

УДК 616.381-002-021.4-085.22-007.274

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-119-126

Для цитирования: Скальский С.В., Соколова Т.Ф., Сычев Д.А., Турок Н.Е. Влияние верапамила на формирование спаек при асептическом воспалении брюшины. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 119–126

## Влияние верапамила на формирование спаек при асептическом воспалении брюшины

Скальский С.В.<sup>1</sup>, Соколова Т.Ф.<sup>1</sup>, Сычев Д.А.<sup>2</sup>, Турок Н.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет (ОмГМА)  
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (РМАНПО)  
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баффикидная, 2/1

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Экспериментальное исследование новых свойств верапамила в регуляции образования соединительной ткани.

**Материал и методы.** Исследование проведено при асептическом воспалении брюшины на целостном организме и в культуре клеток при моделировании гемоперитонеума у крыс. Установлена оптимальная доза (0,1 мг/кг массы тела) для внутрибрюшинного введения верапамила, не вызывающая значимых и достоверных изменений кардио- и гемодинамики.

**Результаты.** Выявлено, что верапамил, введенный крысам внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг массы тела, оказывает выраженный фармакологический эффект в отношении избыточной продукции соединительной ткани при гемоперитонеуме.

**Выводы.** В экспериментах *in vivo* и *in vitro* доказана возможность лекарственной модуляции пролиферативной и коллагенсинтезирующей функций фибробластов путем регуляции кальциевого обмена данных клеток верапамилом.

**Ключевые слова:** верапамил, гемоперитонеум, фибробласты, оксипролин.

### ВВЕДЕНИЕ

Спаечная болезнь брюшины остается одной из сложных и до конца не решенных проблем абдоминальной хирургии. Значимость ее возрастает в связи с постоянным ростом числа и объема операций на органах брюшной полости [1]. Несмотря на изобилие предложенных к настоящему времени средств и рекомендаций для предотвращения послеоперационного спайкообразования, надежного и действенного средства пока не найдено [2]. Большинство применяемых в настоящее время методов профилактики спайкообразования недостаточно эффек-

тивны [3]. Одним из перспективных направлений решения этой проблемы является использование лекарственных средств, обладающих общим воздействием на патогенетические звенья спаечного процесса и, прежде всего, на функциональную активность фибробластов. Возможным инструментом воздействия на функцию фибробластов могут быть блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК). Известно, что местное и внутрисуставное применение верапамила в эксперименте уменьшает образование послеоперационных эпидуральных и внутрисуставных спаек путем ингибирования пролиферации фибробластов [4, 5]. По данным мета-анализа, верапамил эффективен в профилактике и лечении келоидных и гипертрофических рубцов. Его эффективность

✉ Скальский Сергей Викторович, e-mail: sergscalskiy@mail.ru.

сравнима с инъекциями кортикостероидов, а безопасность выше [6].

Влияние верапамила на функции фибробластов является патогенетическим обоснованием для проведения исследований новых свойств БМКК верапамила по регуляции образования соединительной ткани при асептическом воспалении брюшины. Цель данной работы – экспериментальное исследование новых свойств БМКК верапамила в регуляции образования соединительной ткани при асептическом воспалении брюшины с помощью изучения механизмов спайкообразования и целенаправленного применения верапамила в целостном организме и культуре клеток на модели гемоперитонеума для коррекции нарушений, вызванных патологическим процессом, в дозе, при которой кардио- и гемодинамические эффекты препарата не проявляются.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проведены на 143 белых самцах крыс линии Вистар массой 220–240 г из питомника Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животные содержались в стандартных условиях вивария, на обычном рационе при свободном доступе к воде и пище, в условиях нормального температурного и светового режимов. Эвтаназию животных и забор материала осуществляли под эфирным наркозом путем декапитации крыс.

