

Д. А. НЕФЕДОВ¹, О. Н. ГУЛЕВСКАЯ², А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ², Я. А. ХАНАНАШВИЛИ³,
Г. А. ГОЛУБЦОВА⁴, П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ²

ДЕРМАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИМЕФОСФОНА ПРИ РЕДУЦИРОВАННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ В КОЖЕ НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЭКЗОГЕННОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

¹ Краснодарский филиал ФГАУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава России, Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6; тел.: 8-861-222-04-43; e-mail: Viraxle@mail.ru;

² кафедра фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8-861-261-34-99; e-mail: Galenko.Yaroshevsky@gmail.com;

³ кафедра нормальной физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: 8-863-250-41-73; e-mail: knfam@mail.ru;

⁴ кафедра биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8-861-262-32-60; e-mail: GolubtsovaG.A.@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния димефосфона на выживаемость кожного лоскута на питающей ножке и кожно-фасциального аутоотрансплантата в условиях артериальной, венозной и артериовенозной недостаточности на фоне экспериментального сахарного диабета, осложненного экзогенной гиперхолестеринемией.

Материал и методы. В экспериментах на крысах-самцах с аллоксановым сахарным диабетом, осложненным экзогенной гиперхолестеринемией, изучали влияние димефосфона на выживаемость кожного лоскута на питающей ножке (в области спины) и несвободного кожно-фасциального аутоотрансплантата (передней брюшной стенки) с недостаточностью артериального, венозного и артериовенозного кровообращения. Оценку дерматопротекторного действия димефосфона проводили путем измерения длины выжившей части кожного лоскута и площади некроза кожно-фасциального аутоотрансплантата. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы (глюкозооксидазным методом с помощью стандартного набора реактивов «Глюкоза-ФКД»: Россия), общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности (с помощью стандартных наборов реактивов фирмы «Ольвекс» на анализаторе ФГ-901; Финляндия). Холестерин липопротеидов очень низкой и низкой плотности, а также индекс атерогенности рассчитывали по общепринятым формулам.

Результаты. Димефосфон (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней подкожно) в принятых условиях эксперимента обладает выраженным дерматопротекторным действием, а также способностью оказывать корректирующее влияние на углеводный и липидный обмены.

Заключение. Механизм дерматопротекторного действия димефосфона может быть обусловлен способностью его включаться в различные звенья гомеостаза, в том числе углеводный и липидный обмены.

Ключевые слова: димефосфон, кожный лоскут на питающей ножке, несвободный кожно-фасциальный аутоотрансплантат, аллоксановый сахарный диабет, экзогенная гиперхолестеринемия, дерматопротекторное действие

Для цитирования: Нефедов Д. А., Гулевская О. Н., Зеленская А. В., Хананашвили Я. А., Голубцова Г. А., Галенко-Ярошевский П. А. Дерматопротекторная активность димефосфона при редуцированном кровообращении в коже на фоне экспериментального сахарного диабета и экзогенной гиперхолестеринемии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(3):76-82. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-76-82

For citation: Nefedov D. A., Gulevskaya O. N., Zelenskaya A. V., Hananashvili Y. A., Golubtsova G. A., Galenko-Yaroshevsky P. A. The dermatoprotective activity of dimephosphon by reduced blood circulation within the skin on the background of the experimental diabetes mellitus and the exogenous hypercholesterolemia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;24(3):76-82. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-76-82

Д. А. НЕФЕДОВ¹, О. Н. ГУЛЕВСКАЯ², А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ², Я. А. ХАНАНАШВИЛИ³,
Г. А. ГОЛУБЦОВА⁴, П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ²

THE DERMATOPROTECTIVE ACTIVITY OF DIMEPHOSPHON BY REDUCED BLOOD CIRCULATION
WITHIN THE SKIN ON THE BACKGROUND OF THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS
AND THE EXOGENOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA

¹ The Krasnodar Branch of the FSBI "ISTC "Eye Microsurgery" named after Academician S.N. Fedorov"

of the Ministry of Public Health of Russia, 350000, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, Russia;
tel.: 8-861-222-04-43; e-mail: Viraxle@mail.ru;

