

шейки матки без метастазов и с метастазами // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 45–49.

5. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Внуков В. В., Шалашная Е. В., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Максимова Н. А., Сергеева М. М. Интенсивность хемолюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №4 (58). – С. 45–49.

6. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. А., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., Немашкалова Л. А., Леонова А. В. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вульвы с различной длительностью ремиссии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 53–56.

7. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Мкртычан Э. Т., Шалашная Е. В., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Качесова П. А., Леонова А. В. Влияние лечебного плазмозфереза в комплексе неоадъювантной полихимиотерапии на окислительный метаболизм эритроцитов и состояние их мембран у больных распространенным раком яичников // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9–3. С. 27–31.

8. Князева М. В., Павлова Т. Д., Карташов С. М. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система – связь с метаболической активностью опухоли и прогнозом течения рака яичников: Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 г. // Эксперим. онкол. – 2000. – 22. Suppl. – С. 280.

9. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови // В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». – Рига, 1982. – С. 135.

10. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело. 1988. № 1. С. 16–18.

11. Лю Б. Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция): Монография. – Алматы: КазНТУ, 2003. – 808 с.

12. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – Москва, 2006. – 556 с.

13. Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Горошинская И. А., Мкртычан Э. Т., Меньшенина А. П. Применение плазмозфереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадии. Известия высших учебных заведений. Северо – Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2014. – № 1 (179). – С. 98–102.

14. Неродо Г. А., Горошинская И. А., Иванова В. А., Сурикова Е. И., Качесова П. А., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., Немашкалова Л. А., Леонова А. В. Исследование состояния перекисного окисления липидов у больных раком вульвы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8–3. – С. 62–66.

15. Пальмина Н. П. // Юбилейная конференция, посвященная 85-летию академика Н. М. Эмануэля, «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии и биологии». Москва. 29 сент. 2–4 окт. – 2000. – С. 127–130.

16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н. И. Переводчиковой. – Москва, 2005. – 704 с.

17. Черныускене Р. Ч., Варшкявичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

18. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Качесова П. С. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах IN VITRO. Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2 – С. 50–54.

19. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrylamide gels // Anal. biochem. – 1971. – Vol. 44. – P. 276–281.

Поступила 27.04.2016

Д. А. НЕФЕДОВ<sup>1</sup>, А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ<sup>2</sup>, В. В. КОПИЦА<sup>2</sup>, О. Ю. ТИМАКОВА<sup>2</sup>,  
Я. А. ХАНАНАШВИЛИ<sup>3</sup>, П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИМЕФОСФОНА, АКТОВЕГИНА И ТРЕНТАЛА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КОЖНО-ФАСЦИАЛЬНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ВЕНОЗНОГО СТАЗА

<sup>1</sup>Краснодарский филиал ФГБУ «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;

<sup>2</sup>кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

тел. 8-861-261-34-99. E-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com;

Показано, что димефосфон, как и актовегин и трентал, взятые для сравнения, в условиях «нормальной» (ABBA) артериовенозной проходимости, «раздельной» (ABBA и ABBA; подчеркнутые буквы здесь и далее обозначают перевязку артерий и вен в различных вариантах) и «смешанной» (ABBA, ABBA, ABBA и ABBA) артериальной и венозной недостаточности несвободного кожно-фасциального аутоотрансплантата (на двух питающих ножках с сохраненными кожными чувствительными нервами) повышает его выживаемость.

По выраженности дерматопротекторного действия (ДПД) димефосфон и референтные препараты могут быть расположены в следующие ряды при: ABBA – трентал > димефосфон = актовегин; ABBA – димефосфон = трентал > актовегин; ABBA – актовегин = димефосфон, трентал неэффективен; ABBA – димефосфон = актовегин = трентал; ABBA – все три препарата неэффективны; ABBA – трентал > димефосфон = актовегин.

Механизм ДПД димефосфона может быть обусловлен его способностью включаться в различные звенья гомеостаза и опосредованно на уровне всего организма обеспечивать коррекцию функционирования нарушенного сопряжения местных (миогенных и метаболических) и дистанционных нейрогуморальных механизмов, регулирующих кровоснабжение кожи.

