

**THE INFLUENCE OF PHENOBARBITAL, PHENITOINE AND CARBAMAZEPINE ON  
THE PROVISION OF RATS WITH FAT-SOLVING VITAMINES AND SOME  
MECHANISMS OF THE DEVITAMINIZING ACTION OF ANTICONVULSANTS**

*L.M.Zheliba, O.O.Pentiuk*

**Abstract.** The experimental research was carried out on 40 rats of the Wistar population, which were on a half-synthetic ration completely balanced from the point of view of all nutrients. It was discovered that a 14 day administration of phenobarbital, phenytoine and carbamazepine in pharmacological doses (40-50 mg/kg) caused a sufficient decrease of the status of vitamins A, E, K and D, while provision with rretinole suffered to a greater degree than that of other vitamins. The extent of the devitaminizing action of anticonvulsants correlated with their ability to induce cytochrome P450 and fermentative activities depending on it.

**Key words:** anticonvulsants, cytochrome P450, fat-solting vitamins.

M.I.Pirogov State Medical University (Vinnytsia)

*Надійшла до редакції 21.03.2000 року*

---

УДК 616-018-002-085.33

*А.Г.Іфтодій*

**ВПЛИВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОЛЯ ПОСТІЙНОГО СТРУМУ НА  
ДЕПОНУВАННЯ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ У  
ПЕРИФОКАЛЬНИХ ТКАНИНАХ ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ**

Кафедра госпітальної хірургії (зав. – проф. О.В.Алексєенко)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** На моделі гострого обмеженого запального процесу м'яких тканин в експерименті вивчено можливість та ступінь депонування сульфаніламідних препаратів, зокрема бісептолу в перифокальних тканинах під дією електричного поля постійного струму (ЕППС). При цьому виявлено та доведено ефект цілеспрямованого накопичення компонентів бісептолу (триметоприму та сульфаметоксазолу) у вогнищі запалення під впливом гальванізації. Підтверджена прямо пропорційна залежність ступеня депонування від густини електричного поля.

**Ключові слова:** електричне поле постійного струму, депонування, сульфаніламідні препарати, бісептол, триметоприм, сульфаметоксазол, вогнище запалення, електрокумуляція.

**Вступ.** Визнання ролі інфекції, як основного чинника розвитку гнійно-запальних ускладнень у невідкладній хірургії, призвело до розробки та впровадження в лікувальну практику різноманітних антимікробних засобів.

Використання антибіотиків та сульфаніламідних препаратів, при традиційному їх введенні, на даному етапі повною мірою не виправдовують тих надій, які на них покладаються. Внаслідок гемодинамічних та морфологічних змін у вогнищі запалення, антимікробні препарати, за зрозумілих причин, не попадають в оптимальній концентрації у перифокальні тканини вогнища запалення. Тому, в останнє десятиріччя, з метою покращання лікувального процесу гнійно-запальних ускладнень в невідкладній хірургії, почали вивчати можливість поєднаного

застосування етіопатогенетично обгрунтованих засобів та електричного поля постійного струму на основі принципу внутрішньотканинного електрофорезу.

**Мета дослідження.** Покращити результати лікування хворих з гострою хірургічною патологією гнійно-запального характеру за рахунок обгрунтування, розробки та впровадження нових методів профілактики та лікування гнійно-запальних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Для цього поставлено завдання експериментально вивчити можливість депонування етіопатогенетично обгрунтованих засобів у перифокальних тканинах вогнища запалення на моделі гострого обмеженого запального процесу із застосуванням електричного поля постійного струму. Уточнити найбільш оптимальні параметри густини силових ліній, які дозволяють досягти більш високого ефекту депонування лікарських засобів.

У даному повідомленні наведені дані про вплив електричного поля постійного струму різної густини на депонування сульфаніламідних препаратів у вогнищі запалення.

