры, обусловленную действием гистамина. Альгинат натрия обладает уникальными гелеобразующими свойствами. Он термически необратим, выдерживает охлаждение, замораживание и сохраняет свои свойства при оттаивании. В медицине и фармацевтике альгинат натрия входит в состав многих биологически активных добавок, сорбентов холестерина и жирных кислот, используется как кровоостанавливающее и ускоряющее эпителизацию, гипоаллергенное средство, как иммуномодулятор и т.д. Комплексное, сочетанное применение этих компонентов, в своей совокупности позволило получить лечебное средство, обладающее вышеперечисленными свойствами.

2. Способ лечения длительно незаживающих ран (Патент РФ № 2564145).

Данное изобретение применимо для лечения длительно незаживающих ран. Выполняется он следующим образом. 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. Воздействие осуществляют по лабильной методике в импульсном режиме 4 мс, при частоте 830 кГц, с постепенным увеличением интенсивности ультразвука. 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. Способ обеспечивает сокращение сроков ранозаживляющего эффекта, более раннее купирование местной воспалительной реакции, улучшение эластичности и прочности кожного рубца за счет увеличения глубины проникновения лекарственного препарата при нанесении на рану в раннем послеоперационном периоде и на открытые трофические язвы.

При использовании предлагаемого способа на ранней стадии повреждения кожи различного генеза, в том числе длительно незаживающих трофических язвах, достигается увеличение глубины проникновения геля за счет отсутствия эпидермального барьера. В результате повышения коллагенолитической активности фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток, быстрое разрастание кровеносных капилляров (ангиогенез) и образование большого количества элементов клетки рыхлой СТ процессы регенерации протекают без деструктивных изменений эпидермиса и дермы кожи.

3. Лекарственная рентгеноконтрастная диагностическая система с бария сульфатом и оксиметилурацилом в форме сферы (Патент РФ № 2275197).

Изобретение оказывает лечебное воздействие при диагностике кишечника и проведения противовоспалительного лечения желудочно-кишечного тракта. 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 бария сульфата и оксиметилурацила в виде лечебной рентгеноконтрастной диагностической системы, обладающую стабильностью и заданной повременной распадаемостью и противовоспалительным действием в кишечнике.

В практическом применении, в абдоминальной хирургии, это дает возможность индивидуально рекомендовать больным в зависимости от формы и тяжести заболевания необходимое количество сфер с определенным временем растворения для самостоятельного лечения кишечника, что делает заявляемые сферы перспективной лекарственной формой в практической хирургии.

4. Способ предоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии ЖКТ (Патент РФ № 2304973).

Методика разработана и применяется в хирургической практике для профилактики несостоятельности анастомозов кишечника в хирургии ЖКТ в предоперационном периоде. Для этого за два дня до операции дважды в день производят механическую подготовку к оперативному вмешательству - очистительные клизмы. При этом в течение пяти суток до оперативного вмешательства перорально вводят 5-оксиметилурацил. Доза лекарственного средства составляет 50 мг/кг. Введение осуществляют два раза в сутки. Способ обеспечивает ускоренную нормализацию регионарного кровотока и регенеративные процессы зоны анастомоза.

5. Способ интраоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии ЖКТ (Патент РФ № 2304972).

Предлагаемое изобретение относится к хирургии ЖКТ, и может применяться при наложении анастомозов кишечника на различных уровнях, при ушивании перфораций, а также при повреждении стенок в результате травмы. Результат достигается за счет стимуляции регенерации тканей и уменьшения ишемических нарушений в области анастомоза. Способ заключается в том, что в стенки полых органов субсерозно вводят, отступя от линии швов на 1,0 см, 25%-ный раствор 5-оксиметилурацила в количестве 0,5 мл на 1 см².

6. Способ программируемой стимуляции репаративной регенерации в зоне шовной полосы анастомозов полых органов ЖКТ (Патент РФ № 2421225).

Новый метод предложен для использования в целях профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии ЖКТ. Для этого, на 2 сутки послеоперационного периода больным вводят перорально 5-оксиметилурацил в виде драже массой 1,5 г диаметром 7-7,5 мм при

следующем соотношении компонентов: 5-оксиметилурацил - 0,5 г, 5% спирто-ацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы - 3 слоя, раствор низкомолекулярного полиэтилена в гексане 10% - 1-3 слоя, медицинский клей «Сульфакрилат» - 1-3 слоя. Введение 5-оксиметилурацила в указанной лекарственной форме обеспечивает стимуляцию репаративной регенерации за счет избирательной максимальной концентрации препарата в сегментах ЖКТ, где был сформирован анастомоз и уменьшение в них ишемических нарушений.

7. Способ эндоскопического лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у ангио-кардиохирургических больных (Патент РФ № 2322242).

Данное изобретение касается эндоскопического лечения гастродуоденальных язв у ангио-кардиохирургических больных. Для этого, эндоскопически на язву наносят гель, содержащий 3% водный раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы и 5% оксиметилурацила. Разовая доза составляет 5-10 мл. Курс 3-4 сеанса через 1-2 дня. Разработанный способ обеспечивает эндоскопического лечения гелем, содержащим 3% водный раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы и 5% оксиметилурацила, при консервативной комплексной терапии гастродуоденальных язв достаточно эффективен, позволяет значительно улучшить результаты лечения, предупредить развитие осложненных форм заболеваний, сократить сроки заживления, а также сроки предоперационной подготовки кардиохирургических больных по основному заболеванию.

8. 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).

Статистическая обработка информации

Исходя из того, что физиологические переменные даже в течение одного опыта не всегда оказываются стабильными, учтен тот факт, что при статистической обработке информации не всегда заметна отчетливая динамика, для расчетов использовались статистическая обработка методом оценки различий средних величин при помощи t-критерия Стьюдента, Mann-Whitney U. Для оценки связи между признаками использовался метод линейной регрессии, для расчета прогноза факторов риска заболевания – метод вычисления коэффициента относительного риска и его 95% доверительного интервала с использованием теста χ^2 .

Сравнительный анализ на этапах исследования проводился между основными группами и внутри групп. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Статистический анализ полученных в исследовании данных проводился с применением прикладных компьютерных программ статистической обработки базы данных DBASE, STATGRAF и STATISTIKA4, а также SPSS версия 7.5. Вычисления при статистической обработке проведены в программе электронных таблиц «Microsoft Excel» [205,220,227,235].

Глава 3 Экспериментальные исследования. Результаты и анализ

3.1 Исследование влияния 5-ОМУ на заживление кожных ран в эксперименте

Изучено ранозаживляющее действие 5% мази с ОМУ, приготовленной на мазовых основах в виде вазелина и гели.

Гель представляет собой сополимер стерола с малеиновым ангидридом (ССМА) или модифицированный стиромаль «Пластигель» - редкосшитый водонабухающий полимер (патент № 2135187 от 26.04.96, ТУ 6-01-02274010913-01) – продукт сополимеризации стирола с малеиновым ангидридом, модифицированный аммиаком, представляющий собой порошок белого цвета. Внешний вид 2% раствора сополимера стирола в воде это прозрачная или слегка мутноватая гелеобразная жидкость, которая растворима в воде, в глицерине, спирте. Эмульсионная основа состоит из вазелина, пентола (эмульгатор) и воды.

Резаные раны наносились скальпелем под эфирным наркозом у 300 крыс (150 основная и 150 контрольная группы).

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 (Таблица 1).

Таблица 1 - Скорость и средние сроки заживления резаных кожных ран в основной и контрольной группах

№ п/п	Условия опыта	Размеры ран в % от исходных (M+m)			Средние сроки заживления в днях
		дни			
		5	10	15	
1.	Мазь ОМУ на геле	54,8±7,6	15,0±4,5 P2-4<0,05	2,6±1,0 P2-4< 0,01	15,8±1,2 P2-4<0,001
2.	гель	60,5±5,9	27,6±4	10,1±1,7	21,8±0,4
3.	контроль	81,8±7,7	33,7±7,2	16,6±3,8	23,2±0,4

Так же была проведена серия опытов 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 крыс, 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 (20 крыс) сравнивали скорость заживления ожоговых ран, в комбинации с энтеральным введением 5-ОМУ внутрь в дозе 100 мг/кг (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение скорости заживления ран при энтеральном введении 5-ОМУ

№ п/п	Условия опыта	Размеры ран в % от исходных (M + m)		
		дни		
		4	8	10
1.	Мазь на вазелине + 5-ОМУ внутрь	$99,1 \pm 4,7$	$65,1 \pm 6,5$	$28,8 \pm 6,5$
2.	Мазь на геле + ОМУ Внутрь	$42,0 \pm 3,4$	$26,0 \pm 7,8$	$4,0 \pm 0,84$
	P1-2	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,001$

Большая эффективность 5-ОМУ при введении per os с одновременным местным применением 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 5-ОМУ при введении его внутрь обусловило необходимость количественного определения его в крови. При этом важно было предварительно установить, связывается ли 5-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.

Исследование связывания 5-ОМУ с белками и эритроцитами проводили с применением метода равновесного диализа. При этом учитывали, что объем эритроцитов составляет 40 % объема крови. В эксперименте использовали кровь кролика объемом 2 мл, в которую вводили различные количества ОМУ (250, 500 и 750 мкг в виде 1 %-го водного раствора).

Обнаружено, что 5-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. Эта методика определения в диализате не могла быть использована для фармакокинетических исследований, и поэтому была разработана новая методика с использованием хроматографической колонки с окисью алюминия (Головастикова Ж.М., 2000).

В элюате присутствие 5-ОМУ определяли хроматографически в тонком слое сорбента и спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-46 при длине волны $278 \pm 2,1$ мм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Оптимальное время экстракции 5-ОМУ из крови 1 час. Фармакокинетика определялась на 10 кроликах на фоне однократного энтерального введения суспензии 5-ОМУ в дозировке 250 мг/кг, содержание препарата в крови определялось каждый час в течение 10 часов. Забор кровь производился из краевой ушной вены кролика в количестве 1 мл.

Медленно всасываясь из ЖКТ, препарат определялся в крови на 2-ом часу, достигая максимума к 5 часу, а затем содержание его плавно снижалось (Рисунок 4). Таким образом, для поддержания уровня концентрации 5-ОМУ

следует вводить его каждые 5 часов. Еще ранее было показано, что ОМУ не к кумуляции на уровне максимально переносимых доз МПД -12,5% (Лазарева Д.Н. и др., 1995).

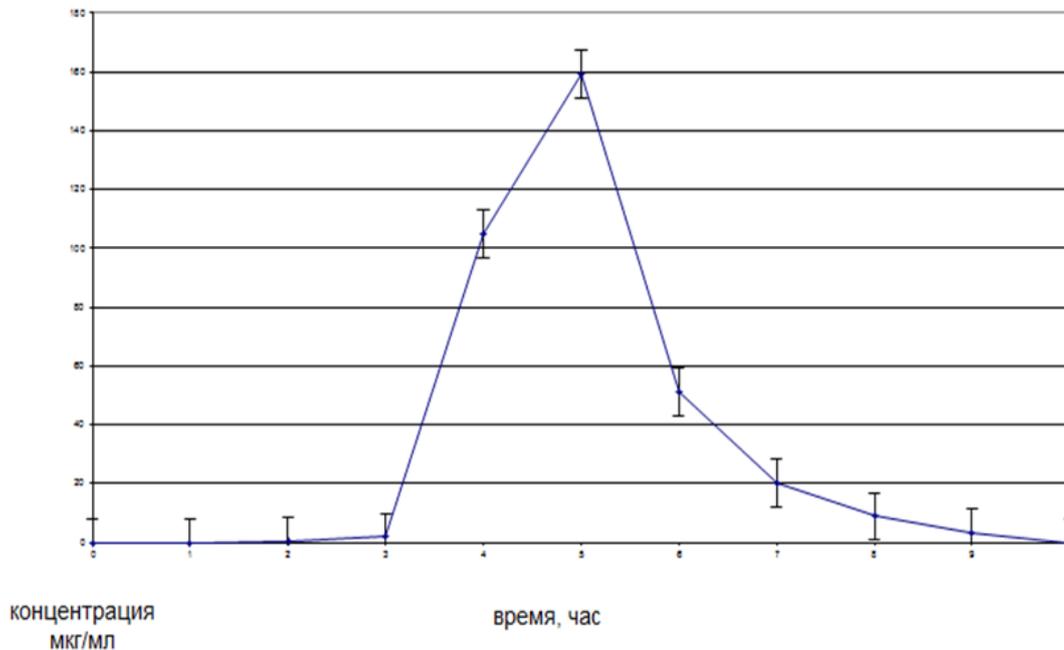


Рисунок 4 - Динамика концентрации 5-ОМУа в крови при однократном введении его внутрь в дозе 250 мг/кг.

5-ОМУ медленно всасывается из ЖКТ ($K_{абс} = 0,635 \pm 0,015$ час, $t_{1/2абс} = 1,69 \pm 0,04$). Разработанная методика тонкослойной хроматографии (ТСХ) и спектрофотометрии позволила обнаружить присутствие ОМУ у кроликов, при введении его внутрь в дозе 250 мг/кг в следующих органах: печени, почке, мышце, мозге, надпочечнике и кишечнике (только методом ТСХ) (Таблица 3).

Таблица 3 - Обнаружение ОМУ в биологических объектах

№ п/п	Орган	ОМУ обнаружен методом	
		ТСХ	УФ - спектрофотометрия
1.	Сердце	-	-
2.	Почки	++	+
3.	Печень	+++	+++
4.	Селезенка	-	-
5.	Легкие	-	-
6.	кишечник	+	-
7.	Мышцы	++	++
8.	Мозг	+	+
9.	Сальник	-	-
10	Надпочечник	+	+

В связи с тем, что при разработке методов обнаружения 5-ОМУ в биологических объектах содержание 5-ОМУ в коже и ранах не изучалось, был выполнен второй этап исследований. Определялось с помощью ТСХ и УФ-спектрофотометрии содержание 5-ОМУ в коже и струпах на поверхности ожоговых ран при введении препарата крысам внутрь в дозе 100 мг/кг.

Активность препарата подтверждена с помощью разработанной методики выделения 5-ОМУ из биологических объектов (патент РФ №2276360 от 10.05.2006 на изобретение «Способ определения 5-ОМУ в крови»).

Определение 5-ОМУ в крови проводилось на экспериментальных животных – кроликах-самцах породы «шиншилла» массой $2,5 \pm 0,2$ кг, и осуществлялось следующим образом: после энтерального введения суспензии 5-ОМУ в дозировке 250 мкг/кг выполнялся забор крови из краевой ушной вены кролика. Полученный биологический материал помещался в

сухую химическую круглодонную колбу объемом 50 см³ в количестве 1,0 мл куда добавлялось 4,0 мл смеси ДМСО и воды в соотношении 3:1, полученное содержимое перемешивалось стеклянной палочкой, закрывалось обратным холодильником и проводилась экстракция на водяной бане в течение 60 минут при температуре 80 °С. Охлажденный до комнатной температуры экстракт фильтровался в сухую мерную пробирку через бумажный фильтр «синяя лента», объем экстракта составлял не менее 4,5 мл. Фильтрат пропускали через подготовленные хроматографические колонки с оксидом алюминия диаметром 0,7 см, высотой 5 см. Время прохождения элюата через колонку составляло 5-6 часов.

Содержание в элюате 5-ОМУ определялось методами тонкослойной хроматографии и ультрафиолетовой спектрофотометрии (ГФ XII изд. ОФС 42-0042-07 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях», с.56). В качестве контроля при спектрофотометрическом определении использовали элюат плацебо.

Количественное содержание 5-ОМУа в элюате (х, мкг) вычисляли по формуле: $D_{x \times 106}$

$$X = \frac{E_{1\%1\text{CM}} \times V}{D \times p} \times 106, (3)$$

$E_{1\%1\text{CM}}$ -

V - объем днализата, мл;

D - оптическая плотность;

p - разведение;

$E_{1\%1\text{CM}}$ - удельный показатель поглощения;

106 - коэффициент пересчета г в мкг.

Данная методика апробирована на 10 кроликах. Животным однократно энтерально вводили препарат и определяли его наличие в крови каждый час в течение 8 часов.

В зависимости от заданных параметров 5-ОМУ обнаружен в различных органах: крови, сердце, почках, печени, надпочечниках мышцах, мозговой

ткани, раневом струпе животных в соответствующие временные промежутки.

Полученные результаты свидетельствуют, что в струпах ран, в коже 5-ОМУ при введении в указанной дозе не определялся (исследование проведено совместно с Ю.В. Шиковой).

Для выяснения эффективности препарата при применении его лишь внутрь, были проведены специальные исследования. В опытах на 122 крысах с резаными ранами стимуляции заживления ран только при введении 5-ОМУ внутрь не наблюдалось, хотя в более поздние сроки тенденция к ускорению была (Таблица 4).

Таблица 4 - Скорость заживления резаных ран при введении ОМУ внутрь

№ п/п	Условия опыта	Площадь раны в % от исходной		
		На 5-й день	На 10-й день	На 13-й день
1.	ОМУ внутрь	47,6±7,6	19,0±4,3	6,5±3,0
2.	Без ОМУ	30,0±6,6	20,0±3,5	10,6±5,7

Средняя скорость заживления в днях у получавших 5-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, у крыс с «острыми» ранами применение комбинации мази с энтеральным введением ОМУ ускоряло заживление (Таблица 5).

Таблица 5 - Скорость заживления резаных ран под влиянием мази с ОМУ и введение ОМУ внутрь

№ п/п	Условия опыта	Площадь раны в % от исходной		
		На 5-й день	На 8-й день	На 12-й день
1.	5% мазь с ОМУ и внутрь 50 мг/кг	51,5±5,2	12,8±3,9	8,8±2,5
2.	Вазелин +2% крахмальная слизь внутрь	67,7±4,4	38,1±4,0	25,6±5,0
p		=0,02	<0,02	<0,001

Таким образом, применять мази с 5-ОМУ следует в более ранние сроки. Полученные данные о целесообразности введения 5-ОМУ внутрь с одновременным местным лечением ран подтверждаются фармакокинетическими данными о способности препарата проникать в рану.

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

Прочность рубца после заживления резаных (линейных) и ожоговых ран определялась с помощью методики, описанной Р.Т. Нигматуллиным [149].

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 изучали 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.).

В опытах на крысах после заживления ран определялась прочность рубца. Вычислялись следующие показатели:

1. ε - относительное удлинение = $\Delta\ell / \ell_0$
($\ell_0 = 20\text{мм}$ -по фигурному ножу)
2. $\sigma = P_n / S_{\text{мм}^2} = \text{Н/мм}^2$ - разрушающая нагрузка (предел прочности)
3. Модуль упругости (модуль Юнга) = σ / ε

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 6).

Таблица 6 - Основные показатели прочности кожного рубца

№ серии	№ группы	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
Резаные раны (на 22-й день)					
II	1.	Вазелин	0,31±0,02 $P_{1-3} < 0,001$	2,4±0,1 $P_{1-3} < 0,001$	6,3±0,7 $P_{1-2} < 0,05$
		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 $P_{2-4} < 0,001$
		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.

Увеличение удельного удлинения (увеличение значения ϵ), видимо, надо рассматривать как повышение эластичности ткани (большее удлинение перед разрывом), что наблюдалось почти во всех сериях.

В контрольной группе животных гистологическая картина препаратов показывает неравномерное расрастание контуров эпидермиса кожи, с различной толщиной выраженной отслойки рогового слоя. В поле роста эпидермиса образуются сложные складки (Рисунок 5), растущие навстречу с обоих краев раны. Вышеуказанная складчатость эпидермиса обусловлена образованием плотной неоформленной СТ.

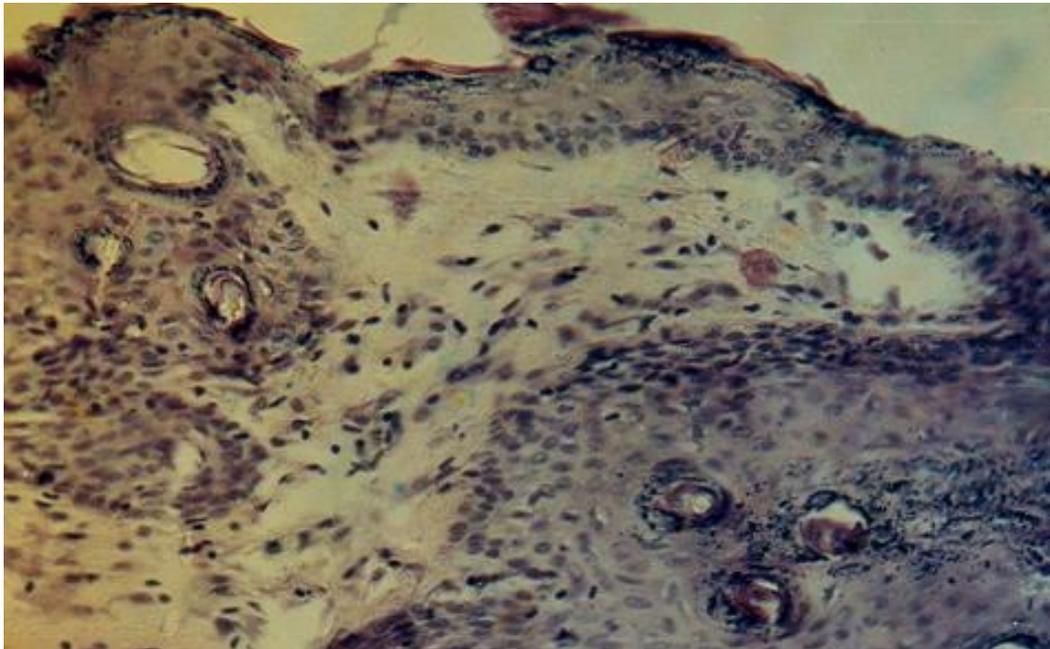


Рисунок 5 - Неравномерное разрастание эпидермиса кожи белых крыс при травме. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об. 20.

При местном нанесении 5-ОМУ на вазелиновой основе на область раны, определяется равномерное заживление. В зоне разреза кожи эпидермис полностью восстановлен (Рисунок 6), при этом зона роста толще, чем участки вокруг нее, у базальных кератиноцитов сильно вытянутая форма, располагающаяся на базальной мембране. Вокруг полукольца макрофагов и фибробластов к эпидермису видна плотная неоформленная соединительная ткань.

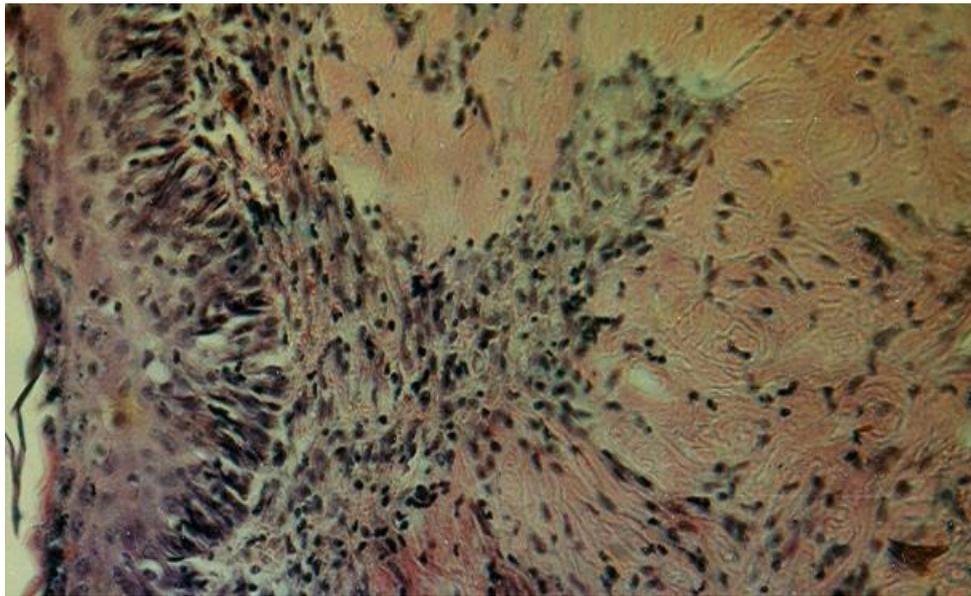


Рисунок 6 - Плотная неоформленная соединительная ткань в зоне травмы кожи, охватывающая участок разреза. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото Ок. 10, об. 20.

Располагающиеся пучками толстые волокна рубцовой ткани с коллагеном образуют разное направления, создавая сложные переплетения с фибробластами и фиброцитами веретенообразной или полигональной формами. Участок в виде полукруга эпидермиса и плотной неоформленной СТ - скопление фибробластов, фиброцитов и макрофагов.

Рубцовая ткань в дерме кожи представлена скоплением лимфоидной ткани (Рисунок 7), клетки которой имеют различные размеры и конфигурацию. По ходу коллагеновых волокон рубцовой ткани прорастают кровеносные капилляры умеренного кровенаполнения (Рисунок 8).

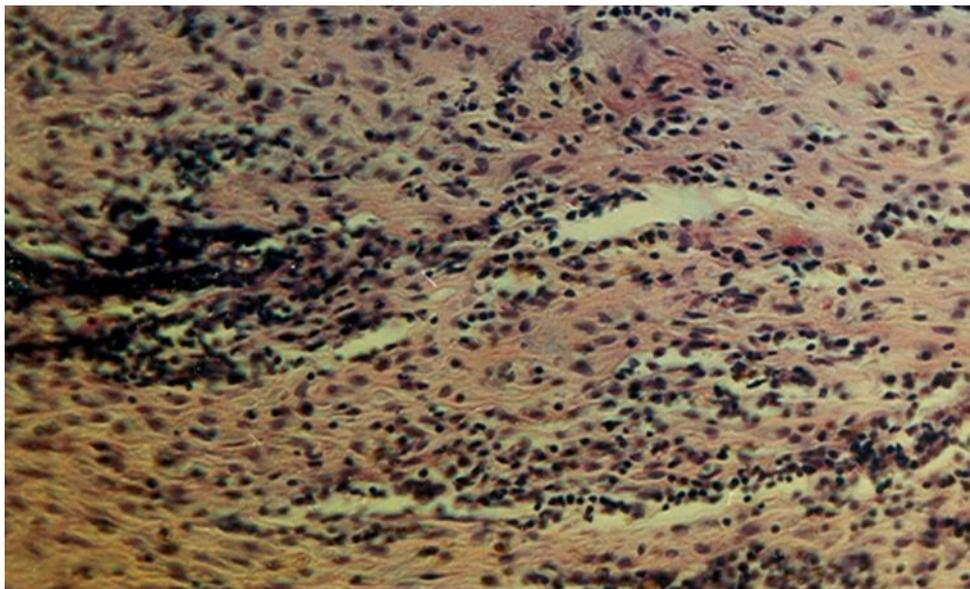


Рисунок 7 - Скопление лимфоидной ткани в сетчатом слое дермы кожи. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об.20.

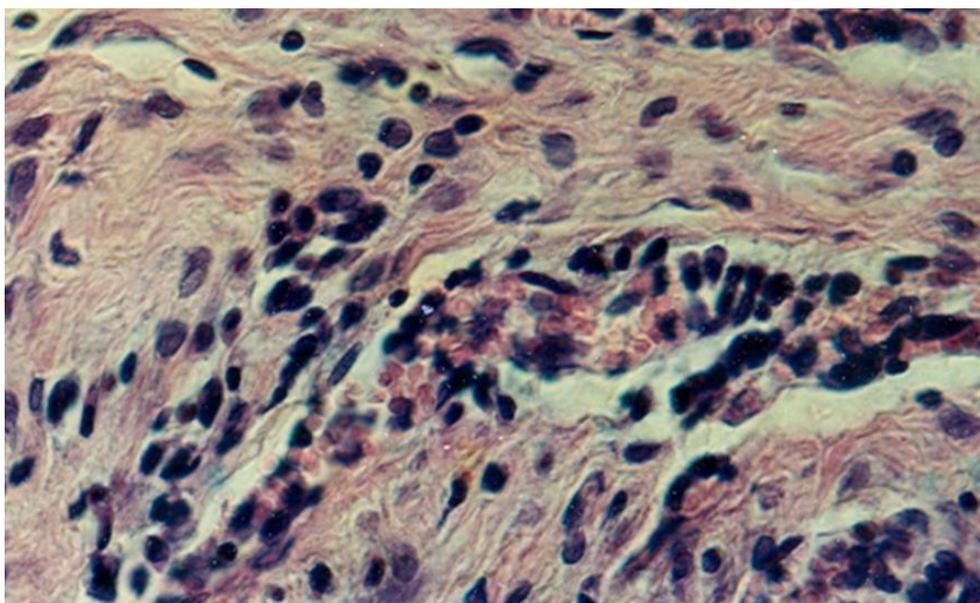


Рисунок 8 - Капилляры рубцовой ткани в зоне травмы дермы кожи. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок.10, об. 40.

В основной группе животных, на раневую поверхность которых наносили мазь 5-ОМУ на гелевой основе, полностью восстановились все тканевые структуры зоны травмы, тем не менее еще сохранялись единичные неравномерно расположенные базальные кератиноциты (Рисунок 9).

Отчетливо визуализируется эпидермоцитарный дифферон с прилегающим к базальной мембране с дифференцированными клетками рыхлой волокнистой СТ в малом количестве. В сосочковом слое дермы кожи определяются нежные переплетающиеся волокна с коллагеном и равномерно распределяющиеся фибробластические клетки веретеновидной или полигональной формы (Рисунок 10).

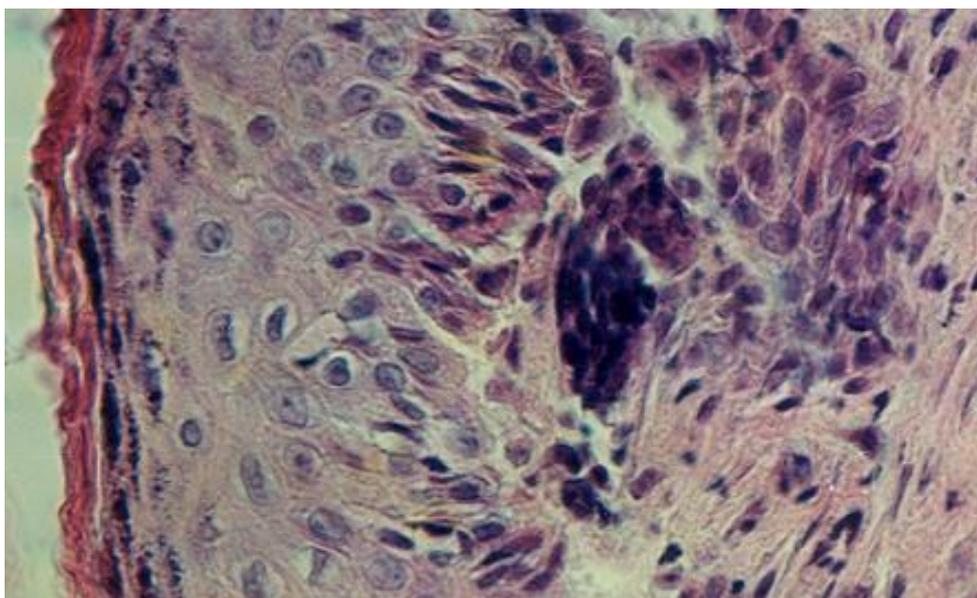


Рисунок 9 - Зона травмы кожи при лечении ОМУ. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

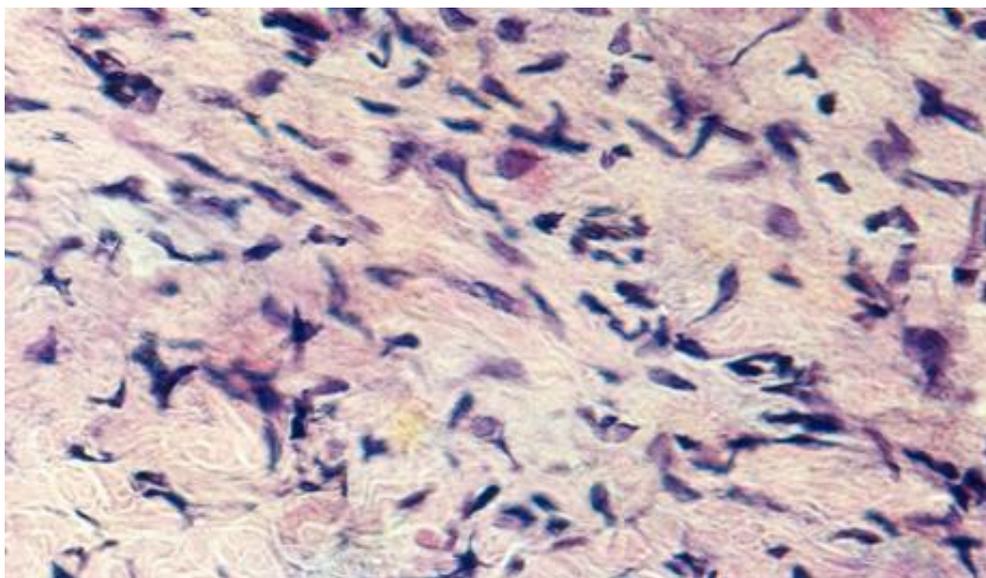


Рисунок 10 - Равномерное распределение фибробластов и фиброцитов в сосочковом слое дермы кожи при лечении ОМУ. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

Таким образом, при нарушении целостности кожного покрова в эксперименте без применения лекарственных форм отмечается разрастание волокнистой СТ и, как следствие, формирование, изменяющих архитектуру эпидермиса и дермы кожи, соединительных рубцов.

Применение мази 5-ОМУ на вазелиновой основе при нарушении целостности кожного покрова в эксперименте также приводит к образованию рубцовой ткани, но в сравнении с контрольной группой менее выраженным. Использование же 5-ОМУ на гелевой основе улучшает течение регенераторных процессов, повышение коллагенолитической активности фибробластов и макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток, исключая эпидермальные и дермальные изменения деструкции в коже. Все это, стимулирует быстрый рост капилляров крови (ангиогенез) и образуя многочисленные элементы клетки с рыхлой СТ.

Проводились также гистохимические методы исследования.

В области повреждения кожного покрова, в контрольной группе животных отмечалась высокая реакция на кислые гликозаминогликаны как в межклеточном веществе, так и в клеточных элементах, а окружающая зона характеризуется слабой реакцией (Рисунок 11). Реакция же на кислые гликозаминогликаны в эпидермисе при применении 5-ОМУ на вазелиновой основе достаточно высока (Рисунок 12), и в сосочковом, и в сетчатом слоях.

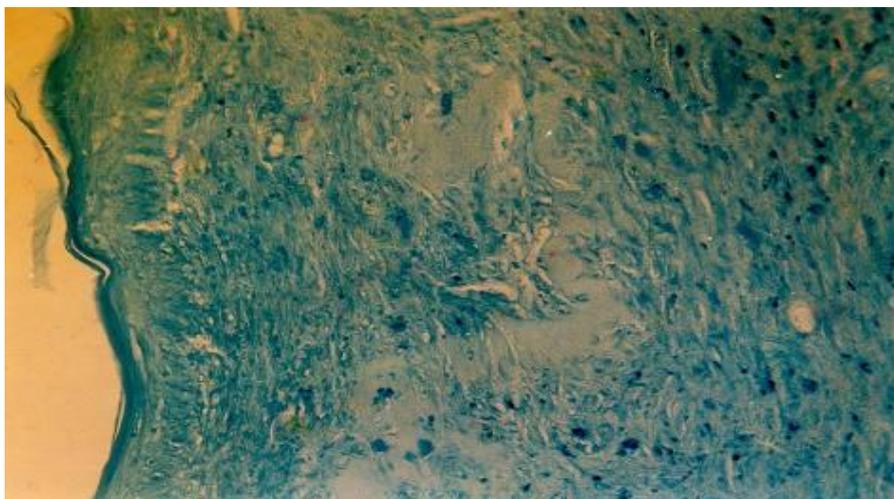


Рисунок 11 - Контроль Слабая реакция на кислые гликозаминогликаны рубцовой ткани дермы кожи у контрольной группы крыс. Реакция Хейла. Микрофото. Ок. 10. об. 40.

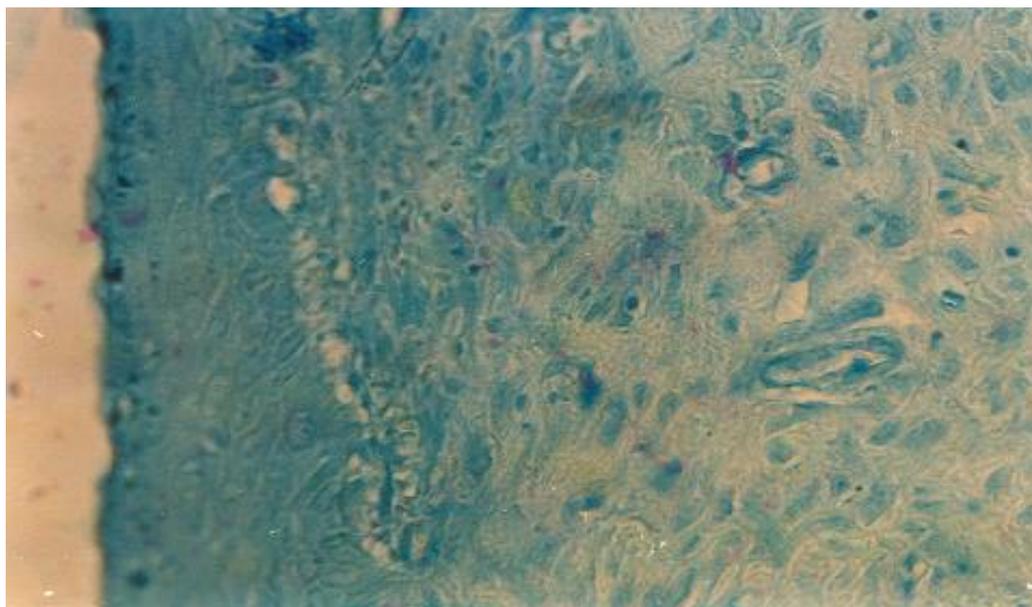


Рисунок 12 - Высокая реакция на кислые гликозаминогликаны в дерме кожи при лечении 5-ОМУ вазелиновая форма. Реакция Хейла. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

Использование 5-ОМУ с целью улучшения регенерации кожных ран характеризуются высокой реакцией на кислые гликозаминогликаны в макрофагах, фибробластах, тучных клетках рыхлой волокнистой СТ (Рисунок 13).

