

УДК 619:617.3+ 616-073.755.4+ 615.032/.033.1

КИНЕТИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТКАНЯХ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ КОНЕЧНОСТЕЙ СОБАК ПРИ ВНУТРИВЕННОМ РЕТРОГРАДНОМ ВВЕДЕНИИ.

и/п «ИммунБиоВет»

Бокарев А.В.

aleksabokarev@yandex.ru

Методом рентгеноконтрастной ангиографии исследовали ретроградное проникновение лекарственных препаратов через вены кисти (стопы) собак. Показано, что лекарства введенные методом ВРИ в крупные поверхностные вены дистальных отделов конечностей, доходят до терминальных сосудов пальцев в том случае, если объём растворителя составляет 20 миллилитров. При блокировании кровотока в конечности, лекарственные препараты, даже после окончания введения, продолжают распространяться в ретроградном направлении из более крупных вен в более мелкие сосуды венозного русла и возможно в интерцеллюлярное пространство. Так же установлено, что в зоне воспалительной или опухолевой патологии фармакологические препараты, введенные методом ВРИ, накапливаются быстрее и в превалирующих количествах, а так же сохраняются дольше, чем в тканях, не пораженных патологическим процессом. Таким образом, можно считать доказанным способность лекарственных препаратов введенных методом ВРИ попадать и аккумулироваться локально в нормальных и патологически измененных тканях кисти (стопы) собак.

Ключевые слова: собака, конечность, вена, рентгенография, омнипак, воспаление, опухоль.

Сокращения: ВРРА - внутривенная ретроградная рентгеноконтрастная ангиография, ВРИ – внутривенная ретроградная инфузия, ВРХ – внутривенная ретроградная химиотерапия, Нф - нейтрофил, Мц – моноцит, Мф – макрофаг, СТМ – соединительнотканый матрикс, ДНР – длительно незаживающая рана.

Введение. Воспаления пясти (плюсны) и пальцев различного генеза (в том числе пододерматиты) являются распространенными заболеваниями у собак и несут существенный ущерб служебному и любительскому собаководству (3, 18, 19). Лечение патологий данной локализации представляет определенную сложность, что обусловлено несколькими причинами. Первая причина связана со

спецификой механизма воспаления данной локализации. Установлено, что данный патологический процесс протекает по механизму ДНР при котором протеолитические ферменты воспалительного экссудата, в больших количествах выделяемые нейтрофилами, и макрофагами, повреждают эндотелий сосудов и разрушают соединительнотканый матрикс, что препятствует репаративной регенерации (2, 7, 8, 15, 20). Вторая причина, связана со сложностью создания терапевтической концентрации препарата (препаратов) непосредственно в области поражения, так как при традиционных способах введения, *реальная* концентрация фармакологических средств в сосудах зоны воспалительной патологии кисти и стопы у собак, значительно ниже чем *кажущаяся начальная концентрация (C0)*, что обусловлено спецификой микроциркуляторного русла, при которой, большая часть лекарственного вещества в первые же минуты из системного кровотока распределяются в те органы и ткани, которые имеют наиболее активное кровоснабжение, – сердце, печень, почки. А сухожилия, костная ткань и кожа медленнее насыщаются лекарственными препаратами (1, 5, 10). Для достижения терапевтических концентраций лекарственных веществ в этих тканях требуется от нескольких минут до нескольких часов. И, соответственно, при применении лекарственных средств с коротким периодом полураспада и (или) полувыведения, создать в этих тканях терапевтическую концентрацию препарата крайне сложно. Кроме всего выше сказанного, следует отметить и тот факт, что объем микроциркуляторного русла пясти (плюсны) и пальцев во много раз меньше объема микроциркуляции всего тела (4, 11, 12), что еще более усугубляет потерю концентрации средств химиотерапии в системном кровотоке.

Кроме указанных, чисто физиологических причин, имеет место и причина патологического характера. Так установлено, что в тканях в условиях воспаления нарушается капиллярный кровоток и кровь может из артерий попадать в вены

по артерио-венозным анастомозам минуя капиллярную сеть (9, 17, 20). Вследствие этого диффузия веществ (в том числе и лекарственных препаратов) из плазмы в ткани не происходит.

Очевидно что, попытка повысить эффективность лечения путем увеличения концентрации лекарственных средств в зоне патологии за счет общего повышения их концентрации в системном кровотоке, лимитирована, высокой вероятностью развития побочных реакций. Использование метода артериальной перфузии применительно к домашним и служебным собакам вообще, и к лечению конечностей собак, в частности, ограничено условиями содержания и спецификой поведения животного и, соответственно, высоким риском тяжелых осложнений.

