

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 615.015.23

Венгерович Н.Г.<sup>1</sup>, Юдин М.А.<sup>1</sup>, Чепур С.В.<sup>1</sup>, Иванов И.М.<sup>1</sup>, Строкина Е.И.<sup>2</sup>, Колесников А.М.<sup>1</sup>

## **Исследование функции дыхания при применении тримеперидина в составе комбинированной рецептуры на модели экспериментальной взрывной травмы**

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»

Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Россия, ул. Лесопарковая, д. 4

<sup>2</sup> ООО Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер Фарм», 195279, Санкт-Петербург, Россия, Индустриальный пр., д. 45, лит. А

Цель исследования — изучение функции внешнего дыхания при изолированном применении тримеперидина и в составе комбинированной рецептуры в различных дозах на модели экспериментальной взрывной травмы. **Методика.** Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 200—240 г. В качестве анальгетиков использовали субстанцию тримеперидина (опиатный наркотический анальгетик) и дексмететомидина (селективный  $\alpha$ -2-адреномиметик). Для изучения влияния анальгетической комбинации на показатели дыхания в условиях травматического шока препараты вводили внутримышечно через 15 мин после моделирования травмы. Дозы тримеперидина при монотерапии составили 1,7 (1 ED<sub>99</sub>) и 13,6 мг/кг (8 ED<sub>99</sub>), а в комбинации — 0,574 (1 ED<sub>99</sub>) и 4,592 (8 ED<sub>99</sub>) мг/кг при совместном введении с дексмететомидином в дозах 2,8 и 22,4 мкг/кг соответственно. В группе контроля осуществлялось введение физиологического раствора. В динамике у животных регистрировали функцию внешнего дыхания, определяли частоту дыхания (ЧД) и дыхательный объём (ДО), которые фиксировали до травмы (фон) и сразу после повреждения, а также спустя 15, 30 мин, 1, 2 и 24 ч после введения анальгетиков. Также исследовали динамику показателей сатурации кислорода крови (SpO<sub>2</sub>) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Регистрацию данных производили в сроки, аналогичные изучению функции дыхания, через 10—15 с после стабилизации пульсовой волны. В работе использовали оригинальную модель взрывной травмы, позволяющую получить у лабораторных животных помимо обширных разрушений мягких тканей развитие общего контузионно-комозионного синдрома. **Результаты.** Показано, что взрывная травма приводит к росту минутного объёма дыхания за счет резкого повышения частоты с одновременным сохранением значений дыхательного объёма. Назначение тримеперидина в максимально суточной дозе сокращает минутный объём дыхания в 5 раз в сравнении с группой контроля. Введение препарата сопровождалось развитием острой дыхательной недостаточности III степени тяжести у большинства животных и гибелью половины особей в группе. Применение комбинированных обезболивающих рецептур позволяет существенно снизить дозу наркотического анальгетика, повышает безопасность проведения лечебно-эвакуационных мероприятий. **Заключение.** Применение экспериментальной комбинированной анальгетической комбинации тримеперидина и дексмететомидина способствовало сохранению параметров минутного объёма дыхания, в основном за счет сохранения частоты дыхательных движений, препятствовало прогрессированию артериальной гипоксемии и предупреждало гибель животных.

**Ключевые слова:** функция внешнего дыхания; тримеперидин; дексмететомидин; комбинация; взрывная травма.

**Для цитирования:** Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Чепур С.В., Иванов И.М., Строкина Е.И., Колесников А.М. Исследование функции дыхания при применении тримеперидина в составе комбинированной рецептуры на модели экспериментальной взрывной травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(3): 103—109.

DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.103-109

**Для корреспонденции:** Венгерович Николай Григорьевич, канд. мед. наук, заместитель начальника отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: nickolai@vengerovich.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.02.2016

Vengerovich N.G.<sup>1</sup>, Judin M.A.<sup>1</sup>, Chepur S.V.<sup>1</sup>, Ivanov I.M.<sup>1</sup>, Strokina E.I.<sup>2</sup>, Kolesnikov A.M.<sup>1</sup>

## **The study of respiration function under trimeperidine treatment in composition of combined formulation in a model of experimental blast injury**

<sup>1</sup> State Scientific Research Test Institute of Military Medicine (The Russian Federation Department of Defense);