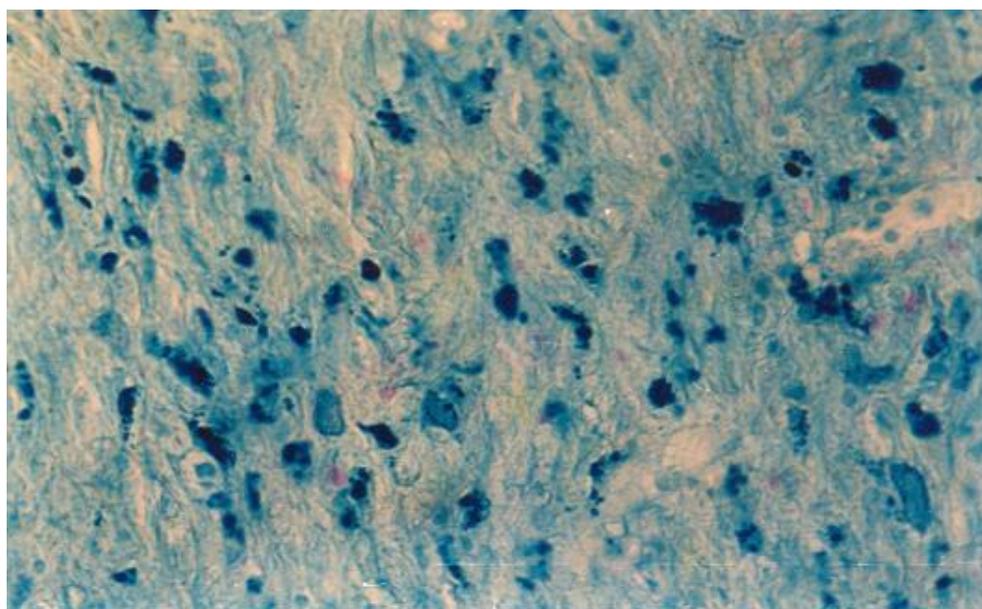


Рисунок 13 - Высокая реакция на кислые гликозаминогликаны в фибробластах и макрофагах дермы кожи при лечении ОМУ. Реакция Хейла. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

Количество гликогена кожи у экспериментальных животных определялось с использованием метода Мак-Мануса. В контрольной группе происходит слабая реакция на гликоген в эпидермисе кожи, а в толстых пучках коллагена дермы кожи - высокая реакция (Рисунок 14). При применении лечебных препаратов - МУ и ОМУ определялась высокая реакция на гликоген рогового слоя эпидермиса, а также дермы кожи (Рисунок 15).

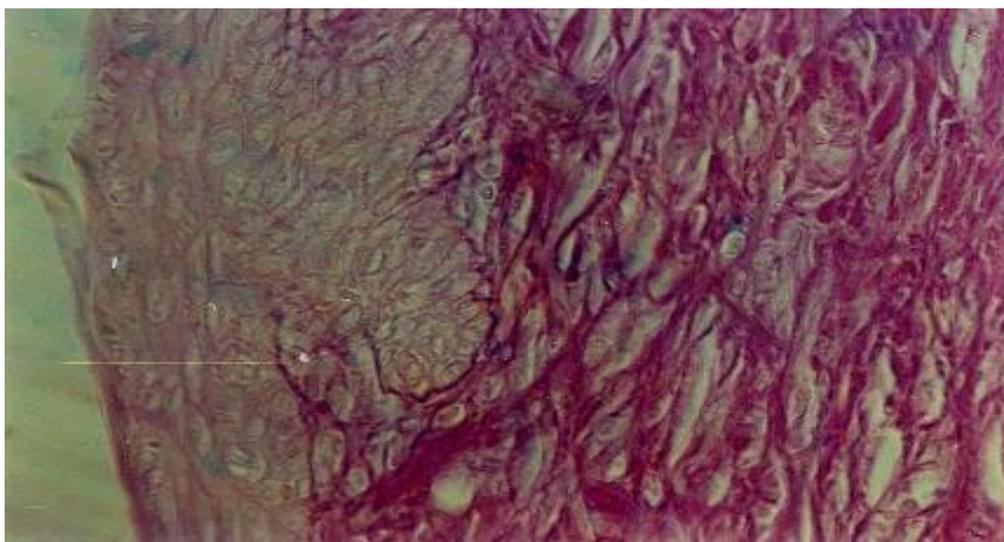


Рисунок 14 - Слабая реакция гликогена в эпидермисе и высокая реакция в дерме кожи у контрольной группы животных. Реакция Мак-Мануса. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

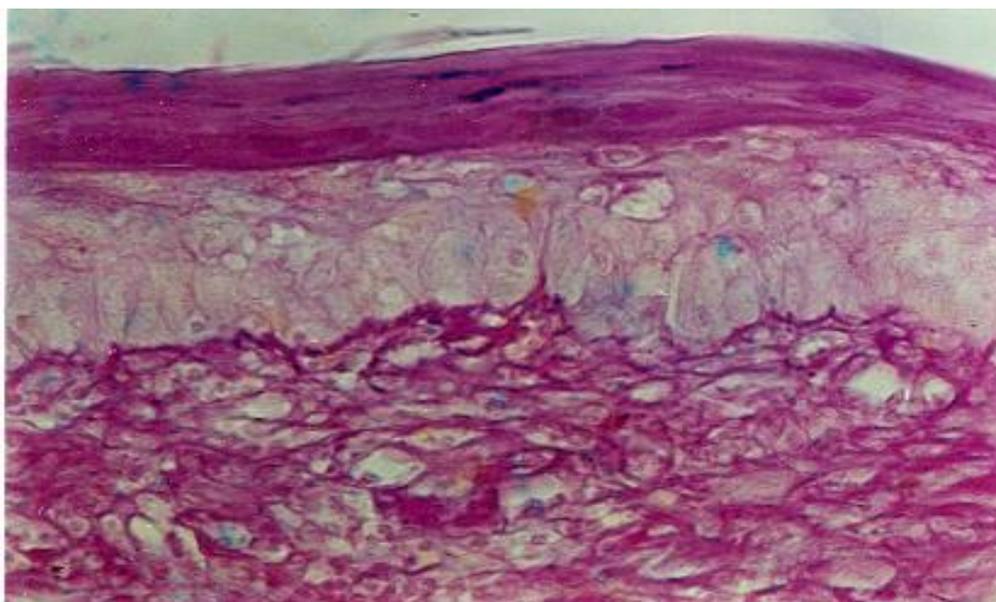


Рисунок 15 - Высокая реакция гликогена в роговом слое эпидермиса и в дерме кожи. Реакция Мак-Мануса. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

Анализ полученных данных подтверждает, что изменения в гистохимических реакциях во многом зависят от лечебных мероприятий, применяемых при повреждениях кожного покрова и степени реакций гистохимии функциональные состояния клеток и межклеточного вещества кожи подопытных животных. Нормализации метаболического гомеостаза способствует, применение 5-ОМУ с целью регенерации ран.

Гистологические исследования после нанесения ожоговой травмы у подавляющего большинства контрольной группы животных показало неполную регенерацию эпидермиса и отчасти дермы кожи. По краям зоны ожога эпидермис состоит из 4-х слоев: росткового, зернистого и очень тонкого блестящего, а также ороговевшего.

В зоне ожога эпидермис может образовывать небольшое скопление кератиноцитов и толщина эпителиального пласта постепенно уменьшается (Рисунок 16).

При этом многослойный плоский ороговевший эпителий становится двухслойным и даже однослойным, а небольшая зона кожного покрова остается свободной от эпителиального пласта. Малодифференцированные клетки базального слоя ростковой зоны эпидермиса интенсивно делятся митозом и, приобретая однослойную плоскую форму, мигрируют (иногда двумя-тремя слоями) по рыхлой волокнистой СТ со всех сторон от раны. В рыхлой СТ сосочкового слоя дермы кожи интенсивно развивается кровеносных капилляров, сопровождаемых адвентициальными и лимфоидными клетками. Образование новых капилляров происходит со стороны сформированных капилляров. При этом эндотелиоциты формируют конической формы тяж клеток. В дальнейшем внутри тяжа появляется просвет, идущий со стороны самого капилляра, продолжением которого он является. В образовании новых капилляров активное участие принимают и адвентициальные клетки.

В то же время встречаются очаги воспалительного процесса. Определяется скопление лимфоидных клеток и макрофагов в непосредственной близости от регенераторного процесса.

Местами очаги воспалительного процесса вплотную подходят к базальной мембране эпидермиса. Однако сеть кровеносных капилляров располагается близко к поверхности ожоговой травмы кожи. Вместе с тем, в сосочковом слое дермы кожи начинают формироваться очаги плотной неоформленной СТ (Рисунок 17), состоящие из толстых волокон коллагена и небольшого количества элементов клетки. Грубые коллагеновые волокна сильно переплетаются и располагаются плотно. Образующиеся очаги плотной неоформленной СТ распространяются в разные стороны дермы кожи. Однако местами, в непосредственной близости от ожоговой травмы кожи, плотная неоформленная соединительная ткань охватывает обширные зоны дермы кожи и сосочковый слой. При этом пучки толстых волокон коллагена близко подходят к эпидермису кожи и начинают охватывать производные кожи.

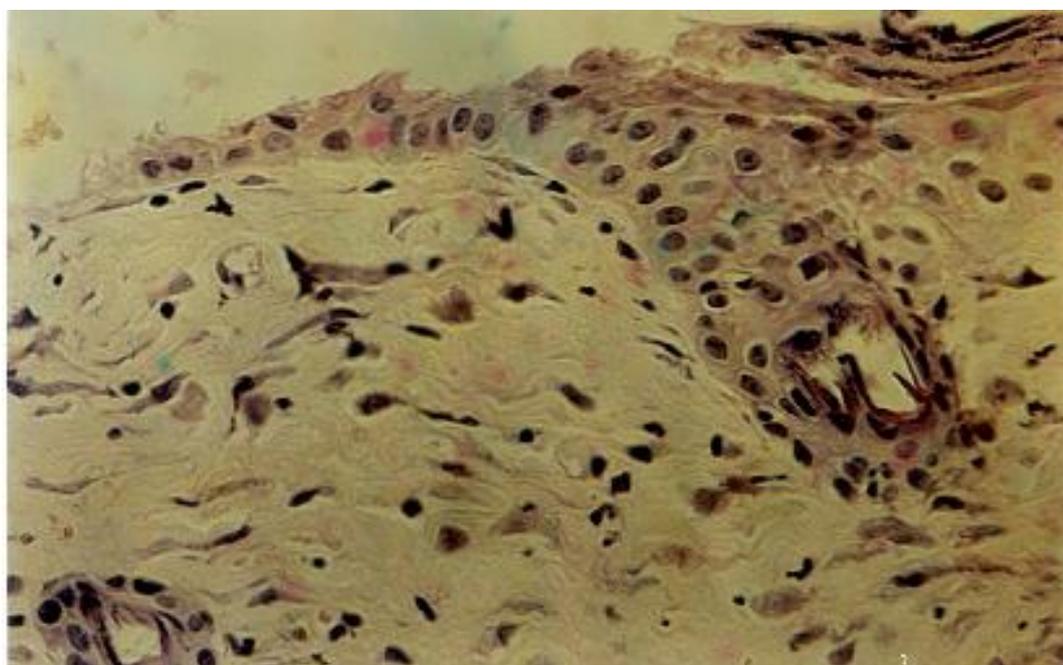


Рисунок 16 - Репаративная регенерация эпидермиса по рыхлой соединительной ткани контрольной группы животных через 25 дней после эксперимента. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10, об.40.

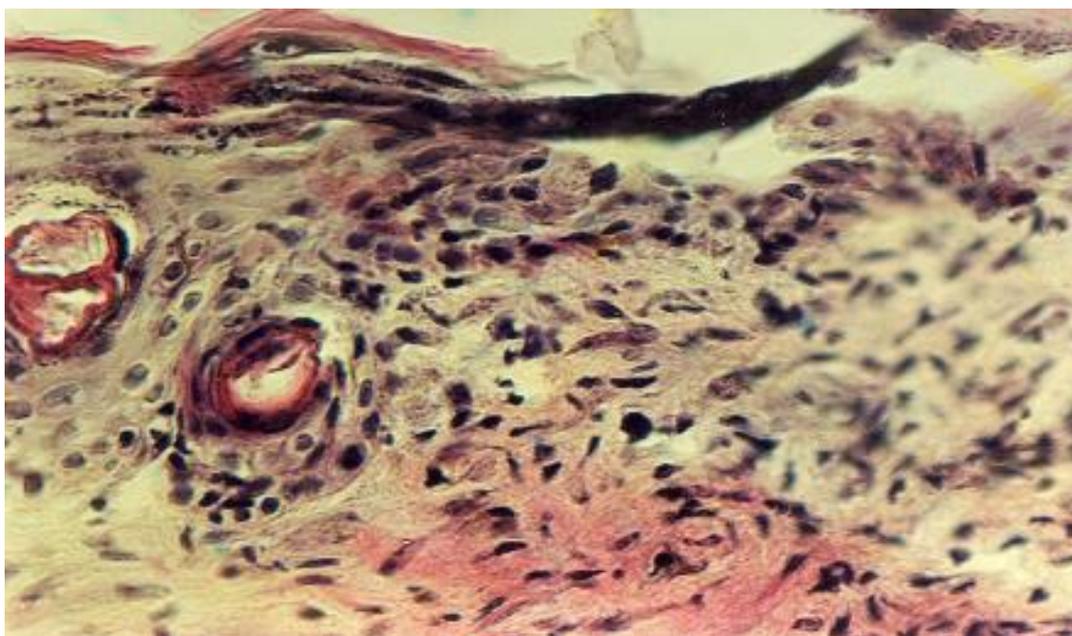


Рисунок 17 - формирования в зоне ожоговой травмы плотной неоформленной соединительной ткани в сосочковом слое дермы кожи. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40.

Формирующаяся инфильтрованная лимфоидными клетками плотная неоформленная соединительная ткань, располагается между коллагеновыми волокнами. В сосочковом слое между выраженными пучками коллагеновых волокон встречаются очаги мелких кровоизлияний, при этом форменные элементы крови появляются в периваскулярной зоне (Рисунок 18).

Сетчатая зона дермы кожи становится еще более плотным расположением переплетающихся пучков коллагеновых волокон. Пучки коллагеновых волокон сопровождаются фиброцитами.

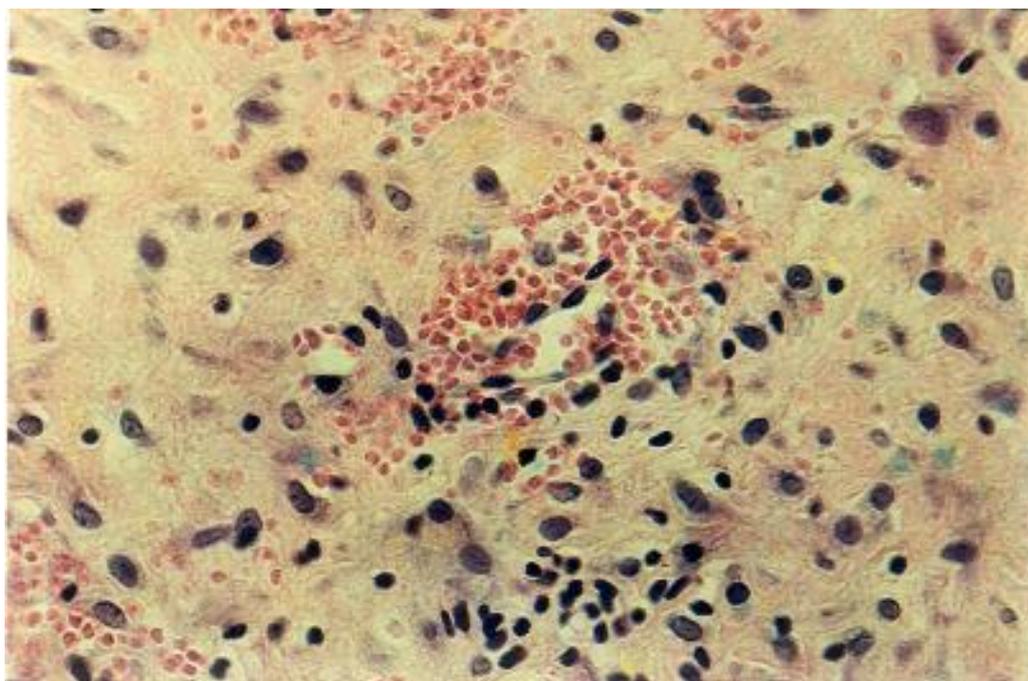


Рисунок 18 - Мелкие очаги кровоизлияния в зоне ожоговой травмы кожи через 25 дней после эксперимента. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40.

Таким образом, у контрольных крыс через 25 дней репаративная регенерация кожного покрова не завершена.

Эпидермальная пролиферация реализуется размножением и миграцией кератиноцитов по молодой рыхлой СТ. Восстановление эпителиального пласта идет с краев раны, и, тем не менее, заживление идет первичным натяжением. В то же время, грануляционная ткань постепенно заменяется фиброзной, богатой коллагеновыми волокнами, и фиброцитами, с одновременным замещением рыхлой СТ плотной неоформленной СТ. Гистохимические исследования показали высокую метаболическую активность регенерирующего эпителиального пласта, а также разрастающегося соединительнотканного образования. В то же время, в тканевых структурах кожного покрова продолжают определяться очаги воспалительного процесса, особенно дермы кожи.

В гистологических препаратах кожи после ожога при лечении в течение 25 суток 5-ОМУ определяется полноценная регенерация как эпидермиса, так и дермы кожи. Многослойный плоский ороговевающий

эпителий полностью покрывает зону ожога. Однако эпителиальный пласт намного тоньше, чем в окружающей зоне (Рисунок 19). В некоторых участках базальные клетки все еще имеют кубическую или даже плоскую форму, тогда как в других они кубической или даже цилиндрической формы. Далее следуют клетки шиповатой формы. Многие из них проявляют высокую митотическую активность. Ближе к поверхности в 2-3 слоя располагаются зернистые клетки и очень тонкий слой с поверхности - это ороговевшие клетки. В тех участках регенерирующей кожи, где не развиваются производные (волосы, потовые сальные железы), отмечается регенерация с избытком, когда многослойный плоский ороговевающий эпителий достигает большой толщины за счет увеличения шиповатого и отчасти зернистого слоев (Рисунок 20).

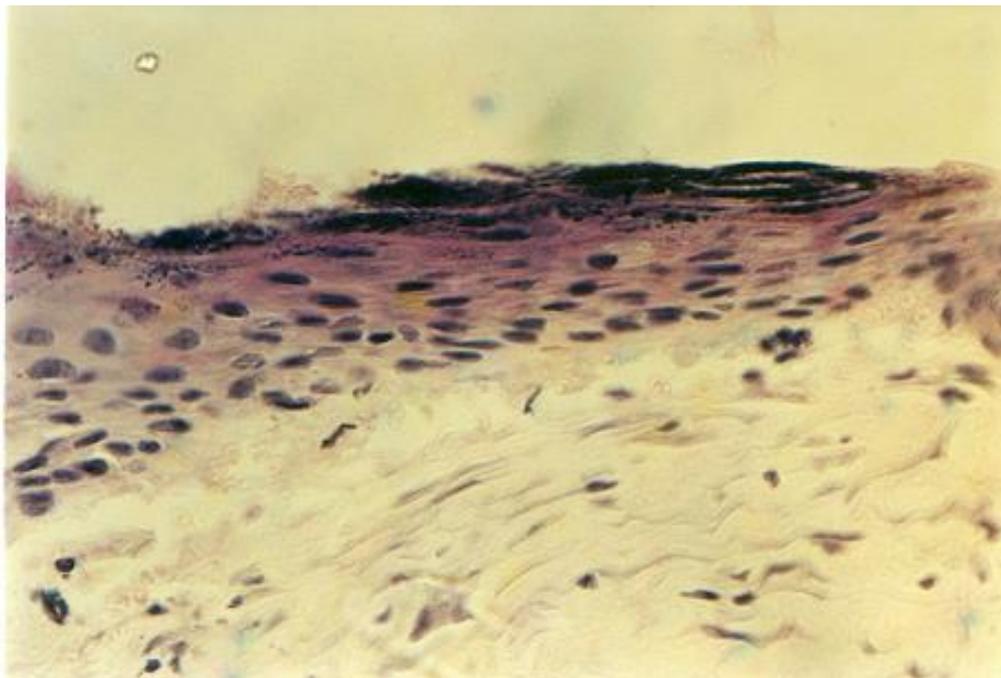


Рисунок 19 - Репаративная регенерация кожи при лечении ОМУ в течение 25 дней после эксперимента. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40.

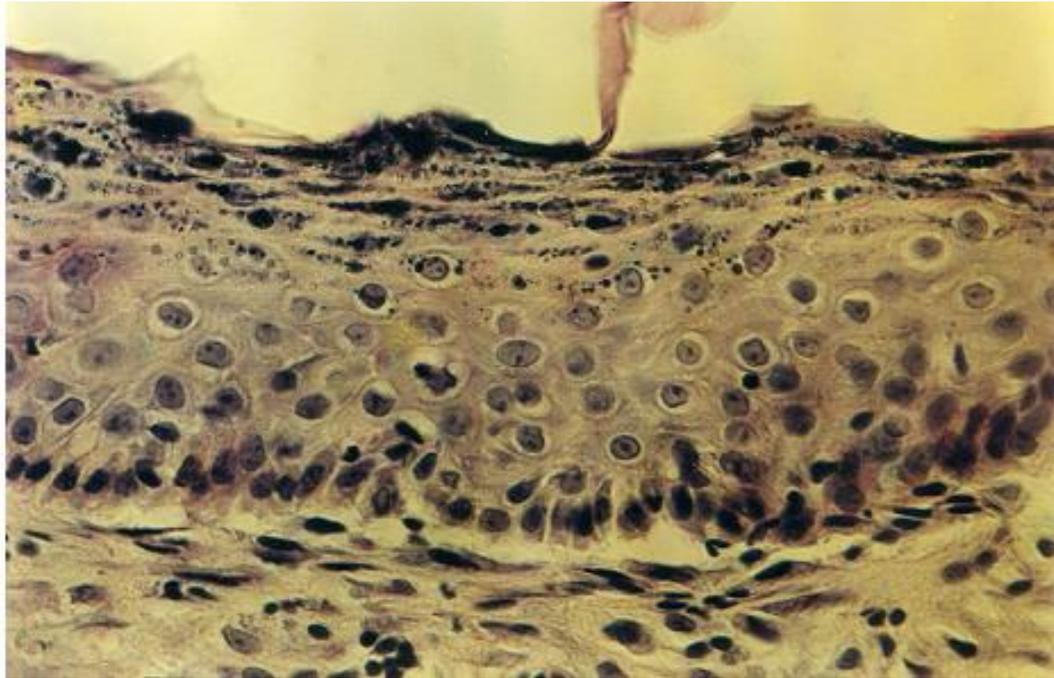


Рисунок 20 - Многослойный плоский ороговевающий эпителий кожи через 25 дней после лечения. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40.

Одновременно с краевых зон определяется подрастание потовых и сальных желез, а также смещение отдельных волос в зону регенерирующей кожи (Рисунок 21). Дерма кожи состоит из сосочкового и сетчатого слоев. Сетчатый слой образован из рыхлой волокнистой СТ, однако, в сосочковый слой иногда прорастает плотная неоформленная СТ, тесно связанная с плотной СТ сетчатого слоя дермы кожи. Пучки коллагеновых волокон небольшие, образуют переплетения и сопровождаются фибробластами и фиброцитами. Подобные небольшие скопления плотной неоформленной СТ, расположенные в сосочковом слое дермы кожи, обильно снабжены кровеносными капиллярами, тем не менее, основная площадь ожоговой травмы дермы кожи имеет как сетчатый, так и сосочковый слой (Рисунок 22).

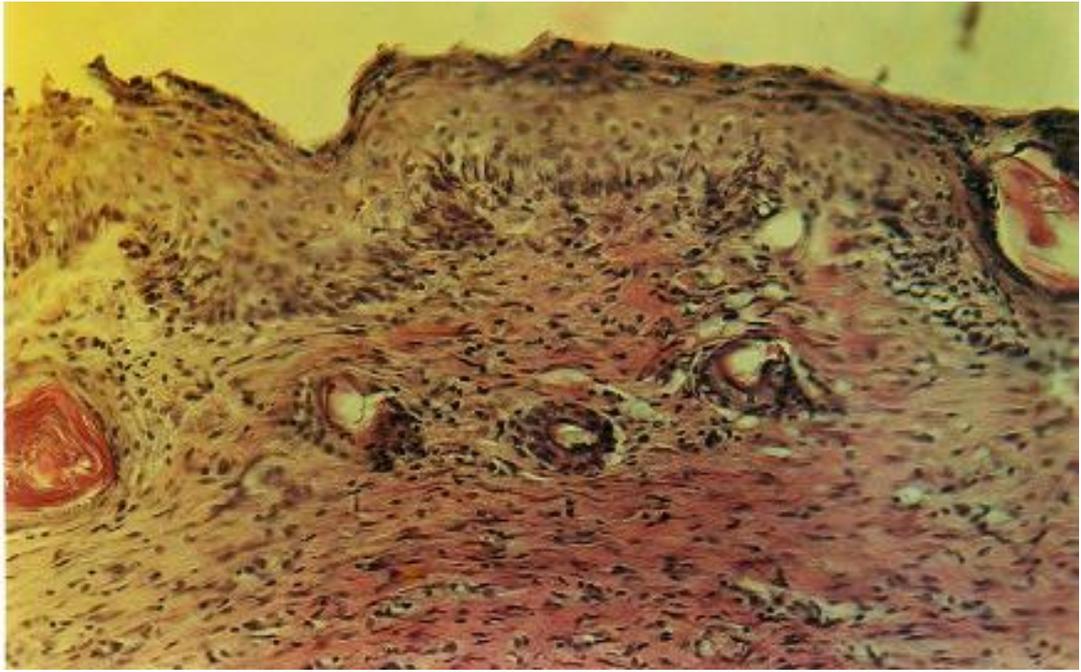


Рисунок 21 - Образование производных кожи в зоне эксперимента через 25 дней после лечения ОМУ. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40.

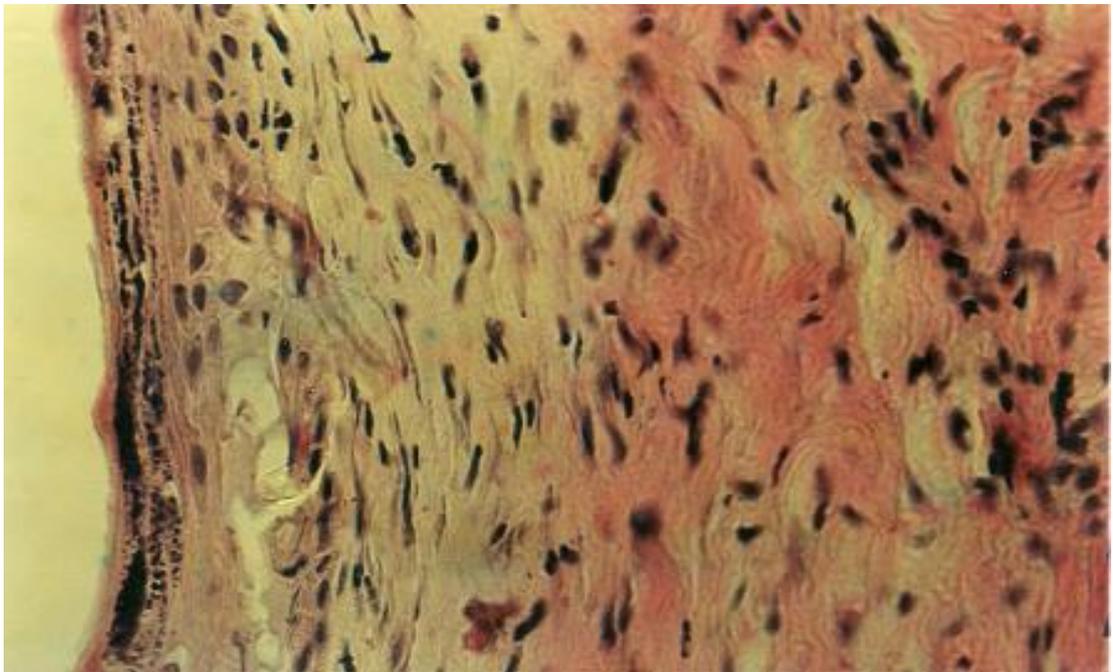


Рисунок 22 - Эпидермис и дерма в зоне ожогового поражения через 25 дней после лечения ОМУ. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10., об. 40.

Кислые гликозаминогликаны как в эпидермисе, так и в сосочковом слое дермы кожи проявляют умеренную реакцию, указывающую на стабилизацию метаболического гомеостаза кожного покрова при лечении 5-ОМУ (Рисунок 23). Реакция на гликоген в эпидермисе кожного покрова слабая, тогда как в рыхлой СТ сосочкового слоя реакция высокая (Рисунок 24).

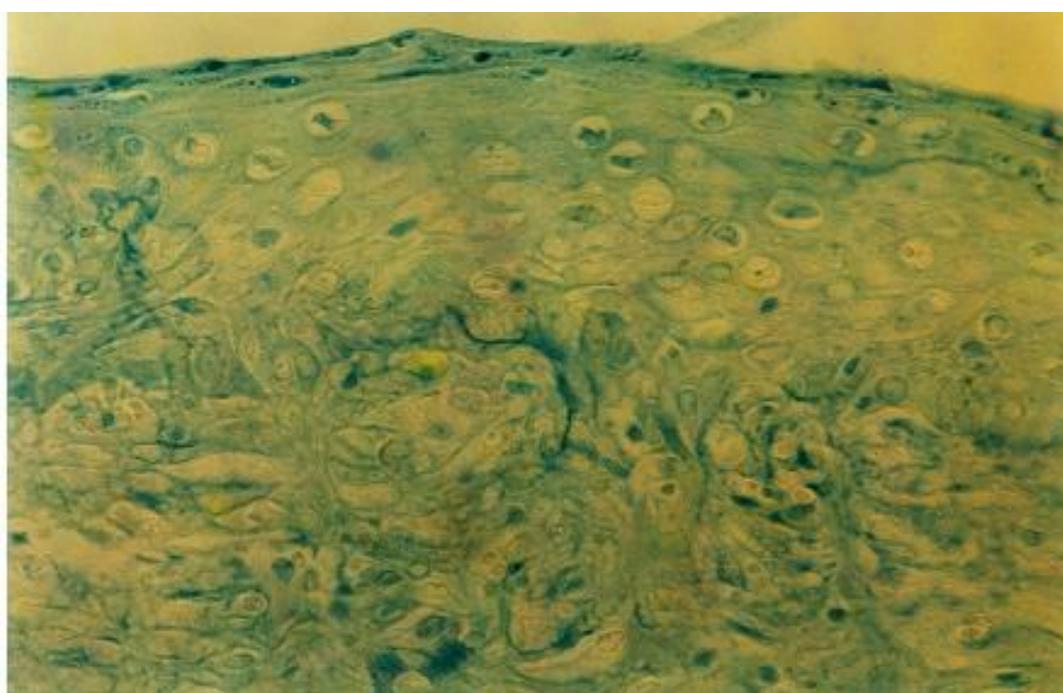


Рисунок 23 - Умеренная реакция на кислые гликозаминогликаны в эпидермисе сосочкового слоя дермы кожи через 25 дней после лечения ОМУ. Реакция Хейла. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

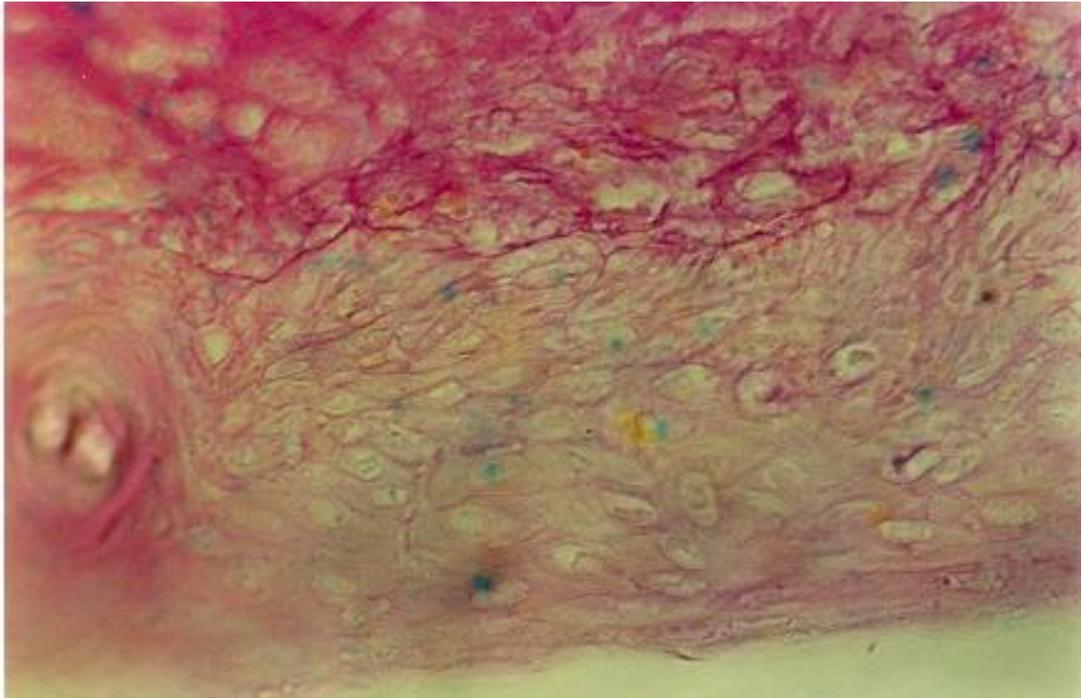


Рисунок 24 - Слабая реакция на гликоген в эпидермисе и высокая реакция в сосочковом слое дермы кожи через 25 дней после лечения ОМУ. ШИК-реакция. Микрофото. Ок. 10, об. 40.

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 с разрастанием плотной неоформленной СТ. 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).

Гистохимические методы исследования также подтверждают нормализацию метаболического процесса в тканях, тогда как при смазывании вазелином отмечается повышенная метаболическая активность тканевых структур кожи.

Следовательно, 5-ОМУ ускоряет репаративные процессы кожного покрова после ожога.

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

Проведение морфологических исследований осуществлялось у кроликов, разделенных на две основные подгруппы. Первая подгруппа - 15 кроликов со сформированными анастомозами формировались с последующим субсерозным введением 25% суспензии 5-ОМУ из расчета 0,5 мл на 1 см сформированного анастомоза. Вторая подгруппа 15 кроликов субсерозное (за 5 суток до оперативного вмешательства) и энтеральное (в дозе 50 мг/кг два раза в сутки на крахмальной основе) введение 5-ОМУ. Животные выведены из эксперимента в соответствии с методами, которые содержат соответствующие приказы и рекомендации на 3, 5, 7, 10, 30 сутки после операции, внутривенным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия.

У всех животных сформирована модель анастомоза с однорядным инвагинирующим серозно-мышечным швом на атравматической игле.

У контрольной группы (30 кроликов) наблюдали формирование с отсутствием дополнительных методов профилактики несостоятельности, лишь с применением однорядного серозно-мышечного инвагинирующего шва.

У двух кроликов контрольной группы, которым была произведена релапаротомия с послеоперационным перитонитом, наблюдали смерть. У других животных первой группы в периоде после операции состояние было удовлетворительное.

Перед тем, как вывести животных из эксперимента производили средне-срединную релапаротомию. В органах брюшной полости у двух кроликов на 3 и 5 сутки наблюдалось развитие разлитого перитонита, который был обусловлен развитием несостоятельности тонкокишечного и толстокишечного швов контрольной группы (брюшная полость имела обильный гнойный выпот, брюшина была гиперемирована). У шести кроликов группы контроля область анастомоза сращивала окружающие

ткани с сальником. У кроликов основной группы несостоятельность анастомоза не была отмечена. У двух кроликов, с отсутствием назначения 5-ОМУ наблюдалось энтерально перед операцией выявление спаечных сращений в области анастомоза.

Если исходить из наблюдений изменений зоны макроскопически, для сформированных анастомозов у всех групп животных, эффективны применяемые композиции 5-ОМУ с целью профилактической несостоятельности анастомозов ЖКТ.

Морфологическая оценка результатов формирования анастомозов полых органов ЖКТ контролировалась примененными традиционными способами.

На 3-е сутки, выявлено, что в поле анастомоза происходит диффузная лейкоцитарная инфильтрация, которая поражает всю кишечную стенку. Сосуды и мелкие артерии полнокровны и выражены местами в умеренной степени. У артериолов с пропотеванием стенки плазматическими белками крови в сосудах, происходит паравазальная лейкоцитарная инфильтрация и утолщение стенки сосудов, сужение их просвета. В данной группе происходит выявление выраженной воспалительной реакции, краевого стояния лейкоцитов. Все срезы отмечают наличие периваскулярного отека, свидетельствующего о плазморрагии. Строма слизистой и, особенно, серозной оболочки обладает разволокнением коллагеновых структур (Рисунок 25).