В основу экспериментального изучения новых свойств верапамила по предотвращению чрезмерного образования соединительной ткани при развитии спаечного процесса легли определение дозы, при которой основные фармакологические свойства верапамила не проявлялись, а также экспериментальное моделирование внутрибрюшинных спаек, исследование влияния верапамила (0,1 мг/кг) на процесс спайкообразования в условиях *in vivo* и пролиферативную активность фибробластов (*in vitro*). Проведено три серии экспериментов, обозначенных А, В и С. В экспериментах серии А определяли режимы дозирования верапамила, исходя из необходимости минимизировать кардио- и гемодинамические эффекты препарата. Использовали водный раствор верапамила в концентрации 0,25% в ампулах по 2 мл (ОАО «Биосинтез», г. Пенза). На 66 крысах изучали влияние различных доз верапамила на системную гемодинамику и функции миокарда при внутрибрюшинном (в/б) введении препарата. Регистрацию параметров гемодинамики производили до введения верапамила и

через 15 мин, 2 и 4 ч после инъекции. В соответствии с ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» от 29.12.98 года авторами был выбран следующий диапазон исследуемых доз: 0,4 мг/кг массы тела животного (группа 1-А), 0,2 мг/кг (группа 2-А), 0,1 мг/кг (группа 3-А). Изучение дозозависимого влияния верапамила на уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления, периферическое сосудистое сопротивление и показатели сердечного выброса проводили на полифизиографе МАИТ – 01 «Данко» (ООО «Медицинские системы», г. Ростов-на-Дону) с электроманометрическим, электрокардиографическим и реографическим блоками.

Животным серии В моделировали спаечный процесс в брюшной полости путем забора крови (мл) в количестве 1% массы тела (г) с соблюдением правил асептики из дорсальной хвостовой вены крысы и далее в течение не более чем 20 с однократного инъекционного введения аутокрови в брюшинную полость через прокол в каудальной трети белой линии живота (патент РФ на изобретение № 2260854 «Способ моделирования внутрибрюшинных спаек», 2005). Крысы серии В были разделены на две группы. В группе 1-В животным проводили моделирование асептического перитонеального спайкообразования с последующей (на 10-е сут после введения аутокрови) оценкой морфологических характеристик перитонеальных спаек, биохимического и цитологического состава перитонеальной жидкости. Вторая группа серии В являлась основной группой сравнения при проведении профилактики спайкообразования верапамилем. Крысам группы 2-В интраперитонеально одновременно с аутокровью вводили 0,25%-й водный раствор верапамила (ОАО «Биосинтез», г. Пенза) в дозе 0,1 мг/кг массы тела. Эффективность изучаемого метода профилактики спайкообразования оценивали через 10 сут. Контрольную группу составили 20 сопоставимых по полу и возрасту здоровых крыс, получавших 0,9%-й раствор NaCl тем же способом и в том же объеме.

Макроморфологическое исследование включало оценку выраженности спаечного процесса в брюшной полости (распространенность процесса, локализация спаек, их форма). Морфологические изменения со стороны брюшины и органов брюшной полости оценивались визуально, протоколировались и фотографировались. Спайки извлекались и подвергались гистологическому исследованию по общепринятым методикам, ис-

пользуемым при световой микроскопии, с окрашенной гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. В экспериментах серии С проведена оценка верапамила в качестве регулятора функции активированных перитонеальных фибробластов при индукции фибропластических процессов в первичной культуре клеток. Крысам, согласно разработанного способа, воспроизводили гемоперитонеум. Спустя 10 сут, сразу после эвтаназии животного, брюшную полость промывали 10 мл среды RPMI-1640 с антибиотиками и 10%-м раствором гепарина через прокол в каудальной трети белой линии живота. Образцы перитонеальных смывов центрифугировали при 800–1000 об/мин в течение 10 мин для осаждения клеточных элементов, которые затем трижды отмывали средой RPMI-1640 (Sigma, США) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2% глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 ЕД/мл стрептомицина.