В то же время, известно, что: 1 - диффузия различных соединений из крови в ткань происходит не только в артериальной, но и в венозной части капилляров и в венулах и, 2 - при повышении венозного давления, в венулах и капиллярах увеличивается размер пор и, значительно, усиливается диффузия жидкой части крови и растворенных в ней веществ в ткани (5, 12, 17, 20). Это позволило предположить, что для создания терапевтической концентрации лекарственных препаратов, локально, в тканях дистальных отделах конечностей у собак, можно использовать внутривенное ретроградное введение препарата(ов) через подкожные вены запястья (заплюсны) предварительно лимитировав отток венозной крови наложением гемостатического жгута проксимальнее места инъекции. Предварительные клинические эксперименты показали высокую лечебную эффективность данного метода введения лекарственных препаратов при гнойно-некротической патологии данной локализации (3, 13, 14).

Однако следует отметить, что для широкого клинического и научно обоснованного применения данной методики необходимо изучить такие фармакокинетические параметры как, дозозависимую глубину ретроградного распространения

фармакологических средств в венозном русле дистальных отделов конечностей собак и способность лекарственных средств, введенных внутривенно-ретроградно аккумулироваться в нормальных и патологических тканях.

Цели и задачи исследования. С использованием рентгеноконтрастного метода исследовать глубину ретроградного распространения фармакологических средств в венозном русле дистальных отделов конечностей собак, в зависимости от объема вводимого препарата.

Исследовать способность лекарственных средств, введенных внутривенно-ретроградно удерживаться в нормальных и патологических тканях дистальных отделов конечностей собак в условиях турникетного гемостаза и после его устранения.

Материалы и методы. Исследования проводили на 23 разнопородных собаках массой 30 – 45 кг., имеющих воспалительные и опухолевые заболевания кисти (стопы). Контрольные ангиограммы получены с использованием тех же животных, но на конечностях лишенных признаков воспалительной или опухолевой патологии. Диагностический препарат («омнипак-300») в объеме 5 - 20 мл. вводили в поверхностные вены дистальных отделов предплечья – v.cephalica; v.cephalica acctsoria (или дистальных отделов голени/проксимальных отделов заплюсны – v.saphena lateralis) против тока крови (ретроградно), после наложения гемостатического жгута проксимальнее места введения иглы. После окончания введения, для предотвращения подтекания диагностического препарата под кожу, быстро, накладывали второй гемостатический жгут, на 1 – 2 см. дистальнее места вкола иглы. Для визуализации распределения диагностического препарата по венозной сети, сразу и через 10 минут после введения препарата проводили рентгенографическое исследование. Для определения способности патологически измененной ткани аккумулировать фармакологические средства

введенные методом ВРИ, повторное рентгенографическое исследование проводили через 5 минут после снятия гемостатических жгутов и восстановления венозного кровотока.

Результаты исследования. В норме, согласно результатам исследования, введение рентгеноконтрастного вещества методом ВРИ здоровым животным, визуализирует нитевидные структуры повышенной рентгенографической плотности, уменьшающиеся по толщине при удалении от точки инъекции в дистальном направлении (Рис-1). При объеме вводимого препарата 5 мл., контрастированная сосудистая сеть хорошо визуализируется в области пясти (плюсны) (Рис-1(б-1)), и лишь незначительного в области межпальцевого свода (Рис-1(б-2)). При объеме вводимого препарата 10 мл. нитевидные структуры в области межпальцевого свода контрастируются значительно лучше (Рис-1(в-2)), и, дополнительно, начинают выявляться участки повышенной рентгенографической плотности в области мягких тканей пальцев (Рис-1(в-3)). При объеме вводимого препарата 20 мл. рентгенографическая плотность нитевидных структур в области межпальцевого свода возрастает еще больше (Рис-1(г-2)), и отчетливо визуализируются многочисленные мелкие вены в виде четких дискретных структур повышенной рентгенологической плотности в области мягких тканей пальцев (Рис-1(г-3)).

Следует отметить, что с увеличением объема вводимого препарата, возрастает рентгенографическая плотность не только дискретных нитевидных структур (вен) мягких тканей кисти (стопы), но и диффузная. То есть увеличивается контраст самой мягкой ткани. Вследствие последнего, разница в оптической плотности между рентгенографическим изображением костных и мягких тканей снижается.