² FSBEI HE of the Ministry of Public Health of Russia, Department of Pharmacology, 350063, 4, Sedina St., Krasnodar, Russia; tel.: 8-861-261-34-99; e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com;

³ FSBEI HE of the Ministry of Public Health of Russia, Department of Normal Physiology, 344022, 29, Nakhichevskiy Alley, Rostov-on-Don, Russia; tel.: 8-863-250-41-73; e-mail: knfam@mail.ru

⁴ FSBEI HE of the Ministry of Public Health of Russia, Department of Biology with the Course of Medical Genetics, 350063, 4, Sedina St., Krasnodar, Russia; tel.: 8-861-261-32-60; e-mail: GolubtsovaG.A.@mail.ru

SUMMARY

Aim. The study of Dimephosphon impact on survival of the dermal graft on the pedicle and the fasciocutaneous autograft in the arterial, venous and arteriovenous deficiency on the background of the experimental diabetes mellitus complicated by exogenous hypercholesterolemia.

Material and Methods. In experiments on white rat males with Alloxan diabetes complicated by exogenous hypercholesterolemia the Dimephosphon effect was estimated for survival of the dermal graft on the pedicle (in the back area) and non-free fasciocutaneous autograft (of the anterior abdominal wall) in arterial, venous and arteriovenous circulation deficiency. To estimate dermatoprotective action of Dimephosphon the length the survived dermal graft part and the necrotic area of the non-free fasciocutaneous autograft were measured. In blood serum the glucose rate (by glucose oxidant method with a standard "Glucose-FKD" (Russia) reagents set), as well as the total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol rate (by "Olmex" standard reagent sets on the FP-901 (Finland) analyzer) were measured. Extra-low and low density lipoprotein cholesterol and also atherogenicity index were calculated with common formulas.

Results. Under accepted experimental conditions Dimephosphon (100mg/kg per day subcutaneously within 14 days) has well-defined dermatoprotective action as well as correcting effect on carbohydrate and lipid metabolism.

Conclusion. Dimephosphon dermatoprotective action can be provided by its ability to be involved in various parts of homeostasis including carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: Dimephosphon, dermal graft on the pedicle, non-free fasciocutaneous autograft, Alloxan diabetes mellitus, exogenous hypercholesterolemia, dermatoprotective action

Введение

В предыдущих исследованиях нами показано, что димефосфон обладает выраженным дерматопротекторным действием (ДПД): повышает выживаемость кожного лоскута (КЛ) на питающей ножке, несвободного кожно-фасциально ауто-трансплантата (КФАТ) в условиях «нормальной» артериовенозной проходимости, «раздельной» и «смешанной» артериальной и венозной недостаточности, а также приживление свободного ауто-дермотрансплантата [1–3].

Известно, что при сахарном диабете (СД) нередко развиваются морфофункциональные нарушения в мелких (микроангиопатии) и крупных (макроангиопатии) сосудах, при этом изменения в первом случае носят специфический для СД характер, во втором – расцениваются как склеротические поражения [4, 5]. Как правило, микроангиопатии характерны для сосудов нижних конечностей (наиболее часто поражается кожа стоп, что влечет за собой развитие «диабетической стопы»), глаз и почек, а макроангиопатии – для церебральных, коронарных и периферических сосудов среднего и крупного калибра [4, 6].

Цель исследования: изучить влияние димефосфона на выживаемость КЛ на питающей ножке и КФАТ в условиях артериальной, венозной и артериовенозной недостаточности на фоне экспериментального сахарного диабета (ЭСД), осложненного экзогенной гиперхолестеринемией (ЭГХ).

Материал и методы

Эксперименты проведены на 190 нелинейных белых крысах-самцах массой 260–305 г. Животных содержали в условиях вивария на обычном пищевом рационе. Обезболивание достигали путем внутривентриального (в/вр) введения раствора уретана в дозе 1000 мг/кг.