Количество клеток в среде определяли методом подсчета в камере Горяева и доводили концентрацию клеток до  $2 \times 10^6$ /мл. Также подсчитывали число жизнеспособных клеток при окраске трипановым синим. Полученные суспензии содержали 89–95% живых клеток. Затем суспензию клеток делили на два одинаковых пула и помещали в чашки Петри диаметром 40 мм с покровными стеклами, покрытыми синтетическим аналогом внеклеточного матрикса поли-D-лизинном. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки, глутамин, пенициллина и стрептомицина. В первой чашке клетки культивировали в ростовой среде без добавления лекарственных средств (группа 1-С). В суспензии клеток второго пула добавляли 0,1 мг/мл верапамила (группа 2-С). Использовали раствор верапамила в концентрации 0,25% в ампулах по 2 мл (ОАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия). В качестве контрольного использовали пул клеток, полученный от интактных крыс. Клетки инкубировали 24 ч при 37 °С и в атмосфере 5%-го CO<sub>2</sub>. По окончании культивирования среду сливали, центрифугировали (1 500 об/мин, 10 мин), супернатант разливали по порциям и хранили при –20 °С до момента использования в течение 1 нед. Покровные стекла промывали в растворе Хенкса, фиксировали, окрашивали по Романовскому – Гимза. Пролиферативную активность фибробластов оценивали по количеству клеток с морфологическими признаками митоза. Оценку митотической активности фибробластов проводили путем определения митотического индекса по формуле:

$n/N \times 100\%$ , где  $n$  – число клеток, вступивших в митоз,  $N$  – общее количество клеток. Микроскопию мазков проводили с помощью бинокулярного светового микроскопа (Carl Zeiss, Германия) при иммерсионном увеличении  $\times 1000$  (окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 100$ ). Степень стимуляции коллагеногенеза фибробластами оценивали по количеству белковосвязанного оксипролина. В супернатантах клеточных культур и перитонеальной жидкости содержание оксипролина определяли по методике П.Н. Шараева. Содержимое свободного и суммарного оксипролина рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в микромолях на 1 л, по их разности находили количество белковосвязанного оксипролина. Достоверность различий оценивали в рамках программы Statistica 6.0. Анализ характера распределения полученных данных осуществляли построением гистограмм с последующей проверкой на нормальность по критерию Шапиро – Уилка. При обработке результатов вычислялись средние и стандартные отклонения массивов данных. При сравнении характеристик массивов использовали параметрический критерий (Стьюдента). Корреляционный анализ проводили с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза о равенстве показателей центральных тенденций отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая, что традиционной областью применения БМКК является кардиология, а наличие выраженного кардио- либо ангиотропного действия верапамила минимизировало бы значимость предполагаемого его влияния на формирование соединительной ткани и делало бы проблематичным клиническое использование верапамила для предотвращения избыточного спайкообразования, было изучено влияние убывающих доз верапамила (0,4; 0,2; 0,1 мг/кг массы тела животного) на системную кардио- и гемодинамику белых крыс при интраперитонеальном введении препарата. В результате исследований выявлено, что наиболее отчетливое влияние на гемодинамику оказывал верапамил, вводимый внутривентриально в дозе 0,4 мг/кг массы тела животного в течение первых 2 ч наблюдения (группа 1-А, табл. 1). При этом регистрировали достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 15 мин и 2 ч после введения верапамила. Кардиодепрессивный эффект верапамила в указанной дозе проявлялся также уменьшением сердечного выброса: ударный объем (УО) был статистически

значимо снижен через 15 мин; 2 и 4 ч после интраперитонеального введения препарата. Сочетание отрицательного хроно- и инотропного эффектов препарата вызвало закономерное сниже-

ние минутного объема кровообращения (МОК) через 15 мин; 2 и 4 ч после введения верапамила, степень снижения которого была существенно выше, чем УО и ЧСС в отдельности.

