

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):44–60.
Ural Medical Journal. 2023;22(4):44–60.

Научная статья
УДК 616-001.4-08-092.9

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-44-60>

Особенности паравульнарной микроциркуляции в коже и мышцах при взрывной ране при вариантах раннего локального инъекционного применения репаративно активного препарата

И.А. Шперлинг¹, А.С. Коуров^{2✉}, А.В. Шулепов³, Н.В. Шперлинг⁴, Е.В. Зиновьев⁵,
М.В. Баженов⁶, С.О. Ростовцев⁷, О.Ю. Кузьмина⁸

^{1-4, 6-8} Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия
✉ anton.kourov@gmail.com

Аннотация

Введение. Перспективным методом коррекции микроциркуляторных нарушений в области повреждения мягких тканей является применение средств с антигипоксантами действием, к которым относится депротенинизированный гемодериват крови телят. **Цель работы** – выявить особенности влияния подкожного и внутримышечного локального введения депротенинизированного гемодеривата крови телят на изменения микроциркуляции в коже и мышцах в области экспериментальной взрывной раны. **Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 90 крысах-самцах линии Вистар массой (320±20) г с соблюдением международных правил работы с лабораторными животными. Моделирование взрывной раны мягких тканей бедра с кровопотерей легкой степени осуществляли по оригинальной авторской методике (патент RU № 2741238 от 22.01.2021). После выполнения первичной хирургической обработки паравульнарно однократно в шесть точек инсулиновым шприцем вводили депротенинизированный гемодериват крови телят внутримышечно, внутримышечно и подкожно (препарат «Актовегин»). Микроциркуляцию в коже и мышцах зоны повреждения оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью прибора «ЛАКК-М» (Россия). Для определения нормальных значений микроциркуляции использовали данные, полученные от здоровых животных. **Результаты.** Локальное внутримышечное введение препарата в паравульнарную область привело к увеличению постоянной составляющей перфузии (M) на 24,1–35,9 % ($p < 0,05$) и на 18,0–56,4 % ($p < 0,05$) в коже и мышцах во все сроки наблюдения, увеличению переменной составляющей перфузии (σ) в коже на 31,4–38,0 % ($p < 0,05$) в течение 28 суток и мышцах на 8,8–58,7 % ($p < 0,05$) только в первые 14 суток, росту коэффициента K_v в коже на 12,4 % ($p = 0,01$) в ранние сроки после травмы (7 суток) и снижению в мышцах на 18,3–20,8 % ($p < 0,05$) на 14–28 сутки. Локальное комбинированное введение (внутримышечно и подкожно) препарата вокруг раны способствовало повышению постоянной составляющей перфузии (M) в коже на 23,8 % ($p = 0,005$) и 6,9 % ($p = 0,01$) на 7-е и 28-е сутки наблюдения, увеличению показателя σ в коже на 14,2–45,1 % ($p < 0,007$) на 7–14 сутки и снижению его в мышцах на 15,7 % ($p = 0,009$) к исходу 7-х суток по сравнению с животными, которым введение препарата осуществляли только внутримышечно. Кроме того, коэффициент вариации (K_v) при комбинированном способе введения был повышен в коже на 8,8–23,8 % ($p < 0,009$) в первые 14 суток и снижен в мышцах на 15,7 % ($p = 0,008$) в ранние сроки после травмы (7 суток) относительно его значений у животных с внутримышечным введением. **Обсуждение.** Результаты исследования позволяют отметить стимулирующий эффект депротенинизированного гемодеривата крови телят на неоваскулогенез в поврежденных тканях, о чем можно судить по повышению постоянной составляющей перфузии (M). Кроме того, можно сделать вывод о прямом эндотелий-протективном действии препарата, заключающемся в модуляции микрокровотока, что подтверждает достоверное повышение переменной составляющей перфузии (σ) на протяжении всего эксперимента. **Заключение.** Локальное паравульнарное введение депротенинизированного гемодеривата крови телят при экспериментальной взрывной ране способствует повышению микроциркуляции в мягких тканях области повреждения. Комбинированное (внутримышечное и подкожное) локальное паравульнарное введение препарата позволяет более эффективно стимулировать микрокровоток в коже и мышцах области повреждения.

Ключевые слова: взрывная рана, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Шперлинг И.А., Коуров А.С., Шулепов А.В. с соавт. Особенности паравульнарной микроциркуляции в коже и мышцах при взрывной ране при вариантах раннего локального инъекционного применения репаративно активного препарата. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):44–60. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-44-60>

© Шперлинг И.А., Коуров А.С., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Зиновьев Е.В., Баженов М.В., Ростовцев С.О., Кузьмина О.Ю., 2023
© Sperling I.A., Kourov A.S., Shulepov A.V., Sperling N.V., Zinoviev E.V., Bazhenov M.V., Rostovtsev S.O., Kuzmina O.Yu., 2023

Peculiarities of paravulvar microcirculation in skin and muscle in blast wound in variants of early local injection of reparative active agent

I.A. Sperling¹, A.S. Kourov^{2✉}, A.V. Shulepov³, N.V. Sperling⁴, E.V. Zinoviev⁵, M.V. Bazhenov⁶, S.O. Rostovtsev⁷, O.Yu. Kuzmina⁸

^{1-4, 6-8} State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine, St. Petersburg, Russia

⁵ Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze, St. Petersburg, Russia
✉ anton.kourov@gmail.com

Abstract

Introduction A promising method of correcting microcirculatory disorders in the area of soft tissue injury is the use of agents with antihypoxant action, which include deproteinized calf-blood hemoderivate. **The aim of the work** was to reveal the peculiarities of subcutaneous and intramuscular local injection of deproteinized calf-blood hemoderivate on the changes of microcirculation in the skin and muscles in the experimental blast wound area. **Materials and methods** The experiments were performed on 90 male Wistar rats weighing (320 ± 20) g in compliance with international rules of work with laboratory animals. Modeling of an explosive wound of the soft tissues of the femur with mild degree of blood loss was carried out according to the original author's method (Patent RU No. 2741238 dated 22.01.2021). After primary surgical treatment was performed paravulvarly, deproteinized calf-blood hemoderivate was injected intramuscularly, intramuscularly and subcutaneously (Actovegin drug) once in six points with an insulin syringe. Microcirculation in the skin and muscles of the injured area was assessed by laser Doppler flowmetry using the device LAKK-M (Russia). To determine the normal values of microcirculation, data obtained from healthy animals were used. **Results** Local intramuscular injection into the paravulvar area resulted in an increase of the constant perfusion component (M) by 24.1–35.9 % ($p < 0.05$) and by 18.0–56.4 % ($p < 0.05$) in the skin and muscles during all periods of observation, an increase of the variable perfusion component (σ) in the skin by 31.4–38.0 % ($p < 0.05$) during 28 days and in muscles by 8.8–58.7 % ($p < 0.05$) during the first 14 days only, increase of K_v ratio in skin by 12.4 % ($p = 0.01$) early after injury (7 days) and decrease in muscles by 18.3–20.8 % ($p < 0.05$) at 14–28 days. Local combined administration (intramuscularly and subcutaneously) of the drug around the wound promoted the increase of the constant perfusion component (M) in the skin by 23.8 % ($p = 0.005$) and 6.9 % ($p = 0.01$) at the 7th and 28th days of observation, increase of σ index in skin by 14.2–45.1 % ($p < 0.007$) on the 7–14 days and its decrease in muscles by 15.7 % ($p = 0.009$) by the end of the 7th day of observation in comparison with animals after only intramuscular injection only. Also, the coefficient of variation (K_v) with the combined route of injection was increased in the skin by 8.8–23.8 % ($p < 0.009$) in the first 14 days and decreased in the muscles by 15.7 % ($p = 0.008$) in the early period after injury (7 days) relative to its values in animals with intramuscular injection. **Discussion** The results of the study allow noting the stimulating effect of deproteinized calf-blood hemoderivate on neovasculogenesis in the damaged tissues, which can be judged by the increase in the constant perfusion component (M). In addition, we can conclude that the direct endothelium-protective effect of the drug consists in the modulation of microcirculatory flow, which confirms the significant increase in the variable perfusion component (σ) throughout the experiment. **Conclusion** Local paravulvar administration of deproteinized calf-blood hemoderivate in experimental blast wound promotes microcirculation increase in the soft tissues of the injury area. Combined (intramuscular and subcutaneous) local paravulvar injection of the drug allows more effective stimulation of microcirculation in the skin and muscles of the injury area.

Keywords: blast wound, explosive injury, mine-blast wound, microcirculation, metabolism, regeneration, laser Doppler flowmetry

For citation:

Sperling IA, Kourov AS, Shulepov AV et al. Peculiarities of paravulvar microcirculation in skin and muscle in blast wound in variants of early local injection of reparative active agent. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):44–60. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-44-60>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лечение пострадавших с повреждениями, наносимыми боеприпасами взрывного действия, являются актуальной проблемой.

Это связано с продолжающимися локальными боевыми действиями на территории разных стран и частыми террористическими актами [1, 2].

При взрывных травмах возникают обширные

раны со значительным дефектом кожных покровов и подлежащих тканей [3, 4]. В первые часы после травмы развивается рефлекторный спазм сосудов, сменяющийся их стойким расширением вначале за счет паралича вазоконстрикторов и возбуждения вазодилататоров, а затем в результате действия активных продуктов обмена, тканевого распада и физико-химических изменений среды. Основной причиной продолжающегося некроза в ране служат расстройства кровообращения, аноксия, ацидоз, повышение осмотического давления и инфекция [5]. Кроме того, в отдаленном посттравматическом периоде формирующиеся раневые дефекты, в основном, обусловлены нарушением микроциркуляции и местной трофики тканей [1, 6].