*Ключевые слова:* несвободный кожно-фасциальный аутоотрансплантат, димефосфон, актовегин, трентал, дерматопротекторное действие.

**D. A. NEFEDOV<sup>1</sup>, A. V. ZELENSKAYA<sup>2</sup>, V. V. KOPITZA<sup>2</sup>, O. Y. TIMAKOVA<sup>2</sup>, Y. A. KHANANASHVILI<sup>3</sup>,  
P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY<sup>2</sup>**

COMPARATIVE INVESTIGATION OF DIMEPHOSPHON, ACTOVEGIN AND TRENTAL INFLUENCE  
ON SURVIVAL POTENTIAL OF SKIN-FASCIAL AUTOGRAFT IN ARTERIAL  
BLOOD INSUFFICIENCY AND VENOUS STASIS

<sup>1</sup>Krasnodar branch «IRTC «Eye Microsurgery» them akad. S. N. Fyodorov» of the Ministry of health of Russia,  
Russia, 350000, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6; tel. 8-918-222-04-43. E-mail: Viraxle@mail.ru;

<sup>2</sup>department of pharmacology of Kuban state medical university of the Ministry of health of Russia,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. 8-861-261-34-99. E-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com;

<sup>3</sup>department of normal physiology SBEI HPL RostSMU of the Ministry of public health of Russia,  
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky-lane, 29; tel. 8-863-250-41-73. E-mail: knfam@mail.ru

It has been demonstrated that dimephosphon as well as actovegin and trental taken for the comparison in conditions of the «normal» (ABBA) arterialvenous permeability, «separated» (ABBA and ABBA; the underlined letters here and further denote the ligation of arteries and veins in different variants) and «mixed» (ABBA, ABBA, ABBA and ABBA) arterial and venous insufficiency of the constrained skin-fascial autograft (on two feeding cruses with preserved skin sensitive nerves) increase its survival potential.

On intensity of dermaprotective action (DPA) dimephosphon and reference preparations can be situated as following: ABBA – trental > dimephosphon = actovegin; ABBA – dimephosphon = trental > actovegin; ABBA – actovegin = dimephosphon, trental is not effective; ABBA – dimephosphon = actovegin = trental; ABBA – all these preparations are not effective; ABBA – trental > dimephosphon = actovegin.

The DPA mechanism of dimephosphon depends on its ability to join in the different links of homeostasis and mediately to provide the functional correction of violated local (myogenic and metabolic) and remote neurohormonal mechanisms that regulate blood flow to the skin.

*Key words:* constrained skin-fascial autograft, dimephosphon, aktovegin, trental, dermaprotective action.

Ранее было показано, что димефосфон при раздельном (внутривеножном – в/в) и сочетанном (местном и в/в) применении в условиях нарушенной микроциркуляции крови в коже, инициированной моделированием кожного лоскута на питающей ножке в области спины мышей и крыс, способен проявлять дозозави-

симое дерматопротекторное действие – ДПД [10, 11].

Кроме того, димефосфон в экспериментах на крысах при сочетанном (местном и внутрибрюшинном – в/бр) применении повышает приживление свободного аутодермотрансплантата и стимулирует эпителизацию раневого дефекта [10].

Целью работы явилось изучение влияния димефосфона на выживаемость несвободного кожно-фасциального аутотрансплантата (КФАТ) в условиях «нормальной» артериовенозной проходимости, «раздельной» и «смешанной» артериальной и венозной недостаточности.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 259 нелинейных белых крысах-самцах массой 260–305 г. Животных содержали в условиях вивария на обычном пищевом рационе. Обезболивание достигали путем в/бр введения раствора уретана в дозе 1000 мг/кг.