При исследовании методом ВРРА кисти собаки с воспалением мягких тканей пальца, сразу после введения диагностического препарата хорошо

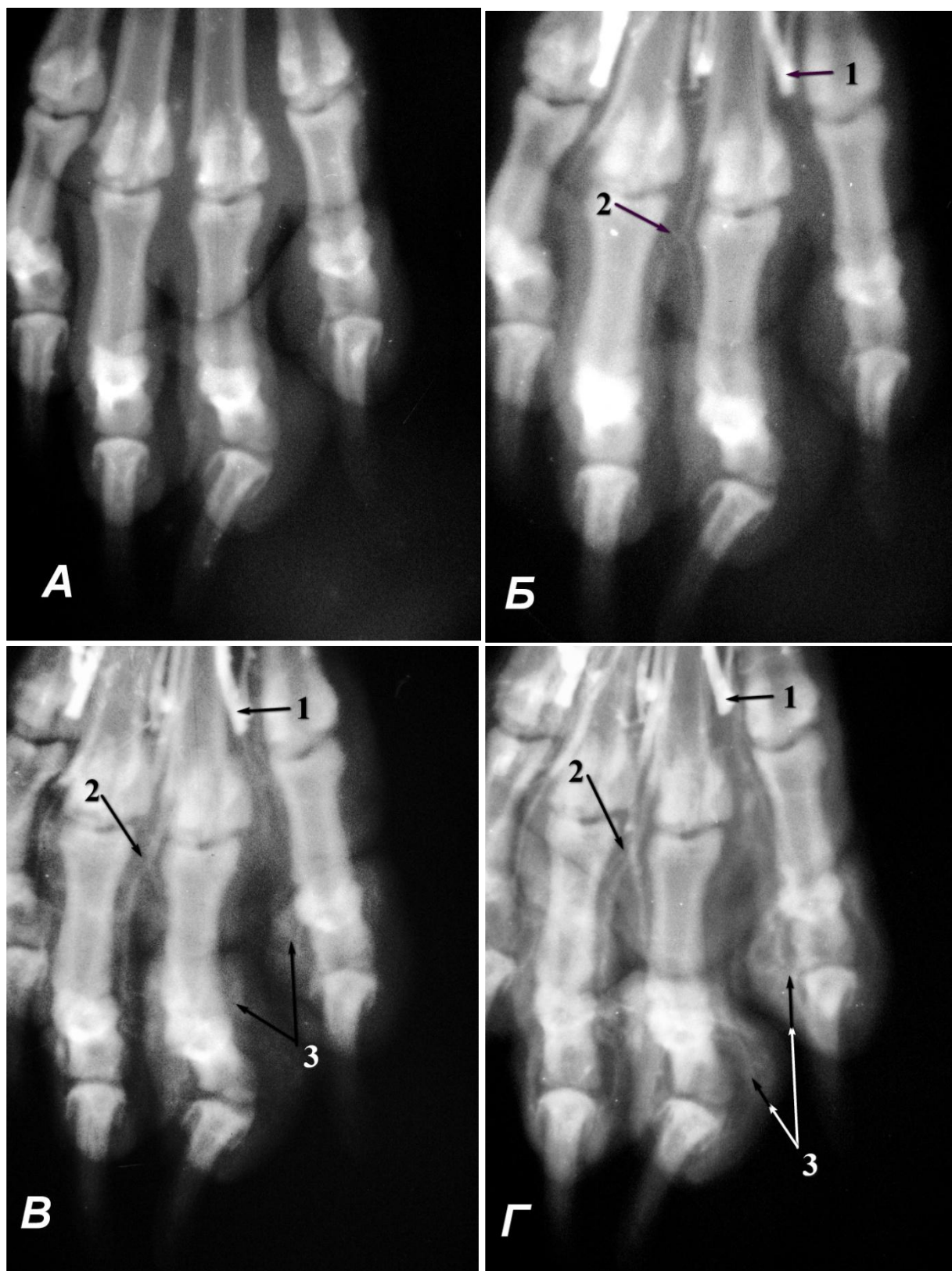


Рис-1. Внутривенная ретроградная рентгеноконтрастная ангиография дистальных отделов конечности собак в норме. (Зависимость визуальной

картины от объема инъецированного рентгеноконтрастного препарата). А – простая обзорная рентгенограмма кисти собаки. Б – инъекция 5 мл. рентгеноконтрастного препарата. В – инъекция 10 мл. рентгеноконтрастного препарата. Г – инъекция 20 мл. рентгеноконтрастного препарата. 1 – крупные вены пясти, 2 – мелкие вены межпальцевого свода, 3 – мелкие вены и венулы пальцев.