4, ul. Lesoparkovaja, St. Petersburg, 195043, Russia

<sup>2</sup> ООО «Innovative pharmaceutical company «SilverPharm», 45A, Industrial'nyj pr., St. Petersburg, 195279, Russia

**The purpose** is to study respiratory function in isolated use of trimeperidine and as a part of a combined formulation in various doses in a model of experimental blast trauma. **Methods.** Experiments were carried out in a model of white non-linear male rats weighing 200—240 g. The substance of trimeperidine and dexmedetomidine was used as analgetics. To study the influence of analgesic combination on respiration characteristics following traumatic shock the drugs were injected intramuscularly 15 min following trauma modelling. Doses of trimeperidine in monotherapy were 1,7 (1 ED<sub>99</sub>) and 13,6 mg/kg (8 ED<sub>99</sub>) and in combination — 0,574 (1 ED<sub>99</sub>) and 4,592 (8 ED<sub>99</sub>) with 2,8 и 22,4 mg/kg of dexmedetomidine respectively. The control group got saline. In dynamics the respiratory function of animals was registered as well as respiratory rate and volume which were also recorded before trauma (background), immediately following injury and 15, 30 min, 1, 2 and 24 hour following analgetics administration. The dynamics of oxygen saturation in blood (SpO<sub>2</sub>) and heart rate were also studied. Data registration was carried out in time-limits similar to study of respiration function 10—15 sec following pulse wave stabilization. The original model of blast trauma was used in this research. It allows having both extensive injuries of soft tissues in laboratory animals as well as general commotiocontusionale syndrome. **Results.** It was shown that blast trauma leads to an increase of volume of breath per minute due to rapid rate decrease with simultaneous retention of level of respiratory volume. The administration of trimeperidine in maximum daily dose induces 5-fold reduction of volume of breath per minute in comparison with controls. The injection of the drug was accompanied by the development of an acute respiratory failure (III degree) in majority of animals and death of the half of the group. The application of combined analgesic formulations allows decreasing a dose of narcotic analgetics and enhancing safety of analgesic aid in a system of medical-evacuation measures. **Conclusion.** The application of experimental combined analgesic combination of trimeperidine and dexmedetomidine enables to preserve minute lung volume parameters mainly due to retention of respiratory movement rate; it also inhibits the progression of arterial hypoxemia and prevents from death of the animals.

**Keywords:** function of external respiration; trimeperidine; dexmedetomidine; combination; blast injury.

**For citation:** Vengerovich N.G., Judin M.A., Chepur S.V., Ivanov I.M., Strokina E.I., Kolesnikov A.M. The study of respiration function under trimeperidine treatment in composition of combined formulation in a model of experimental blast injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(3): 103—109. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.103-109

**For correspondence:** Nikolai G. Vengerovich, PhD, Deputy Head of Department of State Scientific Research Test State Scientific Research Test Institute of Military Medicine (The Russian Federation Department of Defense); 4, ul. Lesoparkovaja, St. Petersburg, 195043, Russian Federation, e-mail: nickolai@vengerovich.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**

Vengerovich N.G., [orcid.org/0000-0003-3219-341X](https://orcid.org/0000-0003-3219-341X)

Received 05.02.2016

## Введение

Взрывные поражения как особая разновидность боевой травмы [1] представляют собой сочетанную травму, возникающую в результате импульсного воздействия комплекса поражающих факторов взрыва минного боеприпаса и характеризующуюся взаимозависимым и взаимоотягощающим влиянием как глубоких и обширных разрушений тканей, так и общего контузионно-коммоционного синдрома [2]. Частота травм такого рода, к сожалению, возрастает и в мирное время.

В структуре санитарных потерь пострадавшие от минно-взрывного оружия занимают одно из основных мест. Так, если в период войны в Афганистане минно-взрывная травма составляла 25% [3], то, по данным литературы, в отдельные периоды при проведении контртеррористических операций её частота достигала 76%. По сведениям лечебных учреждений внутренних войск МВД России, летальность от минно-взрывных травм составила 28—37%, при этом

значительное число раненых умирало уже после введения их из шока, а у большинства выживших возникали различного рода осложнения.