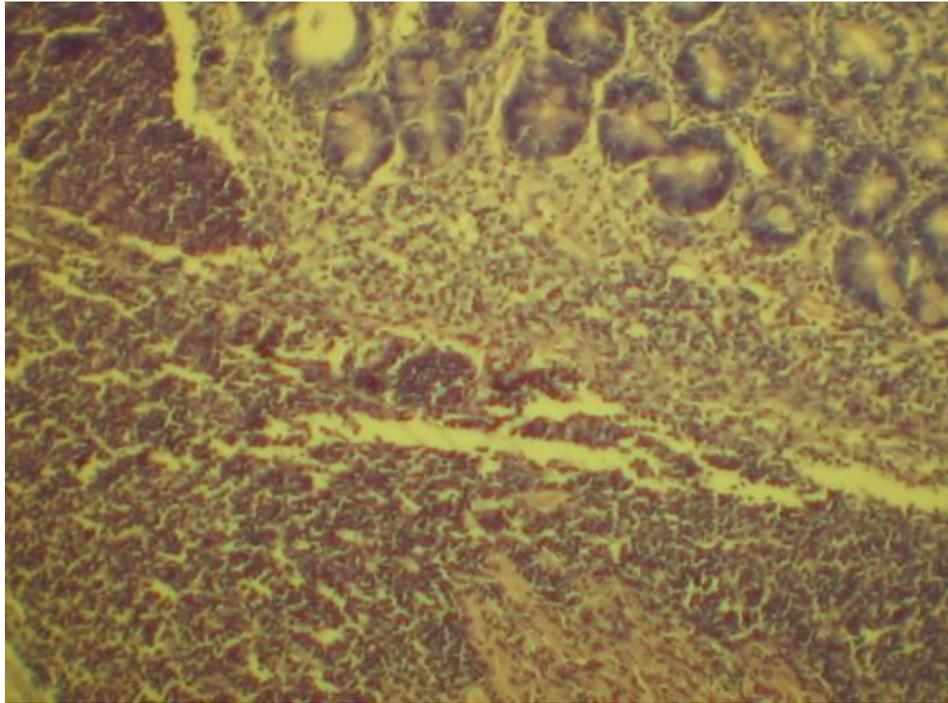


Рисунок 25 - Диффузная лейкоцитарная инфильтрация в кишечной стенке на фоне межклеточного отека Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Происходит изменение в эпителии слизистой оболочки и железах признаками дистрофии, и показываются цитоплазматические включения в форме вакуолей. Близко от анастомоза идет наблюдение некроза и кровоизлияния, отека, волокнистых структур с рыхлостью, пластовой десквамации эпителия. В детрите фибрин, определяется наличие отдельных эпителиальных клеток. В это время элементы клетки представляются макрофагами, палочко-ядерными лейкоцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами, гнойными тельцами. Третьи сутки после формирования анастомоза показывают наличие некроза и кровоизлияния. Одновременно в детрите ткани выявляется фибрин, эпителиальные клетки. Рядом с анастомозом зона демаркационного воспаления, которая характеризуется проявлением полнокровия сосудов на микроциркуляторном уровне, с выраженной клеточной реакцией. Хемотактанты, которых высвобождает некроз тканей могут обеспечивать хемотаксис палочко-ядерных лейкоцитов, макрофагов, других элементов клетки в очаг повреждения. Нет проявления

клеточной реакции в полной мере и зависимости от степени сопоставления краев резецированной кишки формирования анастомоза с помощью шва.

На 5 сутки происходит наблюдение несколько иной морфологической картины. Деструктивные очаги выражены более четко. Проявление клеточной реакции в области демаркационной линии происходит в полной мере, а характеризующееся разнообразными клеточными элементами в воспаленном поле. Происходит наблюдение преобладания полиморфоядерных лейкоцитов, макрофагов, гнойных телец и лимфоцитов, наличия плазматических клеток, единичных фибробластов. Происходит неравномерное распределение клеточного состава, локализации инфильтрата в область множественных тонкостенных сосудов (Рисунок 26).

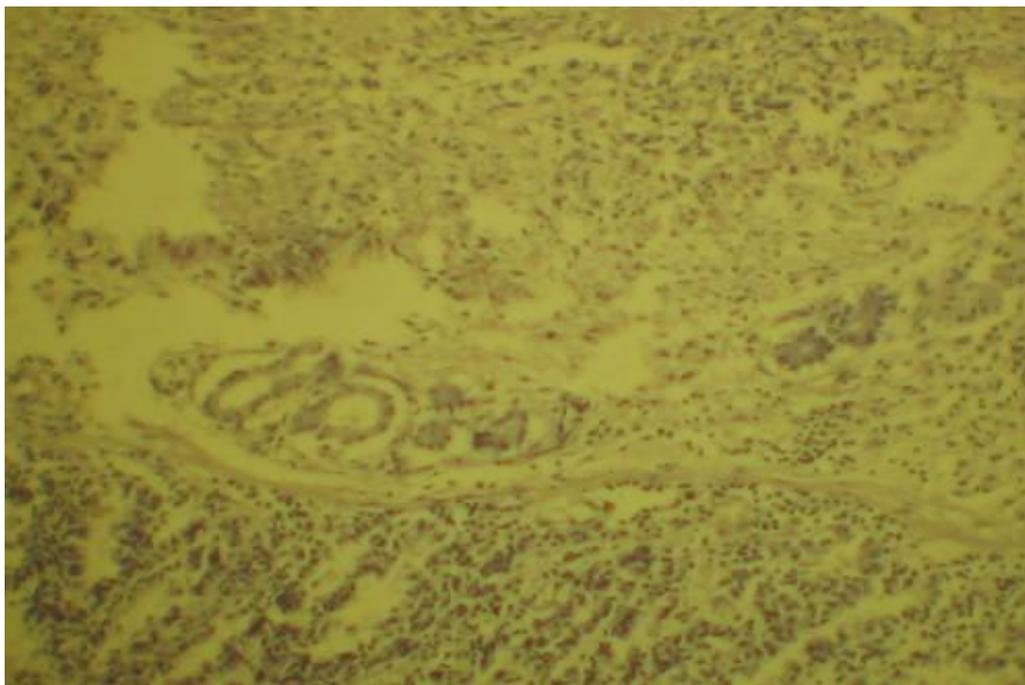


Рисунок 26 - 5-е сутки стенка кишки в области анастомоза. В поле воспаления палочкоядерные лейкоциты и макрофаги, строма отечная полнокровная. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Происходит элиминация детрита, гнойных телец, фибрина фагоцитами (макрофагами и лейкоцитами), что способствует увеличению количества фибробластов и появляются новые тонкостенные сосуды. Все это, свидетельствует о появлении тканевой грануляции в месте тканевого детрита и воспаления. Серозная оболочка с полнокровными сосудами, тонкостенными, рыхлыми, с отслаивающимися единичными мезотелиальными клетками от базальной мембраны. Слизистая оболочка кишки в поле анастомоза эпителизирована резервными клетками покровного эпителия.

На 7-е сутки в гистологических препаратах изменений не обнаружено. Одновременно, уменьшается в поле воспаления количество полиморфных лейкоцитов и макрофагов. В слизистой оболочке наблюдается эпителизация ранее поврежденных отделов. Эпителиальный пласт в один ряд с единичными бокаловидными клетками. У большого количества мезотелиальных клеток дистрофическое состояние и десквамация (Рисунок 27).

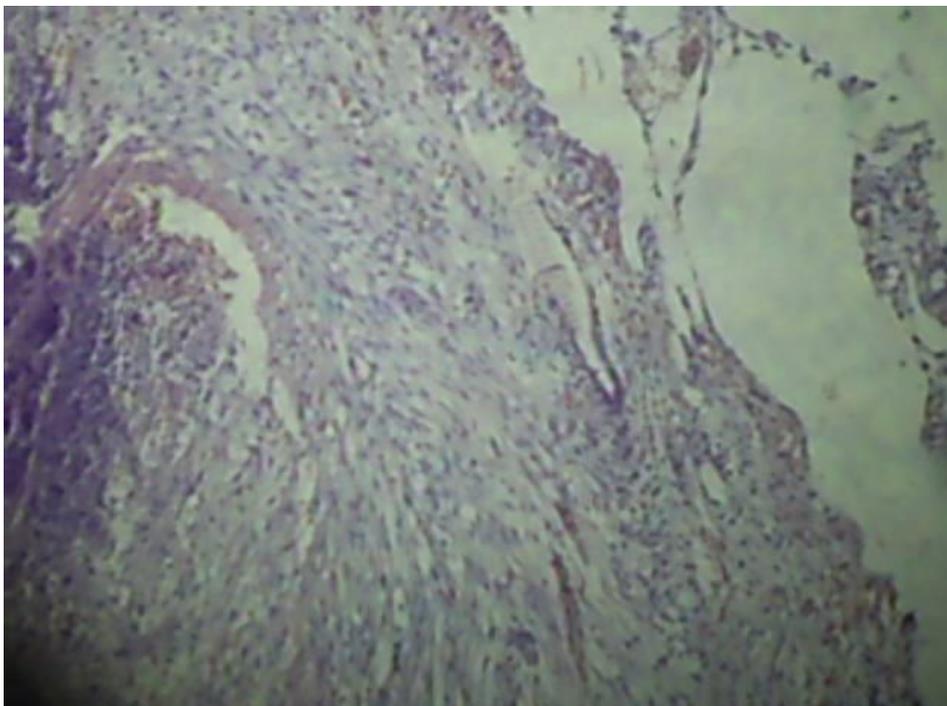


Рисунок 27 - Вторичная эпителизация с сохранением однорядности эпителия. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Наблюдаются неровности рельефной поверхности соединительнотканной основы базальной мембраны. Явное изменение мезотелиальных клеток, свидетельствующее о появляющихся вакуолях, гранул в их цитоплазме. В микрососудистой сети происходит выраженная сосудистая реакция: застоя крови, повышенной проницаемости капиллярных сосудов, периваскулярного отека, миграции лейкоцитов и моноцитов в окружающие тканевые структуры, выпадения фибрина. На фоне этого тонкостенные сосуды видны везде, с окружающими фибробластами, лимфоцитами, плазматическими клетками, формированием волокнистых структур. Разволокнения соединительнотканной структуры базальной мембраны серозного покрова, повышения сосудисто-тканевой проницаемости с выходом белков плазмы во внесосудистое пространство характеризуется спаечный процесс между кишечными петлями.

На 10-е сутки на морфологических препаратах фибробласты в значительном количестве, с происходящим интенсивным строительством межуточной ткани. Лишь изредка происходит наблюдение отдельных фрагментов ткани, гнойных телец и уменьшения интерстициального отека (Рисунок 28, 29).

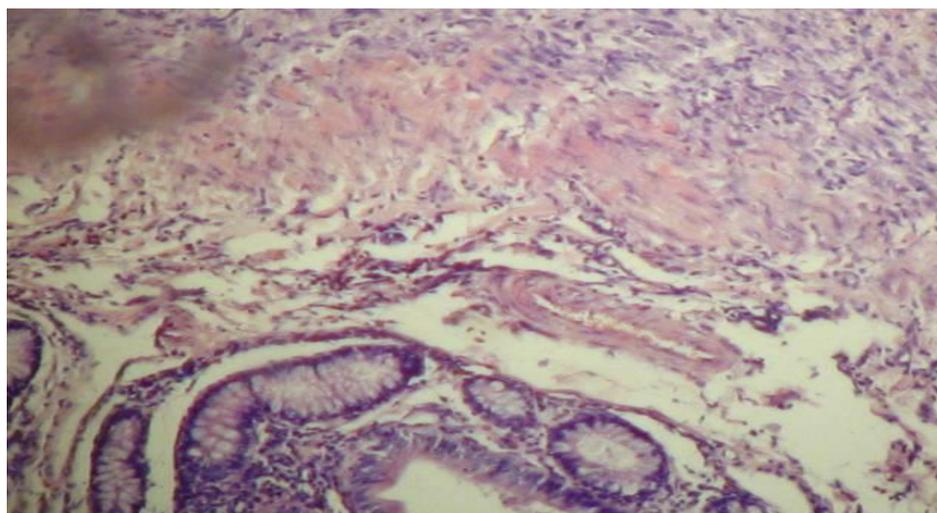


Рисунок 28 - Фрагмент слизистой оболочки: эпителиальная выстилка восстановлена. Лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки на фоне отека. Клеточная реакция проявляется слабо. Сосуды несколько растянуты, пустые. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

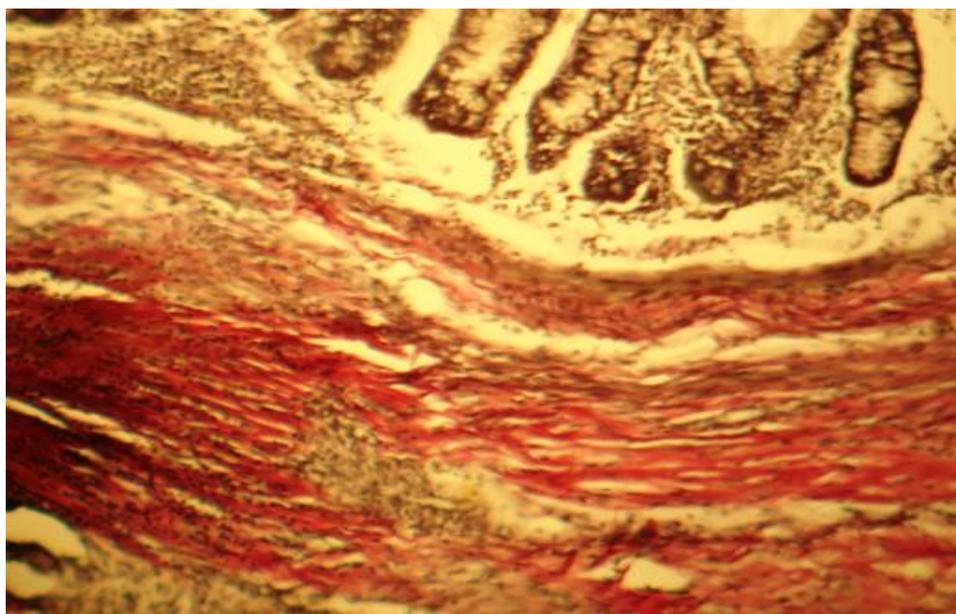


Рисунок 29 - Развитие соединительной ткани на месте мышечной пластинки. Окраска Ван-Гизон, X 400.

Со снижением в гистологических срезах фагоцитов (макрофагов, палочкоядерных лейкоцитов), происходит элиминация тканевого детрита по прежним срокам.

С уменьшением количества вновь образованных сосудов, в уже имеющихся происходит завершение процесса созревания. Не все гистологические картины отмечают явления эндомезоваскулита, с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и пропитыванием стенки сосудов плазмой крови.

Происходит эпителизация слизистой оболочки в область анастомоза по поверхности с полным восстановлением архитектоники. В мышечной и серозной оболочках меньше проявляется острое воспаление. Происходит выстилание серозной оболочки однослойным плоским эпителием и разрастания оформленной СТ. У воспалительной инфильтрации на серозной оболочке появляется очаг, со скоплением лимфоцитов, плазматических клеток с лимфоцитами и эозинофилами. Гистологически в периваскулярной зоне видны кровоизлияния, с локализацией в участках формирующегося рубца.

На 30-е сутки идет наблюдение коллагеновых волокон, переходящих с поверхности одной кишечной петли на другую. Наблюдаются фиброциты в большом количестве, с располагающимися по периферии СТ фибробластами. Сеть капилляров в основном сосредоточена по границе рубца. Просвет этих сосудов показывает скопление форменных элементов крови. Выявление очагов кровоизлияния происходит в периваскулярной области. В слое мышц - лимфоциты, располагающиеся группами и диффузно (Рисунок 30).

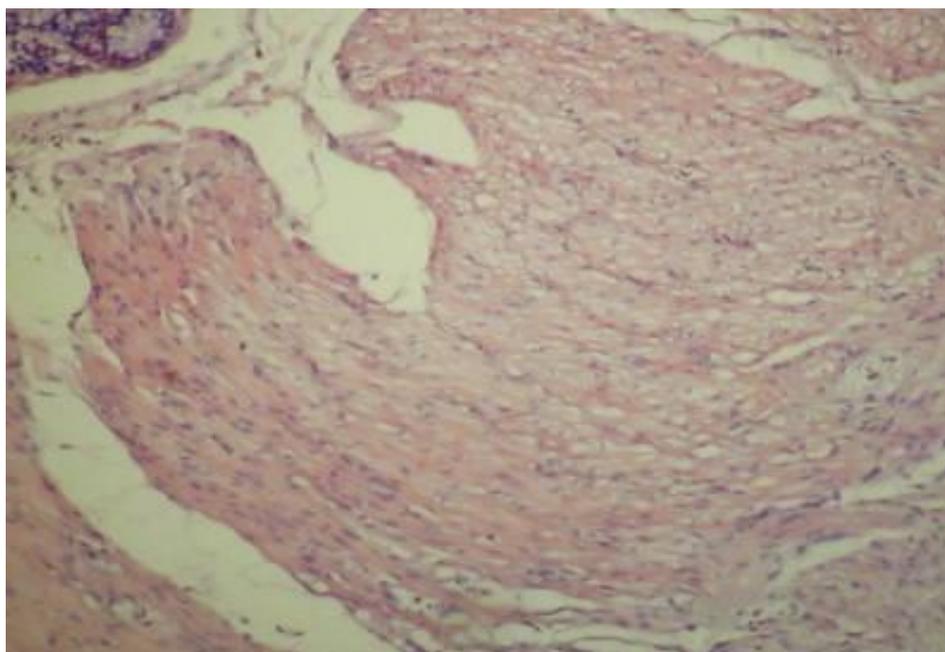


Рисунок 30 - Разрастание соединительной ткани в зоне рубца. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Происходит покрытие серозной оболочки однослойным плоским эпителием и базальная мембрана ее в обычной структуре. Локализующиеся кровеносные капилляры находятся в зоне и по краям спаек. Лимфоидные клетки, инфильтрирующие мышечную ткань в большом количестве.

Морфологическая оценка результатов применения стимулятора репаративной регенерации 5-ОМУ (основная группа).

Морфологическая характеристика препаратов при использовании введения суспензии 5-ОМУ в область анастомоза

На 3-е сутки, зона модели анастомоза кишечника характеризуется мононуклеарной инфильтрацией. В клеточных элементах обнаруживаются палочкоядерные лейкоциты, малое количество макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток. Эта инфильтрация клеток больше выражена в слизистой оболочке. Расстройства гемодинамики более выраженные в слизистой и подслизистой зонах. Пласт мезотелия серозной оболочки в состоянии вакуольной дистрофии, а по краям анастомоза видны следы выраженной десквамации. Отдельные элементы клетки мезотелия с деструктивными процессами. Наружный слой кишечной трубки с полнокровными микрососудами, периваскулярными отеками и лейкоцитарными инфильтрациями вокруг капилляров в виде манжетки. Слизистая оболочка возле анастомоза с экссудативным воспалением (Рисунок 31).

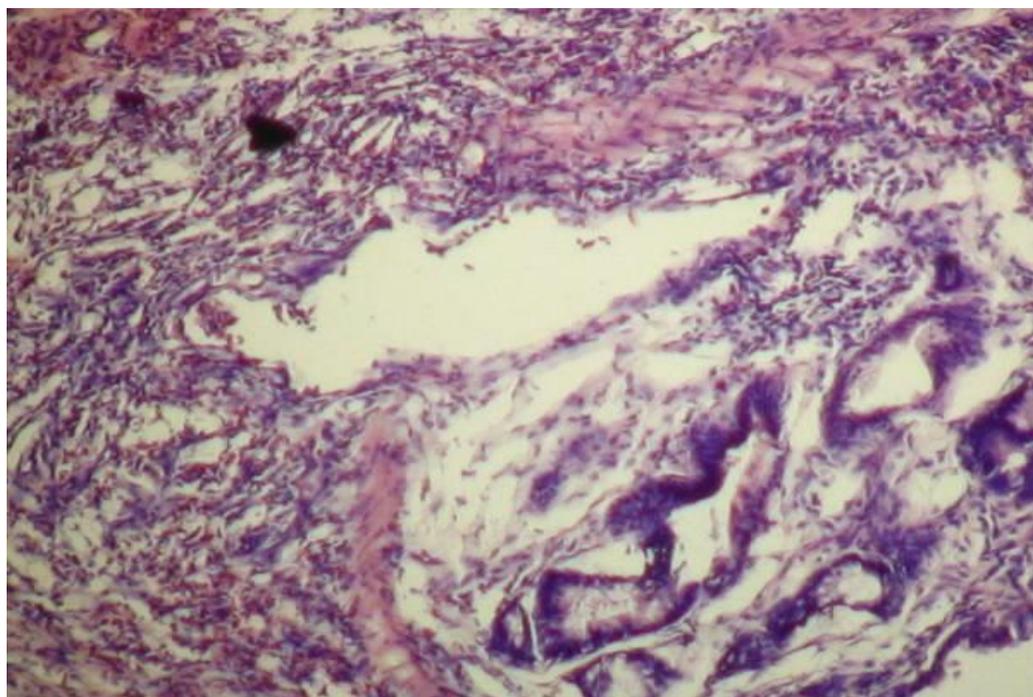


Рисунок 31 - Лейкоцитарная инфильтрация в зоне анастомоза с примесью небольшого количества лимфоцитов и макрофагов. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

В подслизистой основе наблюдение полнокровных сосудов, отека, диффузной клеточной инфильтрации, представленной лимфоцитами, палочкоядерными лейкоцитами, плазмочитами и макрофагами. Отечность кишечных крипт с уменьшением в размерах. Мышечный слой в поле сформированного соустья осложнен воспалительно-деструктивными изменениями с лейкоцитарной инфильтрацией в малом количестве лимфоцитов, единичных макрофагов.

На 5-е сутки, идет сохранение воспалительной инфильтрации в каждом слое кишечной стенки. Нехарактерность экссудата среди клеток множества лимфоцитов. Умеренная выраженность лейкоцитарной инфильтрации в зоне анастомоза, с увеличенным количеством макрофагов. Одновременно с процессами воспаления нарастает быстрота расплавления ферментов белка детрита и резорбция макрофагов. Место резорбции отмечено наступлением рыхлой СТ. Происходит покрытие клетками эпителия слизистой оболочки и мезотелия серозного покрова. Слизистая оболочка формирует лимфоидные фолликулы. В мышечном слое слабая выраженность воспалительных изменений и умеренная лимфоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов, плазматических клеток (Рисунок 32).

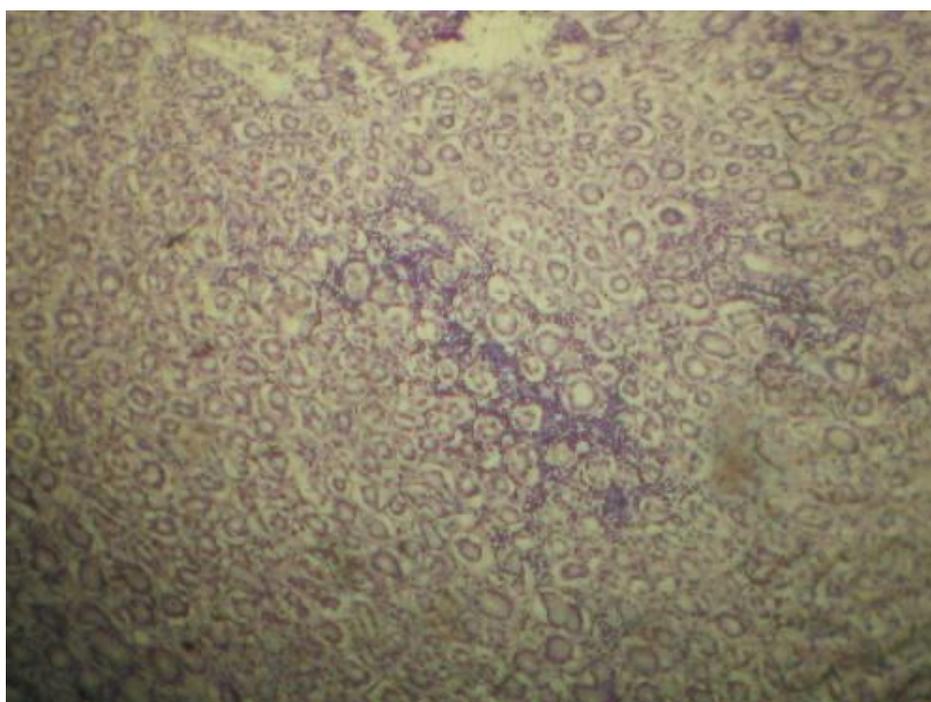


Рисунок 32 - Лимфоидная инфильтрация с очагами скопления в слизистом слое. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

На 7-е сутки, происходит замена воспалительного процесса на репаративный. Соединительнотканная структура серозной и мышечной оболочек формирует рыхлую соединительную ткань, проходящей выраженной продуктивной реакцией, в зоне расположения шовного материала. Лимфоциты и макрофаги представляют из себя фибробластные клетки сильно вытянутой формы (Рисунок 33).

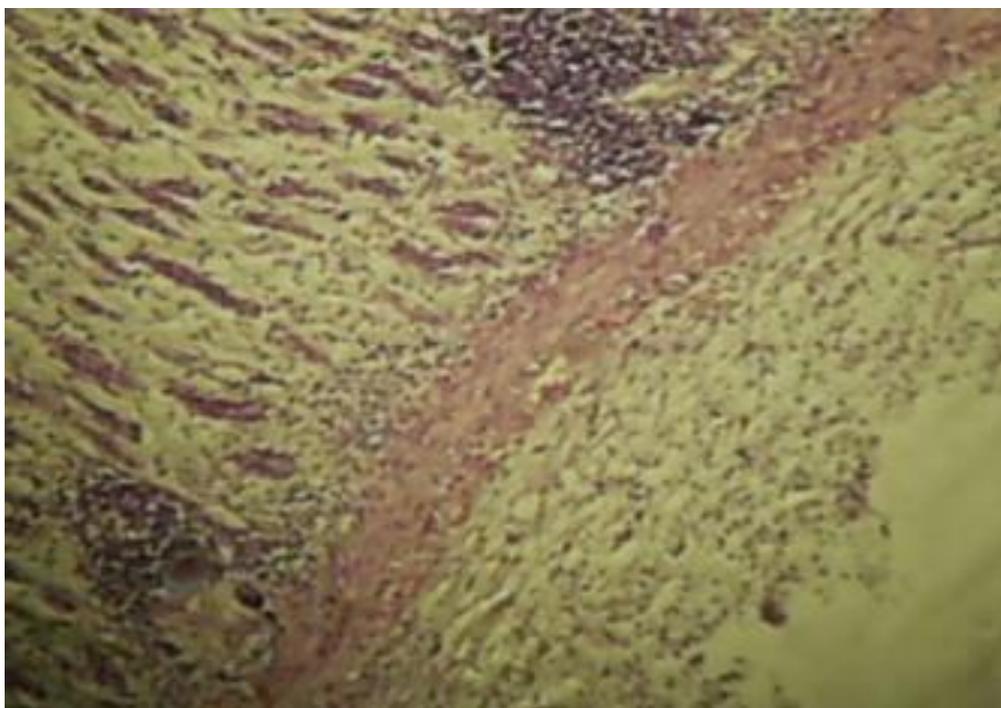


Рисунок 33 - Лимфоидные фолликулы в подслизистой основе слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Умеренная репаративная реакция, завершающаяся эпителиальными процессами в слизистой оболочке. Подслизистая основа слизистой оболочки имеет большое количество множественных лимфоидных фолликул округлой и овальной формы, располагающихся отдельно и имеющих герминативные центры размножения.

На 10-е сутки, реакция репарации, разрастающаяся СТ, с преобладанием фибробластов с коллагеновыми волокнами. Этот процесс хорошо показывает подслизистый, мышечный и серозный слои (Рисунок 34).

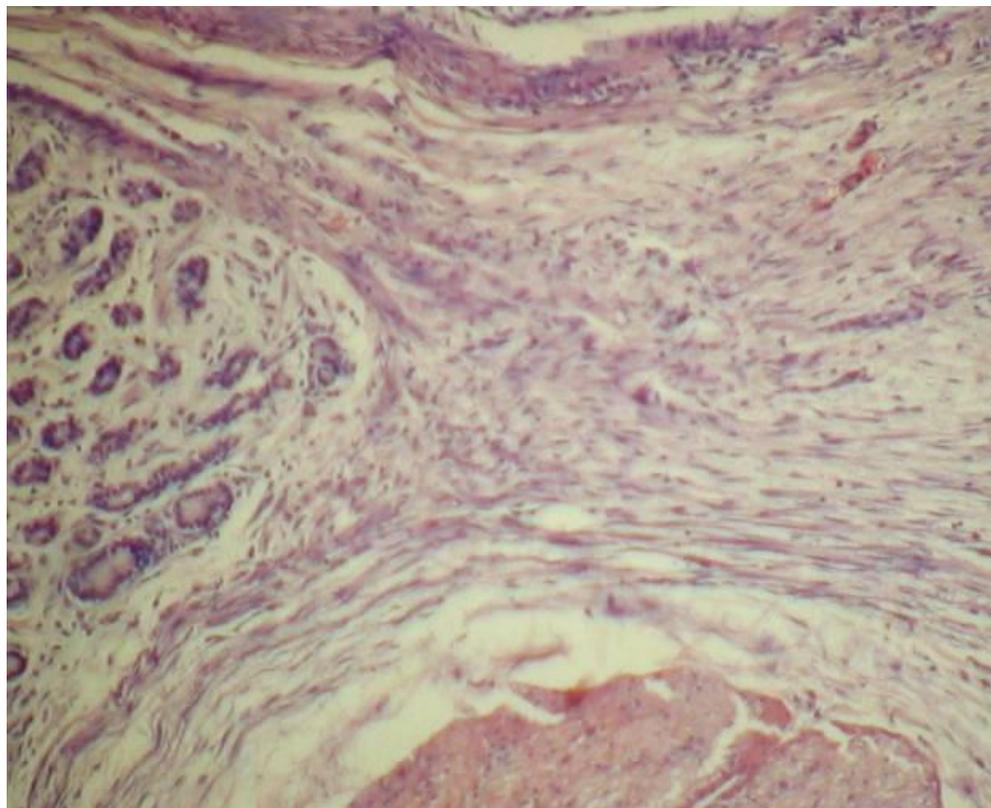


Рисунок 34 - В зоне анастомоза оформленная соединительная ткань. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Немногочисленность клеточного инфильтрата в зоне анастомоза - лимфоциты, гистиоциты, с примесью других элементов. СТ с волокнистыми структурами в большом количестве, с бедным составом клеток, без выявления сосудистой сети.

30-е сутки. Поле операции - соединительнотканый рубец, состоящий из эластических волокон коллагена. Шовный материал сформировал капсулу. Рубец СТ с прилегающими кровеносными умеренно полнокровными капиллярами. Обычно структурная слизистая оболочка, подслизистая основа, мышечная оболочка (Рисунок 35).

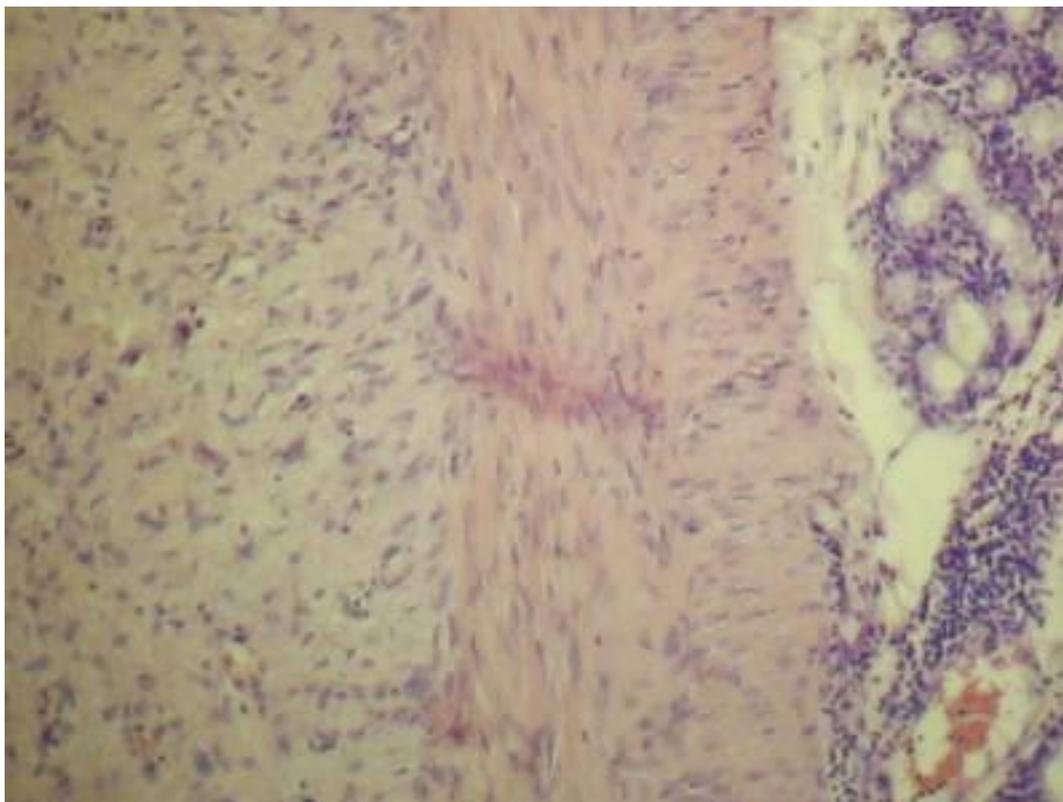


Рисунок 35 - Сформирован соединительно-тканый рубец, в слизистой лимфоидная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

3.2.1 Морфологическая оценка препаратов зоны анастомоза с инъекцией 5-ОМУ в зону анастомоза и предоперационным энтеральным введением 5-ОМУ

На 3 сутки, в области анастомоза появление воспалительной инфильтрации, отмеченной в каждом слое кишечной стенки, слизистая оболочка характеризуется воспалительными изменениями. Отечные крипты отечные с уменьшенными размерами, преобладанием лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов, палочкоядерных лейкоцитов (Рисунок 36).

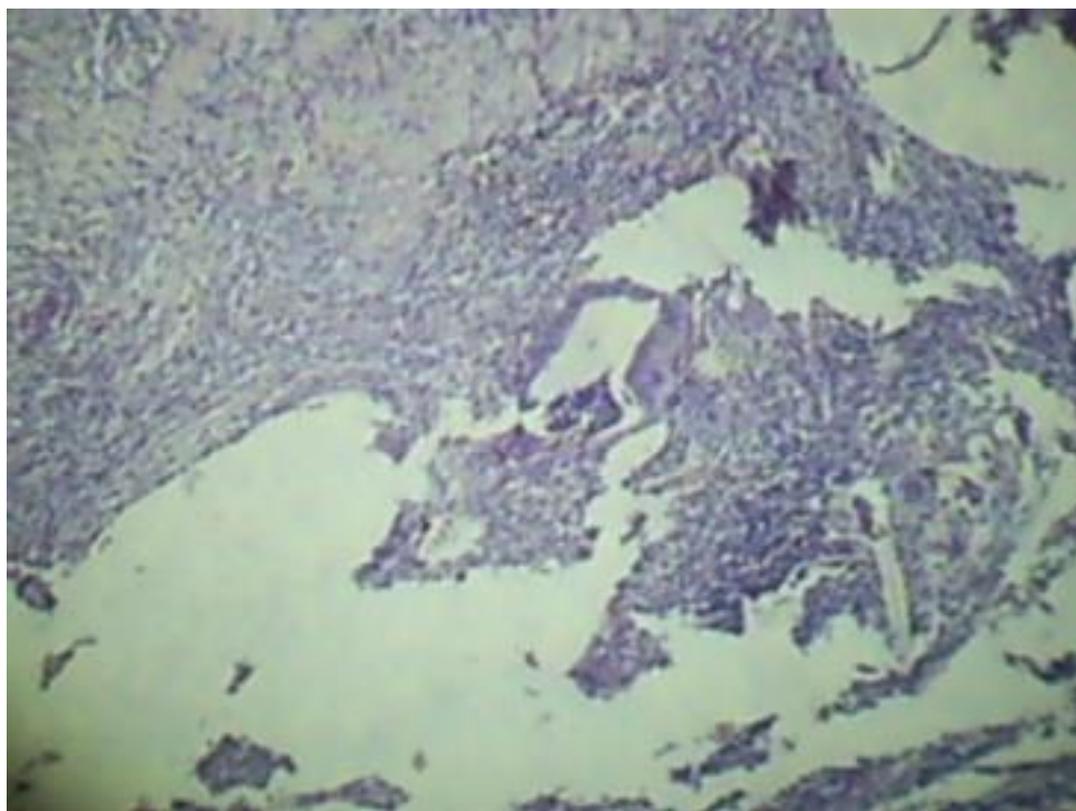


Рисунок 36 - В зоне анастомоза лейкоцитарная инфильтрация с примесью небольшого количества лимфоцитов, макрофагов. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

Подслизистые и мышечные слои с воспалительным изменением с лейкоцитарной инфильтрацией, с примешанными лимфоцитами и макрофагами.

В районе мезотелия серозной оболочки идут деструктивные процессы, проявление сосудистой реакции в виде застоя крови, периваскулярный отек и инфильтрация лейкоцитов вокруг кровеносных капилляров. Вакуолизация части мезотелиальных клеток, их отторжение от базальной мембраны.

К 5-м суткам, остановка нарастания воспалительного процесса, восстановление процессов и умеренность воспалительной реакции в каждом слое кишечной стенки в зоне повреждения. Сеть сосудов полнокровная и незначительные изменения у стаза крови. У слизистой оболочки воспалительные изменения в собственной пластинке мышечного слоя. Уменьшенные в размерах и отечные крипты, с преобладающими лимфоцитами, гистиоцитами, макрофагами в инфильтрате. Очаг мелко

деструктивек с эпителизацией, в слизистой и в серозном покрове кишечной стенки (Рисунок 37).

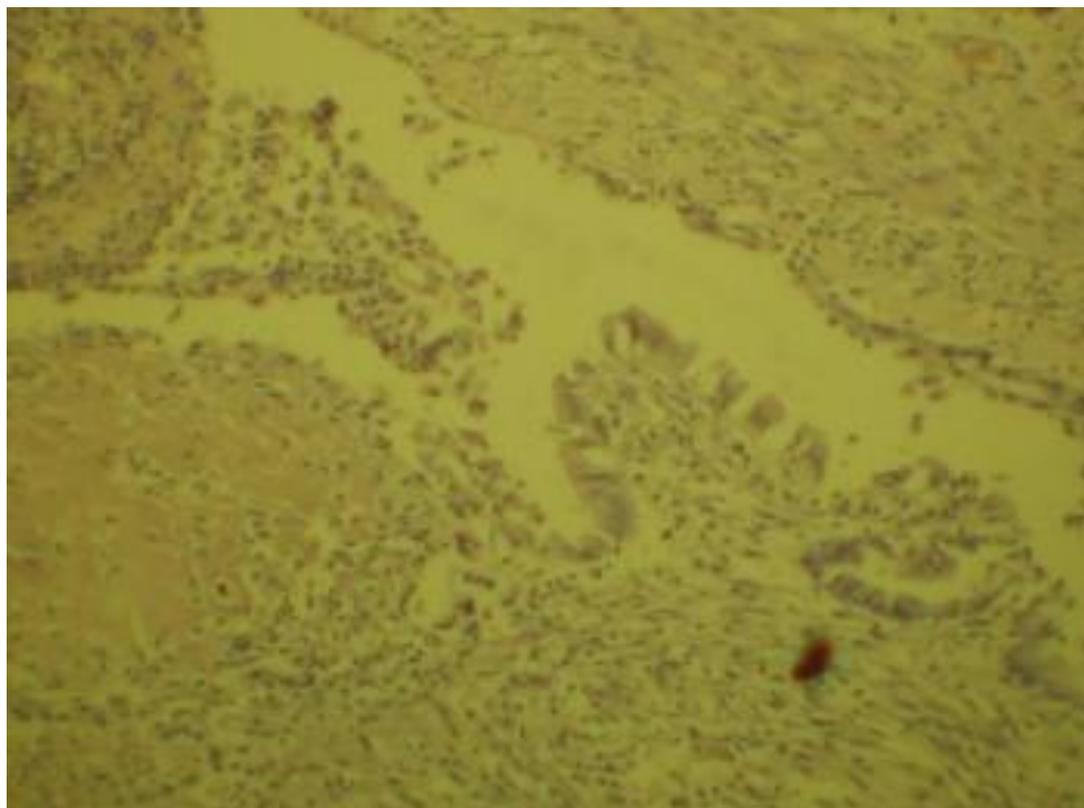


Рисунок 37 - Эпителизация по поверхности, в строме незначительная воспалительная инфильтрация. Окраска гемоксилин-эозин, X 400.