визуализируются более толстые венозные нитевидные структуры повышенной рентгенографической плотности в области пясти (Рис-2(б-1)), и тонкие в области межпальцевого свода (Рис-2(б-2)) и пальцев. Причем в мягких тканях пальца с признаками воспалительного отека, визуализируемые структуры более рентгеноплотные, и их количество больше (Рис-2(б-3)). Диффузная рентгеноплотность мягких тканей кисти на рентгенограмме сделанной после ВРРА (Рис-2(б)), визуально, выглядит более насыщенной, чем на контрольном снимке (Рис-2(а)). Рентгенограмма, сделанная через 10 минут после введения контраста методом ВРИ и до восстановления венозного оттока свидетельствует о том, что рентгенографическая плотность венозных нитевидных структур в области пясти понижается (Рис-2(в-1)). В то же время повышается диффузная рентгеноплотность всех мягких тканей дистального отдела конечностей.

Наиболее отчетливо, усиление диффузной рентгеноплотности мягких тканей визуализируется в области воспалительного отека (Рис-2(в-3)). Видно, что в зоне воспаления, участки концентрации рентгеноконтрастного препарата становятся менее дискретными и сливаются друг с другом. Через 5 минут после снятия гемостатического жгута, и диффузная, и дискретная рентгенографическая плотность большинства участков мягких тканей пясти и пальцев понижаются (Рис-2(г)). Исключение составляют ткани пальца с воспалительным отеком, рентгенографическая плотность которых, практически, не меняется (Рис-2(г-3)).

Сходная картина изменений дискретной и диффузной рентгенографической плотности мягких тканей дистальных отделов конечностей после ВРРА, наблюдается и при опухолевом поражении пальца (Рис-3). Рентгенограмма

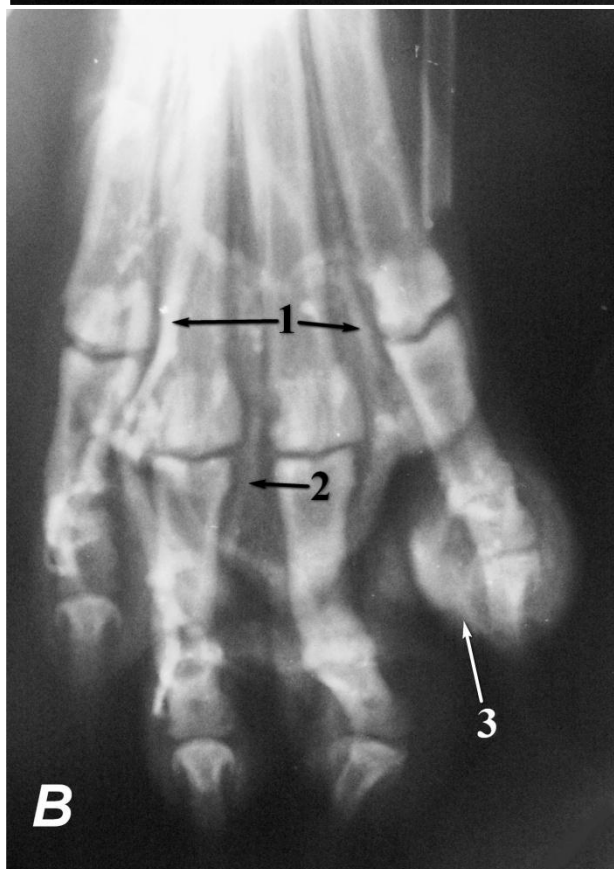


Рис-2. Внутривенная ретроградная рентгеноконтрастная ангиография дистальных отделов конечности собак при воспалении мягких тканей пальца. (Зависимость визуальной картины от продолжительности фиксации диагностического препарата методом турникетного гемостаза).

А- простая обзорная рентгенограмма кисти собаки. Б – рентгенограмма сразу после инъекции препарата. В - рентгенограмма через 10 мин. после инъекции препарата. Г - рентгенограмма через 5 мин. после снятия гемостатического жгута. 1 – крупные вены пясти, 2 – мелкие вены межпальцевого свода, 3 – мелкие вены и венулы пальцев.

