

УДК 615.85+621.396.967+621.371.37+616.8-009.624+616-001.4
DOI: 10.56871/9283.2022.51.17.004

ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТНО-МОДУЛИРОВАННОГО СИГНАЛА ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ НА АНАЛЬГЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КСИЛАЗИНА ПРИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ РАНАХ КОЖИ НА ФОНЕ ПОЛИТРАВМЫ

© Евгений Владимирович Зиновьев^{1,2}, Андрей Александрович Попов², Денис Валерьевич Костяков^{1,3}, Марат Сергеевич Асадулаев², Илья Валерьевич Арцимович³, Олег Олегович Заворотний^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., научный сотрудник отдела термических поражений; доцент кафедры общей хирургии. E-mail: kosdv@list.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. В экспериментальном исследовании проведена оценка влияния частотно-модулированного сигнала электрического поля (ЧМСЭП) на анальгезирующую активность ксилазина. Механическую политравму у 40 беспородных крыс обоего пола воспроизводили при помещении лабораторных животных в специальный вращающийся барабан со скоростью 40 оборотов в минуту на 30 минут. После 20 минут вращения грызунам наносились полнослойные раны кожи около 5% п.т. на спине с помощью скальпеля. Влияние воздействия частотно-модулированного сигнала электрического поля на анальгезирующую активность ксилазина осуществляли через 10 и 60 минут после его введения в дозе 20 мг/кг. Сравнение проводили с группой контроля — изолированное применение ксилазина в те же сроки у животных с аналогичными травмами. Установлено, что при совместном воздействии ксилазина и частотно-модулированного сигнала электрического поля отмечается повышение болевого порога спустя 10 и 60 минут, соответственно, на 40% ($p < 0,05$) и в 2 раза ($p < 0,01$). Аналогичный анальгезирующий эффект был выявлен при введении минимальной дозы обезболивающего вещества — 5 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности частотно-модулированного сигнала электрического поля как способа повышения анальгезирующей активности ксилазина как в среднетерапевтической, так и в минимальной дозировках. Результаты работы показывают необходимость дальнейшего изучения и возможности применения ЧМСЭП в повседневной клинической практике, в том числе в хирургии.

Ключевые слова: ксилазин; частотно-модулированный сигнал; анальгезия; полнослойные раны кожи; политравма.

INFLUENCE OF A FREQUENCY-MODULATED ELECTRIC FIELD SIGNAL ON THE ANALGESIC ACTIVITY OF XYLAZINE IN FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS ON THE BACKGROUND OF POLYTRAUMA

© Evgeniy V. Zinoviev^{1,2}, Andrey A. Popov², Denis V. Kostyakov^{1,3}, Marat S. Asadulaev², Ilya V. Artsimovich³, Oleg O. Zavorotniy^{1,3}

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Thermal Lesions; Associate Professor of the Department of General Surgery. E-mail: kosdvl@list.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. In an experimental study, the effect of a frequency-modulated electric field signal (FMEFS) on the analgesic activity of xylazine was evaluated. Mechanical polytrauma in 40 outbred rats of both sexes was reproduced by placing laboratory animals in a special rotating drum at a speed of 40 rpm for 30 minutes. After 20 min minutes rotation rodents were inflicted with full-thickness skin wounds of about 5% b.f. on the back with a scalpel. The effect of the effect of a frequency-modulated electric field signal on the analgesic activity of xylazine was carried out 10 and 60 minutes after its administration at a dose of 20 mg/kg. The comparison was carried out with the control group — the isolated use of xylazine at the same time in animals with similar injuries. It was found that with the combined effect of xylazine and a frequency-modulated signal of the electric floor, an increase in the pain threshold was noted after 10 and 60 minutes, respectively, by 40% ($p < 0.05$) and 2 times ($p < 0.01$). A similar analgesic effect was found with the introduction of the minimum dose of the anesthetic substance — 5 mg/kg. The results obtained testify to the high efficiency of the frequency-modulated electric field signal, as a way to increase the analgesic activity of xylazine in medium therapeutic and minimal dosages. The results of the work show the need for further study and the possibility of using FMEFS in everyday clinical practice, incl. in surgery.