Для подслизистых слоев характерно множество лимфоидные фолликулы, четкие контуры и сформированных герминативных центров размножения. У мышечного слоя с воспалительно-деструктивными изменениями, выраженная слабо лимфолейкоцитарная инфильтрация с гемодинамическими нарушениями. В поле зрения очаги, с разросшей грануляционной тканью и преобладанием тонкостенного сосуда, фибробласта, лимфоцита, плазматических клеток с примесью лейкоцитов и макрофагов.

На 7-е сутки, реакции воспаления не фиксируются, процессы восстановления слизистая и серозный слой завершают.

В подслизистой основе слизистой оболочки множественные лимфоидные фолликулы округлой и овальной формы, располагающиеся

отдельно. Соединительно-тканная структура серозной и мышечной оболочек формирует рыхлую соединительную ткань в результате лимфоидной реакции. Область расположения шовного материала закапсулировалась. У фибробластических клеток вытянутая форма наблюдаются у лимфоцита и макрофага. У мышечного слоя с разрастанием СТ сохраняется воспаление (Рисунок 38).

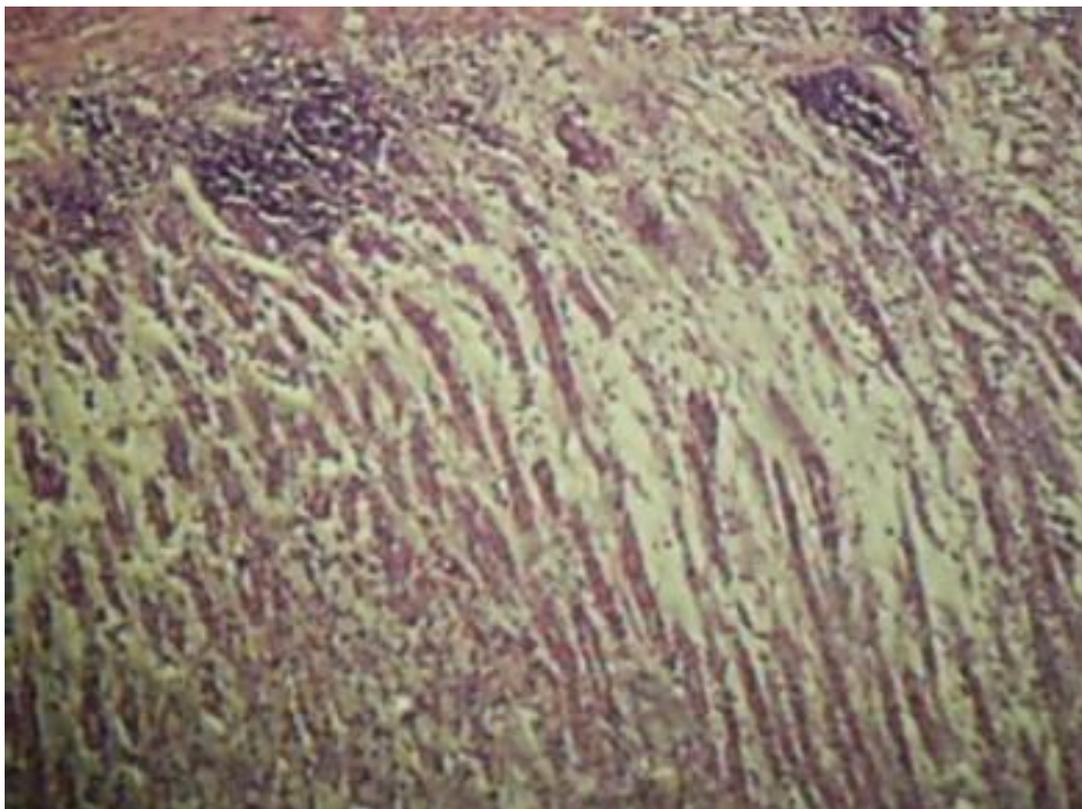


Рисунок 38 - Лимфоидные фолликулы, в подслизистом слое в процессе формирования. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

10-е сутки. Определение лимфоидной инфильтрацией в границах слизистой оболочки. Воспалительные процессы незначительны у мышечной оболочки и с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Рыхлая СТ разраслась по краям органа. Преобладание фибробластов, имеющих в подслизистом, мышечном и серозном слоях (Рисунок 39).

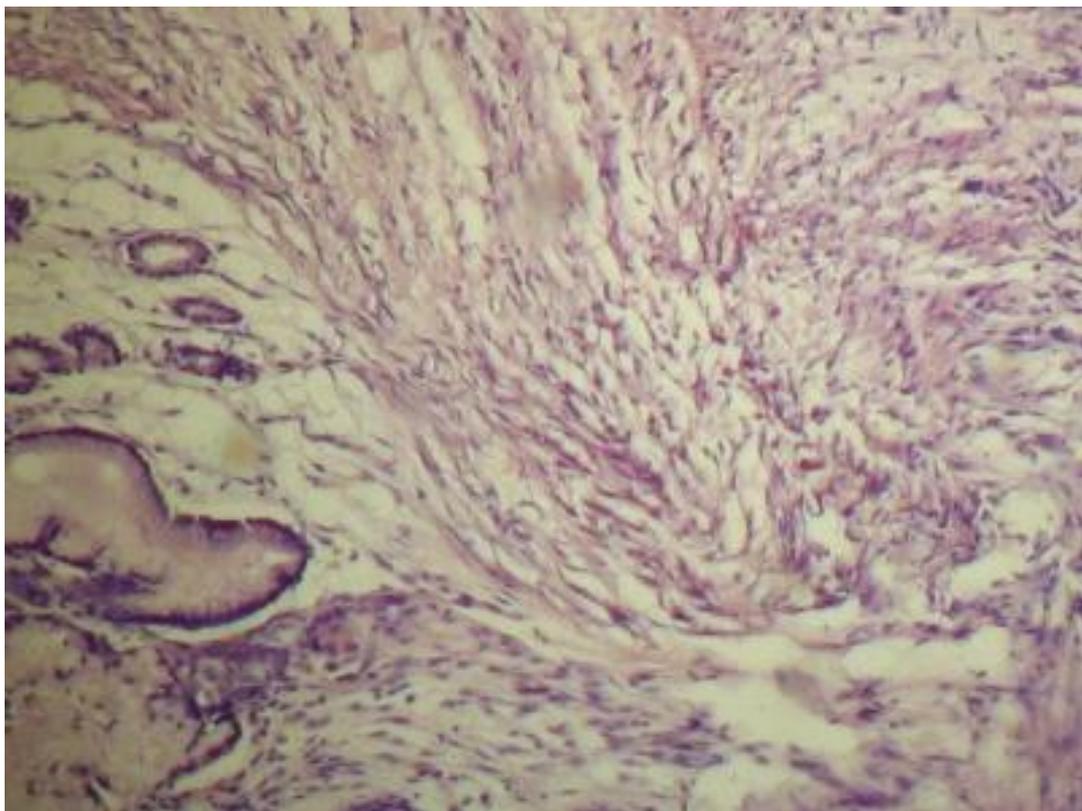


Рисунок 39 - Соединительная ткань в зоне анастомоза с преобладанием эластических и коллагеновых волокон. Фибробласты имеют вытянутую форму. Окраска гематоксилин-эозин, X 400.

30-е сутки. У зоны анастомоза хорошо сформированный соединительнотканый рубец, состоящий из волокон коллагена и эластических. Отмечено прилегание к соединительнотканному рубцу кровеносных капилляров с умеренностью кровенаполнения. Зона вокруг шовного материала закапсулировалась. Обычное строение у слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечного слоя. В зоне серозной оболочки происходит выявление скудной воспалительной инфильтрации, в преимуществе лимфоидной, рассеянной (Рисунок 40).

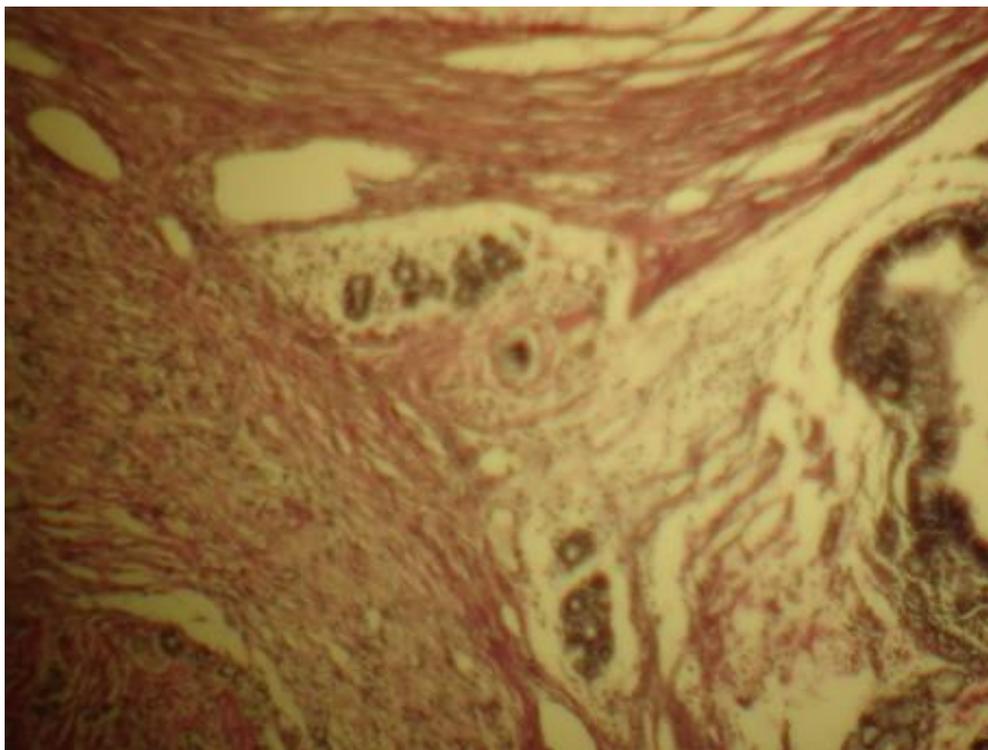


Рисунок 40 - Соединительнотканый рубец, состоящий из коллагеновых и эластических волокон. Окраска Ван-Гизон, X 400.

При определении объективных критериев течения процессов регенерации на 3, 5, 7, 10 и 30-е сутки исследовались показатели, отражающие полуколичественные характеристики отдельных элементов клеток и структуру, образующуюся в грануляционной ткани после процесса формирования анастомоза по методикам профилактической несостоятельности, а также по оценке эффективной предоперационной подготовки с применением 5-ОМУа.

Отмечалось увеличение темпа нарастания лимфоцитов в сериях с использованием 5-ОМУа ($P_3=0,012$, $P_4=0,022$, $P_5=0,037$) по сравнению с традиционными методами формирования анастомозов. Лимфоциты в большом количестве в экспериментах, включающих в себя 5-ОМУ сохраняются в плоть до 30-х суток.

Увеличение количества макрофагов объясняется их умеренным ростом на протяжении всего исследования. Применяются защитные композиции, включающие в себя 5-ОМУ увеличивают в количестве макрофаги в более

выраженной форме к 7-м суткам, с тенденцией к последующему снижению. На 30-е сутки количественный состав у макрофагов в сериях с использованием 5-ОМУ значимо статистически ниже контрольной группы ($P_3=0,005$, $P_4=0,031$, $P_5=0,018$).

Количество и дальнейший рост фибробластов 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 происходит плавно в течение всего эксперимента.

Если сравнивать показатели морфометрии между подгруппами основной группы, наблюдается ускоренные процессы репарации и регенерации тканей животных с анастомозом, которым вводили 5-ОМУ энтерально в течение 5 суток до операции. Это свидетельство высокого эффективного применения 5-ОМУа, как стимуляции репаративной регенерации. Сравнительные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Количественные показатели клеточных элементов в грануляционной ткани в динамике в сравнении основной и контрольной групп

Грануляционная ткань (клеточные элементы)	Сроки наблюдения, сутки				
	3-е	5-е	7-е	10-е	30-е
Лейкоциты					
контроль	25,3 ±4,1	28,5 ±7,1	21,6 ±5,3	7,3 ±6,2	4,9 ±0,7
5-ОМУ	10,4 ±4,3	15,2± 6,1	9,2 ±2,2	4,6± 0,8	1,2± 0,3
5 ОМУ+предопер	9,9±1,2	14,7±4,3	9,0±3,4	4,2±0,9	1,4±0,2
Лимфоциты					
контроль	6,5 ±2,4	7,8 ±3,8	17,1 ±3,1	18,6 ±3,9	7,4 ±1,1
5-ОМУ	18,3 ±6,3	25,1±7,1	51,3±9,2	46,4±5,4	12,7±3,1
5 ОМУ+предопер	21,3±5,5	28,7±7,3	47,2±6,7	41,6±7,1	17,4±8,5
Моноциты					
контроль	7,2 ±0,9	12,3 ±2,9	20,3 ±7,2	21,3 ±2,3	18,5 ±3,7
5-ОМУ	15,2±6,7	21,3±8,1	27,3± 7,9	15,3± 5,3	11,2±4,8
5 ОМУ+предопер	16,4±4,1	22,54±6,3	28,3±4,9	14,2±2,1	9,9±0,5
Фибробласты					
контроль	5,3 ±1,2	8,9 ±1,6	10,9 ±3,4	11,9 ±2,9	12,2 ±2,8
5-ОМУ	14,6± 6,7	15,2±3,8	16,1±4,2	17,3±6,6	19,8±7,4
5 ОМУ+предопер	15,2±3,4	16,5±5,1	18,1±6,1	18,9±4,8	20,3±8,8

Интрамуральный кровоток полых органов ЖКТ в эксперименте изучался у всех подопытных животных. Контроль показателей производился перед процессом нанесения разрезом на стенки полых органов ЖКТ, потом в дни вывода животного из эксперимента (Таблица 8).

Таблица 8 - Показатели интрамурального кровотока в сравнении основной и контрольной групп

Время наблюдения, сутки	Контрольная группа	5-ОМУ	5-ОМУ с предоперационной подготовкой
До	727,2±21,5	727,2±21,5	692,4±21,6
3-и	786,6±18,9	727,4±18,7	718,2±21,7
5-е	798,4±20,1	741,8±20,2	731,5±19,0
7-е	766,7±19,6	737,5±23,7	729,8±21,1
10-е	741,8±20,4	730,3±22,7	718,3±21,8
30-е	718,7±21,5	712,6±18,9	701,5±19,8

В первые пять суток послеоперационного периода происходит усиление ишемии тканей и последующее восстановление интрамурального кровотока. При применении 5-ОМУа снижена сопротивляемость тканей и доказана эффективность в положительном влиянии на состояние интрамурального кровотока в области сформированного анастомоза.

Результаты изучения механической прочности анастомоза

Определение механической прочности кишечных швов осуществляла общепринятая методика - метод пневмопрессии.

Проводились исследования на 3, 5, 7, 10, 30 сутки эксперимента, когда после процедуры осмотра визуально, шло отсечение анастомоза и исследование его физической герметичности. Для этого, у одного конца кишечной с соустьем петли пережимался зажимом, другой ее конец герметично укрепляла трубка с манометром и приспособлением для нагнетания воздуха. Для определения потери герметичности участок кишки

с анастомозом опускали под воду. Поступление пузырьков воздуха с области анастомоза свидетельствовало о положительной гидропробе. Определялось давление потери анастомозом герметичности. Манометром определяли показатели прочности анастомоза. Далее анастомоз был иссечен и направлен для изучения изменений морфологии. На третьи сутки после операции, наблюдалось падение показателей физической герметичности анастомоза. Результаты исследований представлены в таблице 9.

Таблица 9 - 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

Следовательно, проведенные исследования показывают, что в первые трое суток периода после операции у животных всех групп отмечается пониженная механическая прочность кишечных швов, первая группа этот с более выраженным данным показателем. Далее, при помощи тканевой регенерации в анастомозированной зоне происходит увеличение механической прочности межкишечных соустьев. Таким образом, мы отмечаем, что используемые нами композиции 5-ОМУ и подготовка перед операцией, десонстрируют повышение механической прочности кишечных швов, особенно в период критический. Свойства прочности межкишечного анастомоза в это время имеют тенденцию к плавному снижению и

невозможностью достижения значительных величин – это выгодное отличие от принятого в науке мнения о создании анастомозов органов ЖКТ.

3.3 Развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) у кроликов контрольной группы

Через неделю сердце показало с увеличением в размерах по сравнению с сердцем здоровых кроликов. Передняя стенка левого желудочка (ЛЖ) – тусклая с серым налетом и мелкими кровоизлияниями. Масса сердца достоверно не менялась. Разрез передней стенки ЛЖ показывает зону инфаркта серо-желтого цвета с периферическими кровоизлияниями и составляла около $20,7 \pm 2,45\%$ от общей площади среза.

Микроскопическое обнаружение некроза кардиомиоцитов с лизисом ядер и ограничение его зоны выраженным лейкоцитарным валом. Единичные полнокровные сосуды определялись в зоне, пограничной инфаркту, перифокальные кровоизлияния, фокусы набухших кардиомиоцитов (Рисунок 41).

Через 2 недели эти изменения не были выявлены. Отмечено уменьшение размеров некротизированной ткани с постепенной элиминацией клетками систем моноцитарного фагоцита. На уровне показателей световой оптики очаги незрелой СТ показывают содержание в себе фибробластов и кровеносных сосудов (Рисунок 42).

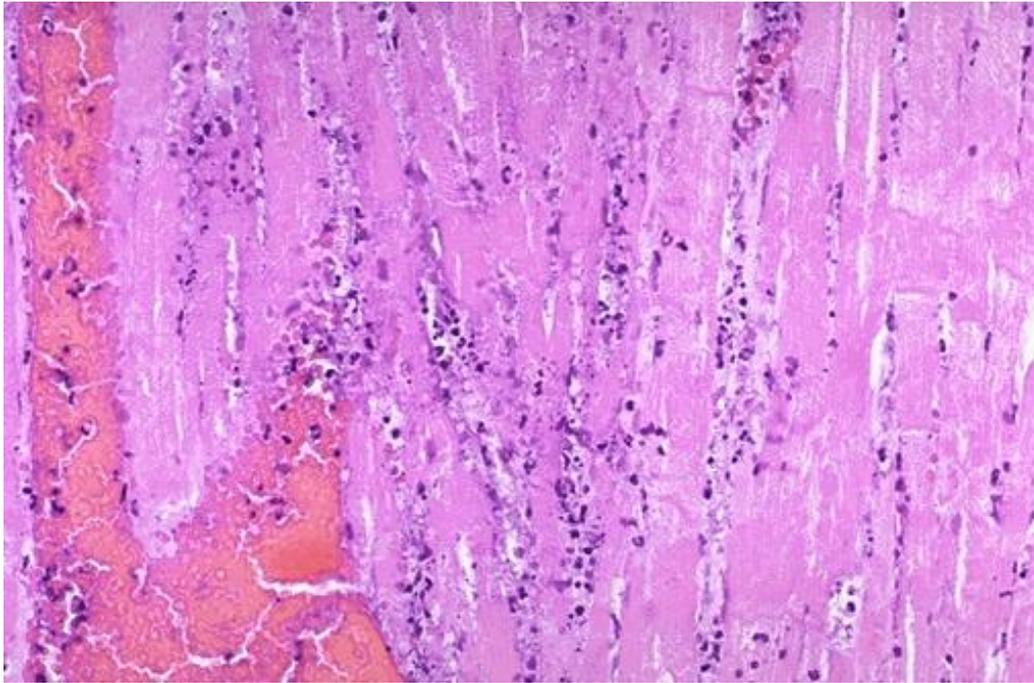


Рисунок 41 - Острый инфаркт миокарда кролика через 1 нед контрольная группа. Окраска гематоксилин и эозин, х400.

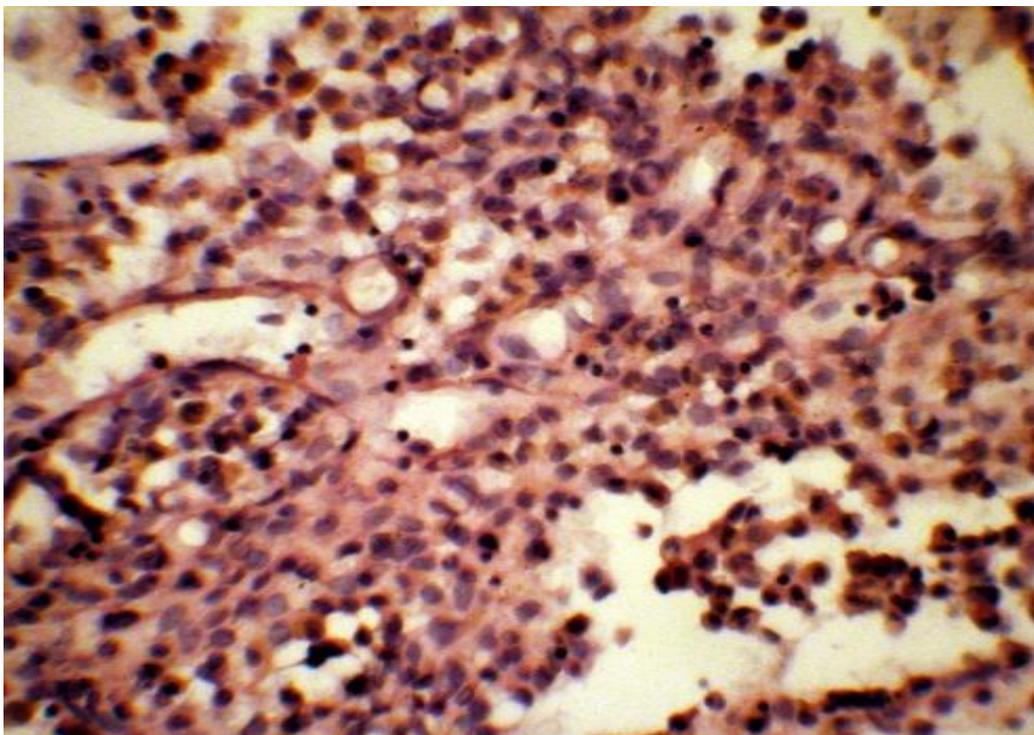


Рисунок 42 - Развитие фибробластов и кровеносных сосудов через 2 нед. Окраска гематоксилин и эозин, х400.

Через четыре недели макроскопических проявлений инфаркта миокарда не наблюдали. На место некроза образовывался рубец. Визуализация показывала наличие единичных разрушенных кардиомиоцитов и большое количество сети кровеносных сосудов. Четкое очертание сформированного рубца с увеличением количества фибробластов и коллагена, единичных лейкоцитов (Рисунок 43).

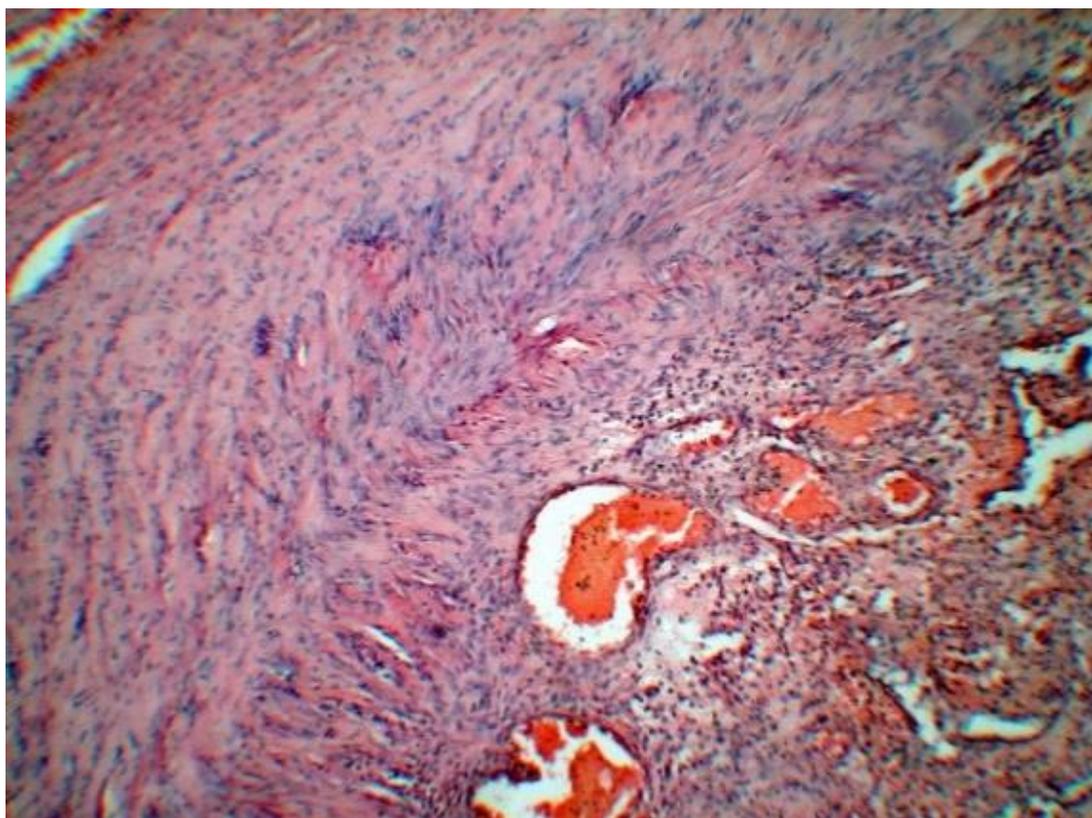


Рисунок 43 - Через 4 недели, сформированная соединительная ткань в области рубца на миокарде, полнокровие сосудов. Окраска гематоксилин и эозин, x200.

Через восемь недель макроскопически умеренно увеличены размер и масса сердца. В поле рубца выявлялась умеренная аневризма передней стенки ЛЖ. Участок крупного очага кардиосклероза после инфаркта в разрез имел белесоватый цвет и неправильную форму с тонкой стенкой. Утолщение миокарда по границе рубца подтверждалось микроскопически. Площадь рубца составила в среднем $22,8 \pm 2,2\%$ от общей площади среза и толщины

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.

Микроскопически на уровне показателей световой оптики была видна зрелая фиброзная ткань из волокон коллагена с малым количеством фибробластов. Плотность сосудистой сети умеренная на фоне гипертрофированных кардиомиоцитов по периферии (Рисунок 44).

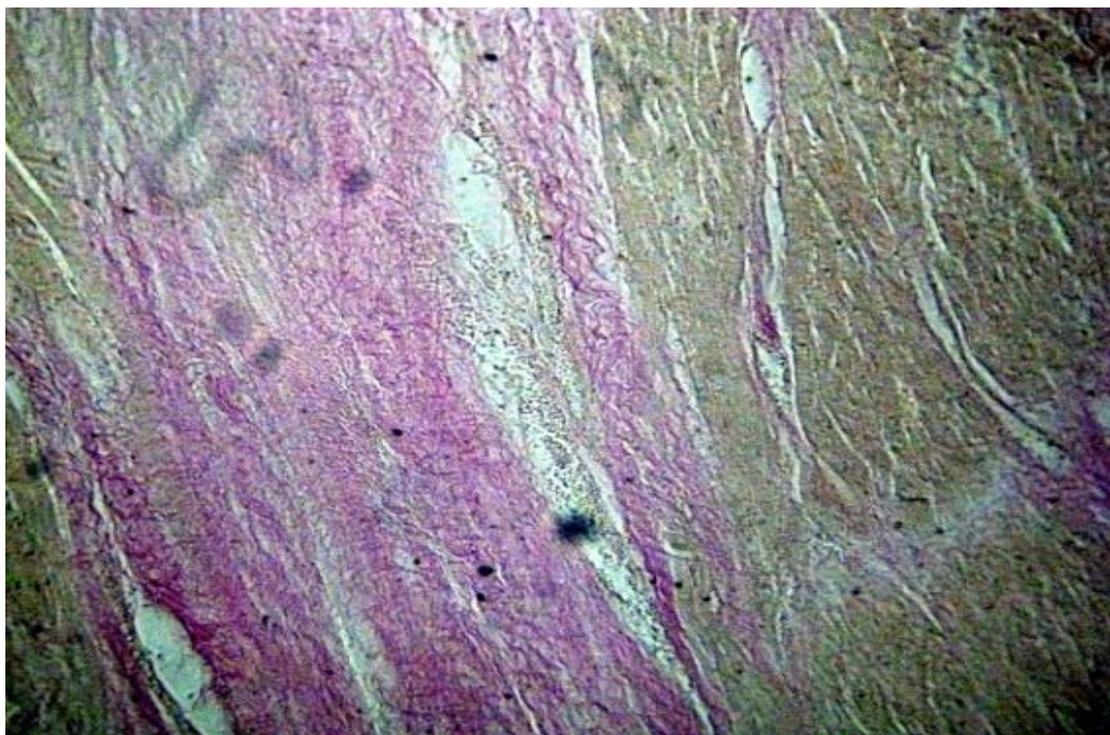


Рисунок 44 - Через 8 нед, гипертрофия кардиомиоцитов, оформленная соединительная ткань в области рубца. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, x200.

Медианы уровенб васкуляризации высоко достоверно увеличивался ко второй неделе ОИМ ($p < 0,001$). К началу второго месяца сосудистого этапа какие-либо изменения отсутствовали: число сосудов достоверно не отличалось ($p = 0,28$) между выведенными экспериментальными животными через две недели и через четыре. Степень васкуляризации периинфарктной зоны была несколько снижена, но если сопоставить количество сосудов, то наблюдается увеличение степени новообразованных сосудов за период опыта в два месяца ($p = 0,008$).

3.3.1 Исследование течения ОИМ у кроликов в основной группе

К концу первой недели сердце кроликов основной группы (28) внешне не отличалось от контрольной (25), оно увеличено в размерах и уплотнено. Передняя поверхность ЛЖ - наличие мелких очагов кровоизлияний. На передней стенке ЛЖ определено наличие зоны инфаркта серо-желтой окраски с кровоизлияниями по периферии. Исследуемая зона составляла $20,4 \pm 2,57$ % общей площади среза, это несколько меньше, чем у контрольной группы.

Микроскопия обнаружила наличие фокусов лизиса кардиомиоцитов. Также шло определение теней клеток и очагов гомогенизации. Область некроза регистрировалась с отграниченным лейкоцитарным валом, с преимуществом полиморфноядерных лейкоцитов. В зоне границы инфаркта выявлено наличие единичных полнокровных сосудов, перифокальных кровоизлияний, набухших кардиомиоцитов (Рисунок 45). В отличие от группы контроля развитие воспаления было более интенсивно, видимо, за счет спектральной широты клеточного и плазмогенного медиаторов.

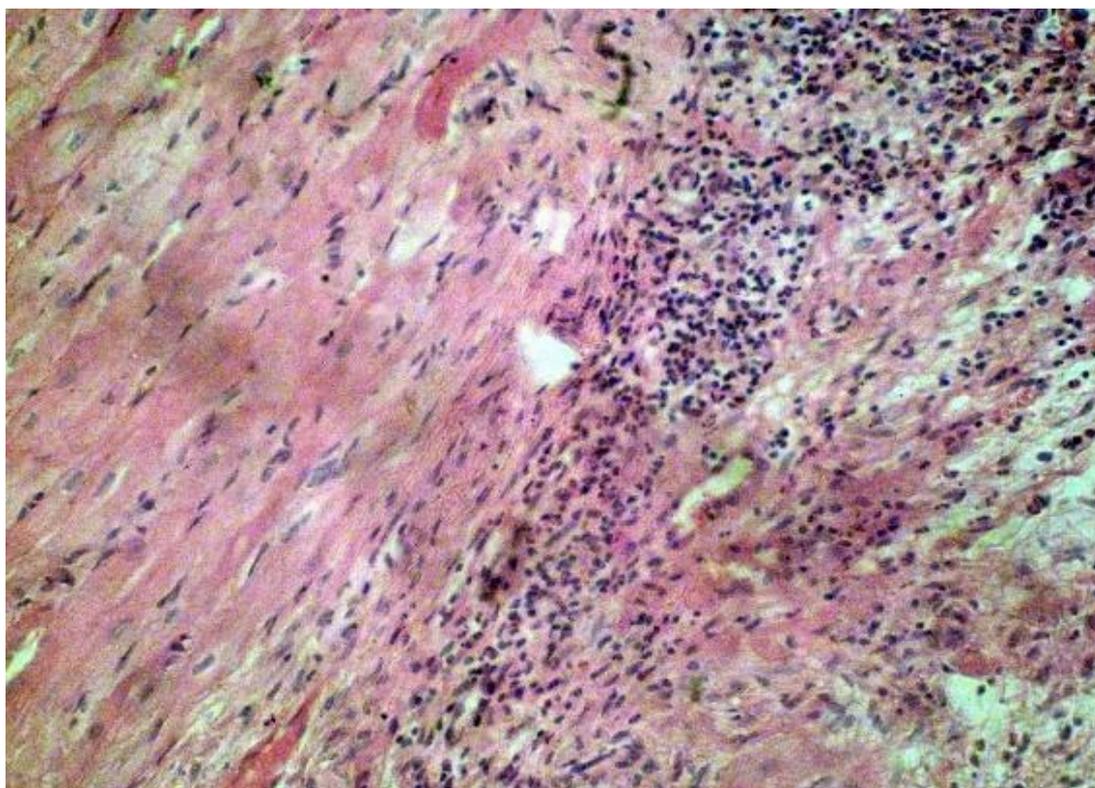


Рисунок 45 - Острый инфаркт миокарда кролика через 1 нед, основная группа. Окраска гематоксилин и эозин, x200.

Через полмесяца (2 недели) была отмечена интенсификация макрофагальной резорбции некротических масс, от этого уменьшалась площадь некроза. Одновременно с этим процессом определяли наличие очагов незрелой СТ с небольшим количественным показателем фибробластов и множественным новообразованных сосудов. Определялась дифференцировка звеньев русла микроциркуляции. Количественный суммированный показатель сформированных капилляров был превышен и опережен по времени данный показатель группы контроля. В этот срок отмечено накопление значения кардиомиоцитов гипертрофии в зоне бывшего инфаркта (Рисунок 46).

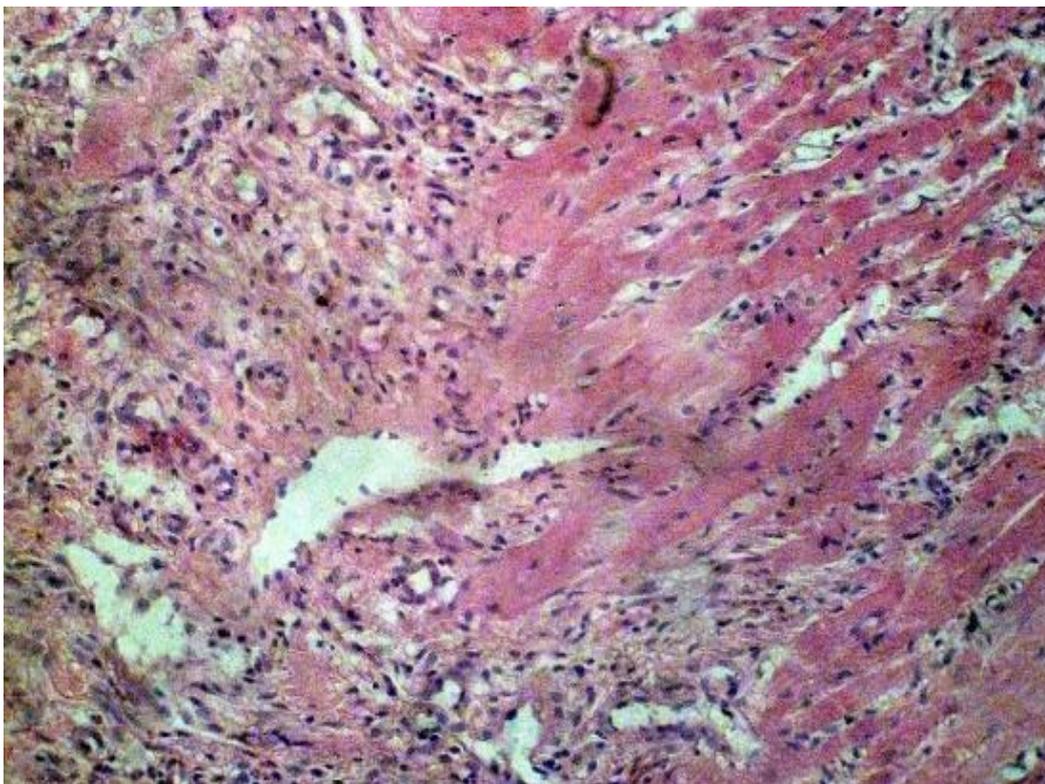


Рисунок 46 - Через 2 нед, основная группа. Выраженная макрофагальная реакция. Окраска гематоксилин и эозин, x200.

Изучение гистологических материалов через четыре недели после завершения эксперимента с помощью окрашивания гематоксилинэозином, констатировало о нарастании процессов резорбции некротизированных тканей, формировании незрелой СТ и ангиогенезе вплоть до проявлений максимума. Регистрировались лишь единичные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Одновременно, созревание грануляционной ткани подтверждало наличие большого количества сосудов и мелких очагов ткани рубца, в кругу которых встречались единичные лейкоциты, макрофаги, аморфный соединительно-тканый матрикс с волокнами коллагена. Количество новообразованных сосудов в среднем достигло 15,0 в одном поле зрения (Рисунок 47).