Основная тактика лечения травматических дефектов мягких тканей в ранние сроки после взрывной травмы заключается в их открытом ведении с применением наружных лекарственных средств [7]. Саногенетически обоснованным лечением является применение препаратов антигипоксанта действия. С этой целью используют депротенинизированный гемодериват крови телят (ДПГ), который улучшает микроциркуляцию и активизирует метаболизм в тканях за счет антигипоксического и антиоксидантного действий [8, 9]. Высокая эффективность ДПГ доказана при сосудистых и органических нарушениях головного мозга, заболеваниях периферических сосудов, диабетической ангио- и полинейропатии, трофических и обширных ранах [10, 11], что демонстрирует системные эффекты ДПГ. Вместе с тем местные эффекты ДПГ при внутримышечном введении также характеризуются снижением выраженности метаболических нарушений, в частности, при компрессионной и взрывной травме, положительно влияют на состояние микроциркуляции в области повреждения [12, 13]. В рамках расширения возможности локальных фармакологических эффектов воздействия на биохимические, клеточные и тканевые структуры, представляется актуальным обоснование оптимальных путей введения препарата, определяющих биодоступность биологически активных веществ и их целевую доставку к месту патологического процесса.

Цель исследования – выявить особенности паравульнарной микроциркуляции в коже и мышцах при взрывной ране при вариантах раннего локального инъекционного применения депротенинизированного гемодеривата крови телят.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 90 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массой (320 ± 20) г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Возраст крыс составлял 4–4,5 месяцев. До начала эксперимента все животные проходили карантин в течение 14 суток при постоянной температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ со свободным доступом к пище, воде и ежедневным осмотром. Исследования

на животных были выполнены в лаборатории Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС, Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В исследовании целенаправленно использованы крысы-самцы по причине возможной гормональной девиации у крыс-самок в период наблюдения, что может вызвать изменения микроциркуляции и повлиять на результат всего эксперимента в целом.

До начала эксперимента все животные были разделены на пять групп: две основные группы, две – сравнения и интактную. Под общим обезболиванием эфиром для наркоза (ОАО ПХФК «Медхимпром», Россия) из расчета 3–5 мл/кг массы животного через маску в смеси с атмосферным воздухом производили моделирование взрывной раны с помощью терочных петард типа Корсар–2 с последующим ее отягощением за счет произведения острой кровопотери в объеме 15 % от объема циркулирующей крови (ОЦК) путем забора крови, излившейся из раны сразу после нанесения травмы, а недостающую часть – из сосудов хвоста животного после отсечения его части [14]. Значение ОЦК вычисляли из расчета 7 % от массы животного [15]. Средний ОЦК экспериментальных животных составил $(20,8 \pm 1,3)$ мл, объем кровопотери – $(3,1 \pm 0,2)$ мл. Данная острая кровопотеря относилась к легкой степени, которая компенсируется самостоятельно и не требует инфузионной терапии [16]. Спустя 15–20 минут после нанесения травмы, под золетил-ксилазиновым наркозом (внутримышечно по 3 мг каждого препарата на кг веса животного) производили первичную хирургическую обработку (ПХО) раны, по окончании которой животным основных групп паравульнарно инъекционным способом в виде «обкалывания» вводили: в первой (ОГ–I) и второй (ОГ–II) группах в 4–5 точек на глубину 0,5–0,7 см внутримышечно 0,3 мл водного раствора депротенинизированного гемодеривата крови телят (препарат «Актовегин»[™] производства «Такеда Фармасьютикалс», Россия). Животным в группе ОГ–II дополнительно подкожно через кожу под углом 45° вводили тот же препарат в объеме по 0,3 мл. Животным в первой (ГС–I) и второй (ГС–II) группах сравнения паравульнарно вводили 0,9 % раствор NaCl аналогичным способом внутримышечно в объеме 0,3 мл и в группе ГС–II – дополнительно подкожно через неповрежденную кожу 0,3 мл (рис. 1).

Кроме того, все животные с взрывной раной в течение семи суток получали стандартное лечение: ежедневно проводили смену повязки, на рану наносили мазь «Левомеколь», в неповрежденную конечность внутримышечно вводили раствор гентамицина сульфата в дозе 5 мг/кг/сут. Гибели животных в исследуемых группах не наблюдали. Интактная группа ($n = 10$) была представлена здоровыми животными.

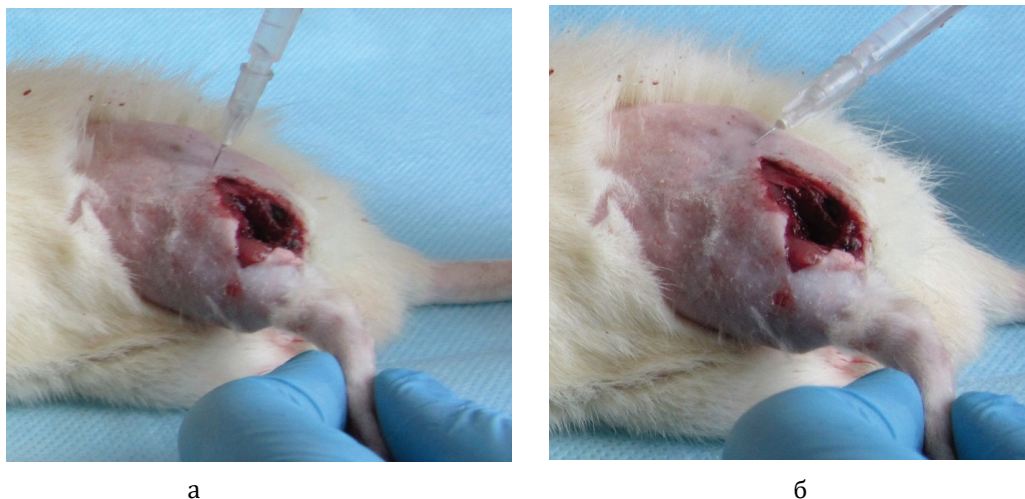


Рис. 1. Способы локального паравульнарного введения исследуемых растворов после моделирования взрывной раны: а – внутримышечно; б – подкожно

Состояние микроциркуляции в коже и скелетных мышцах паравульнарной области оценивали с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-М» (ООО НПП «Лазма», Россия) через 7, 14 и 28 суток после нанесения взрывной травмы. Животных предварительно наркотизировали золетил-ксилазиновой смесью внутримышечно по 10 мг/кг массы животного каждого препарата. Сначала измерительный зонд устанавливали на кожу, отступив на 1–2 мм от края раны, регистрировали показатели микроциркуляции. Затем удаляли кожный лоскут шириной 5–6 мм вокруг взрывной раны бедра до слоя мышц, обрабатывали раневую поверхность стерильной салфеткой, смоченной

0,9 % раствором NaCl, измерительный датчик устанавливали на мышцу у края раны, производили регистрацию измеряемых показателей, при этом датчик пульсоксиметра фиксировали на хвосте (рис. 2).

Параметры микроциркуляции измеряли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Оценивали интенсивность микрокровотока по показателю постоянной (M) и переменной (σ) составляющих перфузии, измеряемых в перфузионных единицах (пф. ед.), значению коэффициента вариации показателя микроциркуляции (K_v), расчет которого производился программно по формуле:

$$K_v (\%) = \sigma / M \times 100 [17].$$

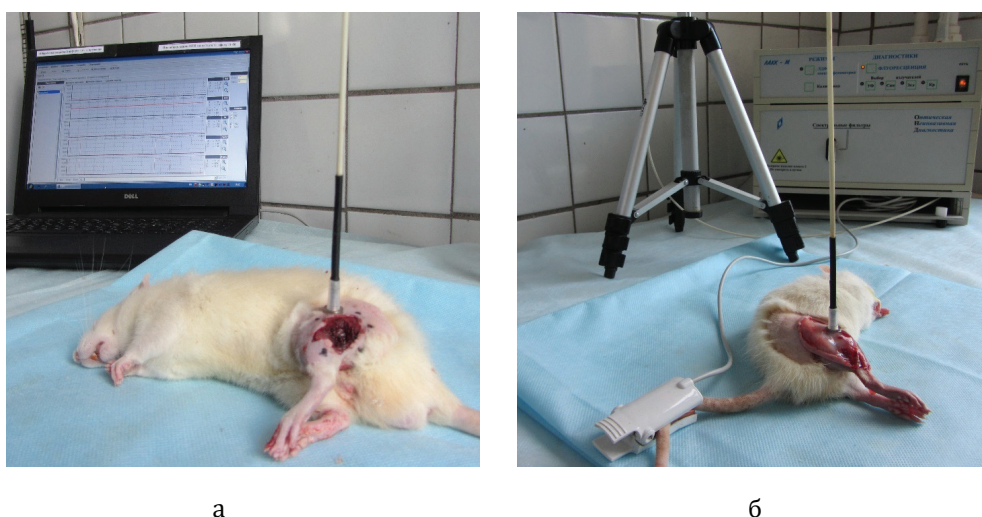


Рис. 2. Измерение показателей микроциркуляции мягких тканей области повреждения с использованием лазерного анализатора кровотока «ЛАКК – М». Измерительный зонд прибора установлен паравульнарно: а – на коже; б – на скелетной мышце

Постоянная составляющая M отражает базальный микрокровоток в исследуемой ткани за определенный промежуток времени. Снижение M связано с уменьшением скорости движения эритроцитов в сосудистом русле при неизменном их количестве и указывает на замедление кровотока в исследуемой области. Переменная составляющая

σ определяется факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, а именно эндотелиальным, миогенным, нейрогенным факторами (активные), которые регулируют тонус и просвет сосудов, а также дыхательный и сердечный факторы (пассивные), вызывающие колебания кровотока вне системы микроцирку-

ляции. Повышение показателя σ на фоне практически неизменного показателя M свидетельствует об усилении микрокровотока в тканях за счет его модуляции. Коэффициент вариации показателя микроциркуляции K_v отражает интегральное состояние кровотока, преимущественно за счет его регуляции со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы. Повышение K_v указывает на усиление микроциркуляции в тканях [18].