Key words: xylazine; frequency-modulated signal; analgesia; full-thickness skin wounds; polytrauma.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается улучшение лечения послеоперационного болевого синдрома благодаря более глубокому пониманию патофизиологии острой боли, разработке новых обезболивающих препаратов и методов их доставки [5, 10, 14]. Несмотря на значительный прогресс в этой области, оптимальным способом снижения болевой чувствительности, позволяющим обеспечивать раннюю мобилизацию и ускорение восстановления после органных дисфункций, вызванных хирургическим вмешательством, до сих пор не достигается традиционным одномодалым способом [6, 13]. В первую очередь это связано с большим количеством побочных эффектов при назначении высокой концентрации анальгетиков [2, 4]. Также не всегда при использовании одноконтентной терапии удается достичь нужного эффекта среднетерапевтической дозировкой [15, 17]. Параллельно с длительным использованием обезболивающих препаратов растет и вероятность увеличения толерантности, что приводит к снижению анальгезирующей активности лекарственного средства [3]. Именно поэтому разрабатываются концепции сбалансированной и мультимодальной анальгезии, а также совокупное применение анальгетиков с физиотерапевтическими методами лечения [1, 7, 12].

Физические методы лечения болевого синдрома широко используются в различных клинических рекомендациях [18]. В международной классификации болезней (МКБ-10) представлено около двух тысяч заболеваний, при которых рекомендовано использование физиотерапевтических методов [16]. Так, в острую фазу применяют диадинамические токи, холодовой фактор и средневолновое облучение в эритемных дозах. Широкое применение нашло использование УВЧ-тера-

пии, транскраниальной электроанальгезии, местной дарсонвализации и интерференцтерапии в совокупности с назначением обезболивающих препаратов [18].

Одним из способов интра- и послеоперационного влияния на физиологические и типовые патологические процессы является метод частотно-модулированного сигнала электрического поля (ЧМСЭП). Ранее в исследовании была продемонстрирована эффективность его действия на полнослойные раны кожи у мелких лабораторных животных, в т.ч. совместно с применением антибактериальных препаратов и воздействием холодной плазмы атмосферного давления коронного разряда, что позволило повысить антимикробную активность мазей, усилить микроциркуляцию и регенеративную активность в ране [8, 9]. Данная работа свидетельствует о высокой эффективности предложенного метода в качестве стимулятора заживления ран, что аргументирует дальнейшее исследование частотно-модулированного сигнала электрического поля как способа повышения анальгезирующей активности обезболивающих препаратов [8, 11]. Актуальность исследования не вызывает сомнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние частотно-модулированного сигнала электрического поля на анальгетическую активность ксилази-на при полнослойных ранах кожи на фоне политравмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 40 беспородных крыс обоего пола массой около 200 граммов и возрастом около 6 месяцев. Моделирование политравмы производилось путем



помещения животных в крутящийся барабан со скоростью 40 оборотов в минуту на 30 минут. После 20 минут грызунам формировали полнослойную рану общей площадью около 5% п.т. на спине с помощью скальпеля. Раны ушивались по краям. Проводился гемостаз. Параллельно до начала эксперимента производилось введение ксилазина в дозировках 5, 10 и 20 мг/кг. Эффективность определялась оценкой сжатия и вокализацией особей до эксперимента, после него, через 10 и 60 минут.

В качестве способа повышения анальгезирующей активности препарата применялся метод частотно-модулированного сигнала электрического поля низкой частоты в диапазоне от 40 до 500 Гц. Модуляция предложенных частот реализовывалась по амплитуде.

Для его генерации использовался физиотерапевтический прибор PHYSIOMED-Expert, Германия. Принцип действия прибора представлен на рисунке 1.

Эффективность предложенного метода производилась с помощью оценки вокализации крыс при использовании механического ноцицептивного раздражителя на фоне введения ксилазина в сравнении с группой контроля.

Статистическая обработка полученных данных производилась в программе SPSS Statistics 12.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента 40 лабораторных животных были разделены на четыре группы — совместное применение ксилазина в дозировках 5 и 10 мг/кг с частотно-модулированным сигналом электрического поля и изолированное применение анальгезирующего препарата в дозировках 10 и 20 мг/кг. Далее проведена оценка эффективности примененных методов. Результаты представлены в таблице 1 и на рисунке 2.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что использование частотно-модулированного сигнала электрического поля значительно повышает болевой порог у мелких лабораторных животных при получении политравмы.