Крыс в случайном порядке рандомизировали на 4 группы: 1 – интактные животные – 50 особей (исход); 2 – крысы, у которых моделировали ЭСД и ЭГХ, для этого животным однократно в/вр вводили аллоксан в дозе 135 мг/кг и спустя 2 недели (по завершении формирования стабильного ЭСД) в последующие 14 дней вводили масляную эмульсию холестерина в дозе 40 мг/кг (в 0,5 мл растительного масла); с целью усиления пероксидного стресса к ней добавляли эргокальциферол из расчета 12500 ЕД/кг – 50 особей (контроль); 3 – животные без ЭСД и ЭГХ, получавшие в течение 14 дней димефосфон в дозе 100 мг/кг/сутки подкожно (п/к) – 40 особей; 4 – крысы с ЭСД и ЭГХ, которым одновременно с эмульсией холестерина вводили димефосфон в дозе 100 мг/кг/сутки п/к – 50 особей. За время подготовки животных к исследованию ДПД димефосфона их летальность в 1, 2, 3 и 4 группах составила 0, 18, 2,5 и 8% соответственно.

Одну часть крыс 1, 2 и 4 групп (по 8 животных) на 29-й день эксперимента после 16–17 часового голодания подвергали этаназии путем декапитации под эфирным наркозом. Затем у животных в сыворотке крови определяли содержание глюкозы

(глюкозооксидазным методом с помощью стандартного набора реактивов «Глюкоза-ФКД»; Россия), общего холестерина ($XC_{\text{общ}}$), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности ($XC_{\text{лпвп}}$) (с помощью стандартных наборов реактивов фирмы «Ольвекс» на анализаторе ФП-901, Финляндия). Холестерин липопротеидов очень низкой ($XC_{\text{лпонп}}$) и низкой ($XC_{\text{лпнп}}$) плотности, а также индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по общепринятым формулам: $XC_{\text{лпонп}} = ТГ/2,2$; $XC_{\text{лпнп}} = XC_{\text{общ}} - XC_{\text{лпвп}} - XC_{\text{лпонп}}$; $ИА = (XC_{\text{общ}} - XC_{\text{лпвп}})/XC_{\text{лпнп}}$.

У другой части животных 1, 2, 3 и 4 групп (50, 41, 39 и 46 соответственно) на 29-й день эксперимента формировали КЛ на питающей ножке и несвободные КФАТ (с сохраненными чувствительными нервами – пп. epigastrica) в области спины и передней брюшной стенки соответственно по методу, описанному Б.И. Любимовым и соавт. [7], Е.В. Кижаяевым и соавт. [8] и А.В. Зеленской, П.А. Галенко-Ярошевским [9]. При оценке результатов изучения влияния димефосфона на выживаемость КЛ на питающей ножке использовали следующую градацию: умеренно повышает (УП; от 18 до 50%), значительно повышает (ЗП; более 50%), не изменяет (НИ; $\pm 15\%$), умеренно снижает (УС; от -18 до -50%). В случаях с КФАТ артериовенозную недостаточность кровообращения создавали посредством окклюзии следующих сосудов: артерии (АВВА; а. Epigastrica superficialis), вены (АВВА; в. Epigastrica superficialis), артерии и вены одновременно (АВВА) (подчеркнутые буквы обозначают отдельную и сочетанную перевязку артерии и вены в правой и левой ножках КФАТ), при этом использовали стереоскопический микроскоп МБС-10 (производитель – ОАО «Лыткаринский завод оптического стекла», г. Лыткарино). КФАТ обратно укладывали на образовавшийся дефект, при этом всегда обеспечивалось полное соответствие КФАТ размеру дефекта и полное его прилегание к ложу адекватной степени натяжения. Фиксацию КФАТ осуществляли путем прошивания его краев и окружающей кожи травматической иглой с шовным материалом (полиэфир крученный зеленый) 4/0 (производители – ООО «Микрохирургия глаза» и «Контур», г. Чебоксары). Оценку выживаемости КФАТ проводили путем измерения площади его некротизированной части (в %) по методу, описанному А. И. Сливкиным [10].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения для персональных компьютеров, разработанного на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также лицензионных программ «Microsoft® Office® профессиональный плюс 2013». Значимость различий средних величин вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние на углеводный и липидный обмен. В результате создания ЭСД, осложненного ЭГХ, установлено, что в сыворотке крови крыс уровни глюкозы, $XC_{\text{общ}}$, ТГ, $XC_{\text{лпонп}}$ и $XC_{\text{лпнп}}$ по сравнению с интактными животными увеличиваются на 226,7, 86,3, 35,6, 33,3 и 94,5% соответственно, а $XC_{\text{лпвп}}$ снижается на 57,3%, при этом ИА возрастает на 356,3% (табл. 1).