Животных в случайном порядке рандомизировали на 4 группы, из них каждая 2, 3 и 4-я группы были дополнительно разделены на 1-ю и 2-ю подгруппы. Операции по созданию несвободного КФАТ были выполнены по методу, описанному Е. В. Кижаяевым и соавт. [5] и А. В. Зеленской, П. А. Галенко-Ярошевским [4]. Первоначально проводили эпиляцию на передней брюшной стенке. Затем на кожу, предварительно обработанную 70%-ным этиловым спиртом, наносили (текстовым маркером красного цвета) по краю заранее изготовленного шаблона контуры КФАТ с захватом переднебоковой поверхности передней брюшной стенки и частично внутренней поверхности бедра. В дальнейшем по контуру глазными ножницами отсепаровывали КФАТ от подлежащих тканей и оставляли на сосудисто-нервных пучках с правой и левой сторон, состоящих из поверхностных надчревных артерий, вен и нервов. На животных первой группы опыты проводили на фоне «нормальной» артериовенозной проходимости (артерию и вену с правой и левой сторон сосудисто-нервных пучков не перевязывали – АВВА), второй – при недостаточности артериального кровоснабжения [перевязывали в 1-й подгруппе одну артерию (АВВА), во 2-й – обе артерии (АВВА)], третьей – в условиях венозного стаза [перевязывали в 1-й подгруппе одну вену (АВВА), во 2-й – обе вены (АВВА)], четвертой – в условиях артериовенозной недостаточности [перевязывали в 1-й подгруппе артерию и вену с одной стороны (АВВА), во 2-й – артерию с одной стороны, вену – с другой (АВВА)]. Прецизионную перевязку в ножках КФАТ *a. et v. epigastrica superficialis* с сохранением интактным *p. epigastricus* проводили с использованием стереоскопического микроскопа МБС-10 (производитель – ОАО Лыткаринский завод оптического стекла, г. Лыткарино). КФАТ обратно укладывали на образовавшийся дефект, при этом всегда обеспечивались полное соответствие КФАТ размеру дефекта и полное его прилегание к ложу адекватной степенью натяжения. Фиксацию КФАТ осуществляли путем прошивания его краев и окружающей кожи атравматической иглой

с шовным материалом (полиэфир крученный зеленый) 4/0 (производители – ООО «Микрохирургия глаза» и «Контур», г. Чебоксары). Физиологический раствор (контроль; в объемах, эквивалентных объемам исследуемых препаратов), димефосфон (100 мг/кг), актовегин (300 мг/кг) и трентал (20 мг/кг) вводили в/в (в латеральную хвостовую вену, предварительно опустив хвост в теплую воду 45–55° С на 1–2 мин) 1 раз в сутки в течение 7 дней. Оценку выживаемости КФАТ проводили путем измерения на 10-й день площади его некротизированной части, выражаемой в %, по методу, описанному А. И. Сливкиным и соавт. [14].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения для персональных компьютеров, разработанного на кафедре фармакологии ГБОУ ВПО 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 исследования и их обсуждение

Димефосфон, актовегин и трентал в условиях АВВА вызывали по сравнению с контролем статистически значимое ( $p < 0,001$  во всех случаях) повышение на 53,2%, 59,6% и 66,3% соответственно выживаемости КФАТ. При этом по ДПД димефосфон был практически сопоставим с актовегином, однако достоверно ( $p < 0,05$ ) уступал тренталу; выживаемость КФАТ под влиянием последнего была на 27,9% больше, чем первого. Актовегин и трентал по ДПД не отличались друг от друга (таблица).

В условиях АВВА димефосфон, актовегин и трентал индуцировали по сравнению с контролем значимое ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ) повышение выживаемости КФАТ на 60,6%, 55,9% и 62,1%, при этом актовегин достоверно ( $p < 0,05$ ) проявлял менее выраженное ДПД, чем димефосфон: выживаемость КФАТ под влиянием первого была ниже на 11,9%, чем второго. Трентал по ДПД значимо ( $p < 0,05$ ) превосходил на 14,1% актовегин (таблица). При АВВА димефосфон и актовегин вызывали по сравнению с контролем слабое, но достоверное ( $p < 0,05$  в обоих случаях) уменьшение очагов некроза (как правило, в краевых участках нижней трети КФАТ с правой и левой сторон) на 8,1% и 10,9%, тогда как трентал в этом отношении не проявлял существенного действия. Димефосфон по ДПД был практически сопоставим с актовегином (таблица).