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 с последующим анализом в среде программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). Учитывая, что по результатам проверки данных исследования по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова была выявлена гипотеза о ненормальности распределения, для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни (различия между величинами считали достоверными при $p \leq 0,05$). Выборки числовых значений представляли в виде медианы (Me), верхней/нижней квартилей (LQ/UQ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Взрывная рана мягких тканей сопровождалась нарушением микроциркуляции в области повреж-

дения. На 7-е сутки у крыс (ГК) отмечалось снижение значений показателя M в коже на 41,6 % ($p = 0,0002$) и мышцах на 57,8 % ($p = 0,0002$) по сравнению с интактными животными. На 14-е сутки наблюдения отмечалась тенденция к восстановлению значений постоянной составляющей перфузии M в коже и мышцах области взрывной раны, при этом оставаясь сниженными на 35,2 % ($p = 0,0002$) и на 49,0 % ($p = 0,0002$). К концу эксперимента (28 суток) значения вышеуказанного показателя в коже и мышцах области повреждения также оставались сниженными на 36,8 % ($p = 0,0002$) и 51,1 % ($p = 0,0002$) относительно интактных животных (рис. 3а, 4а). Переменная составляющая перфузии σ на 7-е сутки исследования была снижена на 74,2 % ($p = 0,0002$) и 73,8 % ($p = 0,0002$) в коже и мышцах паравульнарной области соответственно. На 14-е сутки значения данного показателя также оставались сниженными в коже на 62,9 % ($p = 0,0002$) и мышцах на 59,1 % ($p = 0,0002$), но с динамикой к восстановлению. Спустя 28 суток наблюдения значения показателя σ в поврежденных коже и мышцах оставались заметно сниженными относительно интактных животных на 52,7 % ($p = 0,0002$) и 60,0 % ($p = 0,0002$) (рис. 3б, 4б).

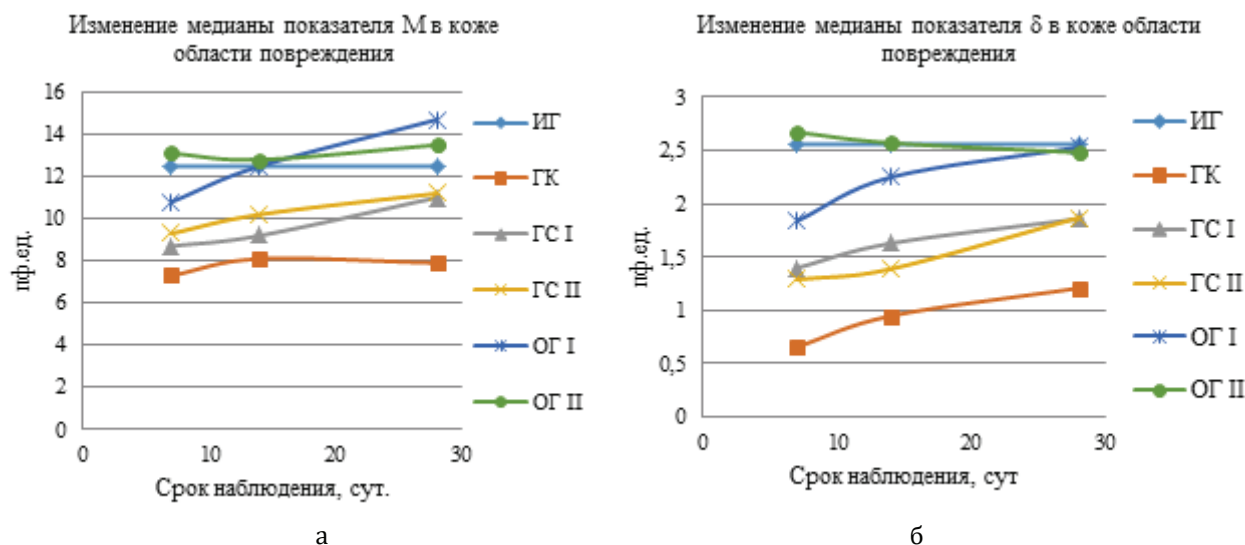


Рис. 3. Динамика медианы постоянной (M , пф. ед.): а – медианы переменной (σ , пф. ед.), б – составляющих перфузии в коже паравульнарной области бедра крыс после однократного локального внутримышечного или подкожно-внутримышечного введения депотеинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после взрывной травмы

На 7-е сутки после введения животных в эксперимент K_v в коже области взрывной раны оставался сниженным на 95,6 % ($p = 0,0002$), а в мышце – на 37,6 % ($p = 0,0002$). На 14-е сутки исследования K_v в коже паравульнарной области был несколько выше, но оставался сниженным на 42,9 % ($p = 0,0002$), чем у здоровых животных. В поврежденных мышцах на данном сроке наблюдения также наблюдалась тенденция к восстановлению K_v , но при этом его значения оставались сниженными на 19,8 % ($p = 0,0002$) по сравнению с интактной группой. На 28-е сутки исследования значения

вышеуказанного показателя оставались сниженными на 25,4 % ($p = 0,0002$) и 18,8 % ($p = 0,0002$) в коже и мышцах соответственно. За весь период наблюдения значения постоянной составляющей перфузии M в коже области взрывной раны восстанавливались на 4,8 %, а в мышцах – на 6,7 % (рис. 5). Значения переменной составляющей перфузии σ повысились на 21,5 % и на 13,8 % в коже и мышцах соответственно (рис. 6). Более значительные изменения в процессе наблюдения отмечены в K_v . Так, его значения в поврежденной коже повышались на 70,2 %, в мышцах – на 18,8 %.

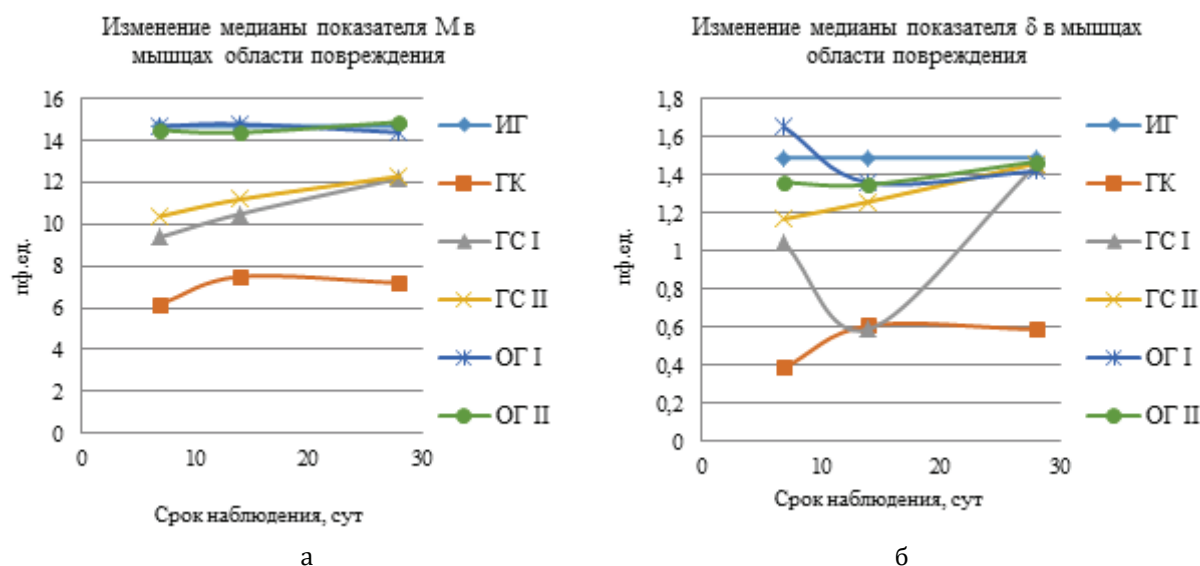


Рис. 4. Динамика медианы постоянной (М, пф. ед.): а – медианы переменной (σ, пф. ед.), б – составляющих перфузии в мышцах паравульнарной области бедра крыс. Норма – интактная группа, ГК – группа без локального введения препаратов, ГС I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, ГС II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением 0,9 % раствора NaCl, ОГ I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением раствора ДПГ, ОГ II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением раствора ДПГ

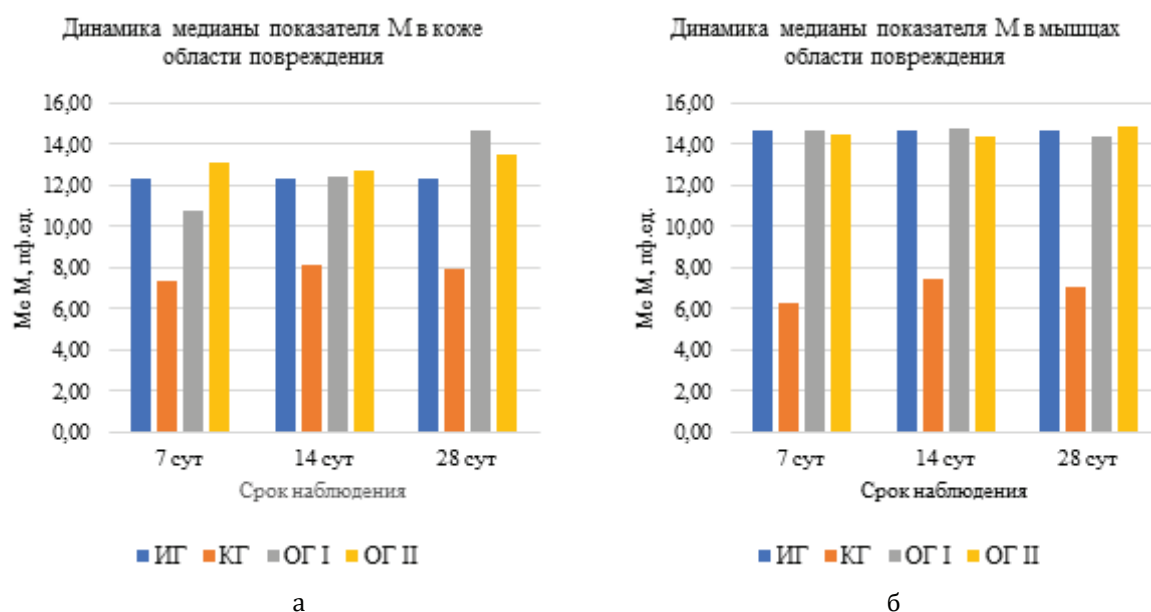


Рис. 5. Динамика медианы постоянной (М, пф. ед.) составляющей перфузии в коже: а – мышцах, б – паравульнарной области бедра крыс после однократного локального внутримышечного и подкожно-внутримышечного введения депротеинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после взрывной травмы. Норма – интактная группа, ГК – группа без локального введения препаратов, ОГ I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением раствора ДПГ, ОГ II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением раствора ДПГ

Таким образом, у крыс с взрывной раной в тканях области повреждения выявлены нарушения микроциркуляции в коже и мышцах, более выраженные в мышцах. Динамика восстановления микроциркуляции в течение 28 суток наблюдения была более значима в коже, что косвенно свидетельствует о сравнительно более высоком регенеративном потенциале.