Тяжелая взрывная травма служит причиной образования массива некробиотически измененных тканей, в которых продолжают действовать устойчивые по отношению к гипоксии ноцицепторы. Аfferентация вследствие возбуждения данных рецепторов имеет сугубо патогенное значение и служит причиной вторичного дефицита тормозных механизмов в популяции нейронов, составляющих генераторы аномально усиленного возбуждения [4]. Ограничение аfferентного входа в ноцицептивную систему и разрывы дуг патологических рефлексов обезболиванием — одна из целей лечения боли после тяжелых ранений и травм [5].

Известно, что в остром периоде после тяжелых ранений индуктором раневой болезни наряду с другими причинами является патологическая боль [6]. После взрывных травм быстрые нейродистрофические

расстройства охватывают все отделы ЦНС и периферические образования, что связывают со структурным закреплением патологических нейрональных интеграций. Анальгетическое пособие в качестве превентивной патогенетической терапии предупреждает стабилизацию патологической алгической системы, что диктует необходимость применения наркотических обезболивающих средств на догоспитальных этапах медицинской эвакуации [7].

Купирование болевого синдрома у раненых и пострадавших является важнейшей задачей для передовых этапов медицинской эвакуации. На сегодняшний день основными обезболивающими средствами для оказания само- и взаимопомощи раненым и пораженным остаются наркотические анальгетики «Тримеперидина гидрохлорид» («Промедол»), 1 мл 2% раствора в шприц-тюбике или ампуле или «Бупренорфин» (0,03% раствор для инъекций по 1 мл в ампуле). Характерным побочным эффектом данных препаратов является угнетение дыхания. В условиях развития травматического шока применение анальгетиков, как правило, сопровождается более выраженным проявлением побочных реакций. Прогрессирующие нарушения функции внешнего дыхания способствуют развитию жизнеугрожающих состояний, что осложняет дальнейшее оказание медицинской помощи и может привести к гибели пострадавших.

Таким образом, необходимость минимизации риска развития нарушений дыхания при условии адекватного обезболивания на фоне тяжелой раневой болезни остается актуальной задачей практической медицины.

*Цель исследования* — изучение функции внешнего дыхания при изолированном применении тримеперидина и в составе комбинированной рецептуры в различных дозах на модели экспериментальной взрывной травмы.

## Методика

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 200—240 г (питомник Рапполово, Ленинградская область), содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследование проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) и «Правилами лабораторной практики» (2010).

В качестве анальгетиков использовали субстанцию тримеперидина (опиатный наркотический анальгетик, 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пиперидинол пропаноат) и дексмететомидина (селективный  $\alpha_2$ -адреномиметик, 4-[*S*]-1-(2,3-диметилфенил)этил]-1H-имидазола гидрохлорид). По результатам ранее проведенных

экспериментов, дозы для компонентов комбинации (тест отдергивания хвоста от объекта теплового излучения) составили для агониста опиоидных рецепторов тримеперидина (промедола) и  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина 0,6 мг/кг и 2,8 мкг/кг соответственно. Использованные дозы не только обеспечивали достижение стойкой анальгезии (1 ED<sub>99</sub>), но и потенцировали обезболивающий эффект. В указанных дозах в составе одной комбинации препараты оказывали статистически значимо меньшее влияние на функцию внешнего дыхания в сравнении с монотерапией, которую проводили препаратами в одной эффективной или в максимальной суточной дозах 8 ED<sub>99</sub> (экстраполяция животным дозировок, рекомендованных человеку). Для изучения влияния анальгетической комбинации на показатели дыхания в условиях травматического шока препараты вводили внутримышечно через 15 мин после моделирования травмы. Дозы тримеперидина при монотерапии составили 1,7 (1 ED<sub>99</sub>) и 13,6 мг/кг (8 ED<sub>99</sub>), а в комбинации — 0,574 (1 ED<sub>99</sub>) и 4,592 (8 ED<sub>99</sub>) мг/кг при совместном введении с дексмететомидином (2,8 и 22,4 мкг/кг) соответственно. В группе контроля осуществляли введение физиологического раствора.

Функцию внешнего дыхания у животных регистрировали на приборе «ecgTUNNEL» (Emka Technologies, Франция). Определяли частоту дыхания (ЧД) и дыхательный объем (ДО), которые фиксировали до травмы (фон) и сразу после повреждения, а также спустя 15, 30 мин, 1, 2 и 24 ч после введения анальгетиков.