Введение крысам димефосфона (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней, п/к) на фоне ЭСД и ЭГХ оказывало нормализующее влияние на состояние углеводного и липидного обменов. Так, показатель содержания глюкозы в сыворотке крови крыс практически не отличался от такового интактных животных и на 67,8% был ниже соответствующего показателя контрольных крыс. Показатели липидного обмена характеризовались следующими изменениями. Уровни $XC_{\text{общ}}$, ТГ, $XC_{\text{лпонп}}$ и $XC_{\text{лпнп}}$ были близкими к таковым интактных животных (2,29, 0,67, 0,31 и 1,31 ммоль/л против 2,05, 0,59, 0,27 и 1,03 ммоль/л соответственно), хотя оставались статистически значимо повышенными, а по сравнению с соответствующими показателями контрольных крыс достоверно снижались на 40,1, 16,3, 13,8 и 56,8% соответственно. Уровень $XC_{\text{лпвп}}$ по отношению к таковому интактных животных статистически значимо снижался (0,68 ммоль/л против 0,75 ммоль/л), а по сравнению с контрольными крысами – повышался на 58,1%. ИА по отношению к таковому интактных животных оставался статистически значимо повышенным (2,38 против 1,74), а по сравнению с соответствующим индексом контрольных крыс – снижался на 70,0% (табл. 1).

Влияние на выживаемость КЛ на питающей ножке. В контрольных экспериментах (при введении физиологического раствора на фоне ЭСД и ЭГХ) выживаемость КЛ по сравнению с данными, полученными на интактных крысах, умеренно снижалась ($p < 0,001$) на 38,2% (табл. 2).

Димефосфон (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней, п/к) в отсутствие ЭСД и ЭГХ вызывал существенное ДПД, при этом выживаемость КЛ по сравнению с контрольными данными – введение одного физиологического раствора и инъекция последнего на фоне ЭСД и ЭГХ – как в первом, так и во втором случаях значительно повышалась ($p < 0,001$) на 57,3 и 69,1% соответственно. В экспериментах с применением димефосфона на фоне ЭСД и ЭГХ его ДПД по сравнению с первым контролем практически не претерпевало изменений ($p > 0,05$), составляя 5,8%, а по отношению ко второму контролю – умеренно повышалось ($p < 0,001$) на 31,8%. Следует отметить, что ДПД димефосфона в условиях ЭСД и ЭГХ по сравнению с таковым в отсутствие ЭСД и ЭГХ умеренно снижается ($p < 0,001$) на 54,7% (табл. 2).

Влияние на выживаемость несвободного КФАТ при артериальной, венозной и артериовено-

Влияние димефосфона (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней, п/к) на углеводный и липидный обмены при ЭСД, осложненном ЭГХ у крыс