Введение 0,9 % раствора NaCl локально паравульнарно внутримышечно (ГС I) приводило к

улучшению микроциркуляции в области повреждения в коже и мышцах по сравнению с животными без локального лечения во все сроки наблюдения. Так, показатель М на 7-е сутки наблюдения в коже области взрывной раны в группе животных с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl был выше на 19,2 % ($p = 0,0003$), а в мышцах – на 51,6 % ($p = 0,0002$) по сравнению с группой животных без локального лечения. На 14-е сутки эксперимента постоянная составля-

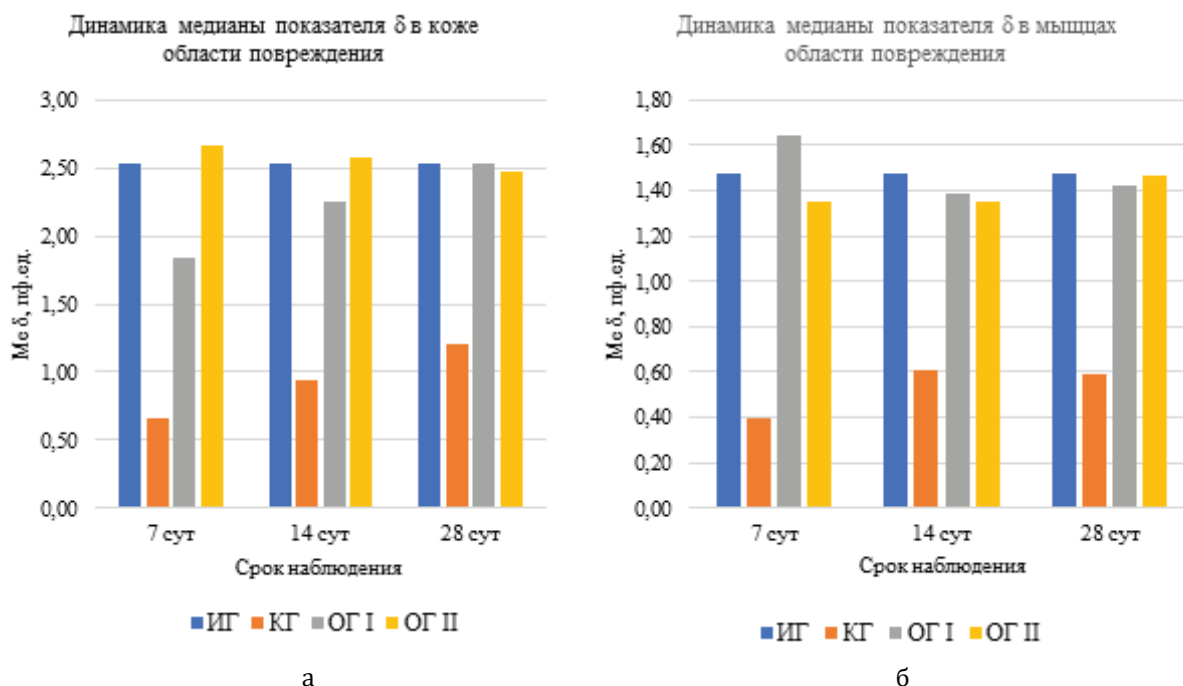


Рис. 6. Динамика переменной (σ , пф. ед.) составляющей перфузии в коже: а – и мышцах, б – паравульнарной области бедра крыс после однократного локального внутримышечного и подкожно-внутримышечного введения депротеинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после взрывной травмы. Норма – интактная группа, ГК – группа без локального введения препаратов, ОГ I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением раствора ДПГ, ОГ II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением раствора ДПГ

щая перфузии (M) в коже и мышцах паравульнарной области в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl была выше на 13,6 % ($p = 0,001$) и на 40,0 % ($p = 0,0002$), чем в группе без локального лечения. Спустя 28 суток наблюдения в поврежденной коже и мышцах значение показателя M в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl были выше на 39,2 % ($p = 0,0002$) и 69,4 % ($p = 0,0002$) его значений в группе без локального лечения (рис. 3, а, 4, а). Переменная составляющая перфузии (σ) в исследуемых тканях данных групп также претерпевала изменения. На 7-е сутки значения показателя σ в группе животных с локальным лечением 0,9 % раствором NaCl в коже были в 2 раза ($p = 0,0002$), а в мышцах в 2,6 раза выше, чем у животных без локального введения. На 14-е сутки эксперимента локальное паравульнарное внутримышечное введение 0,9 % раствора NaCl способствовало повышению показателя σ в коже и мышцах области повреждения на 76,6 % ($p = 0,0002$) и в 2 раза ($p = 0,0002$) соответственно. После 28 суток наблюдения можно отметить более высокие значения переменной составляющей перфузии (σ) в коже и мышцах области повреждения в группе с локальным паравульнарным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, чем у животных без локального лечения. Так, вышеуказанный показатель в сравниваемых группах был выше на 53,7 % ($p = 0,0002$) в коже и в 2,5 раза выше в мышцах (рис. 3, б, 4, б). Кроме того, не менее показательными в

исследуемых тканях анализируемых групп были изменения K_v . На 7-е сутки наблюдения значения данного показателя в коже и мышцах области повреждения в группе с локальным паравульнарным введением 0,9 % раствора NaCl были выше на 70,0 % ($p = 0,0002$) и на 76,6 % ($p = 0,0002$), чем у животных без локального лечения. На 14-е сутки K_v также оставался более высоким в группе с локальным паравульнарным лечением 0,9 % раствором NaCl, чем группе без локального введения препарата. В поврежденной коже он был выше на 58,9 % ($p = 0,0002$), в мышцах – на 48,2 % ($p = 0,0002$). К 28-м суткам исследования K_v в коже и мышцах паравульнарной области в исследуемых группах также отличался более высокими значениями при использовании 0,9 % раствора NaCl для локального лечения, которые составляли 16,3 % и 46,3 % ($p = 0,0002$).

Данные результаты позволяют отметить увеличение постоянной составляющей перфузии (M) в коже на 20,0 %, а в мышцах – на 17,8 % на протяжении всего эксперимента, исходя из чего можно сделать косвенный вывод о том, что процессы репаративной регенерации в коже протекают интенсивней, чем в мышцах, даже при непосредственном локальном паравульнарном внутримышечном введении 0,9 % NaCl. Кроме того, отмечалось увеличение кровообращения в микроциркуляторном русле уже на 7-е сутки наблюдения и последующим его усилением к 28-м суткам, что, по-видимому, обусловлено неоваскулогенезом (рис. 5, б, 6, б).

Напротив, переменная составляющая (σ) демонстрировала максимальные значения на 7-е сутки и постепенно снижалась к концу эксперимента во всех исследуемых тканях области повреждения: в коже – на 58,4 %, а в мышцах – на 20,9 %, что связано с постепенным снижением активности механизмов модуляции кровотока, более выраженным в коже (рис. 5, 6). Аналогичная тенденция отмечалась и при анализе динамики K_v . Так, на протяжении эксперимента в коже он снижался на 53,7 %, а в мышце – на 29,9 %.

Локальное комбинированное (внутримышечное и подкожное) паравульнарное введение физиологического раствора NaCl способствовало увеличению значения показателя M на 7-е сутки исследования в коже области взрывной раны на 27,4 % ($p = 0,0002$), в мышце – на 67,7 % ($p = 0,0002$), по сравнению с животными группы без локального лечения. На 14-е сутки значения данного показателя в группе с комбинированным локальным паравульнарным введением 0,9 % раствора NaCl оставались выше, чем в группе без локального введения препаратов, но с тенденцией к снижению относительно значений 7-х суток. Так, в коже он был повышен на 25,9 % ($p = 0,0002$), а в мышцах – на 49,3 % ($p = 0,0002$). На 28-е сутки исследования значения показателя постоянной составляющей перфузии (M) при локальном комбинированном паравульнарном введении в коже и мышцах области повреждения были выше на 41,8 % ($p = 0,0002$) и на 70,8 % ($p = 0,0002$), чем в группе животных без локального лечения (рис. 3, а, 4, а).

Переменная составляющая перфузии (σ) в течение всего эксперимента также подвергалась значительным изменениям при локальном паравульнарном комбинированном введении физиологического раствора NaCl. Так, на 7-е сутки наблюдения вышеуказанный показатель в группе локальным паравульнарным введением физиологического раствора NaCl в поврежденной коже был выше на 95,5 % ($p = 0,0002$), а в мышцах – в три раза выше ($p = 0,0002$), чем в группе животных без локального введения препаратов. На 14-е сутки эксперимента значения показателя σ в коже были выше на 46,3 % ($p = 0,0002$), в мышцах – в два раза ($p = 0,0002$) в группе с локальным комбинированным паравульнарным введением 0,9 % раствора NaCl по сравнению с животными группы без локального лечения. На 28-е сутки наблюдения показатель σ в группе с локальным паравульнарным комбинированным лечением 0,9 % раствором NaCl в коже был выше на 54,5 % ($p = 0,0002$), а в мышцах – в 2,5 раза ($p = 0,0002$), чем у животных без локального введения (рис. 3, б, 4, б).