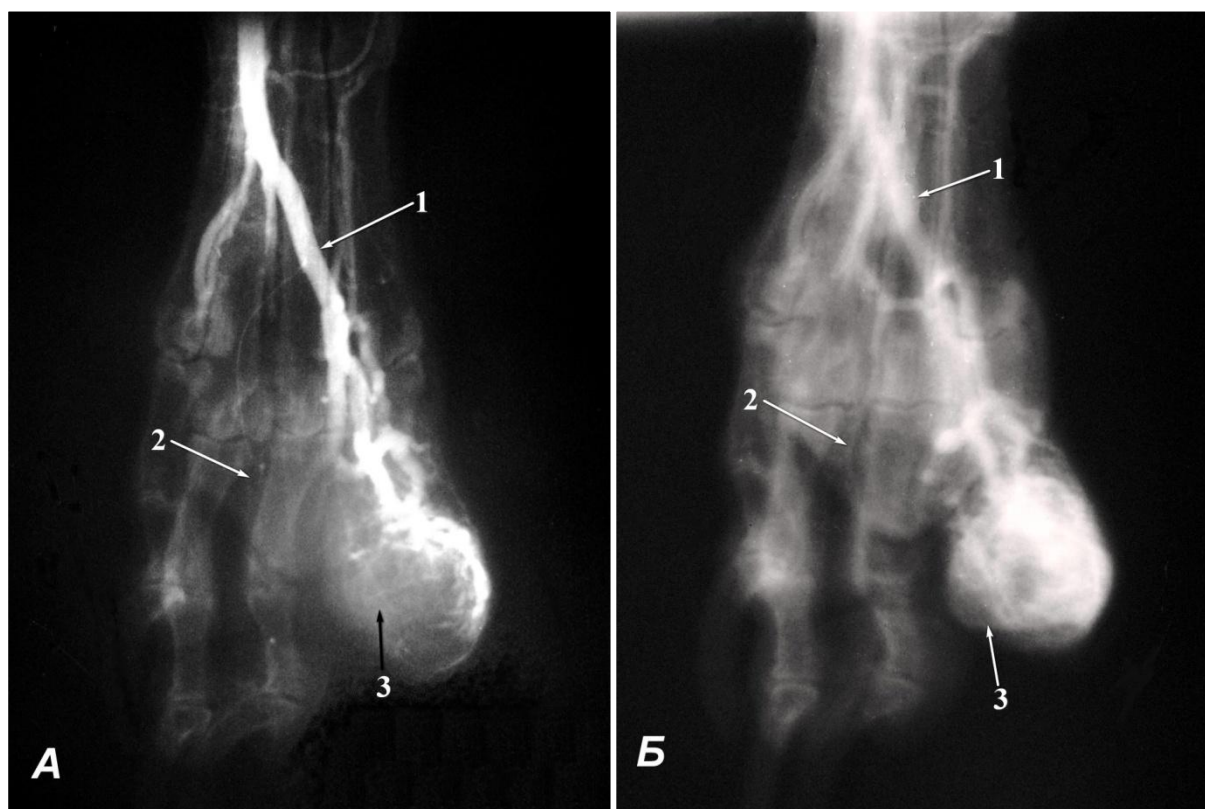


Рис-3. Внутривенная ретроградная рентгеноконтрастная ангиография дистальных отделов конечности собак при опухоли пальца. (Изменение визуальной картины после 10 минутной фиксации диагностического препарата методом турникетного гемостаза). А- рентгенограмма сразу после инъекции препарата. Б - рентгенограмма через 10 мин. после инъекции препарата. 1 – крупные вены пясти, 2 – мелкие вены межпальцевого свода, 3 – мелкие вены и венулы пальцев.

сделанная сразу после введения диагностического препарата, хорошо

визуализируют крупную и входящие в неё мелкие рентгеноконтрастные нитевидные структуры, идущие от пясти к пораженному пальцу (Рис-3(а-1)), а так же тонкие дискретные структуры визуализируемые, непосредственно, в области опухолевого роста (Рис-3(а-2)). Рентгенограмма, сделанная после 10 минутной экспозиции в условиях турникетного гемостаза регистрирует понижение рентгенографической плотности венозной сети (Рис-3(б-1)) и одновременное усиление диффузной рентгенографической плотности: незначительное – в области тканей пясти, и сильное - в области опухолевого роста (Рис-3(б-3)).

Визуальная картина внутривенной ретроградной рентгеноконтрастной ангиографии пясти (плюсны) и пальцев пораженных сильным диффузным пододерматитом (Рис-4), отличается от флебограмм сделанных на материале локального воспаления мягких тканей отдельного пальца (Рис-2). На рентгенограмме сделанной, сразу, после введения контрастирующего препарата визуализируется гораздо больше рентгеноплотных венозных нитевидных структур, распространенных во всех тканях дистального отдела конечности (Рис-4(б)). Рентгенограмма, сделанная через 10 минут после ВРИ (до восстановления венозного оттока) визуализирует очень сильную, но уже диффузную рентгенографическую плотность всех мягких тканей исследуемой части конечности.