При АВВА димефосфон, актовегин и трентал по сравнению с контролем практически в равной степени значимо ( $p < 0,001$  во всех случаях) повышали на 43,2%, 38,2% и 34,0% выживаемость КФАТ. При АВВА все три препарата не проявляли ДПД, т. е. показатели площади некроза КФАТ

**Влияние димефосфона, актовегина и трентала на выживаемость несвободного КФАТ передней брюшной стенки крыс в условиях «нормальной» артериовенозной проходимости, «раздельной» и «смешанной» артериальной и венозной недостаточности**

Вариант нарушения кровообращения в КФАТ	Схема перетяжки сосудов ножек КФАТ	Площадь некроза КФАТ, %			
		Физ. раствор – контроль, n = 10 [1]	Димефосфон, n = 10 [2]	Актовегин, n = 9 [3]	Трентал, n = 8 [4]
1	2	3	4	5	6
На фоне «нормальной» артериовенозной проходимости	ABBA	11,11 ± 1,32	5,20 ± 0,83 p <sub>1-2</sub> < 0,001 (+53,20)	4,49 ± 0,74 p <sub>1-3</sub> < 0,001 (+59,60)	3,75 ± 1,05 p <sub>1-4</sub> < 0,001 (+66,25)
				p <sub>2-3</sub> > 0,05 (+13,68)	p <sub>2-4</sub> < 0,05 (+27,88) p <sub>3-4</sub> > 0,05 (+16,46)
При недостаточности артериального кровоснабжения	ABBA	41,90 ± 4,04	16,53 ± 2,17 p <sub>1-2</sub> < 0,001 (+60,55)	18,49 ± 1,66 p <sub>1-3</sub> < 0,05 (+55,87)	15,88 ± 1,72 p <sub>1-4</sub> < 0,02 (+62,11)
				p <sub>2-3</sub> < 0,05 (-11,86)	p <sub>2-4</sub> > 0,05 (+3,9) p <sub>3-4</sub> < 0,05 (+14,10)
В условиях венозного стаза	ABBA	5,91 ± 0,69	3,36 ± 0,59 p <sub>1-2</sub> < 0,001 (+43,22)	56,51 ± 3,80 p <sub>1-3</sub> < 0,05 (+10,89)	61,78 ± 4,30 p <sub>1-4</sub> > 0,05 (+2,60)
				p <sub>2-3</sub> > 0,05 (+3,07)	p <sub>2-4</sub> > 0,05 (-5,96) p <sub>3-4</sub> < 0,05 (-9,31)
В условиях венозного стаза	ABBA	82,48 ± 4,85	80,46 ± 4,77 p <sub>1-2</sub> > 0,05 (+2,44)	3,66 ± 0,60 p <sub>1-3</sub> < 0,001 (+38,15)	3,90 ± 0,68 p <sub>1-4</sub> < 0,001 (+34,01)
				p <sub>2-3</sub> > 0,05 (-8,94)	p <sub>2-4</sub> > 0,05 (-16,23) p <sub>3-4</sub> > 0,05 (-6,69)
В условиях венозного стаза	ABBA	82,48 ± 4,85	80,46 ± 4,77 p <sub>1-2</sub> > 0,05 (+2,44)	77,06 ± 5,34 p <sub>1-3</sub> > 0,05 (+6,57)	73,68 ± 5,43 p <sub>1-4</sub> > 0,05 (+10,67)
				p <sub>2-3</sub> > 0,05 (+4,23)	p <sub>2-4</sub> > 0,05 (+8,43) p <sub>3-4</sub> > 0,05 (+4,38)