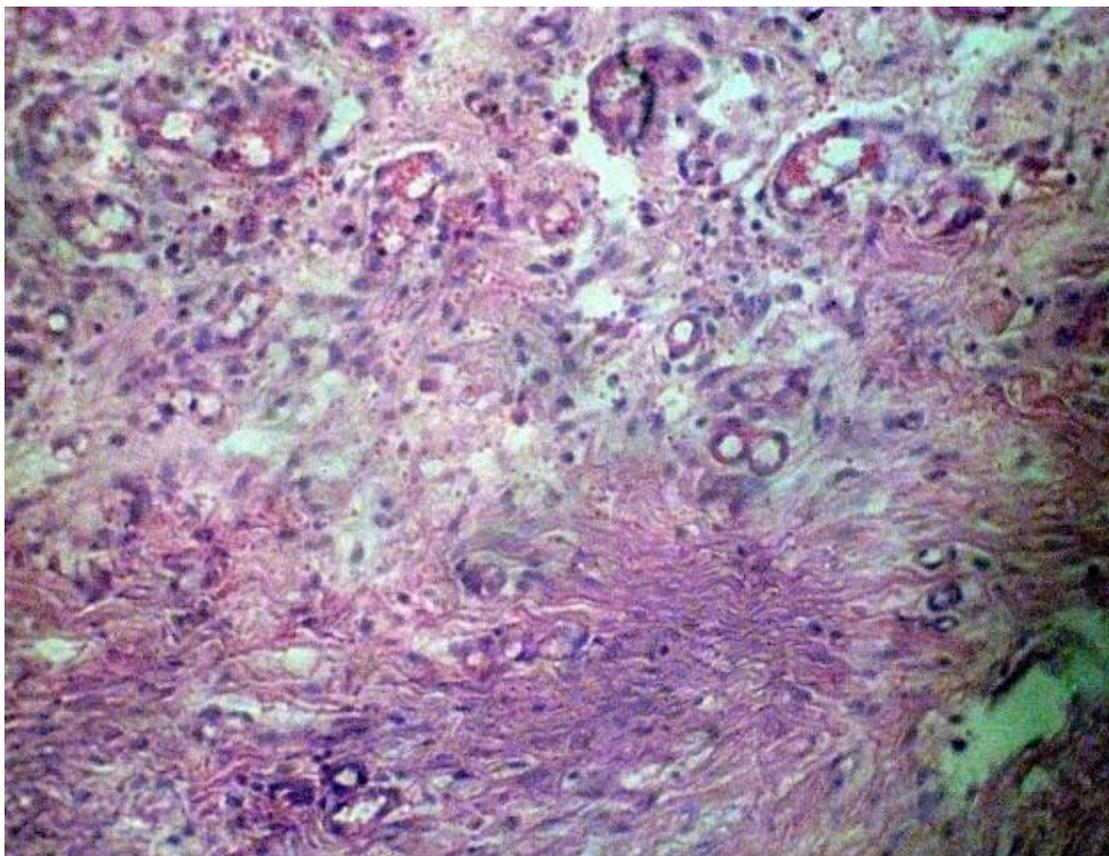


Рисунок 47 - Через 4 нед, основная группа. Обширное разрастание кровеносных сосудов в околоинфарктной зоне. Окраска гематоксилин и эозин, x200.

Через месяц сердце было выявлено с умеренно увеличенным в размерах и большей, чем в норме его массой. На гистологическом разрезе фиксировали наличие тонкого, плотного рубца в области модели эксперимента ОИМ, передняя стенка ЛЖ с аневризмой и перифокально гипертрофией миокарда. В разрезе участок кардиосклероза после инфаркта представлял собой очаг белесоватого цвета с нечеткими контурами. Площадь рубца составляла в среднем $20,9 \pm 2,13\%$ от общей площади среза и его толщина равнялась $1,4 \pm 0,80$ мм, а миокарда - $5,3 \pm 1,62$ мм, при индексе дилатации ЛЖ $0,24 \pm 0,048$ отн.ед. (Таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительные показатели макроскопических изменений миокарда в контрольной и основной группах

Признак	Группы сравнения	
	Контроль	Основная
Размер участка некроза, %	20,7±2,41	20,9±2,13
Размер участка склероза, %	22,8±2,2	19,9±3,1*
Толщина участка склероза, мм	1,5±0,19	1,4±0,80*
Толщина миокарда вокруг рубца, мм	5,3±1,72	5,3±1,62
Индекс дилатации ЛЖ	0,19±0,034	0,24±0,048*
Наличие аневризмы	+	++*

* $p < 0,001$

3.3.2 Оценка степени реваскуляризации миокарда

Рубцовая ткань представляла собой волокна из коллагена с небольшим числом фибробластов, гипертрофированных кардиомиоцитов, части редуцированных капилляров. Количество сосудов в среднем в поле зрения снижалось через 4 недели до 10,7, а через 2 месяца до 9,3.

Картина пошагового изменения степени васкуляризации миокарда в основной группе достоверно ($p < 0,001$) ступенчато ($[3,0;4,0] \rightarrow 6,0[6,0;9,0]$) шла к увеличению от 4,0, от начала эксперимента и к окончанию четвертой недели, при максимуме 15,0. С начала второго месяца наблюдения уменьшается выраженность васкуляризации миокарда в зоне около рубца. Сравнение количества сосудов в начале и конце эксперимента показало ожидаемое высокодостоверное увеличение степени васкуляризации за период наблюдения два месяца ($p < 0,001$) (Таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительные показатели степени васкуляризации миокарда в контрольной и основной группах

Число сосудов в поле зрения							
1 нед		2 нед*		4 нед*		8 нед*	
Контр	осн	контр	осн	контр	осн	контр	осн
4,0 [3,0;5,0]	4,0 [3,0;4,0]	6,0 [6,0;9,0]	9,0 [7,0;9,0]	7,0 [7,0;8,0]	15,0 [14,0;16,0]	5,0 [4,0;6,0]	9,0 [9,0;10,0]

* – различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

Появление новых сосудов детерминировано между балансом его стимуляторами и ингибиторами. При выявлении низкого значения соотношения стимуляторов к ингибиторам образования сосудов, происходит блокирование неоангиогенеза, при высоком значении соотношения неоангиогенез активно запускается.

Их соотношение обуславливает генетический уровень.

Результаты анализа экспрессии генов факторов роста в кардиомиоцитах кроликов после введения препарата 5-ОМУ локально в условиях экспериментального моделирования ишемии сердца представлены в таблице 12. 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. Данные сравнения, показывающие относительную усиленную экспрессию изучаемых генов по сравнению с контролем (ишемия), представлены на рисунке 48.

Таблица 12 - 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

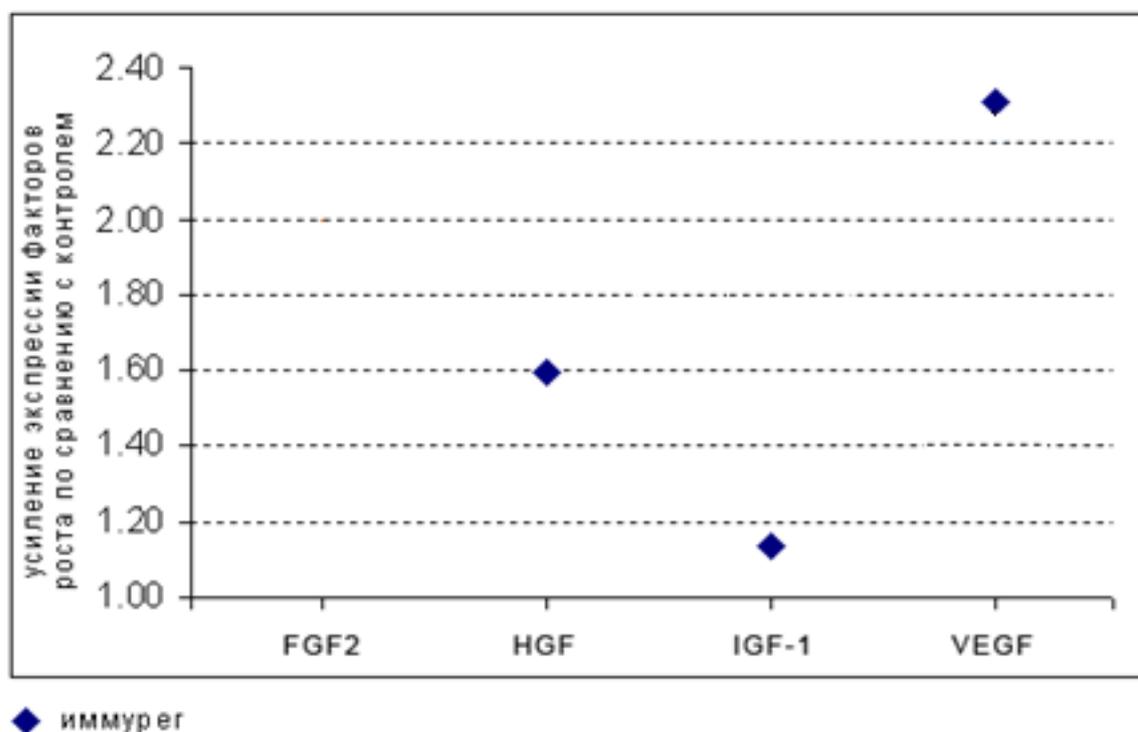


Рисунок 48 - Сравнительные данные по индуцированной экспрессии факторов роста.

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

Полярная картина наблюдается при экспрессии гена IGF-1. При монотерапии с применением 5-ОМУа, этот показатель составляет всего 1,14, что статистически не дает превосходства контрольных показаний. 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 ее связано, скорее всего, с применением 5-ОМУ, в то время как установление терапевтического эффекта исследуемого препарата на экспрессию HGF невозможно.

Показано, что в экспериментальной модели инфаркта миокарда у кроликов при применении 5-ОМУ, произошло достоверное увеличение уровня экспрессии генов *fgf2* на 26%, *hgf* – на 60%, *vegfa* – на 131%, что свидетельствует о процессе стимуляции неоангиогенеза. Вышесказанное дает основание считать, что улучшение микроциркуляции за счет, стимуляции неоангиогенеза - ведущий механизм репаративных процессов 5-ОМУ.

Глава 4 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 в период с 2012 по 2017 гг.

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.

Для этого проведен анализ результатов лечения пациентов с эрозиями и язвами верхних отделов ЖКТ (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.

4.1 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 эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, которым планировались оперативные вмешательства на сердце и сосудах, а также и на других органах. Известно, что наличие острого воспалительного процесса в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) не являются показанием к оперативному вмешательству и требуют медикаментозного лечения, длительность которой имеет принципиальное значение для возможностей выполнения основного вмешательства. У всех пациентов взяли информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении метода эндоскопического исследования наблюдалась картина эрозивного поражения, частота которого составила 159 (57,8%) человек, тогда как язвы - у 116 (42,2%) из 275 больных. Эрозия слизистой оболочки желудка в большинстве случаев являлась хронической (62,5% всех случаев эрозии желудка), тогда как эрозия двенадцатиперстной кишки, наоборот, оказалась острой (65,1% всех случаев эрозий двенадцатиперстной кишки).

Возраст больных пациентов в группе исследования - от 37 до 71 года, средний возраст $53,7 \pm 8,9$ лет, из них было 199 мужчин (72,4%), 76 женщин (27,6%).

Анамнез язвы от 1 года до 10 лет, выявлен у 35 больных (12,7%), тогда, как в 81 случае (29,5%), диагноз язвы гастродуоденальной зоны был у пациентов впервые.

Анамнестические данные показали, что с жалобами по поводу основного заболевания, с запланированным оперативным лечением, многие больные жаловались на боли или чувство тяжести в области эпигастрия 198 (72,0%) случаев. Анализ более пациентов показал, что более половины

пациентов отмечали данные проявления для язвенной болезни 142 (51,6%), а у 54 (19,6%) пациентов течение заболевания было бессимптомным.

Из диспептических проявлений встречались отрыжка - у 105 (38,2%), изжога - у 68 (24,7%), неприятный запах изо рта - у 63 (22,9%), горечь во рту - у 57 (20,7%), снижение аппетита – у 54 (19,6%) обследованных больных.

При этом у 227 (82,5%) пациентов уже имелись сопутствующие хронические заболевания ЖКТ, а также других органов и систем: патологию мочевыводящих путей 79 человек (28,7%), хронические заболевания органов дыхания 68 (24,7%), сахарный диабет 62 (22,5%) и др.

Пациенты для проведения изучения эффективности применения 5-ОМУ для подготовки ЖКТ перед операцией были разделены на 2 группы. Основную 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 115 пациентов, получавших стандартную медикаментозную противоязвенную терапию. Пациентам двух групп в течение 14 дней назначалась антисекреторная терапия, включавшая в себя назначение ингибитора протонной помпы. В качестве эрадикационной терапии по отношению к *Helicobacter pylori* HP было назначение: кларитромицина 500 мг х 2 раза в день + амоксицилина 1000 мг х 2 раза в день или метронидозола 500 мг х 2 раза в день. Де-Нол (Коллоидный субцитрат висмута) получали только больные контрольной группы. Серьезная проблема, связанная с растущей устойчивостью штаммов к антибактериальным препаратам, в первую очередь, метронидозолу, заставила нас придерживаться рекомендаций Маастрихтской согласительной конференции Европейской группы по изучению пилорического хеликобактера (2000), увеличить продолжительность эрадикационной терапии до 10 дней.

Все методы эндоскопии производились в специальном кабинете. Все лечебные процедуры протоколировались. Контроль состояния больных осуществлялся в стационаре ежедневно.

В основной группе ФЭГДС проводили каждые 2 суток в течение четырнадцати суток. В контрольной группе больные, получавшие стандартную медикаментозную терапию, эндоскопическое исследование проводили на 7-е и на 14-е сутки лечения. Эффективность лечения оценивали по мере исчезновения эрозий, диспепсий, купирования или степени уменьшения болевого синдрома, по срокам уменьшения или рубцевания язвенного дефекта.

Оценивалось состояние при обследовании верхних отделов ЖКТ на этапе подготовки к хирургическому лечению проводился традиционный алгоритм, включающий ФЭГДС по показаниям с забором материала для биопсии слизистой оболочки желудка при наличии подозрений на неопластический процесс с дополнительным проведением хромоэндоскопии с использованием витальных красителей (метиленового синего, водного раствора Люголя, индигокармина). Во всех случаях обязательно учитывалась локализация, размеры и глубина язвенных дефектов, состояние слизистой, особенно в периульцерозной зоне, а также функциональное состояние исследуемых органов (объем, моторика, деформации и т.д.).

С целью сократить длительность предоперационной подготовки больных с сопутствующими эрозиями и язвами слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, мы разработали способ эндоскопического лечения гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и провели его клиническую апробацию.

Прототипом предлагаемого способа явился известный метод лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ при помощи препарата солкосерил. Однако введение лекарственного препарата в виде

инъекции требует усложнения процедуры и увеличения времени выполнения лечебной ФЭГДС.

Суть предлагаемого метода - создание лекарственной формы, которая фиксировала бы препарат и его активное вещество на эрозивно-язвенные дефекты. Для этого, нашли применение высокомолекулярного соединения натрия – карбоксиметилцеллюлозы, которое рекомендовано для применения в практической медицине и обладает высокой биологической стойкостью, позволяет увеличить время контакта поверхности язвенного дефекта с лекарственным препаратом 5-ОМУ.

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

Нами предложен способ эндоскопического лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью предложенной лекарственной формы (Патент РФ № 2006115288 от 03.05.2006 г.)

Способ осуществлялся следующим образом. Пациентам производилась стандартная ФЭГДС и визуализировался дефект слизистой желудка и/или ДПК. Далее с помощью катетера, проведенного через инструментальный канал эндоскопа, язвенная поверхность очищалась от фибринозного налета при помощи 3%-ного раствора перекиси водорода, омывалась стерильной дистиллированной водой, проводилась эвакуация содержимого и продувалась воздухом. Затем прицельно наносился препарат (Рисунок 49). За одну процедуру больному вводили от 5 до 10,0 мл препарата. Контрольные ФЭГДС проводили через 2 сут., при необходимости препарат вводился

повторно. Продолжительность курса лечения определялась в зависимости от результатов заживления эрозивно-язвенного повреждения при помощи контрольных взятий биоптатов.

Лечение эндоскопическим методом 5-ОМУ на фоне стандартной 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.



Рисунок 49 - Острые эрозии слизистой оболочки желудка. Эндоскопическая обработка препаратом с 5-ОМУ.

Для оценки влияния эндоскопического применения гелевой формы 5-ОМУ в сочетании с пероральным приемом таблетированной формы данного препарата на результаты выполненных операций, нами проанализирована длительность предоперационной подготовки и частота послеоперационных осложнений. Об эффективности лечения свидетельствовал эндоскопическое исследование. Учитывались сроки исчезновения диспептии, купирования

воспалительного процесса в периульцеринозной области, очищение дна эрозивно-язвенного дефекта от фибринозного налета, заживление эрозивно-язвенного повреждения.

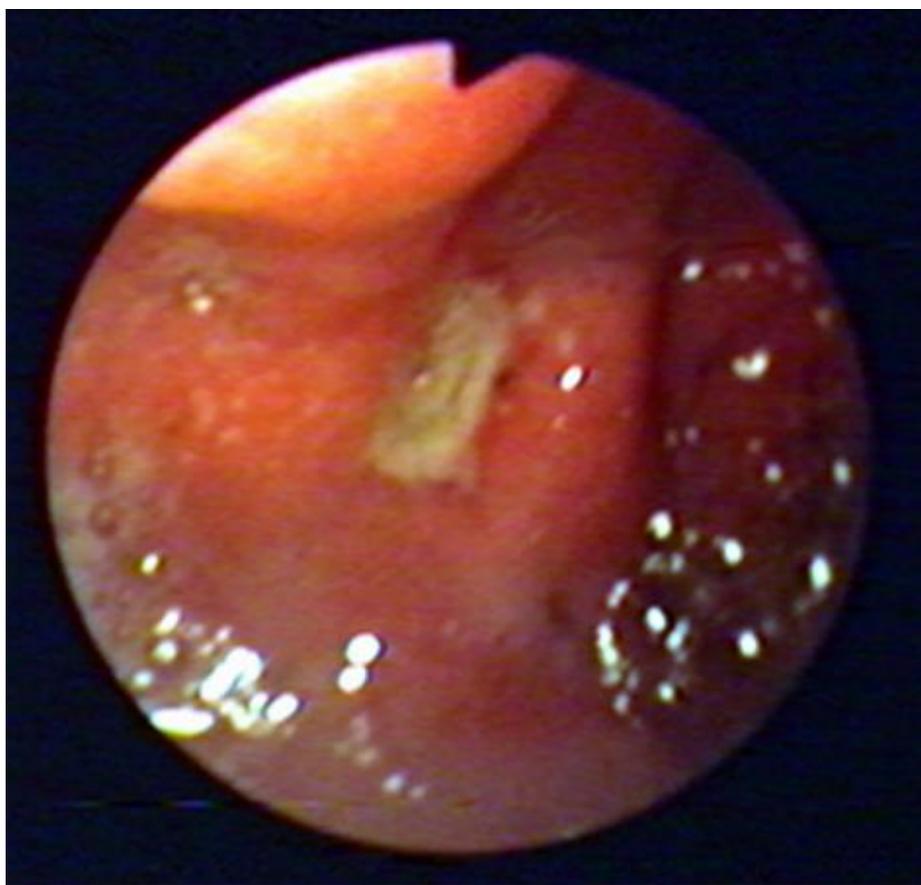
Макроскопическое уменьшение размера изъязвлений отмечалось уже после первого сеанса эндоскопического лечения 5-ОМУ (Рисунок 50).



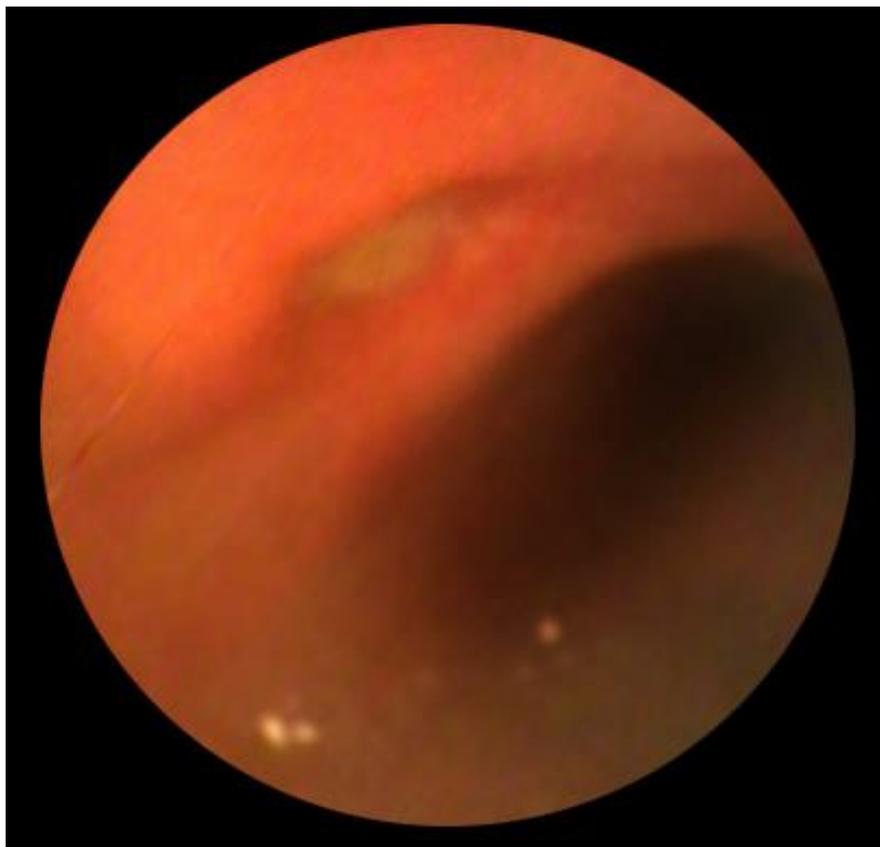
Рисунок 50 - Хроническая язва желудка на фоне лечения 5-ОМУ. I стадия фазы заживления по Сотникову В.Н. (1999). Отмечается уменьшение высоты краев язвы.

Эпителиализацию поврежденной слизистой при эрозиях наблюдали после 2-3-го введения препарата, а на $5 \pm 1,62$ сутки у всех больных диагностировали стадию «красного пятна», пациенты контрольной группы, которые получали традиционную консервативную терапию, эпителизация дефекта слизистой оболочки в среднем наступала на $11,1 \pm 1,9$ сутки, т.е. сроки заживления были вдвое короче (на 48,2%, $p < 0,01$). При сравнении результатов в группах разница оказалась достоверной в таких параметрах: продолжительность лечения (больше в контрольной на 38,1% ($p < 0,05$), сроки заживления гастродуоденальных эрозий (больше в контрольной на 28,5%, ($p < 0,05$)).

У больных, которым дополнительно вводили препарат в виде драже перорально, трансформацию I стадии воспаления во II стадию наблюдали через 4 дня. Это проявлялось уменьшением перифокального отека и гиперемией, сглаживанием воспалительного вала, уплощением краев дефекта. Размеры язвы были уменьшены из-за миграции краев язвенного кратера к центру и конвергенции складок. Язвенное дно язвы очищали от налета. При этом были не выражены явления гастродуоденита (Рисунок 51).



a)



б)

Рисунок 51 - Хроническая язва желудка на фоне лечения 5-ОМУ. II стадия фазы заживления по Сотникову В.Н. (1999). а) -исчезновение воспалительного вала; б) - исчезновение фибрина на дне язвенного дефекта, появление грануляций и начало собственно эпителизации язвы.

Достижение III стадии «красного рубца» происходило на $6\pm 1,15$ сутки. Язвенный дефект был представлен в виде линейного рубца с грануляционными краями. Болевой синдром гастрита и дуоденита купировался (Рисунок 52).

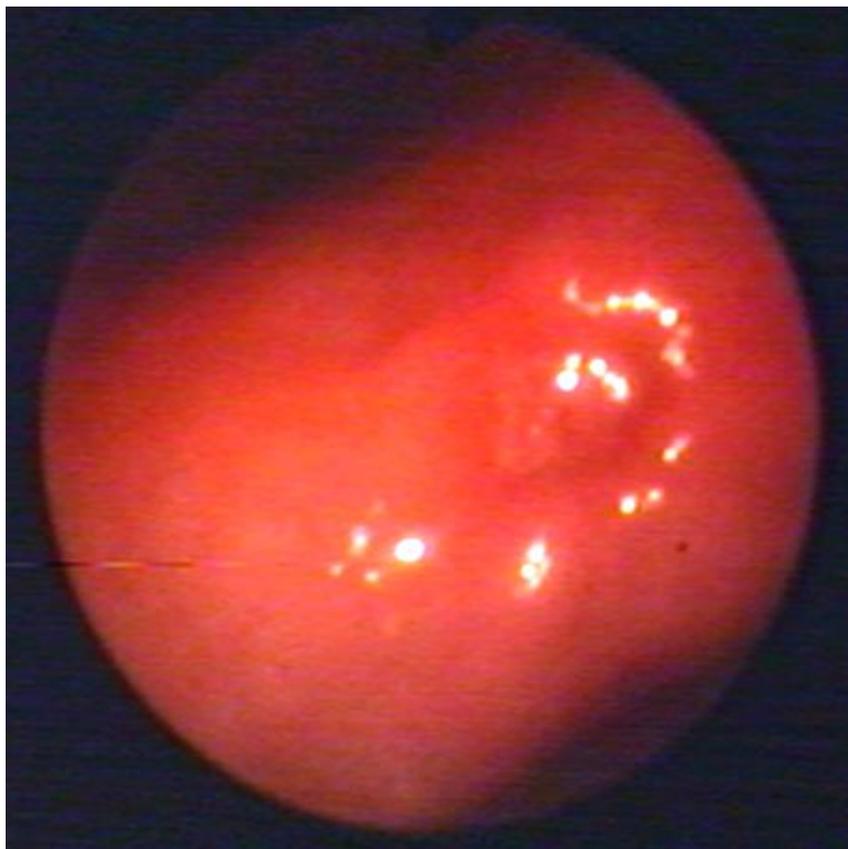


Рисунок 52 - Хроническая язва желудка на фоне лечения 5-ОМУом. III стадия фазы заживления по Сотникову В.Н. (1999). Отмечается заживление язвенного дефекта, стадия «красного пятна».

В контрольной группе больных, которые получали традиционное медикаментозное лечение, уменьшение размеров язвы наблюдали в среднем на $9 \pm 1,1$ сутки, язвенный дефект рубцевался (эпителизация дефекта) – в среднем на $15,0 \pm 2,3$ сутки.

Сравнивая сроки трансформации стадий заболевания во взаимосвязи с методом лечения с язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки мы выявили, пациенты основной группы переходили от одной стадии к другой достоверно быстрее, чем пациенты контрольной группы. Сроки перехода из первой стадии заболевания во вторую в основной группе укорачивались на 50,7%, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), в стадию «красного рубца» – на 51,3% ($p < 0,05$), в стадию эпителизации на 57,3% ($p < 0,001$).

Нами использовался дополнительный метод оценки эффективности лечения - хромоэндоскопия. Хромоэндоскопию провели 89 (55,6%) больным с эрозиями 36 (22,5%) и больным с язвами желудка и ДПК (Рисунок 53).

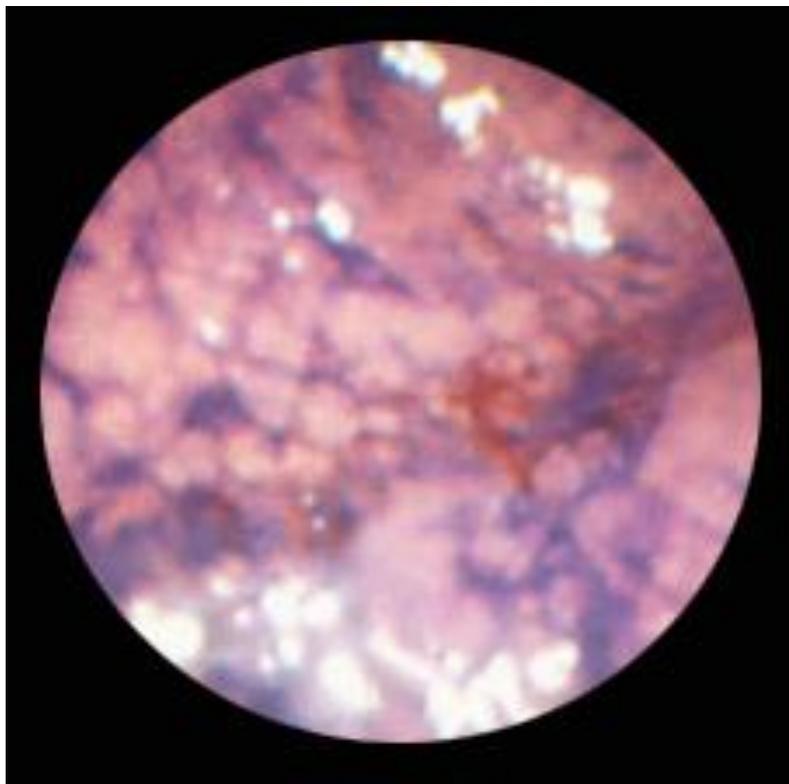


Рисунок 53 - Хромоэндоскопия слизистой оболочки желудка.

Окраска метиленовым синим. Слизистая равномерно прокрашена.

Среди больных с полностью зажившими эрозиями эндоскопически, хорошо окрашенная слизистая отмечалась у 106 (66,3%) пациентов, а у больных с язвами на стадии «красного рубца» нормальная вокруг рубца выявлена у 98 (61,3%) пациентов.

Таким образом, в результате хромоэндоуоденоскопии можно сделать вывод, что эрозии и язвы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки можно считать полностью зажившими, если дуоденальные клетки восстановили способность к абсорбированию метиленового синего.

Всех больных после окончания курса лечения и проведенного планируемого оперативного вмешательства наблюдал врач-эндоскопист. Значительному количеству больных отказаться от контрольного ФЭГДС в раннем периоде после операции из-за тяжелого состояния, со стороны

верхних отделов ЖКТ данные больные в период лечения жалоб не предъявляли.

По данным анализа послеоперационных осложнений выявлено, что у 62 (53,9%) из 115 пациентов контрольной группы в периоде после операции на слизистой оболочке желудка отмечены единичные плоские эрозии без поверхностного налета. Этим пациентам производили назначение повторного курса квадротерапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

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

Нами был проведен анализ отдаленных результатов лечения до 1 года при контрольном обследовании у 110 (68,8%) больных основной группы и у 59 (51,3%) контрольной.

Результаты лечения оценивались как удовлетворительные у 148 (92,5%) больных основной группы, получавших 5-ОМУ. При ФЭГДС, язвенный дефект не наблюдался, полностью разрешены эндоскопические признаки гастрита и дуоденита. В контрольной группе хорошие результаты отмечались у 78 (67,8%) пациентов.

Неудовлетворительным результатом считался в том случае, если возникал рецидив язвенного дефекта в течение первого года. Рецидив у больных из контрольной группы зафиксирована у 17 (14,8%) человек, в основной группе был отмечен 11 (6,9%). У данных пациентов эндоскопические изменения со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлены.

Таким образом, сравнивая анализ двух результатов эндоскопического лечения пациентов обеих групп, он показал более хороший терапевтический эффект при применении 5-ОМУа. Полученные результаты говорят об эффективности данного способа эндоскопического применения совместно с

гелевой формой 5-ОМУ в комплексе с введением препарата энтерально с целью профилактики осложнений в послеоперационном периоде и лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК.

4.2 Изучение применения 5-ОМУ для профилактики несостоятельности анастомозов кишечника

В настоящее время реконструктивные операции на полых органах ЖКТ все чаще применяют в практике хирурги. В связи, с этим особой интерес вызывает вопрос профилактики осложнений после данных типов вмешательств. Агрессивное содержимое и бактериальная микрофлора кишечника создают серьезные опасности: гнойно-септические осложнения, несостоятельность межкишечных анастомозов.

Для изучения влияния ОМУ на течение процессов восстановления при анастомозировании кишечной трубки в основу исследования положены результаты лечения 1409 пациентов, которым в плановом или в экстренном порядке выполнены оперативные вмешательства на органах ЖКТ в хирургических отделениях клиники БГМУ. Контрольную группу составили ретро- и проспективный анализы историй болезни 1156 пациентов за последние 10 лет, которым проведено наложение анастомозов на желудке 192 (16,6%), на тонкой кишке 554 (47,9%) и на толстой кишке 410 (35,5%), и применено традиционное симптоматическое ведение в до- и послеоперационном периоде, характерное для многопрофильного стационара.

В основную группу вошли 253 пациента, которым призывали наложение анастомозов с применением нами разработанного комплексных методов профилактики несостоятельности анастомозов. Из них, анастомозы желудка - 31 (12,4%) пациентов, тонкокишечные - 129 (50,9%) и толстокишечные - 93 (36,7%) человек.

Основная и контрольная группы сравнивались по таким показателям: возраст и пол, спектр оперативных вмешательств, сопутствующие заболевания. В исследование вошли пациенты в основном мужчины - 816 (57,9%), женщины - 593 (42,1%) в возрасте от 20 до 70 лет. Средний возраст пациентов варьировался от $46 \pm 2,8$ года. Значительная часть - 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%). Соотношение плановых операций к экстренным составляет 3:1, что сопоставимо в группах по виду операций.

Выполнялись такие виды операций на полых органах ЖКТ по поводу осложненных форм ЯБЖ и 12-перстной кишки: восстановление кишечной непрерывности после выведения стом на различных уровнях, спаечной болезни брюшины, ущемленных грыж, ранений полых органов, дивертикулеза толстой кишки, декомпенсированного колостазы, долихосигмы, выполнения желудочного шунтирования. В группы не вошли больные, при которых внутрибрюшные анастомозы не формировались.

Основываясь на данных проведенного нами эксперимента, выявлено, что на 4-5 сутки после операции состояние пациента наиболее критическое в развитии несостоятельности анастомоза, так в этот период снижается механическая прочность швов анастомоза, в связи с причиной воспалительного отека кишечной стенки. Далее, из-за активации процессов репаративной регенерации тканей в зоне анастомоза повышается рост механической прочности межкишечных соустьев.

Разработанная нами в эксперименте подготовка пациента перед оперативным вмешательством с применением 5-ОМУ энтерально, ускоряет процессы репаративной регенерации в зоне анастомоза, и, как следствие, играет роль в данный «критический период», с целью повышения механической прочности швов в зоне анастомоза.

В соответствии с предлагаемой профилактической методикой несостоятельности анастомоза перед проведением планового оперативного вмешательства нами применяются драже 5-ОМУ за 5 суток до операции в дозировке по 1 (50 мг) драже четыре раза в день. В зависимости от уровня наложения анастомоза (желудка, тонкой кишки, толстой кишки) есть необходимость в драже с различной скоростью элиминации в кишечнике активного вещества.

Для этого, совместно с кафедрами фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ была разработана лекарственная форма 5-ОМУ в виде драже с различной скоростью высвобождения активного вещества в просвете кишечника (Патент РФ, разрешение №).

При проведении экспериментов и клинических исследований доказано, что зависимость от толщины драже и количества активных слоев желатина составляет время его рассасывания 2 - 4 - 6 часов. Следовательно, уровень зоны максимальной концентрации препарата в просвете полых органов можно регулировать в соответствии с уровнем резекции.

Результаты научных исследований показали, что фармакокинетика драже активного вещества соответствует скорости распада желатина в среде, характерной для ЖКТ человека. Определение количества вещества, действующего в драже определяется при помощи метода спектрофотометрии, а подлинность доказывається хромато-масс-спектрометрией.

Также доказано, что применение 5-ОМУ местно - эффективный способ интраоперационного введения препарата для стимуляции процессов репаративной регенерации в области анастомоза. При применении предложенного комплекса в условиях эксперимента, свойства прочности межкишечных анастомозов на 3-5 сутки не имеют тенденции к снижению или к незначительному снижению, и нет достижения критических значений.

Это позволяет применять данный способ для профилактики несостоятельности анастомозов в тех случаях, когда проведенные оперативные вмешательства снижают кровоснабжение кишечной стенки при некоторых заболеваниях или у геронтологических больных. Последующие оперативные манипуляции выполняются как обычно.

Перед операцией, per os 5-ОМУ применялся в 188 (74,3%) случаях при проведении плановых оперативных вмешательств. Исходя из предполагаемого уровня проведения операции, для создания максимального «облака» препарата применялись драже 5-ОМУ с различной фармакокинетикой элиминации активного вещества. Для уровня желудка и тощей кишки она составляла 1-2 часа, для подвздошной кишки 2-4 часа, для толстой кишки 4-6 часов. Аллергических реакций и расстройств диспепсии при приеме драже с 5-ОМУ не отмечалось.

У 65 (25,7%) пациентов, которые поступили экстренно, нет возможности в проведении предоперационной подготовки, поэтому им проводится интраоперационная профилактика несостоятельности.

Интраоперационно мы применяли способ равномерного нанесения 5-ОМУ шириной в 1,0 см на шовную линию с фиксацией препарата и герметизацией с помощью клея «Сульфакрилат» в последующем, который применялся у всех пациентов основной группы.

Сравнительные результаты

Период после операции в контрольной группе проходил без осложнений в 891 (77,1%) случаях. У 265 (22,9%) пациентов в раннем периоде после операции отмечались осложнения, при этом у 193 (16,7%), они были связаны с хирургическим лечением и требовали повторного оперативного вмешательства, чтобы устранить развившиеся осложнения.

Из них, отмечались такие данные: о несостоятельности швов анастомоза у 107 (9,3%) (Таблица 13), кровотечениях из анастомоза 71 (6,1%), ранней спаечной кишечной непроходимости 49 (4,2%),

некупирующегося перитонита 96 (8,3%), внутрибрюшных абсцессах 24 (2,1%), эвентрации 48 (4,2%) (несовпадению по количеству осложнений связано с сочетанием двух и более осложнений у одного пациента).

Наиболее частые осложнения после наложения различных анастомозов кишечной трубки: несостоятельность швов анастомоза и острая ранняя спаечная кишечная непроходимость. Среди первой группы осложнений большое количество отмечено при оперативных вмешательствах на толстой кишке 52 (11,8%) и в основном это пациенты, оперированные по экстренным показаниям.

У 71 (6,1%) больных выполнены повторные и многократные оперативные вмешательства, направленные чтобы ликвидировать внутрибрюшные осложнения.

Таблица 13 - Количество несостоятельств анастомозов в контрольной группе

Вид операций	Плановые	несост. (чел./%)	Экстренные	несост. (чел./%)
Резекции и реконструктивные операции на желудке 12 п. к.	102	6 (5,9%)	54	4 (7,4%)
Резекция и реконструктивные операции на тонкой кишке	386	32 (8,3%)	172	13 (9,2%)
Резекции и реконструктивные операции на толстой кишке	301	29 (9,6%)	141	23 (13,4%)
Всего	789	67 (8,4%)	367	40 (10,9%)

*p < 0,05

У 95 (8,2%) пациентов контрольной группы произошло развитие осложнений, несвязанных с оперативной техникой и хирургической тактикой, но косвенно влияющих на результаты оперативных методов лечения. Эти осложнения – результат ответа на операционную травму на фоне других сопутствующих заболеваний и изменений в возрасте. Оперативные вмешательства в некоторых подобных случаях проводились вынужденно, в связи с жизненными показаниями, возможностью развития осложнений прогнозировалась, проведением необходимых лечебных мероприятий, но, к сожалению, избежать этого удавалось не всегда.