На 7-е сутки наблюдения K_v в коже и мышцах области повреждения был на 51,1 % ($p = 0,0002$) и на 82,5 % ($p = 0,0002$) выше в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, чем в группе без локального

введения. На 14-е сутки K_v в поврежденной коже был на 11,1 % ($p = 0,0002$) выше в группе локальным комбинированным паравульнарным введением исследуемого препарата, чем в группе без введения, а на 28 сутки не имел достоверной статистической разницы. В тоже время данный показатель в анализируемых группах в мышцах области раны на 14-е сутки был повышен на 46,9 % ($p = 0,0002$), а на 28 сутки – на 43,9 % ($p = 0,0002$).

Таким образом, локальное паравульнарное комбинированное (внутримышечное и подкожное) введение физиологического раствора NaCl позволило отметить увеличение перфузии за счет постоянной ее составляющей (M) в поврежденной коже на 14 % за весь период наблюдения, а в мышцах лишь на 3,1 % (рис. 5). Напротив, переменная составляющая (σ) обладала максимальными значениями на 7-е сутки с постепенным снижением к концу исследования – в коже на 41 %, в мышцах – на 52,5 % (рис. 6). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении значений K_v : обладая максимальными значениями на 7-е сутки, постепенно снижался к окончанию эксперимента в коже на 47,2 %, в мышцах – на 43,9 %.

Результаты данного анализа позволяют предположить, что эффект от локального комбинированного паравульнарного введения не продолжительный, что связано с меньшим объемом вводимого препарата и требует повторного его применения в аналогичной дозе.

Сравнение показателей микроциркуляции в мягких тканях области повреждения в группе с локальным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl с группой, в которой локально внутримышечно вводили ДППГ, позволило выявить разницу в динамике микроциркуляции в поврежденной коже и мышце. Так, постоянная составляющая перфузии (M) в коже области повреждения в группе с локальным внутримышечным введением ДППГ на 7-е сутки эксперимента была выше на 24,1 % ($p = 0,0002$), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, и на 22,9 % ($p = 0,0003$) ниже, чем у интактных животных. В поврежденной мышце на 7-е сутки наблюдения показатель M в группе с локальным внутримышечным введением ДППГ был выше на 56,4 % ($p = 0,0002$) по сравнению с группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных статистически достоверной разницы не отмечалось (рис. 4, а, 5, а). На 14-е сутки наблюдения в коже паравульнарной области постоянная составляющая перфузии (M) в группе с локальным внутримышечным введением ДППГ была на 35,9 % ($p = 0,0002$) выше, чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных не имела статистически достоверной разницы. На 14-е сутки исследования в мышцах области взрывной раны

отмечалось достоверное повышение постоянной составляющей перфузии (M) в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ относительно группы с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl на 40,1 % ($p = 0,0002$), а в сравнении с интактными животными не отмечено статистически достоверной разницы. На 28-е сутки эксперимента показатель M в коже паравульнарной области в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ был выше на 22,7 % ($p = 0,0002$) и на 8,9 % ($p = 0,0002$), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % и в группе с интактными животными, соответственно. В поврежденных мышцах на 28-е сутки в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ значение вышеуказанного показателя было на 18 % ($p = 0,0002$) выше, чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % NaCl, но достоверно не отличалось от значения данного показателя у интактной группы (рис. 3, а, 4, а).

Переменная составляющая (σ) в коже области взрывной раны в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ на 7-е сутки эксперимента была выше на 31,4 % ($p = 0,0002$), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, но на 27,6 % ($p = 0,0002$) ниже, чем в группе с интактными животными. Значения показателя σ в данный период исследования в поврежденной мышце в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ были выше на 58,7 % ($p = 0,0002$) и на 12,2 % ($p = 0,0006$) относительно группы с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и интактной группы соответственно. Переменная составляющая перфузии (σ) на 14-е сутки исследования в коже области повреждения в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ была выше на 12,9 % ($p = 0,0002$), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и на 27,6 % ($p = 0,0002$) ниже, чем в интактной группе. А в мышце области повреждения данный показатель в указанный срок был на 8,8 % ($p = 0,0003$) выше в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ по сравнению с группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных не имел достоверной разницы. На 28-е сутки исследования переменная составляющая перфузии (σ) в поврежденной коже в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ была на 36 % ($p = 0,0002$) выше, чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а в сравнении с интактной группой не имела статистически достоверных различий. Переменная составляющая перфузии (σ) в мышцах области взрывной раны в данный период наблюдения статистически значимых различий не имела во всех анализируемых группах (рис. 4, б, 5, б).

Коэффициент вариации (K_v) в поврежденной коже на 7-е сутки в группе с локальным внутри-

мышечным введением ДПГ был статистически достоверно выше на 12,4 % ($p = 0,0008$), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и на 15,3 % ($p = 0,0002$) ниже интактной группы. Коэффициент вариации (K_v) в мышцах области взрывной раны не имел статистически достоверных различий в указанный срок эксперимента в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и группе с локальным внутримышечным введением ДПГ, а относительно интактных животных был повышен на 13,9 % ($p = 0,02$). Коэффициент вариации (K_v) в поврежденной коже на 14-е сутки не имел достоверных различий между группой с локальным внутримышечным введением ДПГ и группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, но был на 10,3 % ($p = 0,0002$) ниже, чем в группе с интактными животными. В мышцах области повреждения K_v в данный срок исследования в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ был достоверно ниже на 20,8 % ($p = 0,0002$) и на 5,9 % ($p = 0,02$) относительно группы с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и интактной группы соответственно. На 28-е сутки наблюдения K_v в коже области повреждения имел достоверные различия только в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ и интактной группой, и был на 13,8 % ($p = 0,0002$) ниже последней. А в мышцах имел достоверные различия только у животных группы с локальным внутримышечным введением ДПГ и группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, причем данный показатель был достоверно выше на 18,3 % ($p = 0,0002$) в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl.

Таким образом, локальное паравульнарное внутримышечное введение ДПГ через 3 часа после взрывной травмы способствовало увеличению микроциркуляции (M) в коже области повреждения на протяжении всего эксперимента на 36,1 %, а в мышце – на 2,1 %. Напротив, локальное паравульнарное внутримышечное введение физиологического раствора NaCl в вышеуказанный срок эксперимента позволило отметить увеличение значений показателя M в поврежденной коже на 26,4 %, в мышцах – 29,8 %. Механизмы активной модуляции микрокровотока (σ) при локальном паравульнарном внутримышечном введении ДПГ в кожу области повреждения на протяжении наблюдения повышались на 36,1 %, а мышцах на 2,1 %. А при локальном паравульнарном внутримышечном введении физиологического раствора NaCl в кожу отмечалось увеличение показателя σ за весь период наблюдения 32,8 %, в мышцах – на 39,4 %. Но при этом стоит отметить, что значения данного показателя в группе животных с локальным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl были значимо ниже относительно животных из группы с локальным внутримышеч-

ным введением ДПГ за весь срок исследования. Полученные результаты позволяют отметить более высокую реактивность на вводимые препараты в коже, несмотря на локальное паравульнарное внутримышечное их введение.

Сравнение показателей микроциркуляции в коже и мышце паравульнарной области в группах с локальным паравульнарным комбинированным (внутримышечным и подкожным) введением исследуемых препаратов позволило выявить существенные изменения. На 7-е сутки наблюдения в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ отмечалось увеличение постоянной составляющей перфузии (M) в коже области повреждения на 40,9 % ($p = 0,0002$) по сравнению с группой с локальным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактной группой – на 5,6 % ($p = 0,04$). В поврежденных мышцах на 7-е сутки в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ показатель M был выше на 39,4 % ($p = 0,0002$) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных статистически значимых различий не отмечалось. На 14-е сутки значение показателя M в коже области повреждения в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ было выше на 25,5 % ($p = 0,0002$) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактными животными не имело достоверной разницы. В мышце области повреждения на 14-е сутки исследования постоянная составляющая перфузии (M) в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ была на 28,6 % ($p = 0,0002$) выше, чем в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактными животными не имела достоверных отличий. Результаты анализа показателей микроциркуляции в мягких тканях области взрывной раны после локального паравульнарного комбинированного (внутримышечного и подкожного) введения ДПГ на 28-е сутки исследования также имели достоверные различия. Показатель M в поврежденной коже в данный срок наблюдения в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был выше на 22,7 % ($p = 0,0002$) и на 8,9 % ($p = 0,005$), чем в группе с локальным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и в интактной группе соответственно. В поврежденных мышцах в указанный срок эксперимента значение данного показателя в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ было на 21,2 % ($p = 0,0002$) выше, чем группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных статистически

значимых изменений не отмечалось.

Переменная составляющая перфузии (σ) в коже паравульнарной области на 7-е сутки исследования в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ была в 2 раза выше ($p = 0,0002$), чем в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и на 5,1 % ($p = 0,02$) выше относительно интактных животных. Значения данного показателя в мышцах области взрывной раны в указанный срок наблюдения были выше на 16,2 % ($p = 0,0002$) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и на 7,5 % ($p = 0,02$) ниже по сравнению животными интактной группы.

Переменная составляющая перфузии (σ) в поврежденной коже в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ на 14-е сутки была выше на 84,9 % ($p = 0,0002$) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а в сравнении с интактной группой достоверных различий не зафиксировано. Переменная составляющая перфузии (σ) в мышцах паравульнарной области на 14-е сутки эксперимента в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ была на 7,1 % ($p = 0,005$) выше относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, но ниже на 8,2 % ($p = 0,02$) по сравнению с интактной группой.

На 28-е сутки наблюдения переменная составляющая перфузии (σ) в коже паравульнарной области в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ значимо отличалась только от группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и превышала на 33,3 % ($p = 0,0003$), а относительно интактных животных не имела достоверных различий. В мышцах области повреждения значения показателя σ в данный период исследования в анализируемых группах достоверно не отличались от значений интактной группы.