Т а б л и ц а 1

Показатель	Группа животных (доза верапамила, мг/кг массы тела животного)		
	1-А (0,4)	2-А (0,2)	3-А (0,1)
ЧСС исходное	401,6 ± 5,1	342,1 ± 5,7	401,5 ± 5,1
ЧСС через 15 мин	317,8 ± 10,0*	302,6 ± 8,6*	393,3 ± 4,4
ЧСС через 2 ч	329,6 ± 4,2*	340,8 ± 5,1	394,2 ± 4,7
ЧСС через 4 ч	390,4 ± 3,4	338,0 ± 2,9	399,7 ± 4,5
АД систолическое исходное	130,8 ± 2,7	126,0 ± 2,8	130,8 ± 2,7
АД систолическое через 15 мин	110,8 ± 2,3*	127,1 ± 2,7	129,0 ± 2,3
АД систолическое через 2 ч	117,3 ± 2,2*	119,3 ± 2,4	129,0 ± 1,5
АД систолическое через 4 ч	122,1 ± 2,4*	123,1 ± 2,9	129,1 ± 2,1
АД диастолическое исходное	100,8 ± 3,3	99,1 ± 3,0	100,8 ± 3,3
АД диастолическое через 15 мин	89,3 ± 4,1*	103,2 ± 4,3	99,5 ± 2,0
АД диастолическое через 2 ч	90,7 ± 3,3*	104,7 ± 3,8	98,8 ± 1,3
АД диастолическое через 4 ч	94,6 ± 1,3*	102,1 ± 1,5	99,2 ± 1,1
АД среднее исходное	110,8 ± 2,8	123,0 ± 2,6	110,8 ± 2,9
АД среднее через 15 мин	96,5 ± 2,9*	126,0 ± 2,5	109,3 ± 1,5
АД среднее через 2 ч	99,6 ± 2,1*	127,1 ± 1,8	108,8 ± 1,3
АД среднее через 4 ч	103,7 ± 1,4*	125,3 ± 1,3	109,2 ± 1,1
УО исходное	0,12 ± 0,005	0,12 ± 0,005	0,11 ± 0,005
УО через 15 мин	0,09 ± 0,005*	0,11 ± 0,005	0,11 ± 0,005
УО через 2 ч	0,10 ± 0,004*	0,12 ± 0,003	0,11 ± 0,002
УО через 4 ч	0,11 ± 0,005*	0,11 ± 0,006	0,11 ± 0,005
МОК исходное	46,8 ± 2,3	45,9 ± 2,6	46,8 ± 2,3
МОК через 15 мин	28,8 ± 1,9*	39,1 ± 2,0*	45,0 ± 2,1
МОК через 2 ч	32,1 ± 1,4*	40,9 ± 1,3	44,7 ± 0,8
МОК через 4 ч	41,8 ± 2,2*	43,8 ± 2,5	45,8 ± 2,4
ОПСС исходное	0,27 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,27 ± 0,01
ОПСС через 15 мин	0,18 ± 0,01*	0,24 ± 0,01*	0,26 ± 0,01
ОПСС через 2 ч	0,19 ± 0,01*	0,25 ± 0,02	0,27 ± 0,02
ОПСС через 4 ч	0,25 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,28 ± 0,004

Примечание. АД – артериальное давление, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

\* различие показателей с исходными значениями,  $p < 0,05$ .

Ангиотропное действие верапамила в дозе 0,4 мг/кг массы тела животного оказалось так же выраженным в значительной степени. Так, по данным реовазографии, показатель ОПСС был снижен через 15 мин, 2 и 4 ч после введения верапамила. Таким образом, наличие выраженного влияния верапамила на сердечно-сосудистую систему в дозе 0,4 мг/кг массы тела животного свидетельствует о том, что для достижения поставленной цели данная доза оказалась избыточной. Верапамил в дозе 0,2 мг/кг массы тела животного также оказывал влияние на кардио- и гемодинамику, выраженность которого была существенно ниже, чем при дозе 0,4 мг/кг, и регистрировалось

только в течение первых 2 ч эксперимента (группа 2-А, см. табл. 1). Однако наличие кардио- и гемодинамических эффектов верапамила в дозе 0,2 мг/кг массы тела животного свидетельствовало о том, что данная доза для достижения поставленной цели была так же избыточной.