1	2	3	4	5	6
При артериовенозной недостаточности	<u>АВВА</u>	34,27 ± 2,16	22,65 ± 2,55 p <sub>1-2</sub> < 0,001 (+33,90)	23,08 ± 2,50 p <sub>1-3</sub> < 0,002 (+32,66) p <sub>2-3</sub> > 0,05 (-1,88)	29,00 ± 1,80 p <sub>1-4</sub> < 0,05 (+15,37) p <sub>2-4</sub> < 0,005 (-28,04) p <sub>3-4</sub> < 0,01 (-25,68)
	<u>АВВА</u>	29,63 ± 2,59	19,81 ± 1,78 p <sub>1-2</sub> < 0,01 (+33,14)	18,92 ± 1,67 p <sub>1-3</sub> < 0,005 (+36,14) p <sub>2-3</sub> > 0,05 (+4,49)	18,33 ± 1,53 p <sub>1-4</sub> < 0,005 (+38,13) p <sub>2-4</sub> < 0,001 (+7,46) p <sub>3-4</sub> > 0,05 (+3,11)

**Примечание.** в скобках квадратных – номера серий экспериментов, круглых – выжившая часть КФАТ в %, n – количество животных.

КФАТ были практически сопоставимы с таковым в контроле (таблица).

В случаях АВВА димефосфон, актовегин или, в меньшей мере, трентал индуцировали по сравнению с контролем достоверное ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,002$  и  $p < 0,05$ ) повышение жизнеспособности КФАТ на 33,9%, 32,7% и 15,4% соответственно. При этом по ДПД димефосфон и актовегин были практически сопоставимы и значимо ( $p < 0,005$  и  $p < 0,01$ ) более чем в 2 раза превосходили трентал: выживаемость КФАТ под влиянием последнего по сравнению с первым и вторым была на 28,0% и 25,7% меньше (таблица).

При АВВА димефосфон, актовегин и трентал по сравнению с контролем достоверно ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,005$  и  $p < 0,005$ ) повышали выживаемость КФАТ на 33,1%, 36,1% и 38,1%. При этом димефосфон по ДПД был практически сопоставим с актовегином, однако значимо ( $p < 0,001$ ) уступал тренталу. Что касается актовегина и трентала, то по ДПД они также были сопоставимы (таблица).

Способность димефосфона, актовегина и трентала в большей мере повышать выживаемость КФАТ передней брюшной стенки при АВВА, АВВА и АВВА, чем в условиях АВВА и АВВА, может быть обусловлена в первых трех сериях экспериментов компенсаторным раскрытием большего количества функционирующих артериоловеноулярных анастомозов, которые в коже хорошо развиты [21], чем в двух последних. Наличие у димефосфона и актовегина ДПД при АВВА может быть связано с тем, что эти препараты, возможно, более выра-

женно, чем трентал, повышают микроциркуляцию крови в интра- и перинеуральных сосудах кожных нервов, которые согласно исследованиям К. В. Селянинова и соавт. [13] являются дополнительным источником кровоснабжения переднебоковых поверхностей передней брюшной стенки и частично внутренних поверхностей бедер крыс. Кроме того, ДПД всех трех препаратов в обеих сериях экспериментов может быть обусловлено и тем, что сатурация кислородом венозной крови, оттекающей от кожи как органа, весьма высокая (например, у человека составляет 88%) и определяется по отношению к другим органам (например, головному мозгу, сердцу, печени и кишечнику) низкой активностью функционирования [20, 22]. Вероятно, димефосфон, актовегин и трентал проявляют ДПД за счет дополнительного использования остаточного кислорода венозной крови. Для выяснения этого предположения необходимо проведение специальных исследований.

Отсутствие ДПД димефосфона, актовегина и трентала в условиях АВВА может быть связано с возникновением противоестественно направленного ретроградного кровотока, который сопровождается венозной гипертензией и изменениями на уровне микроциркуляции, что влечет за собой раскрытие артериоловеноулярных анастомозов и, как следствие, развитие явления «обкрадывания». Вслед за этим нарастающая тканевая гипоксия приводит к некротическим изменениям в КФАТ, а сопутствующие нарушения оттока лимфы усугубляют эти трофические изменения.



Известно, что кожа в большей степени, чем другие органы, подвержена действию многих факторов окружающей среды, прежде всего температурного фактора, что определяет особенности структурной и функциональной конструкции ее сосудистого русла, связанные с участием сосудов кожи в терморегуляторных процессах. Это, в свою очередь, требует четкой координации кровотока через артериовенозные анастомозы и капиллярное ложе [17]. Отсюда и сложность организации системы регуляции кровоснабжения кожи, которая представлена механизмами местной (миогенной и метаболической) и дистанционной (нервной и гуморальной) регуляции [18, 19].