**Матеріал і методи.** Дослідження ступеня депонування сульфаніламідних засобів у вогнищі запалення під впливом електричного поля постійного струму (ЕППС) проведені на 60 білих щурах лінії Вістар. З метою викликання гострого обмеженого запалення, щурам після виголення шкіри на спині підшкірно вводили 0,1 мл ксилолу і через 24 год проводили основні досліди. Проведено п'ять серій дослідів (в кожній серії по 12 тварин): перша серія – контрольна, друга серія – вивчення депонування сульфаніламідних засобів в перифокальних тканинах вогнища запалення під впливом ЕППС густиною 0,025 мА/см<sup>2</sup>, третя серія – при густині струму 0,05 мА/см<sup>2</sup>, четверта серія – вивчався ступінь накопичення речовин у вогнищі експериментального запалення під впливом електричного поля густиною 0,075 мА/см<sup>2</sup>, п'ята серія – електрокумуляція сульфаніламідних засобів у вогнищі запалення під впливом електричного поля густиною 0,1 мА/см<sup>2</sup>.

Досліджувалася динаміка накопичення у вогнищі запалення сульфаніламідних препаратів, а саме бісептолу.

Для цього через 24 год після моделювання гострого експериментального запалення внутрішньоочеревинно вводили бісептол в разових терапевтичних дозах. Через 45 хв після введення останніх проводили гальванізацію вогнища гострого запалення протягом 60 хв густиною від 0,025 мА/см<sup>2</sup> до 0,1 мА/см<sup>2</sup> (відповідно до серії експерименту).

Після проведення гальванізації через 1, 2, 4, 6, 8, 10 та 12 год забирались тканини з вогнища запалення (100 мг), проводилась їх гомогенізація та вивчалась концентрація складових бісептолу, що вводився внутрішньоочеревинно, методом рідинної хроматографії. Всі операції виконувались під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси). У контрольній групі тварин параметри введення терапевтичних доз препаратів, терміни забирання матеріалу були однотипними, за винятком того, що їм не проводилась гальванізація.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Ступінь депонування бісептолу залежить від компонентів, які його утворюють: триметоприму та сульфаметоксазолу.

Показники концентрації триметоприму (табл. 1) в контрольній групі тварин протягом перших 4 год після введення бісептолу зменшувались поступово: через 1 год –  $1,83 \pm 0,09$  мкг/кг; через 2 год –  $1,67 \pm 0,04$  мкг/кг; через 4 год –  $1,52 \pm 0,11$  мкг/кг. Після 6 год відмічалось різке зменшення вмісту триметоприму –  $0,94 \pm 0,07$  мкг/кг з подальшим прогресивним зменшенням концентрації: через 8 год –  $0,68 \pm 0,03$  мкг/кг; через 10 год –  $0,31 \pm 0,001$  мкг/кг; через 12 год –  $0,084 \pm 0,003$  мкг/кг, тобто елімінація складової частини була майже повною.

При густині струму 0,025 мА/см<sup>2</sup> перший показник майже збігся з контрольним –  $1,87 \pm 0,06$  мкг/кг, а через 2 та 4 год – перевищував контрольні –  $1,82 \pm 0,11$  мкг/кг та  $1,73 \pm 0,06$  мкг/кг, відповідно. Суттєве підвищення концентрації триметоприму відбувалось в подальшому: через 6 год –  $1,26 \pm$

Таблиця 1

Вплив електричного поля постійного струму різної густини на динаміку накопичення Trimethoprim (мкг/кг) в перифокальних тканинах вогнища запалення ( $M \pm m$ )