Полученные данные, представленные в таблице 1, демонстрируют краткосрочный эффект максимальной дозировки анальгезирующего препарата на фоне воспроизводимой травмы у мелких лабораторных животных. На 10-й минуте исследования отмечается повышение обезболивающей активности

ксилазина на 32% ($p > 0,05$), при этом через 60 минут достигает лишь 15% ($p > 0,05$). При дозировке 10 мг/кг после моделирования полнослойной раны кожи на фоне политравмы анальгезирующий эффект практически соответствовал нулю.

При совместном использовании частотно-модулированного сигнала электрического поля со среднетерапевтической концентрацией ксилазина (10 мг/кг) при проведении эксперимента был отмечен выраженный анальгезирующий эффект.

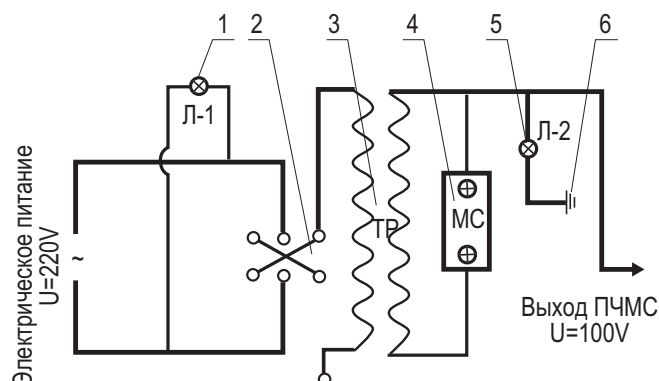


Рис. 1. Принцип действия прибора PHYSIOMED-Expert, генерирующего частотно-модулированный сигнал электрического поля: 1 — лампа 1; 2 — переход; 3 — трансформатор; 4 — микросхема; 5 — лампа 2; 6 — заземление

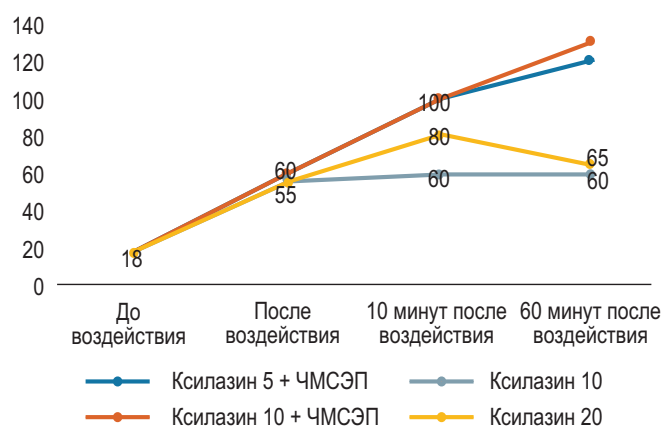


Рис. 2. Эффективность анальгезирующего эффекта частотно-модулированного сигнала электрического поля

Таблица 1

Эффективность анальгезирующего эффекта частотно-модулированного сигнала электрического поля

Анальгетики	Режим дозирования, мг/кг	Параметры сжатия и вокализации, мм рт.ст.			
		до воздействия	после воздействия	10' после введения	60' после введения
Ксилазин на фоне частотно-модулированного сигнала	5	18 ± 2	59 ± 6 ¹	100 ± 6 ^{1,2}	120 ± 11 ^{1,2}
	10	18 ± 1	60 ± 5 ¹	100 ± 7 ^{1,2}	130 ± 12 ^{1,2}
Ксилазин	10	19 ± 1	57 ± 5 ¹	60 ± 5 ¹	60 ± 5 ¹
	20	18 ± 1	55 ± 5 ¹	80 ± 5 ^{1,2}	65 ± 7 ¹

¹ — $p < 0,05$ сравнительно с данными до эксперимента; ² — $p < 0,05$ сравнительно с данными до введения ксилазина.

На 10-й и 60-й минутах отмечается усиление действия препарата на 40% ($p < 0,05$) и в 2,1 раза ($p < 0,01$) соответственно.

При снижении концентрации ксилазина до 5 мг/кг существенных различий в эффективности по сравнению с предыдущей группой в ходе всего эксперимента выявлено не было.