В то же время, на данной рентгенограмме, практически полностью, исчезает рентгеноплотный материал, визуализируемый в виде дискретных нитевидных структур (Рис-4(в)). Следующая рентгенограмма, сделанная через 5 минут после восстановления кровотока показывает, что не смотря на некоторое уменьшение рентгенографической плотности мягких тканей, она остается достаточно высокой, что делает данную рентгенограмму более насыщенной (Рис-4(г)) в сравнении с контролем (Рис-4(а)). Особо следует обратить



Рис-4. Внутривенная ретроградная рентгеноконтрастная ангиография дистальных отделов конечности собак при диффузном воспалении. (Зависимость визуальной картины от продолжительности фиксации диагностического препарата методом турникетного гемостаза). А- простая обзорная рентгенограмма кисти собаки. Б – рентгенограмма сразу после инъекции препарата. В - рентгенограмма через 10 мин. после инъекции препарата. Г - рентгенограмма через 5 мин. после снятия гемостатического жгута. Стрелками указаны зоны наибольшего скопления рентгеноконтрастного препарата.

внимание на то, что в местах более выраженного воспалительного отека, аккумуляция рентгеноконтрастного материала как на фоне искусственного гемостаза (Рис-4(в)), так и после его устранения (Рис-4(г)) выше, чем в прилежащих тканях (указано стрелками).

Обсуждение результатов исследования.

Таким образом, согласно результатам исследований, введение рентгеноконтрастного вещества в область дистального отдела конечности собак методом ВРИ, визуализирует: 1 – отдельные венозные сосуды, которые выглядят как дискретные нитевидные структуры повышенной рентгенографической плотности, уменьшающиеся по толщине в дистальном направлении (Рис-1), 2 – повышение диффузной рентгенографической плотности всех мягких тканей кисти (стопы). Исследования показали, что глубина проникновения препарата по венам в ретроградном направлении зависит от объема введенного средства. Т.е. эффективное наполнение наиболее мелких вен пальцев у исследованной группы собак достигается при введении препарата в объемной дозе не менее 20 мл. (Рис-1(г)). Дальнейшее исследование метода ВРРА выявило тот факт, что в зоне воспалительной или опухолевой патологии пясти (плюсны) и пальцев рентгеноконтрастный препарат, введенный посредством ВРИ, накапливается в превалирующих количествах, чем в тканях, не пораженных патологическим процессом (Рис-2(б-3)), (Рис-3(а-3)), (Рис-4(б)). Очевидно, что такое возможно не только по

причине увеличения объемного кровотока, в зоне патологического процесса обусловленного вазодилатацией и неоангиогенезом. Но и вследствие уменьшения сосудистого сопротивления в ретроградном направлении в венах по которым кровь оттекает из патологической зоны (Рис-3(б-3)).

Интересно, что через 10 минут после внутривенного ретроградного введения рентгеноконтрастного препарата, его концентрация в крупных и средних венах понижается (Рис-2(в-1)), (Рис-3(б-1)), (Рис-4(в)). И это происходит даже не смотря на блокировку венозного оттока гемостатическими жгутами. На фоне понижения дискретного контраста венозной сети происходит усиление диффузной рентгенографической плотности мягких тканей кисти (стопы). В совокупности, эти два факта свидетельствуют о том, что на протяжении указанного времени диагностический препарат продолжает распространяться в ретроградном направлении в более мелкие и не визуализируемые как дискретные единицы, сосуды венозного русла и возможно в интерцеллюлярное пространство. Данная тенденция имеет место, как в нормальной ткани, так и в патологической. Но в воспаленной или неопластической ткани данный процесс выражен сильнее (Рис-2(в-3)), (Рис-3(б-3)).

В дополнении к выше сказанному, следует отметить тот факт, что при сильном пододерматите, рентгеноконтрастный препарат через 10 минут после внутривенного ретроградного введения уже не визуализирует отдельные венозные сосуды, а, практически, целиком диффузно распределяется по всем мягким тканям кисти (стопы) (Рис-4(б,в)). Исходя из общих представлений о патогенетических механизмах воспаления, можно предположить, что указанные рентгенографические характеристики могут служить диагностическими критериями степени сосудистой проницаемости и (или) сосудистой деструкции в патологическом очаге (6, 7, 11, 14, 16, 17).