Так у 48 (4,2%) пациентов, оперативные вмешательства осложнились послеоперационным инфарктом миокарда, у 24 (2,1%) острым нарушением мозгового кровообращения и у 13 (1,1%) тромбоэмболией легочной артерии.

Таким образом, после операции в контрольной группе от развившихся осложнений и декомпенсации сопутствующих заболеваний, на фоне полиорганной недостаточности смертность наступила у 85 (7,4%) больных.

В основной группе период после операции проходил без осложнений в 220 (87,0%) случае.

Отмечены осложнения у 33 (13,0%) пациентов. Внутрибрюшные осложнения зафиксированы у 14 (5,5%) больных. Из них, несостоятельность швов анастомоза - у 6 (2,4%) (Таблица 14). В 4 (1,6%) случаях произошло развитие острой ранней спаечной кишечной непроходимости, что потребовало повторной операции, купирования и профилактики СББ. У 3 (1,9%) пациентов произошло внутрибрюшное кровотечение. Внебрюшинные осложнения - у 19 (7,5%) больных (12 (4,7%) – инфаркт миокарда, 4 (1,6%) - острое нарушение мозгового кровообращения, 3 (1,2%) тромбоэмболия легочной артерии). Умерло 10 пациентов, летальность составила 3,9%.

Таблица 14 - Количество несостоятельств 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

*p <0,05

При анализе результатов резекций и оперативных вмешательств на полых органах ЖКТ показано, что одно из основных внутрибрюшных осложнений - несостоятельность швов анастомоза. Основная причина развития данного осложнения - ишемические нарушения в зоне полосы шва анастомоза, приводящие к значительному снижению процессов репаративной регенерации.

Разработанные методы профилактики несостоятельности анастомозов полых органов, основанные на местном и энтеральном применении стимулятора репаративной регенерации 5-ОМУ приводят к ускорению процессы восстановления в зоне полосы шва и предупреждают развитие несостоятельности швов анастомоза, и в определенной степени возможности управления процессами репаративной регенерации.

4.3 Влияние 5-ОМУ на неоангиогенез послеоперационных ран

Ключевой момент в течение раневого процесса - развитие капиллярного русла и восстановление кровотока в зоне поврежденных тканей. Возможно, особый интерес уделяется изучению состояния русла микроциркуляции в зоне операционного шва в клинике. Так как гистологические исследования шовной области в динамике из соображений этики не возможны, поэтому для исследования состояния циркуляции крови мы воспользовались методом лазерной доплеровской флоуметрии, как наиболее простым и безопасным, при этом отличающимся своей объективностью и надежностью. В основу рабочей гипотезы положен факт о нормальной физиологической регенерации, которая зависит от кровоснабжения данного участка. За последнее время вопросам изучения ангиогенеза в норме и патологии обращены взгляды многих исследователей (авт. И.М. Алиев; Н.А. Ефименко; В.И. Козлов, 2012).

Один из методов, позволяющий судить об активности кровотока в микроциркуляторном русле - лазерная флоуметрия. Он основан на лазерной доплеровской низкочастотной спектроскопии с излучением гелий-неонового лазера малой мощности и длины волны 632,8 нм, которая глубоко проникает в поверхностные слои тканей.

Ткани организма - мутные среды, говоря оптическим языком. Лазерное излучение отражается от эритроцитов, движущихся в микрососудах, изменяется частота сигнала (эффект Доплера), таким образом, определяется интенсивность микроциркуляции в исследуемом участке тела. С помощью обратного рассеяния монохроматического зондирующего сигнала происходит формирование многократного рассеяния на поверхности эритроцитов. Все спектры отраженного сигнала после многократного детектирования, фильтрации и преобразования дают интегральную картину кровотока капилляров в заданной единице объема тканей, складывающейся из средней скорости движения эритроцитов,

показателя капиллярного гематокрита и числа функционирующих капилляров (Рисунок 54).

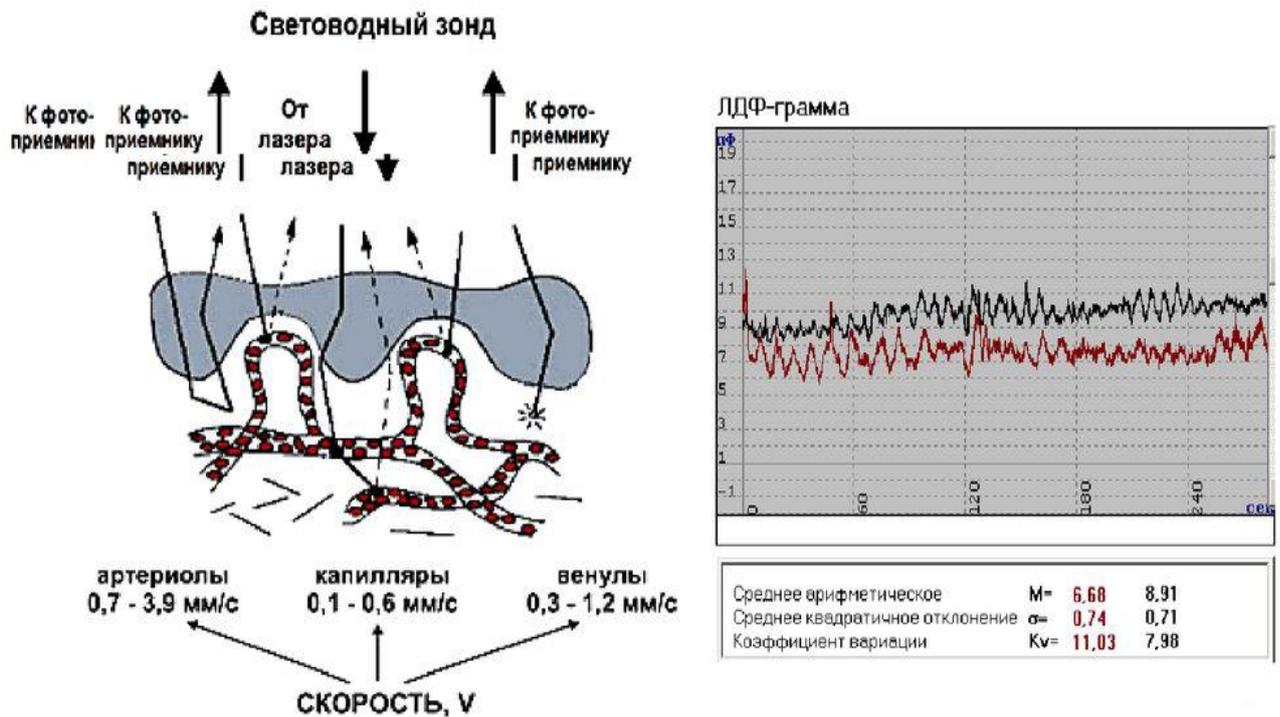


Рисунок 54 - Схема взаимодействия лазерного излучения с исследуемой поверхностью.

Фрагментарный характер колебаний на определенной частоте в реальной доплерограмме, когда наблюдается случайное чередование колебаний различной частоты и ограничение времени регистрации поступающего сигнала, дают преимущества в необходимости использования цифрового метода фильтрации для анализа доплерограмм. Так для получения более полной информации для диагностического исследования нашли применение амплитудно-частотного анализа гармонических ритмов исходной доплерограммы разложении на спектры гармонических составляющих физиологических колебаний кровотока тканей.

Для изучения влияния 5-ОМУ на неоангиогенез, если учесть его положительный репаративный эффект, мы у 62 пациентов перед хирургическим вмешательством при лечении варикозной болезни (верхняя кроссэктомия), в паховой области (по биссектрисе угла при доступе к сафено-фemorальному соустью), пользовались лазерной флоуметрией неповрежденной кожи, затем производился разрез длиной 4 см, после завершения операции рана ушивалась послойно, на кожу накладывалось 3 шва на равном расстоянии.

Исследование было проведено в сосудистом отделении Клиники БГМУ, чем и объясняется вариант выбора кожных ран после кроссэктомии. При этом мы учитывали универсальность процесса заживления послеоперационных ран, аналогичные результаты при ранах после грыжесечения, срединной лапаротомии, торакотомии, удаления доброкачественных новообразований кожи и подкожной клетчатки и т.д.

В основной группе 34 больным, на шов после операции после верхней кроссэктомии, наносился 5-ОМУ на гелевой основе при помощи ультрафонофореза в импульсном режиме от 0,2-1,2 Вт/см², в течение 5 минут. Применение препарата происходило ежедневно.

В контрольной группе 28 пациентам после верхней кроссэктомии, гель с 5-ОМУ не применяли. Показатели микроциркуляции измерялись аппаратом ЛАКК -2 у пациентов обеих групп на 3, 5 и 10 сутки. Группы сопоставили по гендерному признаку и наличию коморбидности.

Способ применяется следующим образом: основа для контактной среды при ультрафонофорезе - гелевая основа самого препарата 5-ОМУ. Это ведет к быстрому высвобождению лекарственного вещества и содействию его массопереноса в кожу при фонофорезе. После контакта среды с лекарством проводится фонофорез, который после процедуры оставляется на теле больного. Воздействие проводится по лабильной методике при интенсивном ультразвуке 0,2-0,6 Вт/см² и в режиме непрерывности.

Процедура продолжается 5-15 мин, при курсе лечения 10-15 процедур, проводимых ежедневно или через день.

Полученные результаты лазерной флоуметрии подвергались анализу по следующим критериям с определением средних статистических значений:

M - среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции. Данный показатель характеризует средний поток эритроцитов в интервале времени регистрации. С одной стороны, чем выше параметр M , тем выше уровень перфузии ткани. С другой стороны, так как около 60% на активность ЛДФ-сигнала влияют эритроциты из веноулярного звена, это может говорить о застое крови в веноулярном русле.

σ (сигма) - среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения. Характеризуется временной изменчивостью микроциркуляции, известной, как флакс (flux). Данная величина существенна для оценки сохранности механизмов микроциркуляции. Чем выше величина σ , тем лучше функционируют механизмы тканевого кровотока (нейрогенный, дыхательный, миогенный).

Kv - коэффициент вариации= $\sigma/M*100\%$. Является соотношением изменчивости перфузии (флаксом) и средней перфузией. У здоровых людей чем выше коэффициент вариации, тем выше вазомоторная активность микрососудов.

$A_{\max CF1}$ -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 15.

Таблица 15 - Изменения основных показателей лазерной флоуметрии кожи в группах сравнения

Показатель	здоровая кожа	3 сут		5 сут		10 сут	
		осн	контр	осн	контр	осн	контр
M	0,74	3,91	3,20	3,15	3,52	1,23	3,82
y	0,91	1,59	1,35	1,76	0,82	0,92	0,84
Kv	229,27	29,77	44,78	40,75	23,05	169,21	22,07
A _{max} CF ₁	0,90	0,53	0,28	0,53	0,28	0,65	0,30
A _{max} HF ₁	0,87	0,77	0,48	0,72	0,42	0,96	0,47

*p < 0,05

Как видно из представленных данных показания M 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 M, при применении 5-ОМУ, что говорит об улучшении проницаемости, связанное с противовоспалительным эффектом 5-ОМУ и уменьшением инфильтративных процессов. В контрольной же группе показатели M практически не изменялись в сравнение с 3-ми сутками.

На 10-е сутки в основной группе показатель M стал достоверно ниже и приблизился к показателям здоровой кожи. В контрольной группе показатель M 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 (Рисунок 55).

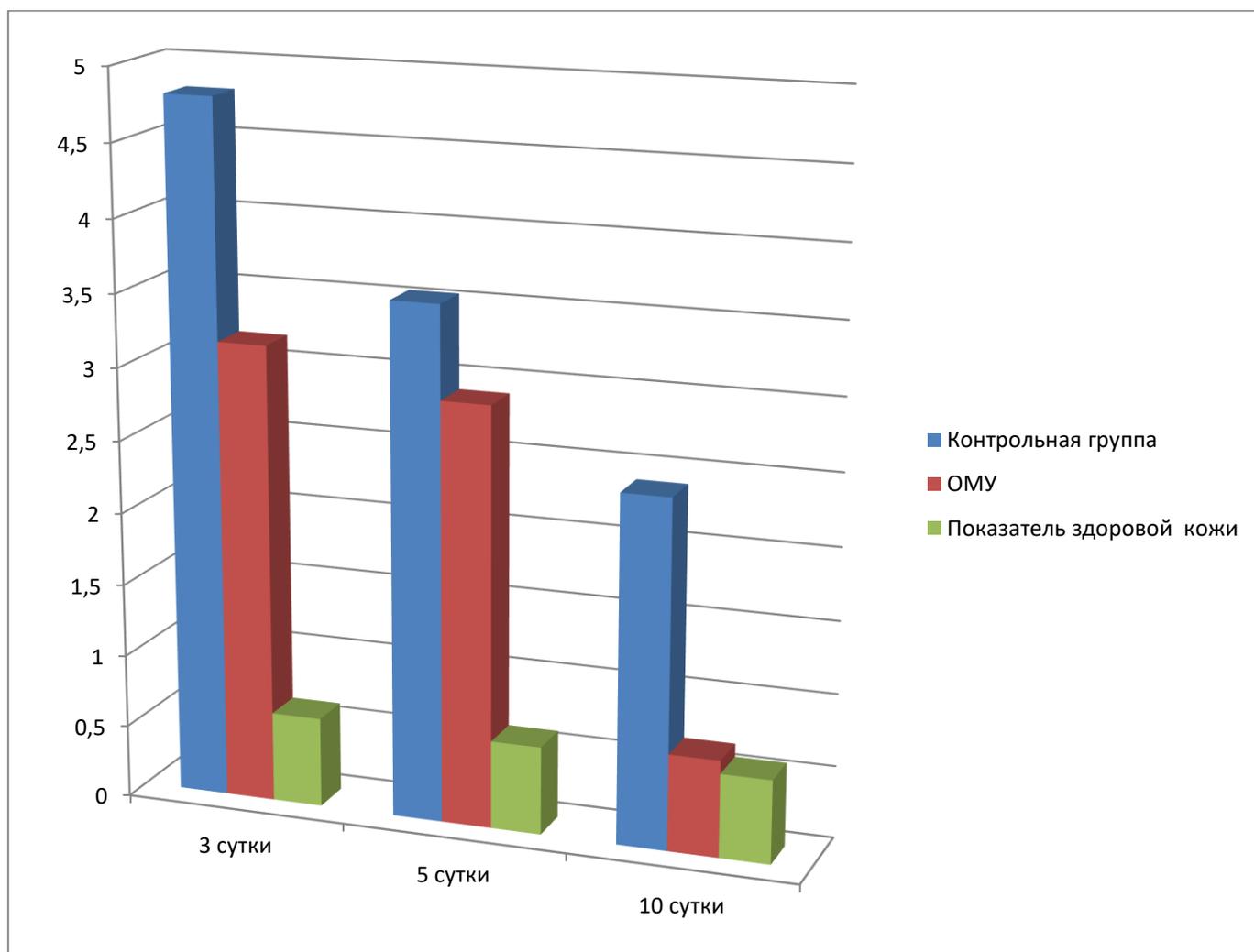


Рисунок 55 - Динамика изменения показателей лазерной флоуметрии при применении 5-ОМУ.

Таким образом, по данным лазерной флоуметрии, у больных в послеоперационном периоде, 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.

Клинический пример. Пациентка Х. 58 лет, госпитализирована в плановом порядке в отделение сосудистой хирургии Клиники БГМУ с жалобами на боль, чувство тяжести и распираания в голених, усиливающихся к вечеру, повышенная утомляемость ног, отек голеней и стоп, так же увеличивающихся к вечеру. Сосудистые звездочки на коже ног. Болеет около 3 лет.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожа физиологической окраски. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧДД 17 в минуту. Гемодинамика стабильная Пульс 72 уд/мин, АД 130/80. Язык влажный, живот мягкий, безболезненный. Перистальтика активная выслушивается.

St.localis: на обеих нижних конечностях визуализируется варикозно-трансформированный ствол и притоки большой подкожной вены, преимущественно справа. После проведения функциональных проб определяется несостоятельность остиального клапана на правой нижней конечности. Несостоятельные перфорантные вены группы Коккета. Симптомы Хоманса, Мозеса отрицательные. Магистральный кровоток сохранен на всех уровнях.

Диагноз: Варикозная болезнь 2а ст. с преимущественным поражением правой нижней конечности. Хроническая венозная недостаточность 2Б.

В плановом порядке выполнена операция - комбинированная флебэктомия на правой нижней конечности.

С первых суток после операции на область операционного доступа проводился фонофорез с 5-ОМУ в виде геля по лабильной методике при интенсивности ультразвука 0,2-0,6 Вт/см² в непрерывном режиме. Продолжительность процедуры составила от 5 до 10 мин. Назначен курс лечения 10 процедур. Послеоперационный период без особенностей, заживление первичным натяжением.

На 3, 5 и 10 сутки проводилась лазерная флоуметрия для изучения микроциркуляции в области операционного доступа.

По данным лазерной флоуметрии при применении оксиметилурацила, показатели приближаются к таковым здоровой кожи.

Пример компьютерной обработки данных флоуметрии и ЛДФ-граммы представлены на рисунках 56,57.

Пульс	
Арт. давление	0/0

1.1. Красный канал

1.1.1. Вся запись (0-20 сек)

Среднее арифметическое $M = 6.23$ Среднее квадратичное отклонение $\sigma = 1.84$ Коэффициент вариации $Kv = 29.53\%$

Амплитудно-частотный спектр

Диапазон частот	α 2..3	LF 4..12	HF1 13..30	HF2 31..49	CF1 50..99	CF2 100..180
Fmax	1.80	3.60	12.60	37.80	51.60	99.60
Amax	1.73	1.34	1.09	0.57	0.38	0.27
$\frac{Amax}{\sigma}$ -100%	31.34	24.28	19.75	10.33	6.88	4.89
$\frac{Amax}{M}$ -100%	27.77	21.51	17.50	9.15	6.10	4.33

$\frac{AmaxCF1}{AmaxLF}$	0.28
$\frac{AmaxHF1}{AmaxLF}$	0.81
ИЭМ	0.91
НТ	1.06
МТ	1.37
ПШ	1.29

Вейвлет-анализ

Диапазон частот (Гц)	Э 0,0095..0,02	Н 0,02..0,06	М 0,06..0,2	Д 0,2..0,6	С 0,6..1,6
Fmax	0.000	0.000	0.200	0.238	0.600
Amax	0.000	0.000	0.840	0.900	0.750
$\frac{Amax}{\sigma}$ -100%	0.000	0.000	15.219	16.306	13.588
$\frac{Amax}{M}$ -100%	0.000	0.000	13.483	14.446	12.038

НТ	0.000
МТ	2.190
ПШ	0.000

Рисунок 56 - Компьютерная обработка данных флоуметрии

23.03.2013, 15:05:15

ЛДФ-грамма (КР)

Фрагмент 0.00..300.00, Масштаб 1:?



Пациент	
Дата	
Область	

Рисунок 57 - ЛДФ-грамма

Заключение

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, которые обладают таким эффектом: анаболический, антифлогистический, способствующие стимуляции регенерации, у некоторых из них наблюдается антиоксидантная активность, в частности 5-ОМУ. В дальнейшем при проведении углубленных исследований на базе ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ на кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии и Уфимского института химии Российской академии наук (УфИХ РАН) выявились и свойства препарата к повышению фагоцитоза и резистентности к инфекции, выработыванию поствакцинального иммунитета, стимулированию репаративных процессов, оказанию противовоспалительного действия, вызыванию анаболический и антикатаболический эффектов и прочее. Широкий спектр эффективного действия пиримидинов во многом связан с их активностью антиоксидантов.

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 в хирургических отделениях Клиники БГМУ, ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, кафедре фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ, 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 эрозиями и язвами верхних отделов ЖКТ (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» МЗ РФ 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».

В экспериментальных и клинических исследованиях с использованием субстанций и вспомогательных веществ, полученных от заводов изготовителей с соответствующими протоколами анализа по требованиям нормативной документации (ГФ X, 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.

В эксперименте изучено ранозаживляющее действие мази 5-ОМУ, приготовленного на мазевых основах в виде вазелина и гели, на заживление ран у крыс. 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. 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 ЖКТ, препарат определен в крови на 2-ом часу, достигает максимума к 5 часу, а затем идет тенденция к его снижению. Поэтому, для выдерживания его концентрации на нужном уровне, он должен вводиться каждые 5 часов, кумуляции препарата не происходит.

Вторым этапом выполнено исследование на определение содержание 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 исследовании гистологических препаратов кроликов с применением 5-ОМУ происходит заживление травмы равномерно, в отличие от контроля, у эпидермиса кожи имеется наличие неровных контуров, с разной в толщине и с отслойкой рогового слоя.

При применении 5-ОМУ с вазелиновой мазью при травмах кожи образуется рубцовая ткань, но она выражена меньше, чем у контроля. Тогда как, если использовать в лечебных целях 5- ОМУ в гелевой форме процессы регенерации протекают без изменений деструкции эпидермиса и дермы кожи, из-за того, что происходит повышение коллагенолитической активности фибробластов и макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток. Все это, имеет способность быстро разрастаться капиллярам крови (ангиогенез) и образовываться в больших количествах клеточным элементам рыхлой СТ.

Полученные нами данные реакций гистохимии, показывают, их степень зависит от применения лечебных мероприятий при травмах кожного покрова. Видимо, степень этих реакций приходит в зависимость от состояния клеток и межклеточного вещества из кожи подопытных кроликов. Применение с целью лечения 5-ОМУ при регенерации травм кожного покрова, способствует нормализации гомеостаза метаболизма.

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. 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.

Для изучения влияния 5-ОМУ на заживление анастомозируемых органов ЖКТ проведено исследование в эксперименте у кроликов. После выведения животных из эксперимента осмотр органов брюшной полости у двух животных контроля на 3 и 5 сутки обнаружил разлитый перитонит, обусловленный развитием несостоятельности анастомозов. У шести кроликов контроля в поле анастомоза произошло сращение окружающей ткани и сальника. У кроликов основной группы несостоятельности анастомоза не было, т.е. предварительно можно вести разговор о терапевтическом эффекте применяемых композиций 5-ОМУ с профилактической целью несостоятельности анастомозов ЖКТ.

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 СТ, клеточный состав демонстрирует преобладание регенераторного потенциала над деструктивным. Динамика нарастающих лимфоцитов в сериях с использованием 5-ОМУ достоверно выше ($P_3=0,012$, $P_4=0,022$, $P_5=0,037$) по сравнению с традиционной моделью формирования анастомоза. Далее количество преобладающих лимфоцитов в экспериментах, включающих в себя 5-ОМУ было сохранено вплоть до 30-х суток. Рост макрофагов имеет тенденцию к их росту на протяжении всего экспериментального исследования. Используемые композиции, включающие в себя 5-ОМУ увеличивают количество макрофагов к 7-м суткам, а затем их количество постепенно снижается. К 30-м суткам количество макрофагов в сериях с использованием 5-ОМУ статистически значительно снижается 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 происходит на протяжении всего исследования.

Если сравнивать показатели морфометрии между подгруппами основной группы происходит выявление значительное ускорения процесса репаративной регенерации в тканях животных при анастомозе, которым вводили 5-ОМУ энтерально в течение 5 суток до операции. Это свидетельство высокого эффекта применения 5-ОМУа в качестве стимулятора репаративной регенерации.

Положительная динамика свидетельствует об изучении интрамурального кровотока полых органов желудочно-кишечного тракта. Ишемия тканей имеет тенденцию к нарастанию в первые пять суток после операции и интрамуральный кровоток восстанавливается. При применении 5-ОМУа снижается сопротивление тканей и оказывает положительный эффект на интрамуральный кровоток в поле сформированного анастомоза.

При проведении пневмокомпрессии для изучения механической прочности анастомоза показано, что первые трое суток после операции у животных всех групп максимально низкой механической прочности кишечных швов. Далее при регенерации тканей в области анастомоза наблюдается более быстрый рост механической прочности анастомозов с 5-ОМУ, особенно в критический период.

Аналогичные исследования проведены нами на сердечной мышце для изучения универсального влияния препарата 5-ОМУ на различные органы и ткани.

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

течение 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 две недели количество сформированных капилляров в сумме превышает и опережается со временем этот показатель контрольной группы. Сравнение числа количества сосудов в начале и при завершении исследования увеличивает степень васкуляризации за двухмесячный период наблюдения ($p < 0,001$) и превышает показатели в контрольной группе, более чем в 2 раза.

Через 8 недель площадь рубца в группе контроля составила в среднем $22,8 \pm 2,2\%$ от общей площади среза и его толщина $1,5 \pm 0,19\%$ мм, а миокарда $5,3 \pm 1,72\%$ мм. Дилатационный индекс левого желудочка уже 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; его толщина $1,4 \pm 0,80$ мм, миокарда - $5,3 \pm 1,62$ мм, при индексе дилатации ЛЖ $0,24 \pm 0,048$ отн.ед.

Результаты, полученные в эксперименте дали обоснование для рассмотрения возможности применения разработанных лекарственных форм 5-ОМУ с целью стимуляции репаративной регенерации как универсального средства в различных тканях и системах организма, учитывая имеющееся разрешение для его применения в клинической практике (Регистрационный номер Р N001663/01-2002).

Клиническую часть работы составили 275 больных с эрозиями и язвами верхних отделов ЖКТ, 1409 с восстановлением кишечной трубки при неопухолевых заболеваниях ЖКТ 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.

Мы посчитали актуальным вопрос предоперационной подготовки больных с эрозивно-язвенными поражениями верхнего отдела ЖКТ, особенно перед различными обширными и длительными операциями. В исследование были включены 275 (160 основная подгруппа и 115 контрольная) пациентов, у которых были выявлены эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, которым планировались различного рода оперативные вмешательства, в том числе и на других органах.

При проведении эндоскопического исследования отмечалось преобладающее число эрозий, частота их составила 159 (57,8%) больных, тогда как язвы наблюдались у 116 (42,2%).

Анализ анамнестических данных показал, что наряду с жалобами по основному заболеванию, по поводу которого планировалась операция, многими пациентами предъявлялись жалобы на боли или тяжесть в области эпигастрия 159 (57,8%) пациентов, тогда как язвы наблюдались у 116 (42,2%) больных. Анализ болевых симптомов показал, что более у половины пациентов отмечались 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 115 пациентов, получивших стандартную медикаментозную противоязвенную терапию.

В целях сокращения времени подготовки больных перед операцией с сопутствующими эрозиями и язвами слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, нами был разработан способ эндоскопического лечения гастродуоденальных эрозий и язв и проведена его клиническая апробация

(Патент РФ № 2006115288 от 03.05.2006 г.). Суть предлагаемого нами метода заключается в создании лекарственной формы, которая обеспечила бы фиксацию препарата и его активного вещества на эрозивно-язвенные дефекты. Для этого применено высокомолекулярное соединение натрия – карбоксиметилцеллюлоза, позволяющая увеличить время контакта поверхности язвы с лекарственным препаратом 5-ОМУ.

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

Эндоскопическое лечение 5-ОМУ в составе стандартной 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.

Макроскопическое уменьшение размера изъязвления отмечали уже после первого приема эндоскопического лечения 5-ОМУ. Эпителиализация повреждения слизистой при эрозиях наблюдалась после 2-3-го введения препарата, а на 5-6-е сутки у всех пациентов диагностировалась стадия «красного пятна», у пациентов контрольной группы, которые получали традиционную консервативную терапию, закрытие дефекта слизистой оболочки эпителием наступало на 10-11-е сутки, заживление происходило вдвое быстрее (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, которые получали традиционную медикаментозную терапию, уменьшились размеры язвы на 9-10-е сутки, зарубцевался язвенный дефект (стадия «красного рубца») – на 14-16 сутки.

При сравнении срока трансформации в стадии заболевания взаимосвязь с методом лечения с язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки выявила, что у больных основной группы переход из одной стадии в другую происходил достоверно быстрее, чем у пациентов группы контроля. Срок перехода из первой стадии заболевания во вторую в основной группе был на 50,7% короче, чем в группе контроля ($p < 0,05$), в стадию «красного рубца» – на 51,3% ($p < 0,05$) и стадию эпителизации на 57,3% ($p < 0,001$).

Проведенная хромоэндоскопия свидетельствовала о том, что эрозии и язвы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки можно считать зажившими полностью.

При анализе послеоперационных осложнений установлено, что у 62 (53,9%) больных группы контроля в данном периоде на слизистой оболочке желудка были отмечены единичные плоские эрозии без поверхностного налета. Таким пациентам был назначен повторный курс квадротерапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

У основной группы, в послеоперационном периоде при помощи контрольной фиброгастроскопии эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки была без изменений, пациенты жалоб не предъявляли, диспептий 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 - свидетельство эффективности разработанного способа эндоскопического применения гелевой формы 5-ОМУ в комплексе с введением ОМУ энтерально для профилактики осложнений в послеоперационном периоде и лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК.

Из 1409 пациентов, находившихся в хирургических отделениях Университетской клиники БГМУ, которым в плановом или в экстренном порядке выполнено наложение анастомозов кишечника контрольную группу составили 1156 человек, из них 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 кишечные 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.

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 операционного вмешательства наиболее критические в развитии несостоятельного 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 ткани в области анастомоза растет механическая прочность 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 за 4 суток до операции 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, per os 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 драже «Иммурег-М ретард» с различной скоростью элиминации активного вещества. Для уровня желудок и тощая кишка она составляла 1-2 часа, для уровня подвздошной кишки 2-4 часа, для уровня толстой кишки 4-6 часов. 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 после операций 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%) (Таблица 12), 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 13). 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.

Анализируя интраоперационные методы профилактики несостоятельности анастомозов с применением стимуляторов репаративной регенерации, 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.

Ведение пациентов с гнойными ранами также является актуальным вопросом хирургии, особенно при исчерпании резервных возможностей организма они становятся вялотекущими и не поддаются заживлению при применении общепринятых методов лечения.

В течение раневого процесса одним из ключевых моментов является развитие капиллярного русла и восстановление адекватного кровотока в зоне повреждения тканей. Поэтому, представляет особый интерес изучение состояния микроциркуляторного русла в области операционного шва в клинике. Для изучения развития сосудов микроциркуляторного русла нами был выбран метод лазерной доплеровской флоуметрии, как наиболее простой и безопасный, при этом отличающийся своей объективностью и надежностью.

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 на гелевой основе с помощью ультрафонофореза, в контрольной группе было 28 больных после верхней кроссэктомии, гель с 5-ОМУ им не наносили.

По полученным данным, у больных в послеоперационном периоде, 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.

Таким образом, 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 58).



Рисунок 58 - Схема комплексного влияния 5-ОМУ на репаративные процессы.

Результаты изучения свойств 5-ОМУ на репаративные процессы в живом 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.

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, и 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 сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

РЭС – ретикулоэндотелиальная система

КТ – компьютерная томография

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛЖ – левый желудочек

ОИМ – острый инфаркт миокарда

5-ОМУ – 5-оксиметилурацил

РНК – рибонуклеиновая кислота

СТ – соединительная ткань

ТСХ – тонкослойная хроматография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФ – ультрафиолет

ФЭГДС – фиброэзогастроуденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ЯБ – язвенная болезнь

Список литературы

1. Абаев, Ю.К. Справочник хирурга: раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. - Ростов н/Д: Феникс, 2006. - 428 с.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция / М.М. Абакумов, А.В. Бабаянц, С.Ф. Багненко [и др.]. – М., 2018.
3. Абдуллина, Г.А. Особенности эндоскопической диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сочетающихся с рефлюкс-эзофагитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Абдуллина Галина Анатольевна. – Уфа, 1997. – 23 с.
4. Абдулхаков, Р.А. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии / Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков // Практическая медицина. - 2012. - № 3 (58). - С. 7-10.
5. Абина, Е.А. Динамика распространенности ИБС и основных факторов риска у населения Таллина 30-54 лет с 1984 по 1994 год / Е.А. Абина, О.И. Волож, С.И. Солодская // Кардиология. – 1997. - № 6. - С. 13-18.
6. Агаев, Э.К. Несостоятельность швов кишечных анастомозов у больных после экстренной и неотложной резекции кишки / Э.К. Агаев // Хирургия. — 2012. — № 1.— С. 34-37.
7. Акимов, А.А. Материалы по экспериментальной терапии желудка пиримидиновыми производными: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Акимов Анатолий Александрович. – Л., 1967. – 25 с.
8. Алексеева, Н.Т. Морфологическая характеристика тучных клеток при регенерации кожи / Н.Т. Алексеева, С.В. Ключкова, Д.Б. Никитюк // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 13-16.
9. Алексеева, Н.Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран / Н.Т. Алексеева, А.А. Глухов, А.П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 601-608.

10. Алехин, Е.К. Сочетание иммуномодуляторов как метод повышения их эффективности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / Алёхин Евгений Константинович. - М., 1985. – 40 с.
11. Аллахвердян, А.С. Пищевод барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга) / А.С. Аллахвердян, Э.Н. Праздников // Consilium Medicum. - 2015. - Т. 17, № 8. - С. 55-61.
12. Аль Хашат, Р.А. Эндоскопические применение аутофибронектина у больных с язвенной болезнью желудка и 12 перстной кишки / Р.А. Аль Хашат, В.У. Сатаев, И.А. Мамлеев // Научный прорыв-2002: сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан, посвященной Году Здоровья, 70-летию БГМУ и Дню Республики. – Уфа, 2002. - С. 43.
13. Аль-Сабунчи, О.А.М. Антихеликобактерное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Аль-Сабунчи Омар Абдул Маджид. - М., 1998. – 18 с.
14. Ананьев, К.Г. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции в медицинском эксперименте / К.Г. Ананьев // Дальневосточный медицинский журнал. - 2000. - № 2. - С. 67-71.
15. Аруин, Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2006. - № 5. - С. 40-49.
16. Арутюнян, В.М. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью / В.М. Арутюнян, Э.Г. Григорян // Клиническая медицина. - 2003. - № 5. - С. 33-55.

17. Асанов, О.Н. Нарушения микроциркуляции и метаболизма слизистой оболочки желудка в патогенезе острых язв: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Асанов Олег Николаевич. - СПб., 1992. – 24 с.
18. Багненко, С.Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / С.Ф. Багненко, В.Г. Вербицкий // Хирургия. - 2011. - № 4. - С. 42-46.
19. Баранов, А.А. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Т. 6, № 5. - С. 5-14.
20. Барановский, Ю.Г. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели / Ю.Г. Барановский, Ф.Н. Ильченко, Е.Ю. Шаповалова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 259-261.
21. Барон, Дж.Х. Гастроэнтерология / Дж.Х. Барон, Ф.Г. Муди. – М.: Медицина, 1988. - Т. 1. - С. 303.
22. Билич, Г.Л. Пиримидиновые производные как стимуляторы регенерации в хирургии детского возраста / Г.Л. Билич // Материалы конференции по применению пуриновых и пиримидиновых производных в хирургии и других областях медицины. - Ростов н/Д, 1970. - С. 201-206.
23. Билич, Г.Л. Регуляция регенерации - клетка, ткань, организм / Г.Л. Билич, В.Э. Колла // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. - Горький, 1978. - С. 14-70.
24. Биологическая активность соединений, полученных синтетическим путем / М.Н. Ивашев, А.А. Круглая, И.А. Савенко [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-2. - С. 441-444.
25. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран / Л.А. Блатун // Хирургия. - 2011. - № 4. - С. 51-59.

26. Богопольский, П.М. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / П.М. Богопольский, А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых. – М., 2016.
27. Богородский, А.Ю. Массивная кровопотеря, тромбоемболические осложнения, нерешенные вопросы / А.Ю. Богородский, Д.В. Садчиков, О.В. Осипова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - Т. 67, № S3. - С. 65-66.
28. Бокерия, Л.А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовский, Е.А. Шипова. – М., 2004. – 186 с.
29. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия 2004: болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005. – 118 с.
30. Брайловская, Т.В. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при экспериментальном моделировании резаных и рвано-ушибленных кожных ран / Т.В. Брайловская, Т.А. Федорина // Биомедицина. - 2009. - № 1. - С. 68-74.
31. Брицис, А.Ф. Локальное введение зимозана через фиброгастроскоп при лечении хронических язв желудка / А.Ф. Брицис, Н.А. Скуя // Клиническое применение зимозана и изучение механизма его действия: сборник научных статей. – Рига: РМИ, 1982. - С. 111-113.
32. Брындиков, Л.Н. Результаты восстановления непрерывности толстой кишки / Л.Н. Брындиков, Н.М. Тобола, В.А. Мороз // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы второго съезда колопроктологов России с международным участием. - Уфа, 2007. - С. 482-483.
33. Булынин, В.В. Компрессионные магнитные анастомозы в хирургии пищевода / В.В. Булынин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2007. - № 3. - С. 671-674.

34. Булюсин, В.Я. Опыт лечения солкосерилом и этимизолом больных с обострением язвенной болезни / В.Я. Булюсин, П.Д. Шабанов // Клиническая медицина. - 1986. - № 1. – С. 99-102.
35. Бусыгина, М.С. Особенности течения хронической дуоденальной недостаточности у пациентов различных возрастных категорий / М.С. Бусыгина, Т.С. Афанасьева, А.А. Лебедев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2013. - № 1. - С. М4-М4с.
36. Валенкевич, Л.Н. Болезни органов пищеварения / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова. – СПб., 2006.
37. Василенко, В.Х. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении / В.Х. Василенко, А.А. Гребнев, А.А. Шептулин. - М.: Медицина, 1987. – 288 с.
38. Васильев, Ю.В. О местном введении на хроническую язву желудка некоторых лекарственных веществ, введенных через эндоскоп / Ю.В. Васильев // Материалы Всесоюзного пленума правления научного общества гастроэнтерологов. – Ужгород, 1975. - С. 24-25.
39. Васильев, Ю.В. О местном лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.В. Васильев, Л.М. Козина // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - М., 1980. – Вып. 12, ч. 3. - С. 100-103.
40. Вахрушев, Я.М. Опыт применения иммунала в комплексном лечении больных язвенной болезнью с торпидным течением / Я.М. Вахрушев, А.Р. Балагатдинов // Терапевтический архив. - 2010. - № 2. - С. 13-17.
41. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования / Л.С. Страчунский, В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 6. - С. 16.