Коэффициент вариации (K_v) на 7-е сутки эксперимента в поврежденной коже в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был достоверно выше на 56,6 % ($p = 0,0002$) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и на 4,9 % ($p = 0,04$) выше относительно интактных животных. Данный показатель в поврежденных мышцах в указанный срок в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был достоверно ниже на 15,6 % ($p = 0,0004$) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактной группы не имел статистически достоверной разницы.

На 14-е сутки исследования коэффициент вариации (K_v) в коже области взрывной раны в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был выше на 52,3 % ($p = 0,0002$) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, но не имел достоверных отличий от интактной группы. В мышцах области взрывной раны в указанный срок эксперимента коэффициент вариации (K_v) в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был ниже на 20,2 % ($p = 0,0002$) и на 6 % ($p = 0,007$) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и интактными животными соответственно.

В группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ на 28-е сутки эксперимента отмечалось повышение коэффициента вариации (K_v) в коже области повреждения на 17,6 % ($p = 0,0002$) относительно группы с локальным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактными животными значение данного показателя оставалось сниженным на 7,9 % ($p = 0,0007$). Напротив, коэффициент вариации (K_v) в мышцах группы с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был снижен на 17,8 % ($p = 0,0002$) и на 3,9 % ($p = 0,03$) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и интактных животных, соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Показатели постоянной (M , пф. ед.), переменной (σ , пф. ед.) составляющих перфузии, коэффициента вариации (K_v , %) в паравульнарной области бедра у крыс при взрывной ране мягких тканей Me (Q25–Q75)

Группы исследования	Срок наблюдения после введения препаратов, сут	Область измерения	M , пф. ед.	σ , пф. ед.	K_v , %
Интактная группа ($n = 10$)		Кожа	12,5 (11,9–12,9)	2,56 (2,45–2,66)	20,5 (19,7–21,6)
		Мышца	14,7 (13,9–15,5)	1,49 (1,35–1,64)	10,1 (9,4–11,4)
Группа контроля (без локального лечения) ($n = 20$)	7 ($n = 7$)	Кожа	7,3 ¹ (6,9–8,1)	0,66 ¹ (0,62–0,74)	9,0 ¹ (8,3–9,4)
		Мышца	6,2 ¹ (5,8–6,8)	0,39 ¹ (0,37–0,43)	6,3 ¹ (5,9–6,8)
	14 ($n = 7$)	Кожа	8,1 ¹ (7,7–8,9)	0,95 ¹ (0,90–1,04)	11,7 ¹ (11,2–12,1)
		Мышца	7,5 ¹ (7,1–8,0)	0,61 ¹ (0,55–0,66)	8,1 ¹ (7,6–8,8)
	28 ($n = 6$)	Кожа	7,9 ¹ (7,5–8,7)	1,21 ¹ (1,16–1,29)	15,3 ¹ (14,6–15,8)
		Мышца	7,2 ¹ (6,8–7,8)	0,59 ¹ (0,54–0,66)	8,2 ¹ (7,7–8,9)
Группа сравнения I (локальное введение 0,9% р-ра NaCl в/м) ($n = 20$)	7 ($n = 7$)	Кожа	8,7 ^{1,2} (8,4–9,0)	1,40 ^{1,2} (1,35–1,46)	15,3 ^{1,2} (14,3–16,1)
		Мышца	9,4 ^{1,2} (8,7–10,5)	1,04 ^{1,2} (1,00–1,08)	11,1 ² (10,8–11,5)
	14 ($n = 7$)	Кожа	9,2 ^{1,2} (8,8–9,4)	1,63 ^{1,2} (1,60–1,65)	18,6 ^{1,2} (17,9–18,9)
		Мышца	10,5 ^{1,2} (10,3–10,9)	1,25 ^{1,2} (1,23–1,29)	12,0 ^{1,2} (11,4–13,2)
	28 ($n = 6$)	Кожа	11,0 ^{1,2} (10,6–11,7)	1,86 ^{1,2} (1,80–1,92)	17,8 ^{1,2} (16,9–18,5)
		Мышца	12,2 ^{1,2} (11,6–13,0)	1,45 ² (1,39–1,51)	12,0 ^{1,2} (11,8–12,3)
Группа сравнения II (локальное введение 0,9% р-ра NaCl в/м и п/к) ($n = 20$)	7 ($n = 7$)	Кожа	9,3 ^{1,2} (8,8–9,6)	1,29 ^{1,2,3} (1,23–1,32)	13,6 ^{1,2,3} (13,3–14,0)
		Мышца	10,4 ^{1,2} (9,6–10,9)	1,17 ^{1,2,3} (1,14–1,19)	11,5 ² (10,8–11,9)
	14 ($n = 7$)	Кожа	10,2 ^{1,2,3} (9,8–10,5)	1,39 ^{1,2,3} (1,36–1,42)	13,0 ^{1,2,3} (12,7–13,5)
		Мышца	11,2 ^{1,2} (10,8–11,5)	1,26 ^{1,2} (1,22–1,29)	11,9 ^{1,2} (11,6–12,5)
	28 ($n = 6$)	Кожа	11,2 ^{1,2} (10,8–11,4)	1,87 ^{1,2} (1,78–1,88)	15,9 ^{1,3} (15,3–15,9)
		Мышца	12,3 ^{1,2} (11,9–12,6)	1,46 ² (1,38–1,51)	11,8 ^{1,2} (11,5–12,1)

Группы исследования	Срок наблюдения после введения препаратов, сут	Область измерения	<i>M</i> , пф. ед.	σ , пф.ед.	K_v , %
Основная группа I (локальное введение ДПГ в/м) (<i>n</i> = 20)	7 (<i>n</i> = 7)	Кожа	10,8 ^{1,3} (10,6–11,1)	1,84 ^{1,3} (1,79–1,92)	17,2 ^{1,3} (16,8–18,1)
		Мышца	14,7 ³ (13,9–14,9)	1,65 ³ (1,60–1,73)	11,5 (10,8–12,6)
	14 (<i>n</i> = 7)	Кожа	12,5 ³ (12,1–12,6)	2,25 ^{1,3} (2,19–2,31)	18,2 ¹ (17,7–18,6)
		Мышца	14,8 ³ (14,3–15,3)	1,36 ³ (1,32–1,47)	9,5 ³ (9,2–10,3)
	28 (<i>n</i> = 6)	Кожа	14,7 ^{1,3} (14,4–15,0)	2,53 ³ (2,49–2,58)	17,5 ¹ (16,9–17,9)
		Мышца	14,4 ³ (14,1–15,3)	1,42 (1,31–1,48)	9,8 ³ (9,3–10,3)
Основная группа II (локальное введение ДПГ в/м и п/к) (<i>n</i> = 20)	7 (<i>n</i> = 7)	Кожа	13,1 ^{4,5} (12,6–13,8)	2,67 ^{4,5} (2,62–2,68)	21,3 ^{4,5} (21,1–21,7)
		Мышца	14,5 ⁴ (14,1–15,4)	1,36 ^{4,5} (1,32–1,42)	9,7 ^{4,5} (9,3–10,2)
	14 (<i>n</i> = 7)	Кожа	12,8 ⁴ (12,3–13,1)	2,57 ^{4,5} (2,51–2,67)	19,8 ^{4,5} (19,4–20,2)
		Мышца	14,4 ⁴ (14,1–15,4)	1,35 ⁴ (1,29–1,42)	9,5 ⁴ (9,2–9,9)
	28 (<i>n</i> = 6)	Кожа	13,5 ^{4,5} (12,8–13,9)	2,48 ⁴ (2,46–2,58)	18,7 ⁴ (17,8–19,7)
		Мышца	14,9 ⁴ (13,8–15,2)	1,47 (1,45–1,52)	9,7 ⁴ (9,3–10,1)

Примечание. ¹*p* < 0,05 – различия с показателями у интактных животных; ²*p* < 0,05 – различия с показателями у животных контрольной группы; ³*p* < 0,05 – различия с показателями у животных из группы ГС-I; ⁴*p* < 0,05 – различия с показателями у животных из группы ГС-II; ⁵*p* < 0,05 – различия с показателями у животных из группы ОГ-I; ДПГ – депротенинизированный гемодериват крови телят; NaCl – 0,9 % раствор NaCl; в/м – внутримышечное введение; п/к – подкожное введение; *M* – постоянная составляющая перфузии, пф. ед.; σ (сигма) – переменная составляющая перфузии, пф.ед.; K_v – коэффициент вариации показателя микроциркуляции, %; Me – медиана; LQ/UQ – верхний/нижний квартили; *n* – количество животных.

В целом, при локальном паравульнарном комбинированном введении ДПГ через три часа после взрывной травмы было отмечено увеличение постоянной составляющей перфузии (*M*) за весь срок эксперимента в коже области повреждения на 3,1 %, а в мышцах – на 2,7 %. Напротив, при аналогичном способе введения физиологического раствора NaCl было зарегистрировано увеличение данного показателя в поврежденной коже и мышцах на 20,4 % и на 18,3 % соответственно. Несколько иные результаты отмечены в динамике показателя σ в поврежденных тканях. Так, в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ на протяжении эксперимента он снижался на 7,1 % в коже, но повышался в мышцах на 8,1 %. В группе с локальным паравульнарным комбинированным введением физиологического раствора NaCl отмечалось повышение σ в коже на 44,9 %, в мышцах – на 24,8 %. Но значения данных показателей в поврежденных тканях в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением оставались значимо выше на протяжении всего эксперимента по сравнению с группой с локальным паравульнарным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl.

На протяжении всего эксперимента более динамичные изменения микрокровотока наблюдались в поврежденных мышцах, которые подтверждались более низкими по сравнению с кожей показателями микроциркуляции в начале эксперимента и более интенсивным их восстановлением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Течение раневого процесса определяется особенностями структурно-функциональной организации тканей в зоне повреждения и на удалении, формируя единую систему реагирования организма в ответ на внешнее воздействие и повреждение. При описании фармакологической активности лекарств большинство ученых традиционно опирается на их резорбтивное действие. Абсолютное большинство фармакологов согласны с тем, что резорбтивное действие лекарств во многом обусловлено ролью их химической структуры, позволяющей им вмешиваться в системно-функциональный принцип самоуправления состоянием живого организма.