Час експер.в год.	Контроль n=12	0,025мА/см <sup>2</sup> n=12	0,050мА/см <sup>2</sup> n=12	0,075мА/см <sup>2</sup> n=12	0,100мА/см <sup>2</sup> n=12
1	1,83±0,09	1,87±0,06	7,2±0,12 p<0,001 P <sub>1-2</sub> <0,001	19,64±1,06 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> <0,001	26,71±1,18 p<0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,001
2	1,67±0,04	0,82±0,11 p<0,001	7,01±0,18 p<0,001 P <sub>1-2</sub> <0,001	19,01±1,32 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> <0,001	23,34±4,03 p<0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,01
4	1,52±0,11	1,73±0,09	6,94±1,26 p<0,01 P <sub>1-2</sub> <0,01	15,54±3,17 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> <0,05	21,19±3,16 p<0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,01
6	0,94±0,07	1,26±0,07 p<0,01	4,38±0,91 p<0,01 P <sub>1-2</sub> <0,01	11,96±2,09 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> <0,01	19,06±3,09 p<0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,001
8	0,68±0,03	1,21±0,04 p<0,001	3,79±0,63 p<0,001 P <sub>1-2</sub> <0,01	7,63±1,38 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> <0,05	14,38±2,61 p<0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,05
10	0,31±0,001	0,98±0,003 p<0,001	2,82±0,33 p<0,001 P <sub>1-2</sub> <0,001	5,28±1,06 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,05	10,04±1,85 p<0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,05
12	0,084±0,003	0,61±0,001 p<0,001	2,08±0,11 p<0,001 P <sub>1-2</sub> <0,001	4,85±0,96 p<0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> <0,05	8,13±1,91 p<0,01 P <sub>1-4</sub> <0,01 P <sub>2-4</sub> <0,01

Примітка. P - ступінь достовірності показників в порівнянні з контрольною групою;

P<sub>n-nl</sub> - ступінь достовірності різниць показників відповідних груп

0,07 мкг/кг, в 1,9 раза ( $1,21 \pm 0,003$  мкг/кг) перевищувала контрольний показник концентрації триметоприму через 8 год, а через 10 год – в 3,1 раза ( $0,98 \pm 0,003$  мкг/кг). Наприкінці експерименту (через 12 год) –  $0,61 \pm 0,001$  мкг/кг, що в 3 рази менше вихідної концентрації триметоприму.

Значне підвищення концентрації триметоприму у вогнищі запалення відбувалось при 0,05 мА/см<sup>2</sup> - через 1 год –  $7,2 \pm 0,12$  мкг/кг. Практично відсутня була динаміка впродовж подальшої години –  $7,01 \pm 0,18$  мкг/кг та через 4 год після закінчення гальванізації при даних параметрах –  $6,94 \pm 1,26$  мкг/кг. Протягом 6 год концентрація триметоприму зменшилась до  $4,83 \pm 0,91$  мкг/кг, а через 8 год –  $3,79 \pm 0,63$  мкг/кг. Практично однаковим був рівень триметоприму у

вогнищі запалення через 10 та 12 год спостережень  $-2,82 \pm 0,33$  мкг/кг та  $2,08 \pm 0,11$  мкг/кг, відповідно.

Густина струму  $0,075$  мА/см<sup>2</sup> сприяла збільшенню рівня триметоприму через 1 год після закінчення гальванізації в 2,3 раза ( $19,64 \pm 1,06$  мкг/кг). Концентрація триметоприму через 2 год була в 2,6 раза вищою в порівнянні з такою же при густині струму  $0,05$  мА/см<sup>2</sup>. Подальше зменшення концентрації було досить рівномірним: через 4 год після закінчення гальванізації –  $15,54 \pm 3,17$  мкг/кг; через 6 год –  $11,96 \pm 2,09$  мкг/кг; через 8 год –  $7,63 \pm 1,38$  мкг/кг; через 10 год –  $5,28 \pm 1,06$  мкг/кг і наприкінці дослідження –  $4,83 \pm 0,96$  мкг/кг.

Максимальний і досить тривалий ефект електрокумуляції в перифокальних тканинах спостерігався при густині струму  $0,1$  мА/см<sup>2</sup>: через 1 год –  $26,71 \pm 1,18$  мкг/кг, що в 2,5 раза вище аналогічного контрольного показника.

Через 2 год –  $23,34 \pm 3,16$  мкг/кг; через 4 год концентрація становила  $21,19 \pm 3,16$  мкг/кг. Відносна стабілізація вмісту триметоприму спостерігалась і через 6 год після закінчення гальванізації –  $19,06 \pm 3,09$  мкг/кг, після чого зниження концентрації було більш суттєвим: через 8 год –  $14,38 \pm 2,61$  мкг/кг; через 10 год –  $10,04 \pm 1,84$  мкг/кг; через 12 год –  $8,13 \pm 1,91$  мкг/кг, що в 96 разів перевищує аналогічний показник у контрольній групі. Залежність ступеня накопичення Trimethoprim у вогнищі запалення від різної густини електричного поля постійного струму наведена на рисунку 1.