В свете исследуемой проблемы, крайне интересен и крайне важен тот факт, что

даже после устранения турникетного гемостаза и восстановления венозного кровотока, часть контраста введенного методом ВРИ способна удерживаться в тканях патологического очага (Рис-2(г-3)), (Рис-4(г)). Очевидно, что разрешающая способность метода рентгеноконтрастной ангиографии не позволяет визуализировать отдельные капилляры и (или) определить точную гистологическую локализацию аккумулярованного диагностического препарата (6, 16). Однако учитывая тот факт, что йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты не вышедшие за пределы кровеносного русла должны быстро уйти в системный кровоток и не визуализировать местных, внутрисосудистых очагов накопления, можно предположить, что в данном случае имеет место: либо захват препарата эндотелием сосудов, либо более глубокое проникновение препарата в ткани и накопление его в паравазальном и (или) интерцеллюлярном пространстве. Известно, что перечисленные процессы сосудисто-тканевого переноса имманентно существуют для многих, в том числе макромолекулярных соединений (17). Однако они значительно ускоряются в условиях патологии. На пример при воспалении (7) или повышении венозного давления (20).

В заключении уместно сделать допущение, что поскольку вязкость и молекулярная масса большинства инъекционных лекарственных препаратов значительно ниже, чем у препарата «омнипак-300» (6, 16), глубина их ретроградного проникновения должна быть больше, а диффузия в ткани интенсивнее. Т.е. если на основании представленных исследований можно считать доказанным способность препарата «омнипак-300» попадать и аккумуляроваться в патологически измененных тканях кисти (стопы) после внутривенной ретроградной инфузии, то для других фармакологических препаратов такая способность существует априори.

Заключение и выводы. Таким образом, проведенные исследования, на примере препарата «омнипак-300», показали, что:

1 – В условиях турникетного гемостаза, введение рентгеноконтрастного вещества в область дистального отдела конечности собаки методом ВРИ, отчетливо визуализирует крупные, средние и мелкие вены, а так же повышает диффузную рентгенографическую плотность всех мягких тканей кисти (стопы) за счет контрастирования более мелких сосудистых структур (венул), не способных, в силу размера и большой концентрации в малом объеме ткани, визуализироваться как дискретные единицы.

2 - На протяжении некоторого времени после введения, в условиях турникетного гемостаза, диагностический препарат продолжает распространяться в ретроградном направлении из более крупных вен в более мелкие сосуды венозного русла и возможно в интерцеллюлярное пространство. Показано, что в воспаленной или неопластической ткани данный процесс происходит быстрее и интенсивнее.

3 - У собак массой 30 – 45 кг., препарат введенный методом ВРИ в крупные поверхностные вены дистальных отделов конечностей доходит до, и наполняет терминальные сосуды венозной сети только в том случае, если его объемная доза составляет не менее 20 мл.

4 - В зоне воспалительной или опухолевой патологии пальцев и пясти (плюсны) рентгеноконтрастный препарат, введенный методом ВРИ, накапливается быстрее и в превалирующих количествах, чем в тканях не пораженных патологическим процессом.

5 - После устранения турникетного гемостаза и восстановления венозного кровотока, часть контраста введенного методом ВРИ способна удерживаться в тканях патологического очага.

Т.о. на основании представленных исследований можно считать доказанным способность лекарственных препаратов введенных методом ВРИ попадать и накапливаться, преимущественно, в патологически измененных тканях кисти

(стопы). Это делает обоснованным применение метода ВРХ для местной лекарственной терапии патологических процессов локализованных в области дистальных отделов конечностей собак.

Автор выражает благодарность ведущему научному сотруднику онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина доктору медицинских наук Буйденку Юрию Владимировичу за ценные советы и помощь в подготовке материала к публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» /— М.: «Издательство «Литтерра», 2005. — 288 стр.
2. Бокарев А.В., Стекольников А.А., Лаковников Е.А., Спыну М.Д., Суворов О.Н., Соломатова Е.С. Цитоморфология воспалений дистальных отделов конечностей у собак (морфологические основы патогенетической терапии). Ветеринарная патология. № 1(24) 2008 г. стр. 23 — 27.
3. Бокарев А.В.; Нарусбаева М.А.; Стекольников А.А.; Суворов О.Н.; Матвеева М.В. Диагностика и лечение воспалений пальцев у собак. журнал «Ветеринария», 2010; N 3. - Стр. 59 – 62.
4. Гилёва И. В. Возрастные особенности васкуляризации автоподия собаки : диссертация кандидата ветеринарных наук : 16.00.02. Санкт-Петербург, 2005. 154 стр.
5. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер. с англ. – М.: медицина, 2000.- 744 стр.