Показатели и их размерность	Интактные животные (исходные данные) n = 8 (а)	Животные с ЭСД и ЭГХ	
		контроль n = 8 (б)	димефосфон n = 8 (в)
Глюкоза, ммоль/л	5,46 ± 0,70 (4,77 ÷ 6,16) [100,0/30,6]	17,84 ± 2,17 (15,67 ÷ 20,00) [326,7/100,0] p _{а-б} < 0,001	5,74 ± 0,62 (5,12 ÷ 6,36) [105,1/32,2] {-67,8} p _{а-в} > 0,05 p _{б-в} < 0,001
ХСобщ, ммоль/л	2,05 ± 0,09 (1,95 ÷ 2,14) [100,0/53,7]	3,82 ± 0,13 (3,69 ÷ 3,95) [186,3/100,0] p _{а-б} < 0,001	2,29 ± 0,10 (2,19 ÷ 2,39) [111,7/59,9] {-40,1} p _{а-в} < 0,01 p _{б-в} < 0,001
ТГ, ммоль/л	0,59 ± 0,02 (0,57 ÷ 0,61) [100,0/73,7]	0,80 ± 0,01 (0,78 ÷ 0,81) [135,6/100,0] p _{а-б} < 0,001	0,67 ± 0,02 (0,65 ÷ 0,69) [113,6/83,8] {-16,3} p _{а-в} < 0,001 p _{б-в} < 0,001
ХСлвп, ммоль/л	0,75 ± 0,01 (0,73 ÷ 0,76) [100,0/174,4]	0,43 ± 0,02 (0,41 ÷ 0,45) [57,3/100,0] p _{а-б} < 0,001	0,68 ± 0,02 (0,66 ÷ 0,69) [90,7/158,1] {+58,1} p _{а-в} < 0,001 p _{б-в} < 0,001
ХСлпнп, ммоль/л	0,27 ± 0,01 (0,26 ÷ 0,28) [100,0/75,0]	0,36 ± 0,01 (0,35 ÷ 0,37) [133,3/100,0] p _{а-б} < 0,001	0,31 ± 0,01 (0,30 ÷ 0,32) [114,8/86,1] {-13,9} p _{а-в} < 0,005 p _{б-в} < 0,001
ХСлпн, ммоль/л	1,03 ± 0,10 (0,93 ÷ 1,12) [100,0/64,0]	3,03 ± 0,13 (2,90 ÷ 3,16) [194,2/100,0] p _{а-б} < 0,001	1,31 ± 0,09 (1,21 ÷ 1,40) [127,2/43,2] {-56,8} p _{а-в} < 0,002 p _{б-в} < 0,001
ИА	1,74 ± 0,15 (1,59 ÷ 1,89) [100,0/21,9]	7,94 ± 0,47 (7,46 ÷ 8,41) [456,3/100,0] p _{а-б} < 0,001	2,38 ± 0,13 (2,24 ÷ 2,51) [136,8/30,0] {-70,0} p _{а-в} < 0,001 p _{б-в} < 0,001

Примечание. Цифры в скобках: круглых – доверительные границы при p = 0,05, квадратных – показатели в % (в числителе по отношению к исходным данным, в знаменателе – к контролю), фигурных – увеличение (+) или снижение (-) показателей в % относительно контроля.

Таблица 2

Влияние димефосфона (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней, п/к) на выживаемость КЛ на питающей ножке на фоне ЭСД, осложненного ЭГХ у крыс

Препарат	Количество животных	Дерматопротекторная активность		
		некротизированная часть КЛ, %	ΔL, % ¹	выжившая часть КЛ, % ²
Контроль (физ. р-р) [1]	12	56,72 ± 1,58	—	—
Контроль (физ. р-р на фоне ЭСД и ЭГХ) [2]	8	78,36 ± 3,46 p ₁₋₂ < 0,001	-21,6/0	-38,2 ^с /0
Димефосфон [3]	9	24,22 ± 2,38 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001	32,5/54,1	57,3 ^{зп} /69,1 ^{зп}
Димефосфон (на фоне ЭСД и ЭГХ) [4]	10	53,44 ± 2,70 p ₁₋₄ > 0,05 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	3,3/24,9	5,8 ^{ни} /31,8 ^{вп}

Примечание. В квадратных скобках – номера контрольных и подопытных групп животных.

¹ В числителе – разность в длине некротизированных частей КЛ на питающей ножке 1-й и 2, 3, 4-й групп, в знаменателе – 2-й и 3, 4-й групп. ² В числителе – относительно 1-й группы, в знаменателе – 2-й группы.