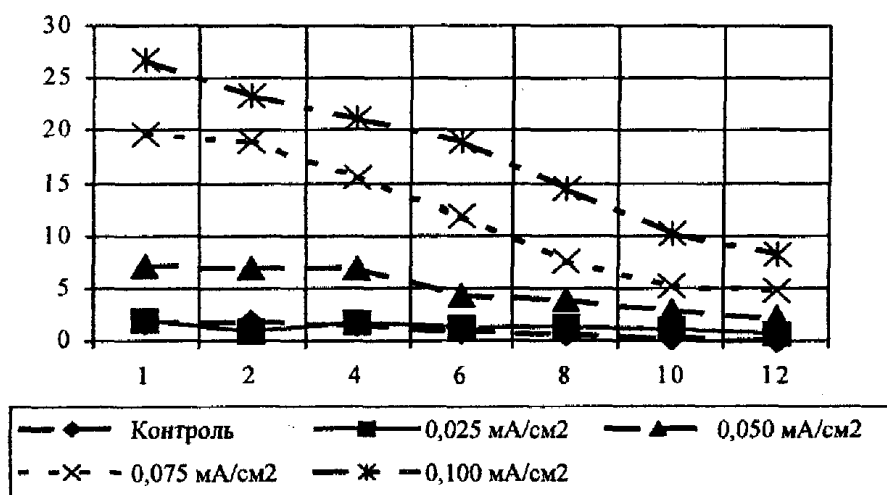


Рис. 1. Залежність ступеня накопичення Trimethoprim у вогнищі запалення від густини електричного поля постійного струму.

Показники концентрації сульфаметоксазолу (табл. 2) у контрольній групі були значно вищими, ніж показники концентрації триметоприму, а саме: через 1 год після введення бісептолу концентрація становила  $14,06 \pm 2,18$  мкг/кг; через 2 год –  $13,92 \pm 1,36$  мкг/кг. У подальшому зниження концентрації було більш суттєвим: через 4 год –  $10,41 \pm 1,03$  мкг/кг; через 6 год –  $7,39 \pm 1,42$  мкг/кг; через 8 год –  $4,86 \pm ,80$  мкг/кг;  $1,13 \pm 0,01$  мкг/кг – через 10 год та  $0,87 \pm 0,02$  мкг/кг – через 12 год.

Значне підвищення концентрації сульфаметоксазолу відбулось при густині струму  $0,025$  мА/см<sup>2</sup>: через 1 год після закінчення гальванізації –  $19,31 \pm 2,34$  мкг/кг, що в 1,3 раза вище контрольного показника. Аналогічні пропорції спостерігались через 2 та 4 год –  $17,04 \pm 2,31$  мкг/кг та  $13,39 \pm 4,08$  мкг/кг, відповідно. Більш суттєва різниця виникала в подальшому: через 6 год кон-

Таблиця 2

Вплив електричного поля постійного струму різної густини на динаміку накопичення Sulfometoxazol (мкг/кг) в перифокальних тканинах вогнища запалення ( $M \pm m$ )

Час експер.в год.	Контроль n=12	0,025мА/см <sup>2</sup> n=12	0,050мА/см <sup>2</sup> n=12	0,075мА/см <sup>2</sup> n=12	0,100мА/см <sup>2</sup> n=12
1	14,06±2,18	19,31±2,34	31,14±3,42 p<0,01 p <sub>1-2</sub> <0,05	38,73±6,11 p<0,01 p <sub>1-3</sub> <0,05	94,21±6,19 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
2	13,12±1,36	17,04±2,31	28,99±3,04 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,01	34,92±4,25 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01	86,14±5,16 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
4	10,41±1,03	13,39±4,08	25,43±2,80 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05	33,04±4,92 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01	75,28±5,04 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
6	7,39±1,42	12,16±4,82	24,11±2,16 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05	29,39±2,70 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01	73,10±5,38 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
8	4,86±0,80	9,55±1,76 p<0,05	21,32±2,01 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	22,85±2,98 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01	57,14±4,91 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
10	1,13±0,09	6,49±1,36 p<0,01	15,09±1,37 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	16,64±2,53 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01	38,05±4,27 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> <0,001
12	0,87±0,02	3,01±0,06 p<0,001	11,20±1,58 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	14,37±2,07 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001	16,39±3,05 p<0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001