Местная миогенная регуляция сосудистого тонуса обусловлена механическими воздействиями и реализуется прежде всего в результате деформации сдвига либо растяжения сосудов под воздействием изменений кровотока и трансмурального давления. Известны два основных источника миогенного механизма регуляции сосудистого тонуса: один из них – собственно миогенный, реализуемый гладкомышечными клетками (ГМК) как механорецепторными образованиями со встроенными в них сократительными элементами, другой – опосредованный через активность эндотелиоцитов – эндотелийзависимый, поскольку в процесс вовлекается секреция таких эндотелиальных расслабляющих факторов, как NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации и простагландин. В то же время эндотелиоциты способны продуцировать не только расслабляющие сосуд, но и вазоконстрикторные факторы и тем самым увеличивать тонус сосудов. Известна также их способность синтезировать «фактор активации тромбоцитов», который в зависимости от уровня исходного тонуса сосудов оказывает релаксирующее либо констрикторное действие на ГМК. Следовательно, реализация местного миогенного механизма регуляции кожного кровотока во многом определяется активностью микрососудистого эндотелия кожи.

В основе местной метаболической регуляции тонуса кожных сосудов лежит зависимость тонуса сосудистой стенки от воздействия на нее местно образующихся тканевых метаболитов. Этот вид местной регуляции кровотока в коже также связан с вовлечением в процесс регуляции эндотелиальных веществ, поэтому является эндотелийзависимым. Так, M. Schirahase et al. [23], В. И. Козловский и др. [6], Ю. И. Головченко и М. А. Трещинская [3] указывают, что АДФ, аденозин и т. п. вызывают расширение сосудов только в присутствии эндотелиоцитов, тогда как дезэндотелизация сопровождается исчезновением реакции вазодилатации.

Дистанционная нервная регуляция представлена в основном симпатическими влияниями, вазомоторные эффекты которых оп-

ределяются соотношением реактивности  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов ГМК сосудов. В системе микроциркуляции симпатической адренергической иннервацией обладают большие (диаметром около 100 мкм), малые и терминальные артериолы, а также вены. Малые артериолы (менее 100 мкм) имеют симпатическую холинергическую иннервацию, которая способствует расширению сосудов этого калибра. Наличие иннервации у капилляров не описано. При норадреналиновой активации  $\alpha$ -адренорецепторов ГМК наблюдаются вазоконстрикторные реакции, тогда как активация  $\beta$ -адренорецепторов сопровождается развитием вазодилататорных реакций. Следует отметить, что в коже нейрогенная регуляция сократительной активности ГМК сосудов осуществляется симпатическими нервными волокнами с преобладанием  $\beta$ -адренорецепторной активности.

Дистанционная гуморальная регуляция тонуса регионарных сосудов основывается на том, что вещества, обладающие вазоактивными свойствами, с током крови достигают органных сосудов, где посредством активации эндотелийзависимых регуляторных реакций изменяют сократительную активность ГМК [2, 9, 12]. В организме присутствует большое количество биологически активных веществ (адреналин, вазопрессин, ангиотензин II, брадикинин и др.), вызывающих гуморальную регуляцию сосудистого тонуса.

Таким образом, регуляторные изменения тонуса сосудов обусловлены комплексом местных и дистанционных факторов, взаимодействующих для обеспечения гемодинамического гомеостаза ткани.