Таблица 3

Влияние димефосфона (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней, п/к) на выживаемость несвободного КФАТ передней брюшной стенки в условиях «раздельной» и «смешанной» артериальной и венозной недостаточности на фоне ЭСД, осложненного ЭГХ у крыс

Вариант нарушения кровообращения в КФАТ	Схема перевязки сосудов ножек КФАТ	Площадь некроза КФАТ, %				Выживаемость КФАТ, %		
		интактные животные (е) (физ. p-p)	контроль (б) (физ. p-p на фоне ЭСД и ЭГХ)	димефосфон (е)	димефосфон (е) (на фоне ЭСД и ЭГХ)	а – б	а – в	б – в
При недостаточности артериального кровоснабжения	ΔВВА	40,82 ± 2,05 [10]	60,73 ± 2,25 P _{a-б} < 0,001 [8]	18,65 ± 1,73 P _{a-б} < 0,001 [10]	27,34 ± 1,90 P _{б-г} < 0,001 [9]	-48,8	+54,3	+55,0
При недостаточности венозного кровообращения	АВВА	6,25 ± 0,76 [10]	10,78 ± 1,20 P _{a-б} < 0,01 [9]	4,03 ± 0,54 P _{a-б} < 0,05 [10]	5,70 ± 0,65 P _{б-г} < 0,01 [10]	-72,5	+35,5	+47,1
При артериовенозной недостаточности кровообращения	ΔВВА	28,54 ± 1,84 [10]	46,38 ± 2,12 P _{a-б} < 0,001 [8]	17,91 ± 1,62 P _{a-б} < 0,001 [10]	27,63 ± 1,79 P _{б-г} < 0,001 [9]	-62,5	+37,2	+40,4

Примечание. Цифры в квадратных скобках – количество животных.

нозной недостаточности. При недостаточности артериального кровообращения (АВВА) КФАТ у контрольных крыс (введение физиологического раствора на фоне ЭСД и ЭГХ) по сравнению с интактными животными (введение физиологического раствора) выживаемость его статистически значимо ($p < 0,001$) снижается на 48,8% (табл. 3).

Введение крысам димефосфона (100 мг/кг/сутки в течение 14 дней, п/к) в отсутствие ЭСД и ЭГХ вызывало по сравнению с интактными животными достоверное ($p < 0,001$) повышение выживаемости КФАТ на 54,3%. Применение препарата на фоне ЭСД и ЭГХ индуцировало по сравнению с контрольными животными значимое ($p < 0,001$) ДПД, составляющее 55,0% (табл. 3).

В условиях недостаточности венозного кровообращения (АВВА) КФАТ у контрольных крыс по сравнению с интактными животными выжившая часть его статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшалась на 72,5% (табл. 3).

Инъецирование димефосфона животным без ЭСД и ЭГХ вызывало по отношению к интактным животным достоверное ($p < 0,05$) повышение выживаемости КФАТ на 35,5%. Использование препарата на фоне ЭСД и ЭГХ по сравнению с контрольными животными приводило к значимому ($p < 0,01$) повышению его ДПД на 47,1% (табл. 3).

При артериовенозной недостаточности кровообращения (АВВА) выживаемость КФАТ у контрольных крыс по сравнению с интактными животными статистически значимо ($p < 0,001$) снижалась на 62,5% (табл. 3).

Введение крысам димефосфона в отсутствие ЭСД и ЭГХ вызывало по отношению к интактным животным достоверное ($p < 0,001$) увеличение выживаемости КФАТ на 37,2%. Использование препарата в условиях ЭСД и ЭГХ по сравнению с контрольными животными приводило к значимому ($p < 0,001$) возрастанию его ДПД на 40,4% (табл. 3).

Заключение

Таким образом, в экспериментах на крысах в условиях ЭСД, осложненного ЭГХ, димефосфон обладает значимым корригирующим влиянием на углеводный и липидный обмены, что вполне согласуется с данными Л.Д. Смирнова и соавт. [11], согласно которым препарат при аллоксановом СД способен уменьшать выраженность гипергликемии, нормализовать липидный спектр сыворотки крови, снижать скорость свободнорадикального окисления, а также предотвращать нарушения в белковом обмене. Как отмечают авторы, механизм гипогликемического действия димефосфона, обладающего антиоксидантными свойствами, может быть связан с ингибированием перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Повышение димефосфоном выживаемости КЛ на питающей ножке и КФАТ в условиях "раздельной" и "смешанной" артериальной и венозной недостаточности на фоне ЭСД и ЭГХ может быть обусловлено как корригирующим действием его