Примітка. P- ступінь достовірності показників в порівнянні з контрольною групою;

P<sub>n-n1</sub> - ступінь достовірності різниць показників відповідних груп

центрація складала 12,16 ± 1,82 мкг/кг; через 8 год – 9,55 ± 1,76 мкг/кг; 6,40 ± 1,50 мкг/кг – через 10 год та 3,01 ± 0,06 мкг/кг – наприкінці експерименту. Концентрація сульфометоксазолу в порівнянні з вихідними даними зменшилась в 6 разів.

У 2,2 раза була більшою концентрація сульфометоксазолу через 1 год після закінчення гальванізації з густиною струму 0,05 мА/см<sup>2</sup> – 31,14 ± 3,46 мкг/кг в порівнянні з контролем. Через 2 год рівень препарату становив 28,99 ± 3,04 мкг/кг (зменшення в 2,2 раза); через 4 год – 25,43 ± 1,80 мкг/кг (в 2,5

раза); через 6 год –  $24,11 \pm 2,16$  (в 2,2 раза). Більш виражена різниця відмічалась через 8 год –  $21,32 \pm 2,01$  мкг/кг (в 4,9 раза); через 10 год –  $15,09 \pm 1,37$  мкг/кг (в 15 разів); наприкінці досліджу –  $11,20 \pm 1,58$  мкг/кг (в 11 разів).

Густина струму  $0,075$  мА/см<sup>2</sup> сприяла подальшому підвищенню концентрації сульфометоксазолу у вогнищі запалення: через 1 год –  $38,73 \pm 6,11$  мкг/кг; через 2 год –  $34,92 \pm 4,25$  мкг/кг. Відносна рівномірність в зниженні концентрації відбувалось протягом перших 6 год після закінчення гальванізації: через 4 год –  $33,04 \pm 4,92$  мкг/кг та через 6 год –  $29,39 \pm 2,70$  мкг/кг. Більш прогресивне зменшення концентрації відбувалось через 8 год –  $22,75 \pm 2,98$  мкг/кг; через 10 год –  $16,64 \pm 2,53$  мкг/кг та  $14,37 \pm 2,9$  мкг/кг – через 12 год.

Максимальна концентрація препарату відмічалась при густині струму  $0,1$  мА/см<sup>2</sup>: через 1 год після закінчення гальванізації –  $94,21 \pm 6,19$  мкг/кг, що в 6,6 раза вище аналогічного контрольного показника. Через 2 год –  $86,14 \pm 5,29$  мкг/кг (в 6,6 раза); через 4 год –  $79,28 \pm 5,04$  мкг/кг (в 7,9 раза); через 6 год –  $73,10 \pm 5,38$  мкг/кг (в 10 разів); через 8 год –  $57,14 \pm 4,91$  мкг/кг (в 11,7 раза); через 10 год – в 38 разів ( $38,05 \pm 4,27$  мкг/кг) та наприкінці спостереження – в 2 рази ( $16,39$  мкг/кг).

Залежність ступеня накопичення Sulfometoxozol у вогнищі запалення від різної густини електричного поля постійного струму наведена на рис. 2.