При исследовании динамики показателей сатурации кислорода крови (SpO<sub>2</sub>) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали пульсоксиметр «PhysioSuite Monitor for Mice and Rats» (Kent Scientific Corp., США). Для измерения показателей животным в состоянии покоя накладывали универсальный инфракрасный датчик на левую заднюю лапу. Регистрацию данных производили в сроки, аналогичные изучению функции дыхания, через 10—15 с после стабилизации пульсовой волны.

В работе использовали оригинальную модель взрывной травмы [8], позволяющую получить у лабораторных животных помимо обширных разрушений мягких тканей развитие общего контузионно-комоционного синдрома.

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принимали нулевую гипотезу. Проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с использованием

критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовали непараметрические методы (критерии Уилкоксона и Краскела—Уоллиса). Количественные переменные, характеризующие функцию внешнего дыхания, представляли в относительных величинах (% от фона). Для количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку средних арифметических и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ).

### Результаты и обсуждение

В 1-й серии экспериментов исследовали влияние введения анальгетиков и их комбинации на функцию внешнего дыхания у крыс после взрывной травмы. Динамика изменений ЧД представлена в табл. 1. Различия во всех экспериментальных группах статистически значимы в сравнении с фоном при  $p < 0,05$ .

После моделирования взрывной травмы у животных отмечали выраженное тахипноэ (увеличение ЧД на 87—96% от исходных значений), сохранявшееся не менее 2 ч после повреждения. В контрольной группе спустя 1 сут. от начала эксперимента регистрировали относительную стабилизацию ЧД (до 123% относительно фоновых значений). При введении тримеперидина в одной эффективной дозе (1,7 мг/кг) каких-либо статистически значимых отличий от показателей контрольной группы отмечено не было. Напротив, при введении агониста опиоидных рецепторов в максимальной суточной дозе (13,6 мг/кг) наблюдали резко выраженное угнетение функции внешнего дыхания — ЧД уже через 15 мин после введения анальгетика составляла  $59,7 \pm 4,9\%$  от фоновых показателей. Статистически значимое снижение числа дыхательных движений в группе по сравнению конт-

ролем и с группой введения препарата в дозе 1,7 мг/кг сохранялось на протяжении всего срока наблюдения. Введение опиоидного анальгетика в максимальной дозе на фоне взрывной травмы завершалось летальным исходом. Так, через 1 ч после введения промедола в максимальной суточной дозе отмечалась гибель половины животных в группе.

При оценке влияния на ЧД комбинации средств в дозе 1 ED<sub>99</sub> установлено отсутствие статистически значимых различий по сравнению с группой контроля на всех сроках наблюдения. Через 15 мин после введения комбинации промедола и дексметомидина в дозе 8 ED<sub>99</sub> регистрировали снижение ЧД до  $72,8 \pm 11,5\%$  от фона. Спустя 60 мин от начала эксперимента отмечали уменьшение сдвигов показателей функции внешнего дыхания, что выражалось в статистически значимых отличиях от группы с введением тримеперидина в дозе 13,6 мг/кг. Спустя 1 сут. от начала эксперимента показатели ЧД были сопоставимы с данными группы контроля. Важно отметить, что при введении комбинированной рецептуры, помимо более раннего восстановления функции внешнего дыхания, гибель животных не наблюдалась.

При регистрации ДО статистически значимые различия показателя отмечали через 60 мин после введения препаратов (табл. 2). Введение тримеперидина как в варианте монотерапии, так и в составе комбинации, в дозе 1 ED<sub>99</sub> не вызывало статистически значимых различий в сравнении с группой контроля. Через 15 мин после введения тримеперидина на фоне взрывной травмы у крыс фиксировали резкое падение ДО на 45% от фона. В этой группе погибло 50% животных. В остальных экспериментальных группах отличий от группы контроля зарегистрировано не было.

Таблица 1

Влияние однократного внутримышечного введения анальгетических средств на частоту дыхания крыс после взрывной травмы, % от фона (n = 12, M ± SD)