на дистанционную нейро-гуморальную и местную (миогенную и метаболическую) регуляцию кровотока в коже и широким спектром его фармакологического действия (уменьшает потребление кислорода тканями, стабилизирует клеточные мембраны, нормализует кислотно-основное состояние и ПОЛ, усиливает утилизацию пирувата в цикле Кребса, увеличивает продукцию АДФ и повышает отношение АТФ/АМФ, предупреждает ишемически опосредованное высвобождение норадреналина из симпатических терминалей, проявляет вазодилатирующее, антиишемическое, антиагрегантное, противовоспалительное и другие свойства) [12, 13, 11, 14], так и нормализующим влиянием на углеводный, липидный и белковый обмены.

Полученные результаты позволяют рассматривать димефосфон как потенциальное лекарственное средство для повышения выживаемости кожи в условиях редуцированного кровообращения на фоне СД, сочетающегося с атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нефедов Д.А., Зеленская А.В., Дубова М.С., Чаиева А.Ш., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние сочетанного местного и внутривенного применения димефосфона на жизнеспособность ишемизированного кожного лоскута и приживление свободного аутодермотрансплантата // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2015, № 6 (155). – С. 93-100.
2. Нефедов Д.А., Зеленская А.В., Копица В.В., Тимакова О.Ю., Хананашвили Я.А., Галенко-Ярошевский П.А. Сравнительное исследование влияния димефосфона, актовегина и трентала на выживаемость кожно-фасциального аутодермотрансплантата в условиях недостаточности артериального кровоснабжения и венозного стока // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2016, № 3 (158). – С. 102-108.
3. Нефедов Д.А., Зеленская А.В., Сабирова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Дерматопротекторная активность димефосфона в условиях редуцированного кровообращения // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2015, № 5 (154). – С. 99-106.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // *Кардиология*. – 2000. – № 10. – С. 74-84.
5. Салтыков Б.Б. Механизмы развития диабетической макроангиопатии // *Кардиология*. – 2001. – № 4. – С. 21-25.
6. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Славков В.Н., Марков В.В., Зубкова Г.А., Ковпак Н.А., Землянская С.В., Сахарова Ю.В. Раддионуклидная диагностика диабетических ангиопатий // *Журнал АМН Украины*. – 2002. – Т.8, № 3. – С. 522-534.
7. Любимов Б.И., Самойлов Н.Н., Кижаяев Е.В., Бабаниязов Х.Х., Якушин В.И., Барачевский Ю.Е., Кахраманов В.У. Методические рекомендации по количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей в условиях редуцированного кровообращения. – М., 1986. – 12 с.
8. Кижаяев Е.В., Неробеев А.И., Кахраманов В.У., Шолохов В.М. Фармакологическая защита трансплантата в условиях недостаточности артериального кровоснабжения или венозного стока // *Специализированная медицинская помощь и современные проблемы ее интеграции*. – М., 1986. – С. 373-374.

9. Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Реамберин и рексод. Фармакологическая коррекция редуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 202 с.

10. Сливкин А.И., Чернов Ю.Н., Бузлама А.В. Палетка для планиметрических измерений объектов в биологии и медицине. Патент РФ на полезную модель № 114147, опубл. 10.03.2012, Бюл. № 7.

11. Смирнов Л.Д., Инчина В.И., Костин Я.В., Кокорева Е.В., Боголюбова Ж.В. Возможности фармакологической коррекции метаболических нарушений при экспериментальном диабете препаратами антиоксидантного типа действия // *Биомедицинская химия*. – 2004. – Т. 50, вып. 3. – С. 502-508.

12. Визель А.О., Гараев Р.С. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон. – Казань: изд-во "Печать-Сервис-XXI век", 2012. – 189 с.

13. Малышев В.Г., Федосейкин И.В. Влияние димефосфона на гомеостаз организма. – Москва: Наука, 2007. – 213 с.

14. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В., Зеленская А.В., Хананашвили Я.А., Нefeldов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2016. – № 3. – С. 4-15.