6. Дундуа Д.П. Контраст-индуцированная нефропатия в интервенционной кардиологии и ангиологии. Диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2010 г. 162 стр.
7. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция. Ленинград. «Наука». 1989 г. 264 стр.
8. Иванов А.А., Федоров Д.Н., Васильев А.В., Ходжабекян Г.В., Ивашкин А.Н. Роль EGF-стимулированного эпидермиса в регуляции заживления ран. Архив патологии. Том 64., № 1., 2002 год., стр. 11 – 13.
9. Коньчев А.В., Вербовая Т.А. Гнойно-воспалительные заболевания пальцев кисти. Амбулаторная хирургия. Под редакцией проф. В.В. Гриценко, проф. Ю.Д. Игнатова. Издательский дом «Нева» Санкт-Петербург, Издательство «Олма-Пресс» Москва. 2002 г., Стр. 55 – 91.
10. Малрой М. Местная анестезия. Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003 г., 301 стр.
11. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Москва. «Медицина». 1979 год. 368стр.
12. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., и др. Флебология: Руководство для врачей. Под редакцией В.С. Савельева. – Москва. «Медицина», 2001 год., 664 стр.
13. Стекольников А.А., Бокарев А.В., Нарусбаева М.А., Дашаев И.В. Исследование возможности лечения опухолевой патологии дистальных отделов конечностей у собак методом внутривенной ретроградной химиотерапии. «Ветеринарная Практика» №1(44), 2009 г. С. 52 – 57.
14. Стекольников А.А.; Бокарев А.В.; Нарусбаева М.А.; Суворов О.Н. Ретроградная рентгеноконтрастная венография дистальных отделов конечностей у собак в норме и при патологии. Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные, 2009; N 1. - С. 23-24.

15. Федоров Д.Н., Ивашкин А.Н., Шинин В.В., Васильев А.В., Иванов А.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно не заживающих ранах. Архив патологии. Том 64., № 1., 2002 год., стр. 8 – 11.
16. Хан К. М., Херд Ч. Д. Ветеринарная рентгенография. Москва. «Аквариум». 2006 год. 296 стр.
17. Черноух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. Москва. «Медицина». 1975 г. 456 стр.
18. Breathnach RM et al: Clinical, immunological and histopathological findings in a subpopulation of dogs with pododermatitis. Veterinary Dermatology 2005, 16 , 364–372.
19. Mendelsohn C., Rosenkrantz W., and Griffin C.E. Practical Cytology For Inflammatory Skin Diseases. Clinical Techniques Small Anim Practice. 21:117-127 © 2006.
20. Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. Journal Vascular Research. 1999;36 Suppl 1:24-36.

THE STUDY OF THE DISTRIBUTION OF DRUGS IN THE TISSUES OF THE
DISTAL EXTREMITIES OF DOGS INTRODUCED BY THE METHOD OF
INTRAVENOUS RETROGRADE INFUSION,.

Private research laboratory «ImmunBioVet»

Bokarev A.V.

aleksabokarev@yandex.ru

Keywords: a dog, a hand (foot), finger, a vein, radiography, omnipaque, inflammation, tumor.

Reductions: IRRA - intravenous retrograde radio-opaque angiography, IRI - intravenous retrograde infusion, IRCh - intravenous retrograde chemotherapy, Nf - neutrophil, Mc - monocyte, Mf - macrophage, CTM - connective tissue matrix.

Abstract. The method of radio-opaque angiography investigated retrograde penetration of drugs into the veins of hand (foot) in dogs. It is shown that the drugs entered the method of intravenous

retrograde infusion in large superficial veins distal extremities, reach the terminal vessels fingers in the case when their dose is 20 milliliters. It is shown, that in case of blocking of venous outflow, drugs, even after the end of the introduction, continue to spread in a retrograde direction of the larger veins of the smaller vessels venous bed and possibly in the intercellular space. As it is established, that in the zone of inflammation or tumor pathology pharmacological preparations, introduced the method of intravenous retrograde infusion, accumulate faster and, in the prevailing quantities, as well as remain longer than in the tissues, not affected by pathological process. Thus, it can be considered proved the ability of the drugs introduced by the method of intravenous retrograde infusion fall and accumulate locally in normal and pathologically changed tissues hand (foot) in dogs.