Выявленная нами способность димефосфона, как и актовегина и трентала, взятых для сравнения, в той или иной мере повышать выживаемость КФАТ в условиях «нормальной» артериовенозной проходимости, «раздельной» и «смешанной» артериальной и венозной недостаточности может быть обусловлена различными корректирующими влияниями этих препаратов на дистанционную нейрогуморальную и местную (миогенную и метаболическую) регуляцию кровообращения в КФАТ и спектрами их фармакологического действия, который у димефосфона значительно шире, чем у актовегина и трентала. Так, димефосфон уменьшает потребление кислорода тканями, стабилизирует клеточные мембраны, оказывает нормализующее влияние на кислотно-основное состояние и перекисное окисление липидов. В результате активации димефосфоном пируваткарбоксилазы равновесие между молочной и пировиноградной кислотами смещается в сторону последней, что приводит к усилению утилизации пировиноградной кислоты в цикле Кребса, увеличению АТФ и повышению отношения АТФ/АМФ. Препарат предупреждает ишемически опосредованное высвобождение норадреналина из симпатических

терминалей. Оказывает положительное влияние на показатели периферического кровообращения при различных патологических состояниях. Кроме того, димефосфон обладает вазоактивным (за счет корригирования содержания NO в эндотелии кровеносных сосудов), ангиопротекторным, антиишемическим, антиагрегантным, антиоксидантным, нейропротекторным, иммунокорригирующим, противовоспалительным, бактериостатическим и другими свойствами [1, 7, 15].

Актовегин обладает антигипоксическим действием, повышает потребление кислорода тканями, что влечет за собой стабилизацию плазматических мембран при ишемии и снижение уровня молочной кислоты, увеличивает концентрацию АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аспарагиновой, глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот. Препарат активирует метаболические процессы путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, увеличивает продукцию NO со снижением тонуса ГМК микрососудов кожи, улучшает трофику тканей и стимулирует процессы регенерации [8, 16].

Трентал стимулирует активное потребление кислорода тканями, оказывает вазодилатирующее действие, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, ингибирует фосфодиэстеразу, способствует накоплению АМФ в клетках, блокирует аденозиновые рецепторы. Повышает эластичность эритроцитов, уменьшает их адгезию, а также обладает способностью уменьшать агрегацию тромбоцитов и вязкость крови [8].

Таким образом, димефосфон и взятые для сравнения препараты по ДПД могут быть расположены в следующие ряды при: АВВА – трентал > димефосфон = актовегин; АВВА – димефосфон = трентал > актовегин; АВВА – актовегин = димефосфон, трентал неэффективен; АВВА – димефосфон = актовегин = трентал; АВВА – все три препарата неэффективны; АВВА – трентал > димефосфон = актовегин.

Выделить какое-либо одно из приведенных фармакологических свойств димефосфона и на его основании трактовать механизм ДПД этого препарата вряд ли возможно. Вероятнее всего, ДПД димефосфона связано с его способностью включаться в различные звенья гомеостаза и опосредованно на уровне всего организма обеспечивать коррекцию функционирования нарушенного сопряжения местных (миогенных и метаболических) и дистанционных нейрогуморальных механизмов, регулирующих кровоснабжение кожи.

#### ЛИТЕРАТУРА

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

2. Гилинский М. А. Метаболизм аргинина и эндотелиальная дисфункция // Физиология кровообращения: Тезисы докл. VI Всерос. с международным участием школы-конф. (Москва, 2–5 февраля 2016 г.) – Москва: МАКС Пресс, 2016. – С. 36–37.

3. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2008. – № 1 – 2 (22). – С. 22 – 28.

4. 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.

5. Кижяев Е. В., Неробеев А. И., Кахраманов Б. 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.

6. Козловский В. И., Зинчук В. В., Станкевич Т. Б., Хлопчик С. Роль аденозина в регуляции сердечно-сосудистой системы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 1 (17). – С. 49–53.

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

8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2010. – 1216 с.

9. Медведева Н. А. Сосудорасширительные факторы, синтезируемые эндотелием и их участие в межклеточном взаимодействии // Физиология кровообращения: тезисы докл. VI Всерос. с международным участием школы-конф. (Москва, 2–5 февраля 2016 г.) – Москва: МАКС Пресс, 2016. – С. 103–104.

10. Нефедов Д. А., Зеленская А. В., Дубова М. С., Чаева 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. – С. 93–100.

11. 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. – С. 99–106.

12. Полонецкий О. Л., Полонецкий Л. З. Роль сосудистого эндотелия в поддержании гомеостаза и регуляции гемостаза // Медицинские новости. – 2012. – № 6. – С. 6–11.