И лишь при введении верапамила в дозе 0,1 мг/кг массы тела животного показатели, характеризующие работу сердца и состояние кровообращения, оставались сопоставимыми с исходными данными в течение всего срока наблюдения (группа 3-А, см. табл. 1). Ни один из регистрируемых показателей кардио- и гемодинамики при введении данной дозы верапамила не



изменился. Так, опираясь на данные собственных исследований, был сделан вывод, что оптимальной для изучения влияния верапамила на процессы спайкообразования в брюшной полости является доза 0,1 мг/кг массы тела животного, не вызывавшая при внутрибрюшинном введении значимых и достоверных изменений кардио- и гемодинамики. Как показали исследования, внутрибрюшинное введение верапамила в дозе 0,1 мг/кг массы тела животного отчетливо влияло на процесс перитонеального спайкообразования. Без профилактического введения верапамила моделирование гемоперитонеума у крыс группы 1-В закономерно приводило к образованию в брюшной полости крыс соединительнотканых спаек со средним количеством  $8,2 \pm 1,8$  на одно животное через 10 сут после введения аутокрови. Спайки локализовались преимущественно в нижнем этаже брюшной полости (64,6%, 254/393) и были представлены висцерально-париетальными (с вовлечением брюшной стенки) 24,4% (62/254) и висцеро-висцеральными 75,6% (192/254). Макроскопически спайки могли быть разделены на тяжевые (16,9%, 43/254), плоскостные (7,9%, 20/254), пленчатые (44,1%, 112/254), паутинные (4,7%, 12/254) и смешанные (26,4%, 67/254). Микроскопически все эти спайки были представлены волокнистой соединительной тканью, степень зрелости которой зависела от сроков наблюдения. Так, к 7–10-м сут фибриновые наложения и рыхлая соединительная ткань с хаотичным расположением коллагеновых волокон

и отсутствием вставания капилляров организовывались до плотной волокнистой соединительной ткани, представленной толстыми пучками упорядоченных коллагеновых волокон с небольшим вставанием капилляров. Отмечалась и динамика изменения клеточного состава. На 7–8-е сут наблюдалось большое количество лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов, единичные гигантские многоядерные клетки; на поверхности спаек имелось небольшое количество мезотелиоцитов. К 9-м сут начинали преобладать фибробласты; лимфоциты, плазмциты обнаруживались в небольшом количестве; встречались единичные фиброциты и гигантские многоядерные клетки; поверхность спаек была частично покрыта мезотелиоцитами. На 10-е сут клеточный состав был представлен фиброцитами, фибробластами (ФБ); встречались единичные плазматические и тучные клетки; 2/3 поверхности спаек было покрыто мезотелиоцитами. Профилактическое внутрибрюшинное введение верапамила в группе 2-В крыс достоверно снижало общее количество спаек до  $0,22 \pm 0,04$  (против  $8,2 \pm 1,8$  в группе 1-В,  $p < 0,05$ ) с преобладанием висцеро-париетальной локализации. Сформированная спайка к этому времени была тоньше, нежнее и с меньшим количеством клеточных элементов.

Профилактическое введение верапамила животным определило достоверное снижение содержания белковосвязанного оксипролина в перитонеальной жидкости к 10-м сут после моделирования аутогемоперитонеума (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Количество белковосвязанного оксипролина в перитонеальной жидкости и культуре клеток крыс с гемоперитонеумом, уровень пролиферации фибробластов, $M \pm m$			
Группа	Оксипролин, мкмоль/л		Митотический индекс
	в перитонеальной жидкости	в культуре клеток	
Контроль (интактные, (неактивированные ФБ)	–	$6,5 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,2$
1-В и 1-С (активированные ФБ)	$7,5 \pm 0,6$	$26,7 \pm 1,7^*$	$12,3 \pm 0,4^*$
2-В и 2-С (ФБ + верапамил)	$5,4 \pm 0,3^{**}(72,0\%)$	$8,9 \pm 0,2^{**} (33,3\%)$	$5,1 \pm 0,1^{**} (41,5\%)$

П р и м е ч а н и е. ( ) – доля от уровня показателей 1-С группы, %. \* достоверность различий показателей группы 1-С и контроля, \*\* достоверность различий показателей группы 1-С и 2-С,  $p < 0,05$ .