В результате проведенного исследования установлено, что при нанесении обширной раны мелкому лабораторному животному на фоне политравмы уже в первые часы констатируется достоверное увеличение порога болевой чувствительности — в 2,5–3 раза ($p < 0,05$). Изолированное применение анальгезирующего средства повышает порог вокализации спустя несколько минут после введения и достигает максимального эффекта через 60 минут. При этом совместное использование ксилазина с частотно-модулированным сигналом электрического поля позволило достичь достоверно выраженного анальгезирующего эффекта в зоне введения, а также снизить дозировку препарата со среднетерапевтической до минимальной. Учитывая результаты исследования, можно сделать вывод, что эффект от применения ЧМСЭП не является дозозависимым. Это позволяет снижать концентрацию и, как следствие, побочные эффекты препарата, не влияя на его эффективность.

ВЫВОДЫ

У мелких лабораторных животных при нанесении обширной раны на фоне политравмы в первые минуты, часы отмечается достоверное повышение порога болевой чувствительности. Применение препарата ксилазин с целью достижения анальгезии уже через 10 минут после травмы сопровождается снижением болевой чувствительности на 32%, при этом через час его эффективность снижается до 10%. При совместном использовании частотно-модулированного сигнала электрического поля и ксилазина как в среднестатистической (10 мг/кг), так и в минимальной (5 мг/кг) дозировках соответствовала высокому уровню анальгезирующей активности на 10-й и 60-й минутах — 40% и в 2 раза соответственно. Полученные данные демонстрируют необходимость дальнейшего клинического изучения и применения частотно-модулированного сигнала электрического поля как способа, потенцирующего действия анальгетиков в повседневной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г.А. Срочная хирургия детей. Руководство для врачей. СПб.: Питер Пресс; 1997.
2. Волчков В.А., Ковалев С.В. Кубынин А.Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания. Обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018; 13(3): 245–70.
3. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли.

Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; 11: 49. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49.

4. Колесников Ю.А. Синдром хронической послеоперационной боли: где мы находимся в понимании генетических факторов риска, механизмов и фармакотерапии? Российский журнал боли. 2021; 19(3): 53–8.
5. Медведева Л.А., Загоруйко О.И. Этапность профилактики хронизации послеоперационной боли. Клини. и эксперимент. Хир. журн. им. Акад. Б.В. Петровского. 2016; 4: 77–84.
6. Мороз В.И., Наумов А.В., Ховасова Н.О. Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями. Русский медицинский журнал. 2021; 29(5): 17–22.
7. Овечкин А.М. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии А.И. Салтанова. 2019; 4(9): 9–33.
8. Османов К.Ф. и др. Оценка эффективности применения коронного разряда низкотемпературной воздушной плазмы для лечения ожоговых ран в эксперименте. Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. 2019: 31–4.
9. Османов К.Ф., Зиновьев Е.В., Богданов С.Б. Воздушная плазма как физический метод улучшения лечения ожоговых ран. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 125–9.
10. Сычев Д.А., Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В. Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(3): 106–13.
11. Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикация в хирургии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1990; 144(4): 3–8.
12. Яриков А.В. Нейромодуляция при лечении хронического болевого синдрома. Российский нейрохирургический журнал им. Профессора А.Л. Поленова. 2021; 13(2): 59–66.
13. Kandasamy R., Price T.J. The pharmacology of nociceptor priming. Handb. Exp. Pharmacol. 2015; 227: 15–37.
14. Maixner W. et al. Overlapping chronic pain conditions: Implications for diagnosis and classification. 2016; Pain 17: T93–107.
15. Navratilova E. et al. Sexual dimorphism in functional pain syndromes. Science translational medicine. 2021; 13(619). DOI: 10.1126/scitranslmed.abj7180.
16. Potvin S., Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. Pain. 2016; 157: 1704–10.
17. Tappe-Theodor A., Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents — Challenges and opportunities. Eur. J. Neurosci. 2014; 39: 1881–90.
18. Weiss J.E., MD Stinson J.N. Pediatric Pain Syndromes and Noninflammatory Musculoskeletal Pain. Pediatric Clinics. 2018; 65(4): 801–26.