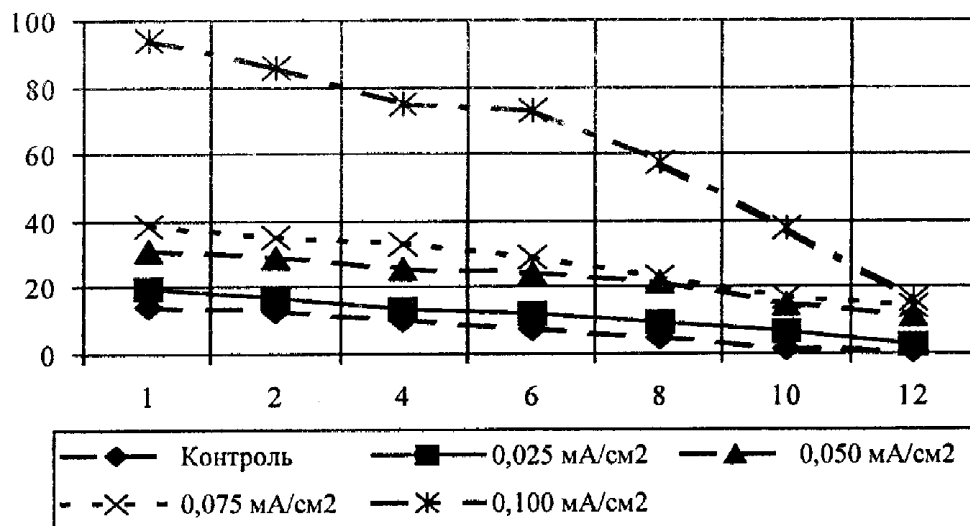


Рис. 2. Залежність ступеня накопичення Sulfometoxozol у вогнищі запалення від різної густини електричного поля постійного струму.

### Висновки.

1. ЕППС сприяє накопиченню сульфаніламідних препаратів у перифокальних тканинах вогнища запалення. Ступінь електрокумуляції прямо пропорційна густині електричного поля.

2. Гальванізація вогнища запалення струмом густиною  $0,075$  мА/см<sup>2</sup> впродовж 60 хв є найбільш оптимальною. При даних параметрах спостерігається цілеспрямоване накопичення компонентів бісептолу в перифокальних тканинах в порівнянні з контролем (Trimethoprim в 2,5 раза, Sulfometoxozol в 6,6 раза).

**Література.** 1. Береснев А.В., Гринченко С.В., Сипливый В.А. и соавт. Применение криоконсервированных ксеноспленцитов в комплексном лечении больных с сепсисом // Гнойно-септические осложнения в неотложной хирургии: тез. докл. научн.-практ. конф. хирургов Украины. - Харьков, 1995. - С. 193-195. 2. Саенко В.Ф., Шкарбан П.Е., Андреещев С.А. и соавт. Автоматизированная система обучения и контроля по внутрибрюшной инфекции // Гнойно-септические осложнения в неотложной хирургии: тез. докл. научн.-практ. конф. хирургов Украины. - Харьков, 1995. - С. 113-114. 3. Bassi C., Falconi M., Pederzoli P. Role of somatostatin and somatostatin analogues in the treatment of gastrointestinal diseases: prevention of complications after pancreatic surgery // Gut. - 1994. - 35:3; Suppl. P. 320-2. 4. Brooks-Brunn J.A. Postoperative atelectasis and pneumonia // Heart Lung. - 1995. - Mar-Apr; 24:2. - P. 94-115. 5. Burnet R.G., Haverstock O.C., Dellinger E.P. et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection; analysis of a prospective randomized trial // Surgery. - 1995. - Oct; 118:4. - P. 716-21; discussion 721-3.

## THE INFLUENCE OF THE ELECTRIC FIELD OF DIRECT CURRENT ON THE DEPOSITION OF SULFANILAMIDES IN THE PERIFOCAL TISSUES OF AN INFLAMMATORY FOCUS

*A.G.Iftodij*

**Abstract.** By simulating a limited inflammatory process of the soft tissues in vitro we studied the possibility and degree of depositing sulfanilamides, biseptol, in particular, in the perifocal tissues under the action of the electric field of direct current (EFDC). At the same time we revealed and proved the effect of purposeful accumulation of the biseptol components (trimetoprim, sulfomethoxasol) in the inflamed focus under the influence of galvanization. A direct proportional dependence of the degree of deposition on the electric field density has been confirmed.

**Key words:** electric field of direct current, deposition, sulfanilamides, biseptol, trimetoprim, sulfomethaxasol, inflammatory focus, electrostimulation.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 02.06.2000 року

---