REFERENCES

1. Nefedov D.A., Zelenskaya A.V. Dubova M.S., Chaiyeva A.S., Galenko-Yaroshevsky P.A. The effect of combined local and intravenous dimephosphon application on the Ischemic dermal draft viability and free autograft engraftment. *Kuban Scientific Medical Journal*. 2015. No 6. (155). P. 93-100. (In Russ.)

2. Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Kopitsa V.V., Timakova O.A., Hananashvili Y.A., Galenko-Yaroshevsky P.A.. Comparative study of Dimephosphon, Actovegin and Trental effect on viability of fasciocutaneous autograft in arterial circulation deficiency and venous stasis. *Kuban Scientific Medical Journal*. 2016. No 3 (158). P. 102- 108. (In Russ.)

3. Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Sabirova N.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon dermatoprotective activity in reduced blood circulation. *Kuban Scientific Medical Journal*. 2015. No 5 (154). P. 99-106. (In Russ.)

4. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Pathogenesis and angiopathy development mechanism in diabetes mellitus. *Cardiology*. 2000, No. 10, P. 74-84. (In Russ.)

5. Saltikov B.B. Development mechanisms of diabetic macroangiopathy. *Cardiology*. 2001. No 4. P. 21-25. (In Russ.)

6. Tronko N.D., Yefimov A.S., Slavkov V.N., Markov V.V., Zubkova G.A., Kovpak N.A., Zemlyanskaya S.V., Sakharova Y.V. Diabetic angiopathy radionuclide diagnostics. *Ukraine AMS Journal*. 2002. Vol 8. No 3. P. 522- 534. (In Russ.)

7. Lubimov B.I., Samoyov N.N. Kizhayev E.V., Babaniyazov H.H., Yakushin V.I., Barachevsky Y.E., Kahramanov V.U. Methodological recommendations for quantitative assessment of drug effect on tissue viability in reduced blood circulation. M. 1986. 12 p. (In Russ.)

8. Kizhayev E.V., Nerobeyev A.I., Kahramanov V.U., Sholokhov V.M. Pharmacological protection of the graft in arterial circulation deficiency or venous stasis. Specialized medical care and modern problems of its integration M. 1986. P. 373- 374. (In Russ.)

9. Zelenskaya A.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Reamberin and Recsod. Pharmacological correction of reduced blood circulation of the skin in diabetes mellitus. *Krasnodar. Prosveschenye-Yug Publ*. 2013. 202 p. (In Russ.)

10. Slivkin A.I., Chernov Y.N., Buzlama A.V. Pallet for planimetric measuring of objects in biology and medicine. RF Utility Model Patent N 114147, publ. 10.03.2012, Bul. No 7. (In Russ.)

11. Smirnov L.D., Incina V.I., Kostin Y.V., Kokoreva E.V., Bogolubova J.V. Possibilities of Antioxydant pharmacological correction for metabolic disorders in diabetes mellitus. *Biomedical chemistry*. 2004. Vol.50, P. 502-508. (In Russ.)

12. Vizel A.O., Garayev R.S. A new aspect of the pharmacological approach to phosphorus compounds. Dimephosphon. Kazan: "Pechat-Servis-21 vek" Publ. 2012. 189 p. (In Russ.)

13. Malishev V.G., Fedoseykin I.V. Dimephosphon effect on the body homeostasis. M. Nauka. 2007. 213 p. (In Russ.)

14. Shahmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Hananashvili Y.A., Nefeldov D.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Antioxydants: classification, pharmacotherapeutic properties, application in practical medicine. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016. No 3. P. 4-15. (In Russ.)

Поступила/ Received 23.03.2017

Принята в печать/ Accepted 30.04.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Нefeldов Денис Анатольевич; тел.: 8-918-999-95-55; e-mail: Viraxle@mail.ru; Russia, 350000, г. Краснодар, ул. Длинная, 27.

Corresponding author: Nefedov Denis Anatolyevich; tel.: 8-918-999-95-55; e-mail: Viraxle@mail.ru; 27, Dlinnaya St., Krasnodar, 350000, Russian Federation.