REFERENCES

1. Bairov G.A. Srochnaya khirurgiya detey. [Urgent surgery for children]. Rukovodstvo dlya vrachey. Sankt-Peterburg: Piter Press Publ.; 1997. (in Russian)



2. Volchkov V.A., Kovalev S.V. Kubynin A.N. Sovremennyye aspekty posleoperatsionnogo obezbolivaniya (obzor literatury). [Modern aspects of postoperative analgesia]. Literature review. Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Meditsina. 2018; 13(3): 245–70. (in Russian)
3. Kogoniya L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii po lecheniyu khronicheskogo bolevogo sindroma u vzroslykh onkologicheskikh bol'nykh. [Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients]. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2021; 11: 49. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49. (in Russian)
4. Kolesnikov Yu.A. Sindrom khronicheskoy posleoperatsionnoy boli: gde my nakhodimsya v ponimaniy geneticheskikh faktorov riska, mekhanizmov i farmakoterapii? [Chronic postoperative pain syndrome: where are we in understanding genetic risk factors, mechanisms and pharmacotherapy?] Rossiyskiy zhurnal boli. 2021; 19(3): 53–8. (in Russian)
5. Medvedeva L.A., Zagorul'ko O.I. Etapnost' profilaktiki khronizatsii posleoperatsionnoy boli. [Stages of prevention of chronic postoperative pain. Wedge. and experiment]. Klin. i eksperiment. Khir. Zhurn. im. Akad. B.V. Petrovskogo. 2016; 4: 77–84. (in Russian)
6. Moroz V.I., Naumov A.V., Khovasova N.O. Rol' kompleksnogo preparata vitaminov gruppy V, uridina i kholina v terapii khronicheskogo bolevogo sindroma u patsiyentov s padeniyami. [The role of a complex preparation of B vitamins, uridine and choline in the treatment of chronic pain in patients with falls]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2021; 29(5): 17–22. (in Russian)
7. Ovechkin A.M. i dr. Posleoperatsionnoye obezbolivaniye. [Postoperative anesthesia]. Klinicheskiye rekomendatsii. Vestnik intensivnoy terapii A.I. Saltanova. 2019; 4(9): 9–33. (in Russian)
8. Osmanov K.F. i dr. Otsenka effektivnosti primeneniya koronnogo razryada nizektemperaturnoy vozdukhnoy plazmy dlya lecheniya ozhogovykh ran v eksperimente. [Evaluation of the effectiveness of the use of a corona discharge of low-temperature air plasma for the treatment of burn wounds in the experiment]. Sovremennaya meditsina: novyye podkhody i aktual'nyye issledovaniya. 2019: 31–4. (in Russian).
9. Osmanov K.F., Zinov'yev Ye.V., Bogdanov S.B. Vozdushnaya plazma kak fizicheskiy metod uluchsheniya lecheniya ozhogovykh ran. [Air plasma as a physical method for improving the treatment of burn wounds]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 125–9. (in Russian)
10. Sychev D.A., Morozova T.Ye., Shatskiy D.A., Shikh Ye.V. Effektivnost' i bezopasnost' farmakoterapii posleoperatsionnoy boli v kardiokhirurgii. [Efficacy and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery]. Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika. 2021; 20(3): 106–13. (in Russian)
11. Chalenko V.V., Kutushev F.KH. Endogennaya intoksikatsiya v khirurgii. [Endogenous intoxication in surgery]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 1990; 144(4): 3–8. (in Russian)
12. Yarikov A.V. Neyromodulyatsiya pri lechenii khronicheskogo bolevogo sindroma. [Neuromodulation in the treatment of chronic pain syndrome]. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. Professora A.L. Polenova. 2021; 13(2): 59–66. (in Russian)
13. Kandasamy R., Price T.J. The pharmacology of nociceptor priming. Handb. Exp. Pharmacol. 2015; 227: 15–37.
14. Maixner W. et al. Overlapping chronic pain conditions: Implications for diagnosis and classification. 2016; Pain 17: T93–107.
15. Navratilova E. et al. Sexual dimorphism in functional pain syndromes. Science translational medicine. 2021; 13(619). DOI: 10.1126/scitranslmed.abj7180.
16. Potvin S., Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. Pain. 2016; 157: 1704–10.
17. Tappe-Theodor A., Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents — Challenges and opportunities. Eur. J. Neurosci. 2014; 39: 1881–90.
18. Weiss J.E., MD Stinson J.N. Pediatric Pain Syndromes and Non-inflammatory Musculoskeletal Pain. Pediatric Clinics. 2018; 65(4): 801–26.