42. Винокуров, М.М. Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки / М.М. Винокуров, Н.М. Гоголев, В.В. Савельев. - Якутск, 2012.
43. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Т.И. Коровина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2012. - № 8. - С. 92-97.
44. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы) / В.Б. Гриневич, О.Н. Ткачева, Л.В. Егшатын [и др.] // Профилактическая медицина. - 2015. - Т. 18, № 1. - С. 54-58.
45. Влияние генетических факторов на эффективность эрадикационной терапии *helicobacter pylori* инфекции у детей / А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева, Е.С. Кучина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 5. - С. 23-26.
46. Влияние оксиметилурацила на перекисное окисление липидов и функционально-метаболические показатели печени при интоксикации старых крыс тет-рахлорметаном / В.Н. Чернов, В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2007. - № 4. - С. 29-30.
47. Возможности эндоскопических методов хромокопии и хирургического лечения больных с «Пищеводом Баретта» / М.И. Давыдов, Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2003. - № 1. - С. 69-70.
48. Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения МЕКСИДОЛ: основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. - М., 2004. - 21 с.
49. Гавришева, Н.А. Тучные клетки сердца в норме и при патологии / Н.А. Гавришева, С.Б. Ткаченко // Кардиология. - 2003. - Т. 43, № 6. - С. 59-65.

50. Галимов, О.В. Новые возможности лечения сочетанных заболеваний при гастродуоденальных язвах / О.В. Галимов, В.Г. Сахаутдинов, Е.И. Сендерович // Эндоскопическая хирургия. - 1999. - Т. 5, № 1. - С. 26-27.

51. Галимов, О.В. Особенности диагностики и лечения гастроэзофагельной рефлюксной болезни при сочетании ее с ишемической болезнью сердца / О.В. Галимов, А.Ф. Тулупов // Медицина, наука - 2003: тезисы докладов республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан. – Уфа, 2004. - С. 33-34.

52. Галимов, О.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения болезней пищевода и кардии / О.В. Галимов, Д.М. Дмитриев, Г.А. Абдуллина. - Нефтекамск, 2000. – 135 с.

53. Гатауллин, Н.Г. Хронический панкреатит / Н.Г. Гатауллин, Р.И. Титов, А.Р. Титов. – Уфа: Гилем, 1998. – 172 с.

54. Глухов, А.А. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А.А. Глухов, М.В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 673-679.

55. Глушков, Н.И. Язвенные гастродуоденальные кровотечения у лиц пожилого возраста / Н.И. Глушков, Г.С. Горбунов, М.Б. Кветный. – СПб., 2017.

56. Годжелло, Э.А. Методические и тактические аспекты внутрипросветного эндоскопического лечения доброкачественных стриктур пищевода и анастомозов / Э.А. Годжелло, М.В. Хрусталева, Ю.И. Галлингер. – М., 2014.

57. Годжелло, Э.А. Эндоскопическая диагностика и лечение острых гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических больных / Э.А. Годжелло, Ю.И. Галлингер, М.В. Хрусталева // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2006. - № 1. - С. 58.

58. Голухова, Е.З. Оптимизация дооперационной подготовки и периоперационного ведения больных ишемической болезнью сердца, страдающих сахарным диабетом 2 типа / Е.З. Голухова, Г.Е. Чеботарева // Сердечно-сосудистая хирургия. - 2004. - № 2. - С. 288.

59. Горский, В.А. Использование клеевой субстанции при операциях на толстой кишке / В.А. Горский, М.А. Агапов, В.В. Сологубов // Вестник хирургии. - 2012. - № 5. - С. 78-81.

60. Горский, В.А. Укрепление кишечного шва в абдоминальной хирургии / В.А. Горский, М.А. Агапов, В.В. Сологубов // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2012. - Т. 17, № 3. - С. 57-58.

61. Григорьев, П.Я. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. - М., 1993. – 409 с.

62. Григорьев, П.Я. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. - М., 1996. – 197 с.

63. Гумеров, А.А. Местное орошение язв через эндоскоп / А.А. Гумеров, Г.А. Кантюкова, Ш.С. Ишимов // Казанский медицинский журнал. – 1989. – Т. 70, № 6. – С. 456-457.

64. Данилов, Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы / Р.К. Данилов. - СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2008. - 380 с.

65. Даутов, С.Б. Стимуляция регенерации и коррекция микроциркуляции желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении язвенной болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Даутов Салават Булатович. – Уфа, 2000. – 34 с.

66. Дашацыренова, Д.Б. Эндоскопическое лигирование как метод первичной и вторичной профилактики пищеводных кровотечений при варикозно расширенных венах пищевода / Д.Б. Дашацыренова, А.К.

Гаврилова, П.О. Твердохлебов // Acta Biomedica Scientifica. - 2017. - Т. 2, № 5-2. - С. 151-153.

67. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2003. - № 3. - С. 20-35.

68. Денисов, Н.Л. Местная иммунная система и язвенная болезнь желудка / Н.Л. Денисов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2009. - № 1. - С. 29-32.

69. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи / В.Л. Зорин, А.И. Зорина, О.С. Петракова [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2009. - Т. 4, № 4. - С. 26-40.

70. Диагностика и лечение *Helicobacter pylori*: современные представления: доклад на Второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте, 21-22 сентября 2000 г. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - № 6. - С. 86-88.

71. Диагностика лечение и профилактика обострений и осложнений кислотозависимых и хеликобактерзависимых заболеваний / П.Я. Григорьев, Ф.И. Комаров, В.Д. Володагин, А.Ю. Барновский. - М.: РИА «ГМ Новости», 1999. – 30 с.

72. Дмитриев, Д.М. Оптимизация лечения эндоскопических методов хирургических заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Дмитриев Дмитрий Михайлович. – Уфа, 2002. – 34 с.

73. Дмитриев, Д.М. Пути улучшения методов диагностики и лечения сочетанных хирургических заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Дмитриев Дмитрий Михайлович. – Уфа, 1999. – 20 с.

74. Дубцова, Е.А. Некоторые иммунологические аспекты язвообразования / Е.А. Дубцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2002. - № 4. - С. 9-13.

75. Духин, В.А. Желудочно-кишечные кровотечения после операции на открытом сердце / В.А. Духин, В.Ю. Игнатов, А.В. Рыбалов // IV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: тезисы докладов. - М., 1998. - С. 229.

76. Дюкова, Г.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: эффективность терапии дулоксетином / Г.М. Дюкова, А.П. Погромов, М.Л. Леонова // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2010. - № 1. - С. 43-47.

77. Еремина, Е.Ю. Новые возможности цитопротективной терапии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта / Е.Ю. Еремина // Медицинский алфавит. - 2015. - Т. 3, № 16. - С. 42-44.

78. Еров, С.А. Язвенные желудочно-кишечные кровотечения у больных высокого операционного и анестезиологического риска / С.А. Еров, Н.К. Шугаев // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник тезисов. - СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2006. - С. 132-133.

79. Жигаев, Г.Ф. Послеоперационные осложнения гастродуоденальных язв / Г.Ф. Жигаев, Е.В. Кривигина // Acta Biomedica Scientifica. - 2009. - № 3. - С. 73-77.

80. Заболотных, Н.В. Действие P1L-1 β (беталейкина) и P1L-2 (ронколейкина) на процессы репаративной регенерации / Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова // Медицинская иммунология. - 2002. - № 2. - С. 122-122.

81. Ибраев, Р.М. Оптимизация эндоскопического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Ибраев Рафиль Мунтаевич. – Уфа, 2004. – 21 с.

82. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов. - М.: Литтерра, 2003. - С. 6.
83. Ивашкин, В.Т. Метаболическая организация функций желудка / В.Т. Ивашкин. - Л.: Наука, 1981. – 215 с.
84. Иммуногенетический анализ полиморфизма hla антигенов ii класса при язвенной болезни, ассоциированной с helicobacter pylori, у детей / А.А. Нижевич, П.Л. Щербаков, Э.Н. Ахмадеева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 1. - С. 58-63.
85. Иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения иммунофана при язве двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста / И.В. Буторов, Ю.П. Осоян, С.И. Буторов, В.В. Максимов // Терапевтический архив. - 2007. - № 2. - С. 18-22.
86. Иммунофан и полиоксидоний комплексном лечении детей с язвенной болезнью / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Е.В. Сулова [и др.] // Вятский медицинский вестник. - 2009. - № 2-4. - С. 45-47.
87. Иммурег: новый отечественный препарат, обладающий иммуномодулирующим, антиоксидантным, гепатопротекторным, репаративным действием / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, В.В. Плечев [и др.]. - Уфа, 2004. – 104 с.
88. Исаев, Г.Б. Состояние микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с helicobacter pylori - ассоциированным хроническим эрозивным гастритом / Г.Б. Исаев, М.Р. Ибрагимов, Т.Г. Салимов // Уральский медицинский журнал. - 2016. - № 11 (144). - С. 87-90.
89. Исмаилов, Ж.К. Применение фитопрепарата салсоколлин в комплексном лечении ожоговых ран / Ж.К. Исмаилов, Х.Б. Манекенова, Ж.Р. Рамазанов // Актуальные проблемы современной хирургии: труды Международного хирургического конгресса. – М., 2003. - С. 235.

90. Использование гелий - неоновый лазер в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Горбашко, А.А. Самофалов, Р.К. Рахманов [и др.] // Вестник хирургии. - 1986. - № 7. - С. 31.
91. Итигина, Н.В. Местное лечение язв желудка и двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопических методик в хирургической клинике: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Итигина Нина Владимировна. – М., 1984. – 23 с.
92. Кандашевская, М.В. Тучные клетки и гепарин - ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах / М.В. Кандашевская // Вестник РАМН. – 2010. - № 6. – С. 49-54.
93. Канищев, П.А. Эффективность местного лечения дуоденальных язв / П.А. Канищев, В.Я. Самойлова // Эрозивно-язвенные поражения органов пищеварительного тракта. Вопросы диагностики, лечения и профилактики: сборник научных трудов. – М., 1982. – С. 29-30.
94. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Г.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № S6. - С. 7-122.
95. Катков, В.И. Концентрат гранулоцитов и солкосерила в лечении больных хроническими эрозиями слизистой оболочки желудка / В.И. Катков, Е.В. Ермаков // Врачебное дело. - 1987. - № 1. - С. 9-12.
96. Кислотность кишечного содержимого дистальных отделов толстой кишки при язвенном колите / В.Б. Гриневич, И.В. Губонина, В.В. Екимов, Н.О. Шерстнева // Колопроктология. - 2014. - № S3. - С. 90-90а.
97. Климов, П.К. Физиология желудка: механизмы регуляции / П.К. Климов, Г.М. Барашкова. - Л.: Наука, 1991. – 256 с.
98. Клинико-морфологические аспекты заживления дуоденальной язвы после селективной проксимальной ваготомии при воздействии лазерным излучением / В.А. Грушко, Т.Н. Никоненко, С.С. Лазня, С.Н.

Гулевский // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда хирургов. - Краснодар, 1995. - С. 65-66.

99. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018. - Т. 28, № 1. - С. 55-70.

100. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - Т. 26, № 6. - С. 40-54.

101. Козин, В.А. Биоактивный препарат "тизол" в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Козин. - Улан-Удэ, 2010.

102. Козина, Л.М. Лечение пептических язв тощей кишки введением лекарственных препаратов через эндофиброскоп / Л.М. Козина, Н.К. Матвеев // I Всесоюзный симпозиум по гастроинтестинальной эндоскопии: сборник тезисов. – Рига, 1980. – С. 89-90.

103. Комаров, Ф.И. Внутренние болезни / Ф.И. Комаров, В.Г. Кунес, А.С. Слетнев. - М., 1991. - 688 с.

104. Кондрашов, В.В. Применение пленкообразующих препаратов при лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Кондрашов // Эрозивно-язвенные поражения органов пищеварительного тракта. Вопросы диагностики, лечения и профилактики: сборник научных трудов. – М., 1982. - С. 31-32.

105. Кононов, А.В. Иммунная система слизистых оболочек и инфекция *Helicobacter pylori* / А.В. Кононов // Материалы 6-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. - М., 1997. - С. 3-6.

106. Концентрат гранулоцитов и солкосерил в лечении больных хроническими эрозиями слизистой оболочки желудка / Е.В. Ермаков, В.Н. Преображенский, В.И. Катков, В.А. Кириллов // *Врачебное дело.* - 1987. - № 1. - С. 9-12.

107. Корабельщиков, А.И. Морфометрический анализ заживления однорядного кишечного шва Матещука и двухрядного кишечного шва Альберта / А.И. Корабельников // *Вестник Новгородского государственного университета.* - 2006. - № 35. - С. 62-63.

108. Королев, М.П. Повреждения двенадцатиперстной кишки / М.П. Королев, Ш.К. Уракчеев, К.В. Шлоссер // *Вестник хирургии.* - 2012. - № 2. - С. 46-50.

109. Коррекция острого иммобилизационного стресс-синдрома сукцинатом оксиметилурацила и мексидолом / В.А. Мышкин, А.И. Савлуков, Р.Б. Ибатуллина, Д.А. Еникеев // *Медицинский вестник Башкортостана.* - 2010. - Т. 5, № 1. - С. 59-62.

110. Корытов, Л.И. Активация перекисного окисления липидов - один из возможных механизмов торможения всасывания глюкозы при стрессе / Л.И. Корытов, М.И. Сусликова // *Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: материалы научно-практической конференции, посвященной памяти проф. Е.Ф. Ларина, 19-20 ноября 2013 г. - Томск, 2013.* - С. 54-57.

111. Кошелев, П.И. Регенерация при хирургических вмешательствах / П.И. Кошелев // *Стимуляция регенерации в хирургии: материалы региональной научно-практической конференции.* - Воронеж, 2005. - С. 37-43.

112. Красильников, Д.М. Профилактика несостоятельности швов энтероэнтероанастомоза / Д.М. Красильников, Я.Ю. Николаев, М.М. Миннуллин // *Креативная хирургия и онкология.* - 2012. - № 1. - С. 38-39.

113. Красильников, Д.М. Ранние послеоперационные осложнения у больных язвенной болезнью желудка и 12 п.к. / Д.М. Красильников, И.И. Хайруллин, А.З. Фаррахов. – Казань, 2005. - 75 с.

114. Кривоногов, В.П. Опыт применения оксиметилурацила при лечении больных с неспецифическим язвенным колитом / В.П. Кривоногов, И.И. Хидиятов, А.В. Куляпин // Новые технологии в хирургии: материалы III Всероссийской научно-практической конференции и пленума проблемной комиссии РАМН «Колопроктология». - Уфа, 1998. - С. 306-307.

115. Кузьмина, А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / А.Ю. Кузьмина // Лечащий врач. - 2004. - № 4. - С. 6.

116. Кустова, Н.И. Особенности иммунного статуса больных хроническим *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом / Н.И. Кустова, Н.М. Семяникова, А.В. Трошунин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1995. - Т. 5, № 3. - С. 237.

117. Лазарев, Н.В. Актуальные проблемы фармакологических воздействий на желудочно-кишечный тракт / Н.В. Лазарев // Материалы конференции по применению пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии. - Барнаул, 1968. - С. 63-66.

118. Лазарева, Д.Н. Противовоспалительное и противоязвенное действие оксиметилурацила / Д.Н. Лазарева, В.А. Давыдова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68, № 4. - С. 53-55.

119. Лапина, Т.Л. Две цели лечения язвенной болезни - заживление язвы и эрадикация *helicobacter pylori* / Т.Л. Лапина // Российские медицинские вести. - 2009. - Т. 14, № 4. - С. 3-9.

120. Лебедев, Н.В. Эндоскопический гемостаз у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.А. Петухов // Российский медицинский журнал. - 2015. - Т. 21, № 1. - С. 15-18.

121. Левина, Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях / Л.И. Левина. - Л.; М., 1989. – 263 с.
122. Левицкая, С.В. Внежелудочное исследование желудочного сока посредством рН- метра (внежелудочная рН-метрия) / С.В. Левицкая, В.А. Макаров, Р.Г. Ануфриев // Лабораторное дело. – 1984. - № 8. - С. 460-462.
123. Леушина, Е.А. Особенности качества жизни у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и моторно-эвакуаторными нарушениями желудка / Е.А. Леушина, Е.Н. Чичерина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2015. - Т. 132, № 1. - С. 61-63.
124. Лечебная гастроскопия при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки / В.Н. Сотников, В.П. Бондаренко, Н.Т. Онькова [и др.] // Всесоюзный симпозиум по гастроинтестинальной эндоскопии: тезисы докладов. – Рига, 1980. - С. 174-176.
125. Лещенко, И.Г. Прогнозирование и профилактика ранних послеоперационных эзофагогастродуоденальных кровотечений в гериатрической практике / И.Г. Лещенко, О.Г. Яковлев, Б.В. Сидаш // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2007. - Т. 166, № 1. - С. 83-87.
126. Логинов, А.С. «Маастрихт-3» - современная тактика диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* / А.С. Логинов // Фарматека. – 2006. – № 12. – С. 46-48.
127. Луцевич, Э.В. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? / Э.В. Луцевич, И.Н. Белов // Хирургия. - 2008. - № 1. - С. 4-7.
128. Маев, И.В. Диагностика и лечение органов пищеварения / И.В. Маев. - СПб.: СОТИС, 1997. - С. 10.
129. Маев, И.В. Инфекция *helicobacter pylori* и экстрагастродуоденальные заболевания / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87, № 8. - С. 103-110.

130. Малов, Ю.С. Язвенная болезнь / Ю.С. Малов, С.В. Дударенко, С.Б. Оникиенко. – СПб., 1994. – 168 с.

131. Малоинвазивный способ ваготомии в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.М. Тимербулатов [и др.] // Проблемы диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: сборник докладов научно-практической конференции хирургов, гастроэнтерологов и эндоскопистов. - Уфа, 1997. - С. 32.

132. Медведев, В.Н. Сравнительная оценка секреторной функции желудка, изучаемой зондовым методом и интрагастральной рН-метрией / В.Н. Медведев // Клиническая медицина. - 1990. - № 3. - С. 89-92.

133. Мексидол в клинике и эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - Прил. 1. – С 34-119.

134. Мельник, В.М. Мукозэктомия в хирургическом лечении заболеваний толстой кишки / В.М. Мельник, А.И. Пойда // Хирургия Украины. - 2013. - № 3 (47). - С. 020-028.

135. Метаболический синдром с позиции кардиолога и гастроэнтеролога: современные аспекты проблемы / Л.Е. Смирнова, В.Ф. Виноградов, А.В. Смирнов [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. - 2012. - Т. 10, № 2. - С. 11-15.

136. Методическая ошибка при проведении протокола исследования с расчетом оценки эффективности быстрого уреазного теста хелпил для диагностики *h.pylori* в желудке / М.Р. Конорев, Е.Н. Тышевич, М.Е. Матвеев, Т.В. Коваленко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2016. - № 1-2. - С. М16-М16б.

137. Мильдзихов, Г.У. Ишемические нарушения как фактор несостоятельности швов анастомозов / Г.У. Мильдзихов, М.К. Пагиева // Харьковская хирургическая школа. - 2008. - № 2. - С. 202-203.

138. Мифтяхов, Р.И. Новые возможности применения ингибиторов АПФ / Р.И. Мифтяхов // Самарский областной клинической

кардиологической диспансер 30 лет: материалы юбилейной научно-практической конференции. - Самара, 2006. - С. 123.

139. Модель развития фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности / С.Н. Пивовар, Ю.С. Рудык, Е.В. Высоцкая, А.Н. Страшненко // Украинский терапевтический журнал. - 2014. - № 1 (40). - С. 42-45.

140. Мохов, Е.Н. Применение сшивающих аппаратов в хирургии желудочно-кишечного тракта / Е.Н. Мохов, В.А. Кадыков, Э.М. Аскеров // Материалы XI Съезда хирургов Российской Федерации. - Волгоград, 2011. - С. 237-238.

141. Мохов, Е.Н. Применение биологически активного шовного материала в хирургии толстой кишки / Е.Н. Мохов, А.Н. Сергеев, Р.Ю. Чумаков // Вестник хирургии. - 2009. - № 3. - С. 29-37.

142. Мошкина, А.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности различных схем противовоастматической терапии у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и артериальной гипертензии / А.А. Мошкина, О.А. Зонов, Ю.А. Зонова // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 3. - С. 52.

143. Муслимова, С.Ю. Регенерация стромы яичника при имплантации биоматериала Аллоплант (экспериментальное исследование) / С.Ю. Муслимова, Л.А. Мусина // Морфология. - 2006. - Т. 129, № 4. - С. 88.

144. Нагаев, Н.Р. Эндоскопические методы профилактики, диагностики и лечения постгастрорезекционного анастомозита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Нагаев Наиль Робертович. - Уфа, 1996. - 22 с.

145. Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *helicobacter pylori* заболеваний (в московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2015. - № 3-4. - С. 12-18.

146. Нейроиммунопатология: руководство / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сапиашвили. - М.: Институт общей патологии и патофизиологии РАМН, 2003. - С. 1-50.
147. Нейроиммунология: материалы Научно-практической конференции неврологов. – СПб., 2001. – 322 с.
148. Нерешённые вопросы регенерации хрящевой и костной ткани (обзорно-аналитическая статья) / М.Ю. Ежов, И.Ю. Ежов, А.К. Кашко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 5. – С. 126-131.
149. Нигматуллин, Р.Т. Морфологические аспекты пересадки соединительнотканых аллотрансплантатов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.02 / Нигматуллин Рафик Талгатович. - Новосибирск, 1996. – 40 с.
150. Новиков, А.И. Экстренная эндоскопия и тактика при гастродуоденальных кровотечениях / А.И. Новиков // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2012. - № 1. - С. 112-115.
151. Новые технологии в хирургии "трудных" язв двенадцатиперстной кишки (с комментарием редколлегии) / А.П. Власов, В.В. Сараев, Ю.П. Степанов, О.Ю. Рубцов // Хирургия. - 2008. - № 8. - С. 44-48.
152. Новый способ формирования межкишечного анастомоза / В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, И.С. Шилов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2011. - № 1. - С. 69-74.
153. Нормативные показатели иммунного статуса у жителей Челябинской области: информационное письмо / И.И. Долгушин, Г.А. Селянина, О.Л. Колесников, Н.П. Додонов. - Челябинск, 2008. - 23 с.
154. О возможности улучшения результатов реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта / В.В. Плечев, С.Л. Шилов, И.И. Шарипов [и др.] // Башкирский химический журнал. - 2006. - Т. 13, № 2. - С. 90-93..
155. Общая патология / под ред. Н.П. Чесноковой. - М.: Academia, 2006. – 336 с.

156. Одинцова, И.А. Современные аспекты гистологического анализа раневого процесса / И.А. Одинцова // Вопросы морфологии XXI века / под ред. И.А. Одинцовой, С.В. Костюкевича. - СПб., 2015. - Вып. 4. – С. 51-53.

157. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. - Новосибирск: АРТА, 2008. - 284 с.

158. Опыт местного лечения обширной травматической раны с помощью пектинов и раствором с наночастицами серебра (клиническое наблюдение) / Е.Б. Лазарева, М.В. Шахламов, Е.Д. Меньшикова, И.Н. Пономарев // Неотложная медицинская помощь. - 2014. - № 1. - С. 47-50.

159. Организационные возможности управления метаболическим и гормональным гомеостазом у больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, на базе муниципального центра здоровья / Э.И. Низамова, Э.М. Салахов, Д.Г. Мурасов [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение XXI века: проблемы, пути решения, подготовка кадров: сборник тезисов конференции. – М., 2012. - С. 331-333.

160. Осложнения при лапароскопической холецистэктомии / Д.М. Красильников, Д.М. Миргасимова, А.В. Абдульянов [и др.] // Практическая медицина. - 2016. - № 4-1 (96). - С. 110-113.

161. Осложненная интраабдоминальная инфекция в многопрофильном стационаре: экономический анализ существующей практики проведения антибактериальной терапии / Ю.М. Гомон, А.С. Колбин, Ю.Е. Балыкина [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2018. - Т. 6, № 1. - С. 13-23.

162. Особенность хирургической тактики damage control / Е.А. Войновский, П.И. Колтович, С.А. Курдо, А.П. Колтович // Хирургия. - 2011. - № 7. - С. 27-31.

163. Острые язвы желудка при острой кишечной непроходимости / В.Е. Милюков, Е.Н. Долгов, К.К. Нгуен [и др.] // Хирургия. - 2013. - № 9. - С. 79-84.
164. Острые язвы у хирургических больных / Г.П. Брюсов, А.В. Мызин, М.Г. Акопян [и др.] // Материалы научно-практической конференции, посвященной 10-летию Республиканской детской клинической больницы. - М., 1995. - С. 36-37.
165. Оценка частоты выявляемости нарушений ритма сердца у больных саркоидозом органов дыхания / Т.М. Попонина, Г.М. Чернявская, Н.В. Подоксенова, О.А. Денисова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № S2. - С. 89-90.
166. Очерки сердечно-сосудистой хирургии / под ред. В.В. Плечева, Р.П. Козленко. - Уфа, 2002. – 294 с.
167. Парахонский, А.П. Исследование приверженности к лечению больных язвенной болезнью и эрозивным гастритом / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 10. - С. 54.
168. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи / О.В. Жукова, Н.Н. Потекаев, А.Г. Стенько [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - Т. 3, № 4. - С. 4-9.
169. Первый опыт выполнения чрескожной эндоскопической гастростомии у детей / С.Г. Анохина, Н.С. Поляков, А.А. Подшивалин [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - № 7-1 (63). - С. 11.
170. Переверткина, А.Н. Особенности клиники, диагностики и лечения язвенной болезни желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки в сочетании с ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Переверткина Алла Николаевна. – М., 1990. – 24 с.
171. Перспективы использования рекомбинантного интерлейкина-1 β человека для лечения острых повреждений слизистой оболочки желудочно-

кишечного тракта у крыс / Т.А. Сазонова, Е.А. Варюшина, Г.В. Александров [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2012. - № 6. - С. 70-71.

172. Пинегин, Б.В. Современное представление о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов / Б.В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 12. – С. 3–8.

173. Плечева, Д.В. Стимуляция репаративной регенерации кожи оксиметилурацилом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Плечева Дина Владимировна. – Уфа, 2005. – 25 с.

174. Полиморфизм -857с>т промотора гена фактора некроза опухоли- α и эффективность антицитокиновой терапии у больных ревматоидным артритом / А.Н. Силков, Н.С. Шкаруба, Т.А. Калашникова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2012. - Т. 14, № 1-2. - С. 81-86.

175. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 при псориазе / А.Ю. Громова, А.В. Чаплыгин, В.О. Матыцин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2007. - № 3. - С. 1-9.

176. Получение, ранозаживляющее и противоязвенное действие комплекса хитозана с родиом / Н.Т. Афзалетдинова, Ю.И. Муринов, И.Р. Муллагалиев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. - № 5. – С. 26–27.

177. Применение хирургического клея «Биоклей-Лаб» для профилактики несостоятельности анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта / М.Д. Дибиров, Б.С. Брискин, И.Е. Родионов [и др.] // Анналы хирургии. - 2008. - № 2. - С. 31-34.

178. Проблема хирургического шва толстой кишки / А.И. Кечеруков, Ф.Ш. Алиев, И.А. Чернов, А.А. Барадудин // Медицинская наука и образование Урала. - 2008. - Т. 9, № 5. - С. 6-8.

179. Проблемы гастроэнтерологии / Л.П. Меткова, О.А. Склянская, А.К. Хоринад [и др.] // Клиническая медицина. - 1990. - № 1. - С. 41-49.

180. Прогнозирование рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, С.Х. Бакиров, А.Р. Мусин // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2013. - № 3 (43). - С. 20-22.

181. Происхождение тучных клеток: современное состояние проблемы / В.В. Гусельникова, А.П. Пронина, П.Г. Назаров [и др.] // Вопросы морфологии XXI века / под ред. Р.К. Данилова, С.В. Костюкевича, И.А. Одинцовой. - СПб., 2010. - Вып. 2. – С. 108-115.

182. Протекторная активность мексидола и комплексного соединения оксиметилурацила с янтарной кислотой при острой нитритной интоксикации / Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, А.И. Савлуков [и др.] // Патогенез. - 2006. - № 3. - С. 39-41.

183. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии / В.В. Плечев, Е.Н. Мурысева, В.М. Тимербулатов, Д.Н. Лазарева. - М.: Триада-Х, 2003. – 320 с.

184. Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта / О.В. Галимов, А.Ж. Гильманов, О.В. Ханов [и др.] // Хирургия. - 2008. - № 10. - С. 27-29.

185. Профилактика острых язв после операции на открытом сердце / А.В. Молочков, М.В. Самойленко, И.В. Аксенов, Д.Г. Тарасов // Материалы VI Всероссийского съезда кардиологов. - М., 2004. - С. 110.

186. Профилактика раневой инфекции и морфологические аспекты заживления асептической раны / А.Б. Ларичев, В.К. Шишло, А.В. Лисовский [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. – Т. 4, № 4. - С. 728-733.

187. Пути улучшения результатов лечения гастродуоденальных язв, осложненных пилоробульбостенозом / О.В. Галимов, Ю.Б. Монаков, С.В. Колесов [и др.] // Башкирский химический журнал. - 2008. - Т. 15, № 2. - С. 105-106.

188. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, Е.К. Баранская [и др.] - М.: Литтерра, 2003. – С. 590, 624.
189. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
190. Регенеративная биология и медицина / А.М. Дыгай, В.В. Семченко, И.Н. Лебедев [и др.]. – М.; Омск; Томск; Ханты-Мансийск, 2017.
191. Роль мелатонина при коморбидной патологии заболеваний ЖКТ с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.А. Опарин, А.Г. Опарин, Н.В. Лаврова [и др.] // Новости медицины и фармации. - 2013. - № 6 (478). - С. 89-92.
192. Роль патологии миокарда в развитии сердечной недостаточности и танатогенезе после операций на сердце у больных ИБС в сочетании с приобретенными пороками сердца / Р.А. Серов, Н.А. Третьякова, Т.В. Артюхина, Г.А. Хугаев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2012. - Т. 13, № S3. - С. 153.
193. Роль факторов риска в этиопатогенезе язвенной болезни / О.А. Курамшина, Л.В. Габбасова, Ю.А. Кофанова, А.Я.Крюкова // Доктор.Ру. - 2015. - № 2-2 (103). - С. 14-15.
194. Русаков, В.И. Острые хирургические болезни живота / В.И. Русаков. – М., 2004.
195. Рустамов, М.Н. Разработка эрадикационных режимов у пациентов с *helicobacter pylori*-ассоциированной дуоденальной язвой / М.Н. Рустамов, Л.Б. Лазебник // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2016. - № 1-2. - С. М29-М30.
196. Рыбаков, А.Г. Гистохимическое исследование нервного аппарата желудка при язвенной болезни / А.Г. Рыбаков, И.Н. Чаиркин // Морфология. - 2008. - Т. 133, № 2. - С. 116.

197. Рындовский, О.Э. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) / О.Э. Рындовский, А.Н. Кузнецова, Т.В. Королева // Российский кардиологический журнал. - 1999. - № 4. - С. 140-141.
198. Рысс, Е.С. Фармакотерапия язвенной болезни / Е.С. Рысс, Э.Э. Эварту. - СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ, 1998. – 253 с.
199. Савельев, В.С. Программа профилактики и лечения стресс-язв и гастродуоденальных кровотечений у больных в критическом состоянии: метод. рекомендации / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, В.Н. Мартынов. - М., 2004. – 14 с.
200. Савичевский, М.С. Острые язвы ЖКТ после операции на сердце / М.С. Савичевский // Хирургия. - 1983. - № 12. - С. 92-93.
201. Садчиков, Д.В. Проблема причинности в системе множественных острых дисфункций у больных в критическом состоянии / Д.В. Садчиков // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 1, № 4. - С. 62-66.
202. Сафин, И.А. Патогенетические аспекты хирургического лечения некоторых форм гепатитов и циррозов печени / И.А. Сафин, Р.С. Мингазов, С.А. Муслимов // Вятский медицинский вестник. - 2002. - № 1. - С. 30-31.
203. Семенов, В.А. Клинико-анатомическая характеристика и патоморфоз осложнений хирургического лечения заболеваний сердца на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Семенов Вадим Анатольевич. – Челябинск, 2002. - 20 с.
204. Семянникова, Н.М. Характеристика иммунного статуса больных хроническим гастритом типа “В” / Н.М. Семянникова, А.В. Трошунин // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: тезисы докладов 49 и 50 научной конференции молодых ученых. - Екатеринбург, 1995. - С. 232-233.

205. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. - 2-е изд., пе-рераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 304 с.

206. Сердечно-сосудистая система у ветеранов локальных войн с функциональной патологией кишки / Т.Е. Помыткина, А.Г. Гзогян, М.А. Барсукова, И.Н. Кожинова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013. - Т. 23, № 5. - С. 149.

207. Сидоренко, С.А. Методические подходы к оценке отдаленных результатов хирургического лечения язвенной болезни / С.А. Сидоренко, Ю.М. Панцырев, С.А. Чернякевич // Хирургия. – 1987. - № 11. - С. 22-29.

208. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции / А.А. Новик, В.Н. Цыган, Н.Х. Дулатова [и др.]. – СПб., 2001. - С. 1-50.

209. Система глутатиона эритроцитов и плазмы при язвенной болезни / В.И. Кулинский, А.В. Щербатых, А.А. Большешапов [и др.] // Биомедицинская химия. - 2008. - Т. 54, № 5. - С. 607-613.

210. Случай семейного хеликобактериоза в многодетной семье / Н.А. Зорин, Р.А. Белоусова, Г.П. Жуковина [и др.] // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: материалы VII конгресса педиатров России. – М., 2002. – С. 110.

211. Смагин, В.Г. Современные представления о неоднородности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.Г. Смагин, И.В. Зверков, В.А. Виноградов // Терапевтический архив. - 1998. - № 2. - С. 134-142.

212. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты проспективного когортного исследования / С.А. Шальнова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 6 (134). - С. 15-19.

213. Смолянин, Е.А. Эндоскопическое лечение осложненных гастродуоденальных язв в условиях специализированного центра: автореф.

дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Смольянинов Евгений Алексеевич. – Воронеж, 2000. – 32 с.

214. Совершенствование методов лечения несформированных дуоденальных и высоких тонкокишечных свищей / В.С. Пантелеев, Р.Р. Иштуков, В.Д. Дорофеев [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2017. - Т. 2, № 6. - С. 142-145.

215. Современные аспекты терапии больных гастродуоденальными эрозивно-язвенными поражениями / Е.Ю. Шкатова, Я.М. Вахрушев, Е.Р. Коробейникова [и др.] // Ремедиум Приволжье. - 2014. - № 9. - С. 17-25.

216. Состояние системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных с дуоденогастроэзофагальным рефлюксом (экспериментальное исследование) / Г.Ф. Жигаев, Т.И. Лелявина, З.Б. Бальжинимаев, Е.Ю. Лудупова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - Т. 93, № 2. - С. 72-75.

217. Сотников, В.Н. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Н. Сотников. – М., 1999. - 24 с.

218. Сочетание осложненных форм рака толстой кишки: клиника, диагностика, хирургическая тактика / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, А.Л. Левчук [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - Т. 6, № 4. - С. 641-646.

219. Стародуб, Е.М. Исследование эффективности психотропных средств для лечения дисфункциональных расстройств билиарного тракта / Е.М. Стародуб, С.Е. Шостак // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2013. - № 2. - С. М35-М35.

220. Статистические материалы. Заболеваемость населения России в 2003 году. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - Ч. 1. – 124 с.

221. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: руководство / АМН СССР; Л.И. Аруин, А.Г. Бабаева, Б.В. Гельфанд [и др.]; под ред. Д.С. Саркисова. - М.: Медицина, 1987. - 448 с.

222. Сыркин, А.Л. Инфаркт миокарда / А.Л. Сыркин. - М.: МИА, 1998. – 397 с.
223. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Терапевтический архив. - 2017. - Т. 89, № 9. - С. 4-9.
224. Тимен, Л.Я. Принципиальные особенности эндоскопического программированного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском / Л.Я. Тимен, И.Е. Трубицына, Б.З. Чикунова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 12. - С. 65-74.
225. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) / А.В. Мелешина, А.С. Быстрова, О.С. Роговая [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 198-218.
226. Тоистев, В.К. Результаты применения эндоскопического метода желудочной секреции лечения больных с дуоденальной язвой / В.К. Тоистев // Эндоскопическая хирургия. - 1998. - № 1. - С. 53.
227. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах. - М., 1975. – 248 с.
228. Усовершенствованный метод прогнозирования риска и профилактики эзофагогастродуоденальных кровотечений в гериатрической урологии / И.Г. Лещенко, Н.А. Додонова, Б.В. Сидаш [и др.] // Урология. - 2016. - № 1. - С. 52-57.
229. Файзуллина, Н.З. Клинико-морфологические аспекты регенерации линейных ран в эксперименте / Н.З. Файзуллина, А.Н. Валеева, О.И. Шоркина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2014. - № 3. - С. 293-298.

230. Факторы риска несостоятельности тонко-толстокишечных анастомозов / Г.У. Мильдзихов, М.К. Пагиева, Т.Н. Калаев [и др.] // Колопроктология. - 2011. - № S3 (37). - С. 102-104.

231. Фарбер, А.В. Тактика ведения пациентов с пептической язвенной болезнью, ассоциированной с *helicobacter pylori* / А.В. Фарбер, Е.Л. Никонов // Доказательная гастроэнтерология. - 2013. - № 3. - С. 45-57.

232. Федоров, Д.Н. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах / Д.Н. Федоров, А.Н. Ивашкин, А.В. Васильев // Архив патологии. – 2002. - № 1. – С. 8-11.

233. Хамзина, Е.Ф. Изучение возможного отдаленного нейротоксического действия маоп, анилокаина, энрофлоксацина и их композиции / Е.Ф. Хамзина, И.В. Чудов, А.Ф.Исмагилова // Биотехнология: токсикологическая, радиационная и биологическая безопасность: материалы международной научно-практической конференции посвященная 50-летию Федерального центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности. – М., 2010. - С. 174-176.

234. Характер репарации слизистой оболочки желудка двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни / Л.П. Мягкова, Т.Л. Лапина, О.А. Склянская [и др.] // Клиническая медицина. – 1997. – № 5. – С. 21–24.

235. Харисова, И.М. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учеб. пособие / И.М. Харисова, Н.Х. Шарафутдинова. - Уфа: Изд-во БГМУ, 1999. - 145 с.