Время	Экспериментальная группа				
	Контроль	Тримеперидин		Комбинация	
		1 ED <sub>99</sub>	8 ED <sub>99</sub>	1 ED <sub>99</sub>	8 ED <sub>99</sub>
Фон	100 ± 5,7	100 ± 5,7	100 ± 6,4	100 ± 7,8	100 ± 5,9
После травмы	196,2 ± 10,4	192,9 ± 22,5	181,6 ± 11,3	187,4 ± 19,9	198,2 ± 13,3
15 мин	197,4 ± 9,7	145,1 ± 13,6	59,67 ± 4,9 ■▲	196,8 ± 19,4 ▲	72,76 ± 11,5 ■●
30 мин	202,6 ± 13,4	164,6 ± 12,1	54,18 ± 4,1 ■▲ (n = 8)	191,5 ± 17,4 ▲	59,87 ± 11,5 ■●
1 ч	190,3 ± 12,9	155,1 ± 12,5	53,22 ± 5,6 ■▲ (n = 6)	193,3 ± 20,3 ▲	86,24 ± 4,5 ■●◇
2 ч	177,4 ± 8,9	159,8 ± 15,3	66,83 ± 6,4 ■▲ (n = 6)	190,43 ± 18,3	86,72 ± 5,1 ■●◇
24 ч	123,1 ± 7,0	149,6 ± 23,7	81,21 ± 9,5 ■▲ (n = 6)	144,6 ± 19,4	135,1 ± 25,2 ●◇

Примечание. ▲ — различия с группой введения тримеперидина в 1 ED<sub>99</sub> значимы при  $p < 0,05$ ; ● — различия с группой введения комбинации в 1 ED<sub>99</sub> значимы при  $p < 0,01$ ; ◇ — различия с группой введения тримеперидина в 8 ED<sub>99</sub> значимы при  $p < 0,05$ ; ■ — различия с группой контроля значимы при  $p < 0,05$ .

Таким образом, по результатам исследования функции внешнего дыхания при моделировании взрывной травмы установлено, что за счет резкого повышения ЧД с одновременным сохранением ДО в контрольной группе возрастал минутный объем дыхания (МОД). При введении тримеперидина в дозе 8 ED<sub>99</sub> МОД снижался в 5 раз в сравнении с группой контроля, что, вероятно, и обуславливало декомпенсацию внешнего дыхания и гибель животных. В группе с введением комбинации средств МОД снижался в 2,5 раза, а спустя 2 ч от начала эксперимента приближался к значениям контрольной группы и групп с введением анальгетиков в одной эффективной дозе.

С целью выявления степени тяжести дыхательной недостаточности, развивающейся после применения анальгетиков на модели взрывной травмы, исследовали насыщение артериальной крови кислородом

(SaO<sub>2</sub>) методом пульсоксиметрии с одновременной регистрацией ЧСС. Показано увеличение ЧСС после травмы на всех сроках наблюдения во всех экспериментальных группах (в среднем на 30% от фона, табл. 3).

Выявленные изменения могли свидетельствовать о развитии травматического шока II степени тяжести. В группе с введением комбинированной рецептуры в дозе 8 ED<sub>99</sub> отмечена тенденция (статистически незначимая) к снижению ЧСС, что может быть связано с прямым влиянием дексмететомидина на гемодинамику. Результаты определения SpO<sub>2</sub> представлены на рисунке.

Данные пульсоксиметрии указывали на прогрессирование острой дыхательной недостаточности (ОДН) до II степени тяжести и нарушений функции сердечно-сосудистой системы в течение не менее 2 ч после моделирования взрывной травмы. Спустя 1 сут.

Таблица 2

Влияние однократного внутримышечного введения анальгетических средств на дыхательный объем крыс после взрывной травмы, % от фона (n = 12, M ± SD)

Время	Экспериментальная группа				
	Контроль	Тримеперидин		Комбинация	
		1 ED <sub>99</sub>	8 ED <sub>99</sub>	1 ED <sub>99</sub>	8 ED <sub>99</sub>
Фон	100 ± 9,0	100 ± 6,9	100 ± 4,8	100 ± 9,3	100 ± 7,9
После травмы	88,46 ± 4,3	90,3 ± 8,0	73,51 ± 4,6*	84,79 ± 6,9	72,1 ± 9,3*
15 мин	95,54 ± 9,3	89,1 ± 5,5	55,0 ± 4,1*▲■	79,12 ± 5,8*	73,99 ± 8,2*
30 мин	83,42 ± 8,6	103,97 ± 9,8	72,96 ± 5,1* (n = 8)	91,83 ± 8,5	76,24 ± 8,9*
1 ч	80,71 ± 7,4*	104,28 ± 7,7	75,12 ± 8,5* (n = 6)	100,64 ± 9,0	88,88 ± 10,2
2 ч	95,21 ± 12,7	100,19 ± 11,8	94,51 ± 7,3 (n = 6)	103,9 ± 9,4	99,6 ± 7,8
24 ч	112,68 ± 9,3	119,64 ± 10,6	110,73 ± 9,5 (n = 6)	97,0 ± 5,4	111,04 ± 28,7