Некоторые авторы считают, что в основе лечебного действия лекарств лежит реактивность биологического объекта [19]. Во многих литературных источниках механизм действия лекарственных

препаратов объясняется специфической фармакологической активностью основных действующих ингредиентов [20–22].

В последние десятилетия установлено, что инъекционное введение лекарственных препаратов в лекарственной форме «раствор для инъекций» способно оказывать местные эффекты, которые в равной мере могут зависеть как от специфической, так и от неспецифической фармакологической активности [23, 24]. В свою очередь, неспецифическая фармакологическая активность может определяться всеми ингредиентами, входящими в состав лекарства (*remedium basis*, *conjugans*, *constituens*, *corrigenes*), а также некоторыми иными факторами взаимодействия [25, 26]. Было установлено, что у растворов для инъекций с суммарной концентрацией 20–76 % лекарственных средств осмотическая активность находится в диапазоне 1620–3900 мОсмоль/л воды. Разведение таких гипертонических растворов водой соответственно в 2–20 раз уменьшает их осмотическую активность также в 2–20 раз. При разведении таких растворов для инъекций водой нейтрализуется их локальное обезвоживающее и денатурирующее действие на эпителиоциты конъюнктивы при закапывании в конъюнктивальную полость и некротическое действие на кожу и подкожно-жировую клетчатку при подкожных инъекциях [27, 28].

Результаты исследования позволяют заключить, что при экспериментальной взрывной ране состояние микроциркуляции мягких тканей области повреждения существенно снижается. Локальное паравульнарное внутримышечное введение 0,9% физиологического раствора NaCl способствует восстановлению микроциркуляции поврежденных мягких тканей, по-видимому, за счет накопления ионов Na^+ в интерстициальном пространстве с последующим балансом ионов K^+ внутри клетки через активацию натрий-калиевого насоса. Но в тоже время локальное паравульнарное внутримышечное и подкожное введение вышеуказанного препарата позволяет отметить восстановление микроциркуляции только в поврежденных мышцах, что обусловлено особенностями кровоснабжения кожи, которое осуществляется преимущественно за счет мышечно-кожных артерий и артерий, проходящих в межмышечных фасциальных перегородках [29]. Подкожное введение физиологического раствора NaCl за счет создания депозитов и эффекта гидравлической препарации может приводить к сдавлению или повреждению мышечно-кожных артерий, что в свою очередь провоцирует развитие ишемии кожи.

При локальном паравульнарном внутримышечном введении ДПП в мягких тканях области повреждения отмечается достоверное относительно группы с локальным паравульнарным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl увеличение постоянной (M) и переменной (σ)

составляющей перфузии на протяжении всего эксперимента. В то же время значение K_v в коже области раны повышается только на 7-е сутки, в другие же сроки достоверных отличий не фиксируется. В поврежденных мышцах данный показатель остается сниженным на протяжении всего эксперимента.

Проведенное исследование позволяет судить об эффективном влиянии ДПП на неоваскулогенез в поврежденных тканях, что косвенно подтверждается достоверным повышением постоянной составляющей перфузии (M) на 20,5–40,9 % ($p < 0,05$) и 21,1–39,4% ($p < 0,05$) в коже и мышцах соответственно, а также об эндотелийпротективном действии препарата, заключающемся в модуляции микрокровоотока, что подтверждается статистически значимым увеличением переменной составляющей перфузии (σ) в коже паравульнарной области на протяжении всего эксперимента в 1,3–2,1 раза ($p < 0,05$), а в мышцах – на 7,1–16,2 % ($p < 0,05$) только в первые 14 суток. А.А. Федорович с соавт. обнаружили достоверное повышение переменной составляющей перфузии (σ) на 32 % через два часа после внутривенной инфузии 250 мл 10 % раствора «Актовегина» со скоростью 2,0 мл/мин в левую кубитальную вену человека, что расценивается как прямое влияние препарата на эндотелий мирোসосудистого русла, которое заключается в усилении активности механизмов модуляции микрокровоотока [10].

Стимуляция ДПП активных механизмов модуляции микрокровоотока (σ), в частности миогенного, может быть обусловлена увеличением экспрессии саркомерного миозина, что подтверждалось повышением Mf20, являющегося частью тяжелой цепи миозинового белка, и повышенным образованием Ki67 [11]. Ряд исследователей отмечают дозозависимое усиление митохондриального окислительного фосфорилирования в мышечных волокнах человека при непосредственном введении в мышцу [30]. Другие авторы отмечают антиоксидантный эффект ДПП, связанный с высокой концентрацией цистатионина, глутаминовой, аспарагиновой кислоты и аргинина в его составе, а также противовоспалительный эффект, обусловленный снижением провоспалительного цитокина IL1-бета. Выраженность вышеуказанных эффектов зависит от дозы ДПП [31]. Е.К. Langendorf с соавт. сообщают, что большие объемы ДПП подавляют экспрессию молекул адгезии нервных клеток (NCAM) через три дня, но не влияют на миогенный фактор 5 (Myf5) и MyoD, и экспрессию гена CD31, что подтверждает стимулирующий эффект на миогенез [32].

Литературные данные и результаты настоящего исследования позволяют констатировать зависимость локальных эффектов ДПП при взрывной ране от способа введения. Анализ полученных данных свидетельствует о наибольшей эффективности локального паравульнарного комбинированного (внутримышечно и подкожно) способа

введения ДПГ. Так, показатели микроциркуляции в коже области повреждения максимально высоки на 7-е сутки наблюдения с последующим постепенным снижением до физиологических значений. В более поздние сроки наблюдения интенсивность микрокровотока в поврежденной коже поддерживается за счет механизмов активной модуляции, что подтверждается сохраняющимися высоким значениями переменной составляющей перфузии (σ) и K_v . В мышцах паравульнарной области при локальном паравульнарном комбинированном (внутримышечном и подкожном) способе введения ДПГ состояние микроциркуляции на 7-е сутки наблюдения снижается по сравнению группой с локальным паравульнарным внутримышечным введением, что обусловлено меньшим объемом вводимого при локальном паравульнарном комбинированном введении исследуемого препарата.

Данная ситуация обусловлена микроархитектоникой сосудистого русла в исследуемых тканях. Эволюционная специфичность мышечной ткани обусловлена функцией физической активности, которая обеспечивается адекватным физиологическим потребностям кровообращением и мета-

болизмом. Напротив, основная функция кожи – барьерная, которая обеспечивается эпидермисом, имеющим менее интенсивное кровоснабжение и метаболизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способ раннего локального инъекционного введения репаративно активного препарата оказывает достоверное влияние на показатели микроциркуляции в мягких тканях паравульнарной области при экспериментальной взрывной ране. Введение лекарственного препарата непосредственно в поврежденную ткань способствует более эффективному восстановлению микроциркуляции, что обусловлено «адресной» его доставкой. Кроме того, скорость восстановления микроциркуляции в поврежденных мягких тканях зависит от архитектоники микроциркуляторного русла, о чем свидетельствует увеличение показателей микроциркуляции в мышцах области повреждения в ранние сроки эксперимента с последующей их стабилизацией на уровне физиологических значений в более поздние сроки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии целевого финансирования.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным Комитетом по этике Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины (протокол № 13 от 26.06.2020 г.).

Информированное согласие не применимо.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethical expertise

The study was approved by the local Ethics Committee of the State Research and Testing Institute of Military Medicine (No. 13 of 26.06.2020).

Informed consent is not applicable.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Нечаев Э.А., Миннуллин И.П., Фомин Н.Ф. Минно-взрывные поражения – глобальная проблема человечества. Медицина катастроф. 2010;2(70):34–36.
Nechaev EA, Minnullin IP, Fomin NF. Blast injuries – global issue facing humanity. *Disaster Medicine = Medicina katastrof*. 2010;2(70):34–36. (In Russ.).
2. Анисин А.В., Денисов А.В., Шаповалов В.М. Оценка тяжести минно-взрывной травмы нижних конечностей. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019;2(66):215–218.
Anisin AV, Denisov AV, Shapovalov VM. The severity degree estimation for the lower extremity blast injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy = Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2019;2(66):215–218. (In Russ.).
3. Шибайев Е.Ю., Иванов П.А., Неvedров А.В. и др. Тактика лечения посттравматических дефектов мягких тканей конечностей. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2018;7(1):37–43. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-37-43>.
Shibayev EY, Ivanov PA, Nevedrov AV, et al. Tactics of treatment for posttraumatic soft tissue defects of extremities. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care = Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'*. 2018;7(1):37–43. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-37-43> (In Russ.).
4. Оприщенко А.А., Штутин А.А., Коктышев И.В. Тактика пластического закрытия огнестрельных раневых дефектов нижней конечности. Университетская клиника. 2019;1(30):48–53.
Oprishchenko AA, Shtutin AA, Koktysh IV. Tactics of plastic closure of gunshot defects of the lower extremity. *University clinic = Universitetskaja klinika*. 2019;1(30):48–53. (In Russ.).
5. Супильников А.А., Девяткин А.А., Павлова О.Н., Гуленко О.Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач

и здоровье. 2016;3(23):144–151.

Supilnikov AA, Devyatkin AA, Pavlova ON, Gulenko ON. Morphological and physiological aspects of the course of the wound process (literature review). *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ: rehabilitation, doctor and health = Vestnik medicinskogo instituta REAVIZ: reabilitacija, vrach i zdorov'e*. 2016;3(23):144–151. (In Russ.).

6. Дуванский В.А., Дзагнидзе Н.С., Бисеров О.В. с соавт. Микроциркуляция гнойных ран по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Лазерная медицина*. 2007;11(1):46–49.

Duvansky VA, Dzagnidze NS, Biserov OV et al. Microcirculation of purulent wounds assessed with the findings of laser Doppler flowmetry. *Laser medicine = Lazernaja medicina*. 2007;11(1):46–49. (In Russ.).

7. Войновский Е.А., Пильников С.А., Ковалев А.С. с соавт. Результаты ампутаций нижних конечностей в современных вооруженных конфликтах. Болезни и пороки культи. Медицинский вестник МВД. 2015;5(78):10–14.

Voinovsky EA, Pilnikov SA, Kovalev AS et al. Outcomes of extremities' amputations in modern armed conflicts. Stump diseases and vices. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs = Medicinskij vestnik MVD*. 2015;5(78):10–14. (In Russ.).

8. Шавловская О.А. Новые аспекты применения Актовегина: от механизмов действия к клиническим эффектам. Эффективная фармакотерапия. 2016;9:4–7.

Shavlovskaya OA. New aspects of the use of Actovegin: from mechanisms of action to clinical effects. *Effective pharmacotherapy = Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2016;9:4–7. (In Russ.).

9. М. Fausto, F. M. Da N, H. Harald с соавт. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина. Нервно-мышечные болезни. 2012;4:28–36.

M. Fausto, F. M. Da N, H. Harald et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin. *Neuromuscular diseases = Nervno-myshechnye bolezni*. 2012;4:28–36. (In Russ.).

10. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013;12(2):15–25.

Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic function of the microvascular endothelium in human skin. *Regional circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2013;12(2):15–25. (In Russ.).

11. Reichl FX, Holdt LM, Teupser D et al. Comprehensive Analytics of Actovegin® and Its Effect on Muscle Cells. *Int J Sports Med*. 2017;38(11):809–818. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115738>.

12. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Баженов М.В. с соавт. Функциональный статус локальной микроциркуляции при взрывной травме и его экспериментальная коррекция. Политравма. 2021;4:54–61. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-4-54-61>.

Shperling IA, Shulepov AV, Bazhenov MV et al. Functional status of local microcirculation in blast injury and its experimental correction. *Polytrauma = Politravma*. 2021;4:54–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-4-54-61>.

13. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В. с соавт. Ранняя локальная коррекция микроциркуляторных и метаболических нарушений при экспериментальной травматической ишемии мышц. Политравма. 2021;2: 94–102. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-2-94-102>.

Shperling IA, Shulepov AV, Shperling NV et al. Early local correction of microcirculatory and metabolic disorders in experimental traumatic muscle ischemia. *Polytrauma = Politravma*. (In Russ.). 2021;2:94–102. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-2-94-102>.

14. Патент № 2748248 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00, G09B 23/28. Способ моделирования взрывной травмы мягких тканей конечности, отягощенной кровопотерей : № 2020134282 : заявл. 19.10.2020 : опубл. 21.05.2021 / И. А. Шперлинг, А. В. Шулепов, Н. В. Шперлинг [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

Patent No. 2748248 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/00, G09B 23/28. A method for modeling an explosive injury of the soft tissues of a limb aggravated by blood loss : No. 2020134282 : Appl. 10/19/2020 : publ. May 21, 2021 / IA Shperling, AV Shulepov, NV Shperling [and others]; the applicant is State Research and Testing Institute of Military Medicine. (In Russ.).

15. Chio CC, Hsu CC, Tian YF et al. Combined hemorrhagic shock and unilateral common carotid occlusion induces neurological injury in adult male rats. *Int J Med Sci*. 2017;14(13):1327–1334. <https://doi.org/10.7150/ijms.21022>.

16. Быков И.Ю., Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. М ; Гэотар–Медиа : 2009. С. 206–207.

Bykov IYu, Efimenko NA, Gumanenko EK, Samokhvalov IM Military field surgery: a national guide. Moscow ; Geotar–Media : 2009. pp. 206–207. (In Russ.).

17. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии. Клиническая медицина. 2013;91(11):21–27.

Barkhatov IV. Assessment of the blood microcirculation system by laser Doppler flowmetry. *Clinical medicine = Klinicheskaja medicina*. 2013;91(11):21–27. (In Russ.).

18. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006;5(1):84–101.

Kozlov VI. Blood microcirculation system: clinical and morphological aspects of the study. *Regional circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2006;5(1):84–101. (In Russ.).

19. Ураков А.Л. Лекарства в фармацевтической форме «раствор для инъекций» и инъекционное введение лекарств: преимущества и ограничения. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019;17(2):79–84. <https://doi.org/10.17816/RCF17279-84>.

Urakov AL. Drugs in the pharmaceutical form “solution for injection” and injectable administration of drugs: advantages and

- limitations. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy = Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2019;17(2): 79–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF17279-84>.
20. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Липанов А.М. с соавт. Бином Ньютона как «формула» развития медицинской фармакологии. Ижевск; Изд-во Института прикладной механики Уральского отделения РАН : 2007. С. 27–28. <https://doi.org/10.7816/RCF17279-84>.
- Urakov AL, Strelkov NS, Lipanov AM et al. Newton's binomial as a "formula" for the development of medical pharmacology. Izhevsk; Publishing House of the Institute of Applied Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences : 2007. pp. 27–28. <https://doi.org/10.7816/RCF17279-84>. (In Russ.).
21. Ураков А.Л. Как действуют лекарства внутри нас: самоучитель по фармакологии. Ижевск; Удмуртия : 1993. С. 31–33.
- Urakov AL. How drugs work inside us: a self-study guide to pharmacology. Izhevsk; Udmurtia : 1993. pp. 31–33. (In Russ.). URL: <http://eanbur.unatlib.ru/handle/123456789/5577>
22. Kasatkin A, Urakov A. Why the drug solutions may cause inflammation at the injection site. Proceedings of 6th World Congress on medicinal chemistry and drug design, June 07–08, 2017 Milan, Italy. *Med Chem (Los Angeles)*. 2017;(7):4(Suppl). <https://doi.org/10.4172/2161-0444-C1-031>.
23. Urakov A, Urakova N, Kasatkin A, Chernova L. Physicalchemical aggressiveness of solutions of medicines as a factor in the rheology of the blood inside veins and catheters. *J Chem Chem Engineering*. 2014;8(01):61–65.
24. Urakov AL, Urakova NA, Gadelshina AA. New medicines: the bleachers of bruises, blue nails, hematomas, blood stains and bloody crusts. *Australasian Med J*. 2017;10(11):942–943.
25. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Тело человека как источник физико-химических факторов локального взаимодействия и основа создания материалов с новыми свойствами. Морфологические ведомости. 2016;24(2):24–29. Dementiev VB, Urakov AL, Urakova NA. The human body as a source of physical and chemical factors of local interaction and the basis for the creation of materials with new properties. *Morphological records = Morfologicheskie vedomosti*. 2016;24(2):24–29. (In Russ.).
26. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Витер В.И., Козлова Т.С. Причины возникновения, особенности развития и возможности предотвращения постинъекционных кровоподтеков. Медицинская экспертиза и право. 2010;6:34–36.
- Urakov AL, Urakova NA, Viter VI, Kozlova TS. Causes of occurrence, features of development and the possibility of preventing post-injection bruising. *Medical expertise and law = Medicinskaja jekspertiza i pravo*. (In Russ.). 2010;6:34–36.
27. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011;1(33):105–108. Urakov AL, Urakova NA, Kozlova TS. Local toxicity of drugs as an indicator of their likely aggressiveness when applied topically. *Bulletin of the Ural medical academic science = Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2011;1(33):105–108. (In Russ.).
28. Пономарева А.А. Традиционные и современные представления о кровоснабжении кожи. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018;2:34–44. Ponomareva AA. Traditional and modern ideas about the blood supply to the skin. *Journal of Fundamental Medicine and Biology = Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2018;2:34–44. (In Russ.).
29. Søndergård SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J SportSci*. 2016;16(7):801–807. <https://doi.org/10.1080/17461391.2015.1130750>.
30. Reichl FX, Högg C, Liu F et al. Actovegin® reduces PMA-induced inflammation on human cells. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(7):1671–1680. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04398-2>.
31. Langendorf EK, Klein A, Rommens PM et al. Calf blood compound (CFC) and homeopathic drug induce differentiation of primary human skeletal muscle cells. *Int J Sports Med*. 2019;40(12):803–809. <https://doi.org/10.1055/a-0915-2306>.

Сведение об авторах

Игорь Алексеевич Шперлинг

– доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра, <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

Антон Сергеевич Коуров

– соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, <https://orcid.org/0000-0001-6905-2501>

Александр Васильевич Шулепов

– кандидат медицинских наук, научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

Наталья Владимировна Шперлинг

– доктор медицинских наук, научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Information about the authors

Igor A. Sperling

– Doctor of Science (Medicine), Professor, Deputy head of the Research and Development Test Centre, <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

Anton S. Kourov

– Applicant in Ph.D. in medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6905-2501>

Alexander V. Shulepov

– Ph.D. in medicine, Researcher, <https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

Natalia V. Sperling

– Doctor of Science (Medicine), Researcher, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Евгений Владимирович Зиновьев

– доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела термических поражений,
<https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Михаил Васильевич Баженов

– начальник госпиталя,
<https://orcid.org/0000-0003-2201-3948>

Сергей Олегович Ростовцев

– соискатель ученой степени кандидата
медицинских наук,
<http://orcid.org/0000-0002-1037-5848>

Оксана Юрьевна Кузьмина

– научный сотрудник,
<https://orcid.org/0000-0003-4095-985X>

Evgenij V. Zinoviev

– Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of
the Thermal Injuries Department,
<https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Mikhail V. Bazhenov

– Head of hospital,
<https://orcid.org/0000-0003-2201-3948>

Sergey O. Rostovtsev

– Applicant in Ph.D. in medicine,
<http://orcid.org/0000-0002-1037-5848>

Oksana Yu. Kuzmina

– Researcher,
<https://orcid.org/0000-0003-4095-985X>

Статья поступила в редакцию 10.03.2023; одобрена
после рецензирования 22.05.2023; принята к
публикации 03.07.2023.

The article was submitted 10.03.2023; approved
after reviewing 22.05.2023; accepted for publication
03.07.2023.