Была установлена прямая и тесная корреляционная связь между количеством спаек и содержанием исследуемого биохимического субстрата в перитонеальной жидкости. Плотность этой корреляции прослеживалась как в группе животных без профилактического введения лекарственных средств (группа 1-С,  $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ), так и при воздействии верапамила (группа 2-С,  $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Более низкий коэффициент корреляции между исследуемыми биохимическими пока-

зателями и числом перитонеальных спаек у животных, подвергшихся воздействию верапамила, можно объяснить дискретностью показателя, характеризующего интенсивность спайкообразования (число спаек, а не их масса, площадь), и потому преобладанием его нулевых (незначимых) значений у большинства экспериментальных животных данной группы. Таким образом, в условиях представленного опыта уровень белковосвязанного оксипролина в перитонеальной

жидкости крыс характеризовал выраженность анаболической активности фибробластов и ее снижение под действием верапамила.

При моделировании гемоперитонеума, сопровождающегося повышенным спайкообразованием, в культуре активированных *in vivo* фибробластов (группа 1-С) через 24 ч экспозиции клеток в питательной среде без добавления лекарственных средств наблюдалось усиление образования белковосвязанного оксипролина, уровень которого в четыре раза превышал показатели контроля (см. табл. 2). Верапамил, введенный в культуру перитонеальных клеток (2-С группа), уменьшал гиперпродукцию коллагена активированными фибробластами. Количество белковосвязанного оксипролина, синтезируемого фибробластами в культуральной жидкости с верапамилем, было на 66,7% ниже, чем в культуре клеток без добавления лекарственных средств (33,3% от уровня показателей группы 1-С, см. табл. 2). Повышение коллагенсинтетической функции активированными фибробластами сочеталось с высокой пролиферативной активностью фибробластов группы 1-С. Через 24 ч культивирования митотический индекс превышал аналогичные показатели в группе контроля в 5,3 раза (табл. 2). Выявлено наличие тесной положительной связи с коэффициентом корреляции 0,91 ( $p < 0,05$ ) между показателем пролиферации фибробластов и числом соединительнотканых спаек в брюшной полости крыс на 10-е сут после моделирования аутогемоперитонеума. Введение верапамила в культуру клеток (группа 2-С) предотвращало чрезмерную активацию фибробластов: митотическая активность клеток снизилась на 58,5%, составляя 41,5% от уровня показателей группы 1-С (см. табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что число перитонеальных спаек в условиях данного эксперимента явилось своеобразной характеристикой реактивности брюшины и ее изменений под действием верапамила. Отсутствие спаек у большинства животных в основной экспериментальной группе (группа 2-В) характеризовало снижение реактивности брюшины при воздействии на нее верапамила. Это подтвердило и исследование в перитонеальной жидкости крыс, перенесших гемоперитонеум, белковосвязанного оксипролина.

Таким образом, в условиях представленного опыта уровень белковосвязанного оксипролина в перитонеальной жидкости крыс характеризовал выраженность анаболической активности фибро-

бластов и ее снижение под действием верапамила. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований влияния верапамила на профилактику спайкообразования в эксперименте [4, 6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доза верапамила 0,1 мг/кг массы тела при внутрибрюшинном введении не вызывает значимых изменений кардио- и гемодинамики и является оптимальной для профилактики спайкообразования.

Внутрибрюшинное введение верапамила (0,1 мг/кг) крысам при моделировании гемоперитонеума снижает содержание белковосвязанного оксипролина в перитонеальной жидкости и коррелирует с уменьшением количества спаек в брюшной полости крыс.

Верапамил (0,1 мг/мл) в культуре клеток тормозит чрезмерную при гемоперитонеуме митотическую и коллагенсинтетическую активность перитонеальных фибробластов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ОмГМА (протокол № 12 от 6 мая 2005 г.).