236. Хасанов, А.Г. Ишемически-реперфузионные механизмы развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Г. Хасанов, М.А. Садритдинов, В.М. Тимербулатов. - Уфа, 2004. – 102 с.

237. Хасанов, А.Г. О прогнозировании осложнений язвенной болезни на основе искусственных нейронных сетей / А.Г. Хасанов, М.А. Нуртдинов, Г.Ю.Гололобов // *Анналы хирургии.* - 2016. - Т. 21, № 4. - С. 231-234.

238. Хасанов, А.Г. Оптимизация методов хирургического лечения осложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Хасанов Анвар Гиниятович. – Уфа, 1997. – 33 с.

239. Хирургия язвенных гастродуоденальных кровотечений / В.И. Мидленко, А.В. Смолькина, С.И. Барбашин [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* - 2017. - № 1. - С. 18.

240. Хронический гастрит и ранний рак желудка: особенности диагностики и динамика развития / П.А. Никифоров, В.Н. Ляпунова, Ю.П. Грибунов, Н.Н. Виноградова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* - 2014. - № 4 (104). - С. 57-59.

241. Хунафин, С.Н. Моторно-эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта при применении некоторых средств профилактики болезни брюшины: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Хунафин Саубан Нурлыгаянович. – Уфа, 1970. – 25 с.

242. Царев, Н.И. Эндоскопический способ лечения гастродуоденальных язв раствором солкосерила / Н.И. Царев, А.М. Красных. – М., 1989. – 48 с.

243. Циммерман, Я.С. Гастродуоденальные заболевания и helicobacter pylori-инфекция: общее обозрение проблемы / Я.С. Циммерман // *Клиническая медицина.* - 2009. - Т. 87, № 5. - С. 9-14.

244. Циммерман, Я.С. Проблемы этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В.Х. Василенко / Я.С. Циммерман // *Клиническая медицина.* - 2011. - Т. 89, № 1. - С. 14-19.

245. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. - 2012. - Т. 90, № 8. - С. 11-18.

246. Цифровая видеоэндоскопия в диагностике заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Д. Креймер, В.П. Тюрин, А.Л. Пурунджан, Е.А. Коган // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2009. - Т. 4, № 1. - С. 81-88.

247. Цыганков, В.К. Острые гастродуоденальные изъязвления слизистой у кардиохирургических больных после оперативного лечения в условиях экстракорпорального кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.44 / Цыганков Василий Константинович. - СПб., 1998. – 23 с.

248. Чарышкин, А.Л. Клеевые аппликации и кваматель в послеоперационных больных язвенного желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных перфорацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Чарышкин Алексей Леонидович. – Саратов, 2000. – 111 с.

249. Чернов, В.Н. Результаты лечения язвенной болезни методом радикальной дуоденопластики / В.Н. Чернов, С.О. Долгарев // Хирургия. - 2013. - № 4. - С. 48-54.

250. Чиркин, В.В. Вторичные иммунодефициты / В.В. Чиркин, В.Ф. Семенов, В.И. Карандашов. - М.: Медицина, 1999. - 244 с.

251. Шамигулов, Ф.Б. Значение хеликобактерий (*Helicobacter pylori*) в выборе способа лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Шамигулов Фаниль Булатович. – Уфа, 1997. – 23 с.

252. Шанин, В.Ю. Патопфизиология критических состояний / В.Ю. Шанин. – СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 436 с.

253. Шевченко, Ю.Л. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Ю.Л. Шевченко, А.А. Корзникова, Ю.М.Стойко // Хирургия. - 2006. - № 11. - С. 18-23.

254. Шостак, С.Е. Факторы риска хронического панкреатита у жителей города и села / С.Е. Шостак, Е.М. Стародуб, Л.Н. Романюк // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - № 5 (105). - С. 89а.

255. Шулутко, Б.И. Ишемическая болезнь сердца / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПО, 2005. – 180 с.

256. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *helicobacter pylori* (по материалам киотского консенсуса, 2015) / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов [и др.] // Фарматека. - 2016. - № 6 (319). - С. 24-33.

257. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.А. Колесников [и др.]. - Челябинск, 2000. - 159 с.

258. Эндоскопическое лечение гастродуоденальных язв с применением аллопланта / Р.Т. Ибрагимов, С.А. Муслимов, А.М. Иткин, А.Н. Некрасов // Новые технологии в хирургии: материалы международного симпозиума. - Уфа, 1994. - С. 65-66.

259. Эндоскопическое применение аллогенного материала "биоплант" в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / М.А. Нартайлаков, Р.Х. Дивеев, Г.Г. Мингазов [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88, № 4. - С. 356-360.

260. Эндоскопическое применение препарата «Биоплант» в комплексе лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Р.Х. Дивлеев, М.А. Нартайлаков, Г.Т. Мингазов [и др.] // Здравоохранение Башкортостана. – 2004. - № 3. – С. 203-204.

261. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение двух десятилетий в период социально-экономического кризиса в России / В.В. Гафаров, В.А. Пак, И.В. Гагулин, А.В. Гафарова. – Новосибирск, 2000. – 284 с.

262. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофаго-гастродуоденальной зоны / В.В. Чернин, В.М. Червинец, В.М. Бондаренко, С.Н. Базлов. - Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2004. - 200 с.
263. Яковлева, В.А. Легочное сердце / В.А. Яковлева, И.П. Куренкова. – СПб.: МИА, 1996. – 351 с.
264. Ямалов, Р.А. Профилактика и лечение острых эрозий и язв пищеварительного тракта у послеоперационных больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Ямалов Рустам Азатович. – Уфа, 1998. – 25 с.
265. A biodegradable tri-component graft for anterior cruciate ligament reconstruction / E.J. Chung, M.J. Sugimoto, J.L. Koh, G.A. Ameer // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2014. - № 11. – P. 704–12.
266. Abnormal connexin expression in human chronic wounds / J.E. Sutcliffe, K.Y. Chin, C. Thrasivoulou [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 1205–1215.
267. Abrigo, M. Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects / M. Abrigo, S.L. McArthur, P. Kingshott // *Macromol. Biosci.* – 2014. – Vol. 14. – P. 772–792.
268. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage / N. Komen, J. Slieker, P. Willemsen [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 208, № 3. – P. 317-23.
269. An integrated approach for experimental target identification of hypoxia-induced miR-210 / J. Folkman, P. Fasanaro, S. Greco [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2009. – Vol. 284. – P. 35134-35143.
270. Anabolic effects of oxandrolone after severe burn / D.W. Hart, S.E. Wolf, P.I. Ramzy [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. - Vol. 233, № 4. – P. 556–564.

271. Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: risk factors / C.A. Bertelsen, A.H. Andreasen, T. Jorgensen [et al.] // *Colorectal Dis.* - 2010. – № 12. - P. 37-43.
272. Annex, B.H. MRP-14 Preach the Worse for Platelets and Monocytes Union in Peripheral Artery Disease / B.H. Annex, J.S. Silvestre // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 66-68.
273. Anti-Inflammatory, Immunomodulatory, and Tissue Repair Activity on Human Keratinocytes by Green Innovative Nanocomposites / P. Morganti, A. Fusco, I. Paoletti [et al.] // *Materials.* – 2017. - № 10. – P. 843.
274. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats / V. Kant, A. Gopal, N.N. Pathak [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 322–330.
275. Arsenic in seafood is associated with increased thyroid-stimulating hormone (TSH) in healthy volunteers - A randomized controlled trial / M. Molin, S.M. Ulven, L. Dahl [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 1-7.
276. Association of vascular endothelial growth factor -2578C/A gene polymorphism in Chinese patients with colon cancer / Y. Cao, L. Zhang, G. Zhang [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 117-21.
277. Becker, D.L. Connexins in wound healing; perspectives in diabetic patients / D.L. Becker, C. Thrasivoulou, A.R. Phillips // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. - № 1818. – P. 2068–2075.
278. Biofilms and inflammation in chronic wounds / G. Zhao, M.L. Usui, S.I. Lippman [et al.] // *Adv. Wound Care.* – 2013. – № 2. – P. 389–399.
279. Biomaterials: Chitosan and Collagen for Regenerative Medicine / Y. Hayashi, M. Yamauchi, S.K. Kim, H. Kusaoke // *BioMed. Res. Intern.* - 2014. – 2014. – P. 690485.

280. Boccola, M.A. Risk factors and outcomes in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1,576 patients / M.A. Boccola, P.G. Buetlner, W.M. Rosen // *World Surg.* - 2011. - Vol. 35. - P. 186-195.
281. Carmeliet, P. VEGF at the neurovascular interface: therapeutic implications for motor neuron disease / P. Carmeliet, D. Lambrechts // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – № 1762 – P. 1109-21.
282. Characterization of materials eliciting body reaction in stapled human gastrointestinal anastomoses / C.B. Lim, R.D. Goldin, A. Darzi [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2008. - Vol. 95. - P. 1044-1050.
283. Chen, T.J. Prevalence of anti-ulcer drug use in a Chinese cohort / T.J. Chen, L.F. Chou, S.J. Hwang // *World J. Gastroenterol.* – 2003. - № 6. – P. 1365-9.
284. Cicaderma's Effect on Inflammation and Skin Wound Healing / C. Morin, A. Roumegous, G. Carpentier [et al.] // *J. Pharm. Exp. Ther.* – 2012. – Vol. 343, № 1. – P. 115-124.
285. Circular noncoding RNAs as potential therapies and circulating biomarkers for cardiovascular diseases / A.S. Bayoumi, T. Aonuma, J.P. Teoh [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2018. doi: 10.1038/aps.2017.196.
286. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, H. Brem, O. Stojadinovic, M. Tomic-Canic // *Wound Repair Regen.* – 2014. – Vol. 22, № 5. – P. 569-578.
287. Combination of stromal cell-derived factor-1 and collagen-glycosaminoglycan scaffold delays contraction and accelerates reepithelialization of dermal wounds in wild-type mice / A. Sarkar, S. Tatlidede, S.S. Scherer [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2011. – Vol. 19. – P. 71–79.
288. Connexin 26 regulates epidermal barrier and wound remodeling and promotes psoriasiform response / A.R. Djalilian, D. McGaughey, S. Patel [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2006. – Vol. 116. – P. 1243–1253.

289. Connexin43 (GJA1) is required in the population of dividing cells during fin regeneration / A.D. Hoptak-Solga, S. Nielsen, I. Jain [et al.] // *Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 317. – P. 541–548.
290. Curcumin-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanofibres: diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties / J.G. Merrell, S.W. McLaughlin, L. Tie [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 1149–1156.
291. Cx26 regulates proliferation of repairing basal airway epithelial cells / S. Crespin, M. Bacchetta, J. Bou Saab [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 152–160.
292. CX3CR1 deficiency delays acute skeletal muscle injury repair by impairing macrophage functions / W. Zhao, H. Lu, X. Wang [et al.] // *FASEB J.* – 2016. – Vol. 30. – P. 380-393.
293. Czajka, C.A. Self-assembly of prevascular tissues from endothelial and fibroblast cells under scaffold-free, nonadherent conditions / C.A. Czajka, C.J. Drake // *Tissue Eng. Part A.* – 2015. – Vol. 21, № 1-2. – P. 277-87.
294. DelValle, J. Gastric secretion / J. DelValle, M.R. Lucey, T. Yamada // *Textbook of gastroenterology* / eds T. Yamada [et al.]. – 2nd ed. – Philadelphia: J.B. Lipponcott, 1995. – Vol. 2. – P. 1340-1352.
295. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells / F. Geissmann, M.G. Manz, S. Jung [et al.] // *Science.* – 2010. – Vol. 327. – P. 656-661.
296. Dextran based herbal nanobiocomposite membranes for scar free wound healing / S. Singh, A. Gupta, D. Sharma, B. Gupta // *Int. J. Biol. Macromol.* - 2018. - Vol. 113. – P. 227-239.
297. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1 / B.H. Jiang, E. Rue, G.L. Wang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 17771-17778.

298. Dovi, J.V. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice / J.V. Dovi, L.-K. He, L.A. DiPietro // *J. Leukocyte Biol.* – 2003. – Vol. 73. – P. 448-455.
299. Eddy, A.A. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis / A.A.Eddy // *Kidney Int. Suppl.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 2-8.
300. Effect of topical application of chlorogenic acid on excision wound healing in rats / W.C. Chen, S.S. Liou, T.F. Tzeng [et al.] // *Planta Med.* – 2013. – Vol. 79. – P. 616–21.
301. Effectiveness of fibrin tissue adhesive for colocolic anastomosis reliability / H.G. Yilmaz, M. Odabasi, H. Buyukbayram [et al.] // *Ulus Travma Derg.* - 2001. - Vol. 2, № 7. - P. 87-90.
302. Effects of arginine supplementation on antioxidant enzyme activity and macrophage response in burned mice / H.I. Tsai, H.F. Shang, C.L. Yeh, S.L. Yeh // *Burns.* - 2002. – Vol. 28, № 3. – P. 258-263.
303. Efficacy and safety of therapeutic angiogenesis from direct myocardial administration of an adenoviral vector expressing vascular endothelial growth factor 165 / D. Zhang, L. Gai, R. Fan [et al.] // *Chine Med. J. (Engl.)*. – 2002. – Vol. 115, № 5. – P. 643–8.
304. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis / X. Zhao, H. Gu, Z. Xu [et al.] // *Metabolism.* – 2014. – Vol. 63, № 10. – P. 1304-1313.
305. Electrochemical detection of pseudomonas in wound exudate samples from patients with chronic wounds / H.J. Sismaet, A. Banerjee, S. McNish [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2016. – Vol. 24. – P. 366–372.
306. Elitsur, Y. The Prevalence of Duodenitis in Children / Y. Elitsur, D.L. Preston // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63, № 6. – P. e209.

307. Eming, S.A. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration / S.A. Eming, T.A. Wynn, P. Martin // *Science*. – 2017. – № 356 (6342). – P. 1026-1030.
308. Eming, S.A. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation / S.A. Eming, P. Martin, M. Tomic-Canic // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – № 6. – P. 265-266.
309. Evidence of multiyear factor IX expression by AAV-mediated gene transfer to skeletal muscle in an individual with severe hemophilia B / H. Jiang, G.F. Pierce, M.C. Ozelo [et al.] // *Mol. Ther.* – 2006. – Vol. 14, № 3. – P. 452–455.
310. Excessive nitric oxide impairs wound collagen accumulation / J.E. Park, M.J. Abrams, P.A. Efron [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 183. – P. 487–492.
311. Fallahzadeh, A.R. Restoration of angiogenesis by enalapril in diabetic hindlimb ischemic rats / A.R. Fallahzadeh, M. Khazaei, M.R. Sharifi // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ.* - 2011. – Vol. 155, № 2. – P. 137-42.
312. Frykberg, R.G. Challenges in the treatment of chronic wounds / R.G. Frykberg, J. Banks // *Adv. Wound Care*. – 2015. – № 4. – P. 560–582.
313. Ghaisas, M.M. Evaluation of wound healing activity of ferulic acid in diabetic rats / M.M. Ghaisas, S.B. Kshirsagar, R.S. Sahane // *Int. Wound J.* – 2014. – № 11. – P. 523–32.
314. Giordano, J.M. Surgical treatment of Takayasu's arteritis / J.M. Giordano // *Int. J. Cardiol.* – 2000. - Vol. 75, Suppl. 1. – P. S123–S128.
315. Godwin, J.W. Macrophages are required for adult salamander limb regeneration / J.W. Godwin, A.R. Pinto, N.A. Rosenthal // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110. – P. 9415-9420.
316. Goerdt, S. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells / S. Goerdt, C.E. Orfanos // *Immunity*. – 1999. – № 10. – P. 137-142.

317. Gordon, S. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions / S. Gordon, F.O. Martinez // *Immunity*. – 2010. – Vol. 32. – P. 593-604.
318. Gorenstein, L.A. Less Common Side Effects of Sympathetic Surgery / L.A. Gorenstein, M.J. Krasna // *Thorac. Surg. Clin.* – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 453-458.
319. Gormally, S.M. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori* / S.M. Gormally, B.M. Kierce, L.E. Daly // *Gut*. – 1996. – Vol. 38, № 4. – P. 513-517.
320. Gould, L.J. Topical collagen-based biomaterials for chronic wounds: rationale and clinical application / L.J. Gould // *Adv. Wound Care*. – 2016. – № 5. – P. 19–31.
321. Grape epicatechin conjugates prevent erythrocyte membrane protein oxidation / V. Martínez, V. Ugartondo, M.P. Vinardell [et al.] // *J. Agric Food Chem.* – 2012. – Vol. 60, № 16. – P. 4090-5. doi: 10.1021/jf2051784. Epub 2012 Apr 13.
322. Halm, M.A. Acute gastrointestinal complication after cardiac surgery (review) / M.A. Halm // *Am. J. Crit. Care*. – 1996. – Vol. 5, № 2. – P. 109-120.
323. Han, G. Chronic wound healing: a review of current management and treatments / G. Han, R. Ceilley // *Adv. Ther.* – 2017. – Vol. 34. – P. 599–610.
324. Harper, L. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century – a disease of older patients / L. Harper, C.O. Savage // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 495–501.
325. Hassall, E. Guidelines for approaching suspected peptic ulcer disease or *Helicobacter pylori* infection: where we are in pediatrics, and how we got there / E. Hassall // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 405-6.
326. *Helicobacter pylori* colonization in children with gastritis and peptic ulcer. I. The colonization rate and of colonization on mucin content and mucosal inflammation in the antrum / Y. Yamashiro, S. Oguchi, Y. Otsuka [et al.] // *Acta Paediatr. Jpn.* - 1994. - Vol. 36, № 2. - P. 167-170.

327. *Helicobacter pylori* infection in childhood: results of management with ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and tinidazole / A.A. Nijevitch, K.M. Farztdinov, V.U. Sataev [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1243-1250.
328. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis / H. Mitchell, T. Bohane, V. Tobias [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1993. – Vol. 16, № 2. – P. 120-125.
329. *Helicobacter pylori* infection induces a decrease in immunoreactive-somatostatin concentration of human stomach / H. Kaneko, K. Nakada, T. Mittsuma [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol. 37, № 3. – P. 409-416.
330. *Helicobacter pylori*-associated large gastric ulcer during treatment for childhood leukemia / F. Fioredda, R. Haupt, E. Castagnola [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2002. – Vol. 24. – P. 759-62.
331. Heme oxygenase activity modulates vascular endothelial growth factor synthesis in vascular smooth muscle cells / J. Dulak, A. Jozkowicz, R. Foresti [et al.] // *Antioxid Redox. Signal.* – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 229–40.
332. Hepatitis B virus and the risk of coronary heart disease: A comprehensive systematic review and meta-analyses of observational studies / Y. Wang, J. Xiong, M. Niu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – № 265. – P. 204-209.
333. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy / C.K. Sen, G.M. Gordillo, S. Roy [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2009. – Vol. 17. – P. 763–771.
334. Hunt, R.H. *Helicobacter pylori* and PH-the relevance of gastric and to the theasmy of *Helicobacter pylori* infection / R.H. Hunt // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 29, Suppl. 7. – P. 128-133.
335. Hunt, R.H. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of *Helicobacter pylori* / R.H. Hunt // *Am. J. Gastroenterol.* –1997. – Vol. 92. – P. 365.

336. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor / G.L. Semenza, B.H. Jiang, S.W. Leung [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 32529-32537.

337. IgM characterization directly performed in crude culture supernatants by a new simple electrophoretic method / K. Vorauer-Uhl, J. Wallner, G. Lhota [et al.] // *J. Immunol. Methods.* – 2010. – Vol. 359, № 1-2. – P. 21-7.

338. Immunoglobulins are effective in severe pediatric Guillain –Barre syndrome / E. Shahrar, Z. Shorer, C.M. Roifman [et al.] // *Pediatr. Neurol. US.* - 1997. - Vol. 16, № 1. - P. 32-36.

339. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique / M.B. Fennerty, R.E. Sampliner, D.L. Mc Gee [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. - Vol. 3, № 8. – P. 696-699.

340. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass / S.K. Ohri, J.B. Desay, J.A.R. Gaer [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52. – P. 826-831.

341. Intra-abdominal complications following cardiac surgery / H.L. Lazar, H. Hadson, J. Cann [et al.] // *Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 3, № 3. - P. 341-344.

342. Jain, R.K. Molecular regulation of vessel maturation / R.K. Jain // *Nat. Med.* – 2003. – № 9. – P. 685-693.

343. Jewell, U.R. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF / U.R. Jewell, R.K. Bruick, S.L. McKnight // *Science.* – 2001. – Vol. 294. – P. 1337-1340.

344. Jin, G. Therapeutic nanomaterials for cancer therapy and tissue regeneration / G. Jin, X. Zhao, F. Xu // *Drug. Disc. Today.* – 2017. – Vol. 22. – P. 1285-1287.

345. Kaneko, E. Japanese clinical statistical data of patients with peptic ulcer / E. Kaneko // *Nippon Rinsho.* - 1992. - Vol. 50. - P. 481-486.

346. Lanza, F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers / F.L. Lanza // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 2037-2046.
347. Leonurine (SCM-198) improves cardiac recovery in rat during chronic infarction / X. Liu, L. Pan, Q. Gong, Y. Zhu // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 649, № 1-3. – P. 236-41.
348. Liew, V.L. Helicobacter pylori and upper gastrointestinal bleed in heart valve surgery / V.L. Liew, R.K. Walesby // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. – Vol. 13. – P. 637-640.
349. Liu, Q. Mechanism of recombinant human growth hormone accelerating burn wound healing in burn patients / Q. Liu, S. Deng, J. Wang // *Chine J. Burns.* – 2000. - Vol. 16, № 1. – P. 22–25.
350. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation / S.J. Jenkins, D. Ruckerl, P.C. Cook [et al.] // *Science.* – 2011. – № 332. – P. 1284-1288.
351. Long-term treatment for gastric and duodenal ulcer / F. Di Mario, G. Battaglia, P. Pasqualetti [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. 24-28.
352. Lu, G. An experimental study on the effects of NCF on the wound healing of deep partial thickness burn in pigs / G. Lu, J. Chen, M. Jang // *Chine J. Burns.* – 2001. - Vol. 17, № 1. – P. 29–31.
353. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways / D. Zhou, C. Huang, Z. Lin [et al.] // *Cell. Signal.* – 2014. – Vol. 26. – P. 192-197.
354. Macrophage-Induced Blood Vessels Guide Schwann Cell-Mediated Regeneration of Peripheral Nerves / A.L. Cattin, J.J. Burden, L. Van Emmenis [et al.] // *Cell.* – 2015. – Vol. 162. – P. 1127-1139.

355. Macrophages promote osteoblastic differentiation in-vivo: implications in fracture repair and bone homeostasis / L. Vi, G.S. Baht, H. Whetstone [et al.] // *J. Bone Mineral Res.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1090-1102.

356. Majtan, J. Honey: An immunomodulator in wound healing / J. Majtan // *Wound Repair Regen.* – 2014. – Vol. 22. – P. 187–192.

357. Martin, P. Inflammation: wound healing in zebrafish / P. Martin, Y. Feng // *Nature.* – 2009. – № 459. – P. 921-923.

358. Martin, P. Wound healing—Aiming for perfect skin regeneration / P. Martin // *Science.* – 1997. - № 276. – P. 75–81.

359. Martin, P.E. Connexins help fill the Gap: Markers and therapeutic targets for chronic nonhealing wounds / P.E. Martin // *Br. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 1123–1124.

360. Martinotti, S. Propolis: A new frontier for wound healing? / S. Martinotti, E. Ranzato // *Burns Trauma.* – 2015. – № 3. – P. 9.

361. Materials and device designs for an epidermal Uv colorimetric dosimeter with near field communication capabilities / H. Araki, J. Kim, S. Zhang [et al.] // *Adv. Funct. Mater.* – 2017. – Vol. 27. – P. 1604465.

362. Maton, P.H. Omeprazole / P.H. Maton // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 965-976.

363. McColl, K.E. A study of the pathogenesis of Helicobacter pylori negative chronic duodenal ulceration / K.E. McColl, R.S. Chittajallu, S.W. Dahill // *Gut.* – 1993. - Vol. 34, № 6. – P. 762-780.

364. Mechanisms involved in Helicobacter pylori – induced inflammation / N. Yoshida, D.N. Granger, D.G. Evans [et al.] // *Gastroenterology.* - 1993. - Vol. 105. – P. 1431-1440.

365. Megraud, F. How should Helicobacter pylori infection be diagnosed? / F. Megraud // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 119 (Suppl.). – P. 93-98.

366. Meininger, C.J. Mast cells and angiogenesis / C.J. Meininger, B.R. Zetter // *Semin. Cancer Biol.* - 1992. - Vol. 3, № 2. - P. 73-79.

367. Metastable polymerization of sickle hemoglobin in droplets / A. Aprelev, W. Weng, M. Zakharov [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 229, № 5. – P. 1170-4.
368. Mitral valve repair using a prosthetic ring with chordal sizing system: a modified technique in the presence of myxomatous leaflets / A. Lio, A. Miceli, M. Ferrarini, M. Glauber // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 820-822.
369. MIYAGI-AMI Study Investigators. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study / T. Takii, S. Yasuda, J. Takahashi [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 93-100.
370. Mucosal recognition of *Helicobacter pylori* 120K Da protein in peptic ulceration and gastric pathology / J.E. Crabtree, J.D. Taylor, J.L. Wyatt [et al.] // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 332-335.
371. Multiple gastric perforations in an immunodepressed child / C.M. Franciosi, F. Romano, R. Caprotti, F. Uggeri // *Surgery.* – 2002. – Vol. 131, № 6. – P. 685-686.
372. Natarajan, R. Interferon-gamma-inducible protein (IP)-10 mRNA stabilized by RNA-binding proteins in monocytes treated with S100b / R. Natarajan, N. Shanmugam, R.M. Ransohoff // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 42. – P. 31212-21.
373. Neuroprotective effects of chrysin: From chemistry to medicine / S.F. Nabavi, N. Braidy, S. Habtemariam [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2015. – Vol. 90. – P. 224–231.
374. Ochoa, M. Flexible sensors for chronic wound management / M. Ochoa, R. Rahimi, B. Ziaie // *IEEE Rev. Biomed. Eng.* – 2014. – № 7. – P. 73–86.
375. Oderta, G. Endoscopic aspects of *Helicobacter*-positive gastritis / G. Oderta // *Acta Endoscopica.* – 1994. – Vol. 24, № 2. – P. 163-167.

376. Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers / C. Villanueva, J. Balanzo, X. Torras [et al.] // *Endoscopy*. – 1995. - Vol. 27. - P. 308-312.
377. Oxygen in acute and chronic wound healing / S. Schreml, R.M. Szeimies, L. Prantl [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – P. 257–268.
378. Pan, C. A New Microtia Reconstruction Method Using Delayed Postauricular Skin Flap / C. Pan, Y. Cen // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2018. – Vol. 141, № 6. – P. 972e-973e.
379. Perforated duodenal ulcer disclosing medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency / V. Kairamkonda, M. Dalzell, P.D. Losty, C. Davidson // *Arch. Dis. Child.* – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 88-90.
380. Physiological impact of abnormal lipoxin A(4) production on cystic fibrosis airway epithelium and therapeutic potential / G. Higgins, F. Ringholz, P. Buchanan [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2015. – 2015. – P. 781087.
381. Pollard, J.W. Trophic macrophages in development and disease. *Nature reviews* / J.W. Pollard // *Immunology*. – 2009. – № 9. – P. 259-270.
382. Prevalence of esophagitis in H. pylori-positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy / H.J. O'Connor, C. McGee, N.M. Ghabash, K. Cunnane // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – Vol. 48. – P. 1064-8.
383. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil / F. D'Andrea, S. Brongo, G. Ferraro, A. Baroni // *Dermatology*. – 2002. - № 204. – P. 60–62.
384. Proksch, E. The skin: An indispensable barrier / E. Proksch, J.M. Brandner, J.M. Jensen // *Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 17. – P. 1063–1072.
385. Protection of intestinal anastomosis with biological glues: an experimental randomized controlled trial / S. Giuratrabocchetta, M. Rinaldi, F. Cuccia [et al.] // *Tech. Coloproctol.* — 2011. - Vol. 15, № 2. — P. 153–8.

386. Rebamipide prevents recurrence of gastric ulcers without affecting *Helicobacter pylori* status / K. Higuchi, T. Arakawa, H. Nebiki [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. - Vol. 43, № 9. - P. 99-106.

387. Regulation of epidermal homeostasis through P2Y2 receptors / C.J. Dixon, W.B. Bowler, A. Littlewood-Evans [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 127. – P. 1680–1686.

388. Ren, J. An experimental study of the effects of early enteral feeding of L-arginine enriched food on postburn intestinal mucosal proliferation in rats / J. Ren, S. Wang, A. Li // *Chin. J. Burns.* – 2001. - Vol. 17, № 4. – P. 219–221.

389. Rieger, K.A. Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing—a review / K.A. Rieger, N.P. Birch, J.D. Schiffman // *J. Mater. Chem. B.* – 2013. – № 1. – P. 4531–4541.

390. Risk factor associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis / F. Carmona, J. Font, M. Azulay [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 46. - P. 274-279.

391. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer / M. Kruschewski, H. Rieger, U. Pohlen [et al.] // *Int. J. Colorect. Dis.* – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 919-927.

392. Risk factors for serious non-steroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial / L. Simon, H. Hatoum, R. Bittman [et al.] // *Fam. Med.* – 1996. – Vol. 28, № 3. – P. 204-210.

393. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs / M. Langman, J. Weil, P. Wainwright [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1075-1078.

394. Role gastric mucosal blood flow in cytoprotection / W.M. Hui, B.W. Chen, C.H. Cho [et al.] // *Digestion.* – 1991. – Vol. 48, № 2. – P. 113-120.

395. Role of nitric oxide in skin flap delay / W.S. McDonald, T.P. Lo Jr., M. Thurmond [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2004. - Vol. 113, № 3. - P. 927-931.

396. Role of repulsive factors in vascularization dynamics / G. Serini, S. Di Talia, A. Gamba, F. Lamberti // *Phys. Rev. E Stat. Nonlin Soft Matter Phys.* – 2006. – Vol. 73, № 4 Pt. 1. – P. 917.
397. Rosh, J. Helicobacter pylori and gastric lymphonodular hyperplasia in children / J. Rosh, L.A. Kurfist, K. Benkov // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. - Vol. 87. - P. 135-139.
398. Sajid, M.S. Single layer versus double layer suture anastomosis of the gastrointestinal tract / M.S. Sajid, M.R. Siddiqui, M.K. Baig // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 18. — P. 1.
399. Sakarafas, G.H. Intra-abdominal complications after cardiac surgery / G.H. Sakarafas, G.G. Tsiotos // *Eur. J. Surg.* – 1999. – Vol. 165, № 9. – P. 820-827.
400. Sánchez-Danés, A. Deciphering the cells of origin of squamous cell carcinomas / A. Sánchez-Danés, C. Blanpain // *Nat. Rev. Cancer.* – 2018. doi: 10.1038/s41568-018-0024-5
401. Sasagawa, M. A successful treatment with intravenous high doses of gamma globulin for a minor status in a patient with Doose syndrome / M. Sasagawa, Y. Kioi // *Noto Hattatsu.* – 1997. - Vol. 29, № 3. - P. 261-264.
402. Scepp, W. Stress ulcer prophylaxis: still a valid option in the 1990s? / W. Scepp // *Digestion.* – 1993. – Vol. 54, № 4. – P. 189-199.
403. Sehring, I.M. Zebrafish fin and heart: What's special about regeneration? / I.M. Sehring, C. Jahn, G. Weidinger // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2016. – Vol. 40. – P. 48–56.
404. Sessile alveolar macrophages communicate with alveolar epithelium to modulate immunity / K. Westphalen, G.A. Gusarova, M.N. Islam [et al.] // *Nature.* – 2014. - № 506. – P. 503–506.
405. Severely burned patient after surgery: recombinant human growth hormone therapy its metabolic effects / I. Chai, D. Hao, Y. Wu [et al.] // *Chine J. Surg.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 107–111.

406. Shang, W. Clinical of experimental study on effect of burn Jinhuang liquid in treating wound / W. Shang, Y. Pan, W. He // *Chine J. Integr. Tradit. Western Med.* - 1999. - Vol. 19, № 12. - P. 731-733.
407. SIRT6 protects against hepatic ischemia/ reperfusion injury by inhibiting apoptosis and autophagy related cell death / S. Zhang, S. Jiang, H. Wang [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 115. – P. 18-30.
408. Smirnov, A.V. Adptation to hypoxia as a pharacological problem / A.V. Smirnov, V.Yu. Gancho, B.I. Krivoruchko // *Hyp. Med. J.* – 1996. - № 2. – P. 63.
409. Snapshots: Endoplasmic Reticulum Stress in Lipid Metabolism and Cardiovascular Disease / T. Li, S. Jiang, C. Lu [et al.] // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 28. – P. 14-28.
410. Solan, J.L. Kinase programs spatiotemporally regulate gap junction assembly and disassembly: Effects on wound repair / J.L. Solan, P.D. Lampe // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2016. – Vol. 50. – P. 40–48.
411. Stevens Jr., I.W. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children: a survey of WV primary care physicians / I.W. Stevens Jr., Z. Lawrence, Y. Elitsur // *W. V. Med. J.* – 2001. – Vol. 97. – P. 257-9.
412. Studies on gastric mucosal microcirculation. 2. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in gastric mucosal microcirculation in vivo / N. Kalia, S. Jacob, N.J. Brown [et al.] // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 748-752.
413. Surgical Treatment for Large Vessel Vasculitis / A. Masami, S. Yoshikado, T. Osamu [et al.] // *J. Japan. Coll. Angiol.* – 2001. - Vol. 41, № 7. - P. 403-408.
414. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death / P.S. Chen, L.S. Chen, J.M. Cao [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2011. – Vol. 50. – P. 409-416.

415. Synthetic TGF-beta antagonist accelerates wound healing and reduces scarring / J.S. Huang, Y.H. Wang, T.Y. Ling [et al.] // *FASEB J.* - 2002. - Vol. 16, № 10. - P. 1269-1270.

416. Taking the ACC/AHA guidelines for care of Acute Myocardial Infarction to the bedside: the GAP projects in southeastern Michigan / K.A. Eagle, R.H. Mehta, A.L. Riba [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148, № 5. - P. 49-51.

417. Temperature- and Ph-sensitive wearable materials for monitoring foot ulcers / P. Salvo, N. Calisi, B. Melai [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2017. – № 12. – P. 949–954.

418. The association between gastro-oesophageal reflux disease and subsequent rheumatoid arthritis occurrence: a nested case-control study from Taiwan / H.C. Lin, S. Xirasagar, C.Z. Lee [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 11. – P. e016667. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016667.

419. The DCO₂ measured by gastric tonometry predicts survival in children receiving extracorporeal life support. Comparison with other hemodynamic and biochemical information. Royal Children's Hospital ECMO Nursing Team / T. Duke, W. Butt, M. South, F. Shann // *Chest.* – 1997. – Vol. 111, № 1. – P. 174-179.

420. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds / K. Skórkowska-Telichowska, M. Czemplik, A. Kulma, J. Szopa // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – P. e117–e126.

421. The use of an oral fluid immunoglobulin G ELISA for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children / A. Rosenberg, B. Gold, P. Rosenthal [et al.] // *Helicobacter.* – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 105-10.

422. Three-dimensional digital imaging is as accurate and reliable to measure leg ulcer area as transparent tracing with digital planimetry / G. Chaby, C. Lok, J.P. Thirion [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* – 2017. – Vol. 5, № 6. – P. 837-843.

423. Tissue-resident macrophages / L.C. Davies, S.J. Jenkins, J.E. Allen, P.R. Taylor // *Nat. Immunol.* – 2013. – № 14. – P. 986-995.
424. Topical application of docosanal-or stearicacid-containing creams reduces severity of phenol burn wounds in mice / M.H. Khalil, I.E. Marcelletti, L.R. Katz [et al.] // *Contact Dermat.* – 2000. – Vol. 43, № 2. – P. 79–81.
425. Topical application of yeast extract accelerates the wound healing of diabetic mice / M.I. Crowe, R.B. Mc Neill, D.I. Schlemm [et al.] // *J. Burn Care Rehabil.* – 1999. – Vol. 20, № 2. – P. 155–162.
426. Transforming growth factor B1 induces a-smooth muscle actin expression in gfanulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts / A. Desmouliere, A. Geinoz, F. Gabbiani, G. Gabbiani // *J. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 122. – P. 103-111.
427. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling / M. Khan, S. Meduru, M. Mostafa [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – Vol. 333, № 2. – P. 421-9.
428. Troshev, K. Application of heparin in the local treatment of burns / K. Troshev, R. Dimitrov // *Acta Chirurg. Plastic.* – 2001. – Vol. 43, № 4. – P. 143–144.
429. Two Endogenous Antiangiogenic Inhibitors, Endostatin and Angiostatin, Demonstrate Biphasic Curves in their Antitumor Profiles / K. Javaherian, T.Y. Lee, R.M. Tjin Tham Sjin [et al.] // *Dose Response.* – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 369-76.
430. Wai, C.T. Hepatobiliary and pancreatic: pulmonary embolism after injection therapy for gastric varices / C.T. Wai, M. Lin, K.C. Tan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1306.
431. Waldhausen, J.A. Complications in cardiothoracic surgery / J.A. Waldhausen, M.B. Orringer. – St. Lous: Mosby Year Book, 1991. - 786 p.

432. Widgerow, A.D. Chronic wound fluid--thinking outside the box / A.D. Widgerow // *Wound Repair Regen.* – 2011. – Vol. 19, № 3. – P. 287-291.

433. Wölfle, U. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) / U. Wölfle, G. Seelinger, C.M. Schempp // *Planta Med.* – 2014. – Vol. 80. – P. 109–20.

434. Wong, V.W. Tissue engineering for the management of chronic wounds: current concepts and future perspectives / V.W. Wong, G.C. Gurtner // *Exp. Dermatol.* – 2012. – Vol. 21. – P. 729–734.

435. Woodman, K.S. In reparative surgery / K.S. Woodman. – N. Y., 2004. - P. 263-284.

436. Wound healing - a literature review / A.C. Gonzalez, T.F. Costa, Z.A. Andrade, A.R. Medrado // *Ann. Bras. Dermatol.* – 2016. – Vol. 91. – P. 614–620.

437. Yuksel, I. Cross-sectional evaluation of transmural healing in Crohn's disease: mural and mesenteric parameters / I. Yuksel, S. Kilincalp // *Dig. Liver Dis.* - 2017. – Vol. 50, № 1. – P. 105.

438. Zebrafish: A model system to study heritable skin diseases / Q. Li, M. Frank, C.I. Thisse [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 565–571.