13. Селянинов К. В., Байтингер А. В., Байтингер В. Ф. Роль vasa nervorum в кровоснабжении кожи микрохирургических лоскутов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2016, № 1 (52). – С. 44–56.

14. 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.

15. Смирнов Л. Д., Инчина В. И., Костин Я. В. и др. Возможности фармакологической коррекции метаболических нарушений при экспериментальном диабете препаратами антиоксидантного типа действия // Биомедицинская химия, 2004. – № 5. – С. 502–508.

16. Федорович А. А., Рогоза А. Н., Канищева Е. М., Бойцов С. А. Влияние препарата актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2010. – Т. 6. № 1. – С. 53–60.

17. Хананашвили Я. А. Лекции по физиологии регионарного кровообращения (издание второе, дополненное). – Ростов-на-Дону. – 2009. – 88 с.

18. Хананашвили Я. А. Основы организации кровоснабжения органов. – Ростов-на-Дону, 2001. – 158 с.

19. Хананашвили Я. А., Галенко-Ярошевский П. А., Гуменюк С. Е. Общие принципы организации кровообращения органов // В кн.: «Фармакологическая регуляция тонуса сосудов» / Под ред. П. А. Галенко-Ярошевского. – М.: издательство РАМН, 1999. – С. 13 – 39.

20. Bauer P., Reinhart K., Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill Importancia de la oximetria venosa en el enfermo critico // Med. intensiva. – 2008. – Vol. 32. – P. 134–142.

21. Kierszenbaum A. L. Histology and cell Biology. – Mosby Publishers, St. Louis, MO, USA, 1st edn. – 2002. – 619 p.

22. Marx G., Reinhart K. Venous oximetry // Curr. opin. crit. care. – 2006. – Vol. 12. – P. 263–268.

23. Schirahase M., Usui H., Manabe K. et al. Endothelium-dependent contraction and –independent relaxation induced by adenine nucleotides and nucleoside in the canin basilar artery // J. pharmacol. exp. ther. – 1988. – Vol. 247. № 3. – P. 1152–1157.

Поступила

**И. А. НЕЧЕПУРЕНКО, В. В. МАЛЯВИНА, А. М. САМПИЕВ**

## **ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРИБЫЛИ ОПТОВО-РОЗНИЧНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

*Кафедра фармации ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (861) 269-44-39. E-mail: farmdep@mail.ru*

В работе представлены результаты анализа факторов, влияющих на величину чистой прибыли и рентабельности фармацевтической организации. В качестве объекта исследования выступала одна из типичных оптово-розничных фармацевтических организаций. В ходе проведенного анализа установлено отрицательное влияние на величину абсолютных показателей валовой и чистой прибыли снижения общего товарооборота за 2009–2014 гг. на 41,62%. Выявлено компенсаторное влияние на величину уровня валовой прибыли и чистой прибыли сдвигов в структуре общего товарооборота в сторону увеличения удельного веса групп с более высоким уровнем маржинального дохода, а также продемонстрировано отрицательное влияние роста уровня издержек на финансовый результат.

*Ключевые слова:* фармацевтическая организация, чистая прибыль, рентабельность

**I. A. NECHEPURENKO, V. V. MALYAVINA, A. M. SAMPIEV**

**FACTOR ANALYSIS OF PROFIT WHOLESALE-RETAIL PHARMACEUTICAL COMPANIES**

*Pharmacy department of the Kuban state medical university,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. 8 (861) 269-44-39. E-mail: farmdep@mail.ru*

The results of the analysis of the factors affecting the net profit and profitability of the pharmaceutical company. As an object of research performed one of the typical wholesale-retail pharmaceutical organizations. During the analysis found a negative effect on the value of absolute values of gross and net profit decrease in total turnover for 2009–2014 years. to 41.62%, revealed a compensatory effect on the value of the level of gross profit and net profit, changes in the structure of total turnover in the direction of increasing the proportion of groups with higher marginal income, and also demonstrated a negative effect on the growth of levels of financial performance costs.

*Key words:* pharmaceutical organization, net profit, profitability.