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Ward B. C., Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies // *Journal of Surgical Research*. 2011; 165 (1): 91–111. Doi 10.1016/j.jss.2009.09.015. Тpub 2009 oct 2.
2. Randall D., Fenner, J., Gillott, R. Broek R., Strik C., Spencer P., Dev Bardhan K.A. Novel Diagnostic Aid for Detection of Intra-Abdominal Adhesions to the Anterior Abdominal Wall Using Dynamic Magnetic Resonance Imaging // *Gastroenterology Research and Practice*. 2016; 2523768. ISSN 1687-6121. Doi.10.1155/2016/2523768.
3. Awonuga A.O., Fletcher N.M., Saed G.M., Diamond M.P. Postoperative Adhesion Development Following Cesarean and Open Intra-Abdominal Gynecological Operations A Review // *Reproductive Sciences*. 2011; 18 (12): 1166–1185.
4. Li Y., Ma X., Yu P., Wang S. Intra-articular adhesion reduction after knee surgery in rabbits by calcium channel blockers // *Medical Science Monitor*. 2014; 20: 2466–2471.

5. Li Z., Jin Z. Comparative effect and safety of verapamil in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis // *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 1635–1641. Doi: 10.2147/TCRM.S118748 PMID: PMC5108599.
6. Wang Z., Wang Y., Xie P., Liu W., Zhang S. Calcium channel blockers in reduction of epidural fibrosis and dural adhesions in laminectomy rats // *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* 2014; 24 (1): 293–298. Doi:10.1007/s00590-013-1395-7.

Поступила в редакцию 07.04.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Скальский Сергей Викторович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, ОмГМУ, г. Омск.

Соколова Татьяна Федоровна, д-р мед. наук, ассистент, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, ОмГМУ, г. Омск.

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО, г. Москва.

Турок Надежда Ефимовна, канд. биол. наук, ст. лаборант, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, ОмГМУ, г. Омск.

(✉) Скальский Сергей Викторович, e-mail: sergscalskiy@mail.ru.

УДК 616.381-002-021.4-085.22-007.274

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-119–126

For citation: Skalskiy S.V., Sokolova T.F., Sychev D.A., Turok N.E. Effect of Verapamil on the formation of adhesions in aseptic peritonitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 119–126

## Effect of Verapamil on the formation of adhesions in aseptic peritonitis

Skalskiy S.V.<sup>1</sup>, Sokolova T.F.<sup>1</sup>, Sychev D.A.<sup>2</sup>, Turok N.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University  
12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study  
2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective.** An experimental study of verapamil new properties, such as the regulation of the connective tissue formation.

**Materials and methods.** The study was conducted in an aseptic inflammation of the peritoneum both on the body and cell culture in simulating haemoperitoneum in rats. The optimal dose (0,1 mg/kg body weight) for intraperitoneal verapamil administration was fixed, which did not provoke significant and reliable changes in cardio- and hemodynamics.

**Results.** It was revealed that verapamil injected intraperitoneally at a dose of 0,1 mg/kg demonstrates a pronounced pharmacological effect against excessive production of the connective tissue in hemoperitoneum.

**Conclusion.** It was proved (in vivo and in vitro) the possibility of drug-induced modulating of the proliferative drug and collagen-producing fibroblast functions by regulating the calcium metabolism in these cells with verapamil.

**Key words:** Verapamil, hemoperitoneum, fibroblasts, hydroxyproline.

Received April 04.2017

Accepted June 30.2017

**Skalskiy Sergey V.**, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology including Clinical Pharmacology Course, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

**Sokolova Tatyana F.**, DM, Professor, Department of Pharmacology including Clinical Pharmacology Course, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

**Sychev Dmitriy A.**, DM, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

**Turok Nadezhda E.**, PhD, Assistant, Department of Pharmacology including Clinical Pharmacology Course, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

(✉) **Skalskiy Sergey V.**, e-mail: sergscalskiy@mail.ru.