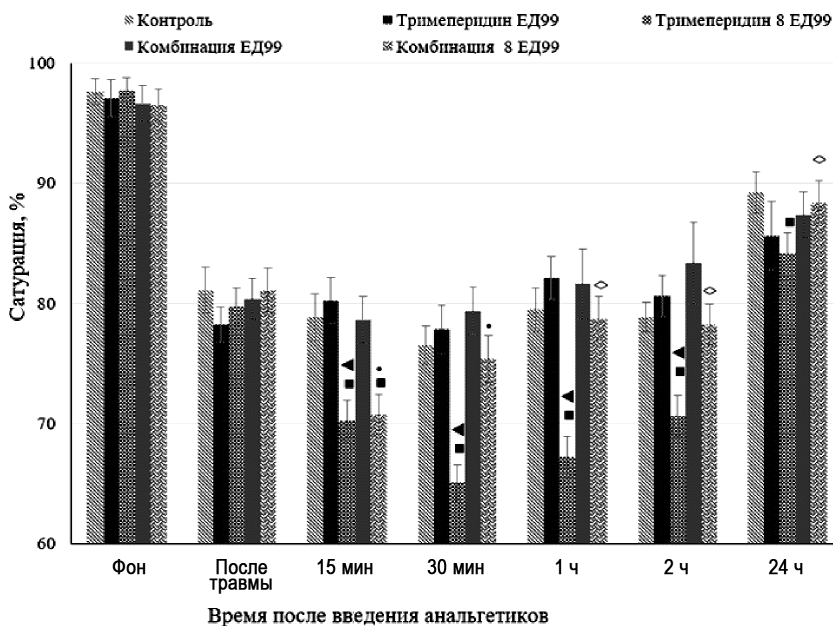
Примечание. \* — различия с фоновыми значениями значимы при p<0,05; ▲ — различия с группой введения тримеперидина в дозе 1 ED<sub>99</sub> значимы при p<0,05; ■ — различия с группой контроля значимы при p<0,01.

Таблица 3

Влияние однократного внутримышечного введения анальгетических средств на частоту сердечных сокращений у крыс, удары/мин (n = 12, M ± SD)

Время	Экспериментальная группа				
	Контроль	Тримеперидин		Комбинация	
		1 ED <sub>99</sub>	8 ED <sub>99</sub>	1 ED <sub>99</sub>	8 ED <sub>99</sub>
Фон	347,7 ± 16,02	348,2 ± 27,41	351,8 ± 21,7	351,5 ± 23,1	350,6 ± 27,5
После травмы	458,7 ± 25,1	474,3 ± 30,1	461,1 ± 17,7	460,8 ± 24,1	459,1 ± 26,1
15 мин	468,8 ± 28,2	455,1 ± 24,5	473,1 ± 19,2	471,1 ± 29,2	420,2 ± 38,5
30 мин	463,2 ± 28,6	430,2 ± 26,2#	460,6 ± 23,2 (n = 8)	461,5 ± 22,3	415,8 ± 34,1#
1 ч	449,6 ± 20,2	452,75 ± 17,5	451,6 ± 24,8 (n = 6)	449,7 ± 25,1	439,2 ± 34,5#
2 ч	431,8 ± 23,3	430,2 ± 15,3#	432,2 ± 25,6# (n = 6)	430,5 ± 33,7#	427,8 ± 27,1#
24 ч	400,6 ± 17,7	402,4 ± 20,6#	402,6 ± 23,7# (n = 6)	403,2 ± 19,3#	392,1 ± 20,2#

Примечание. # — различия со значениями после травмы статистически значимы при p<0,05. Различия во всех группах статистически значимы в сравнении с фоном при p<0,05.



Влияние однократного внутримышечного введения анальгетических средств на SpO<sub>2</sub> у крыс (n = 12, M ± SD), %. По оси абсцисс — время после введения анальгетиков (мин). По оси ординат — сатурация кислорода (%). Различия статистически значимы в сравнении с фоном при p<0,05: ▲ — различия с группой введения тримеперидина в дозе 1 ED<sub>99</sub> значимы при p<0,05; ● — различия с группой введения комбинации в дозе 1 ED<sub>99</sub> значимы при p<0,01; ◇ — различия с группой введения тримеперидина в дозе 8 ED<sub>99</sub> значимы при p<0,05; ■ — различия статистически значимы по отношению к группе контроля при p<0,05.

от начала эксперимента в контрольной группе отмечали рост сатурации кислорода, что свидетельствовало об уменьшении степени тяжести ОДН. Динамику, схожую с показателями контрольной группы регистрировали и после введения исследуемых анальгетиков в дозе 1 ED<sub>99</sub>. В группе с введением тримеперидина в дозе 8 ED<sub>99</sub> через 15 мин у большинства крыс регистрировали ОДН III степени тяжести со снижением сатурации до 70,25 ± 1,67% и последующим ее падением до 65—57% на 30 мин и 1 ч соответственно. При введении комбинированной анальгетической рецептуры в больших дозах, несмотря на падение SpO<sub>2</sub> через 15 мин, на последующие сроки отмечали статистически значимое повышение сатурации в сравнении с группой введения тримеперидина в дозе 13,6 мг/кг. Остальные данные не отличались от показателей контрольной группы.

Полученные данные позволили заключить, что при экспериментальном моделировании взрывной травмы у животных развивается ОДН II степени тяжести, что подтверждается результатами измерений функции внешнего дыхания и пульсоксиметрией. Возникающая вследствие травмы патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений в легких, обуславливает артериальную гипоксемию, усугубляющуюся на фоне применения агонистов опиоидных рецепторов на примере тримеперидина. Установлено, что введение тримеперидина в максимальной суточной до-

зе на модели взрывной травмы вызывает гибель 50% животных в группе. Применение комбинированных обезболяющих рецептур позволяет существенно снизить дозу наркотического анальгетика, повышает безопасность оказания анальгетического пособия в системе лечебно-эвакуационных мероприятий. Проведенное исследование подтверждает целесообразность рассмотрения комбинированных обезболяющих рецептур на основе агонистов опиоидных рецепторов и центральных α<sub>2</sub>-адреномиметиков в качестве перспективных анальгетических средств.

### References

1. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M., eds. *Military field surgery of local wars and armed conflicts: a guide for physicians. [Voenno-polevaya hirurgiya lokal'nyh voyn i vooruzhennykh konfliktov: rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
2. Bisenkov L.N., ed. *Surgery mine-explosive injuries. [Hirurgiya minno-vzryvnykh raneniy]*. Saint-Petersburg: Akropol'; 1993. (in Russian)
3. Bogomolov B.N., Pantelev A.B., Polushin Ju.S. Reanimatological equipment in blunt trauma. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1998; 2: 11-6. (in Russian)
4. Kryzhanovskiy G.N. General pathophysiology of the nervous system. *[Obshhaya patofiziologiya nervnoj sistemy]*. Moscow: Meditsine; 1997. (in Russian)
5. Popov V.A. *Physiological bases military-field and emergency surgery. [Fiziologicheskie osnovy voenno-polevoy i neotlozhnoy hirurgii]*. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2003. (in Russian)

6. Shanin V.Ju. *Pathophysiology of critical conditions. [Patofiziologiya kriticheskikh sostojaniy]*. Saint-Petersburg: EL-BI-SPb.; 2003. (in Russian)

7. Samohvalov I.M. *Guidance on military surgery. [Ukazaniya po voenno-polevoj hirurgii]*. Moscow: MMMD DoD RF; 2013. (in Russian)

8. Shperling I.A., Vengerovich N.G., Shipanov S.G. Modelling of explosive injuries of soft tissues in small laboratory animals for evaluating the effectiveness of regenerative therapy. *Vestnik BGTU: Innovatsionnye tehnologii i tehnicheskie sredstva special'nogo naznacheniya*. 2015; 23: 173-7.

#### Сведения об авторах:

Юдин Михаил Анатольевич, доктор мед. наук доцент, начальник отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации

Чепур Сергей Викторович, доктор мед. наук, проф., начальник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации

Иванов Игорь Михайлович, канд. мед. наук, заместитель начальника отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации

Строкина Елена Игоревна, науч. сотр. ООО Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер-Фарм»

Колесников Александр Маратович, науч. сотр. отдела ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации