ISSN 2218-7332

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

Сеченовский вестник

№ 3(29)
2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
- «ХЕЛСНЕТ» — СТРАТЕГИЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ
- ПОИСК НОВЫХ СВОЙСТВ ПРОТИВОВИРУСНЫХ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

ISSN 2218-7332 №3 (29) 2017 г.

Сеченовский вестник

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
FSAEI HE I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIA (SECHENOVSKIY UNIVERSITY)

Главный редактор
П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора
В.Н. Николенко

Ответственный секретарь
Е.В. Кочурова

Редакционная коллегия

Н.И. Брико (Москва, Россия); Н.А. Геппе (Москва, Россия); С.В. Грачев (Москва, Россия); В.Т. Ивашкин (Москва, Россия); А.И. Ищенко (Москва, Россия); В.Р. Кучма (Москва, Россия); П.Ф. Литвицкий (Москва, Россия); В.И. Подзолков (Москва, Россия); В.П. Сергиев (Москва, Россия); В.П. Фисенко (Москва, Россия); А.Ф. Черноусов (Москва, Россия); В.И. Чиссов (Москва, Россия)

Редакционный совет

О.И. Адмакин (Москва, Россия); Е.И. Алексеева (Москва, Россия); Ю.Г. Аляев (Москва, Россия); А.А. Баранов (Москва, Россия); Г. Барбагли (Арецо, Италия); Ю.Н. Беленков (Москва, Россия); Л.А. Бокерия (Москва, Россия); А.И. Вялков (Москва, Россия); С.В. Готье (Москва, Россия); И.И. Дедов (Москва, Россия); А.А. Замятнин (Москва, Россия); М.А. Кинкулькина (Москва, Россия); И.И. Краснюк ст. (Москва, Россия); И.И. Краснюк мл. (Москва, Россия); Т.М. Литвинова (Москва, Россия); Е.Н. Морозов (Москва, Россия); Н.А. Мухин (Москва, Россия); Д.А. Напалков (Москва, Россия); Ю.В. Несвижский (Москва, Россия); Г.Г. Онищенко (Москва, Россия); В.И. Покровский (Москва, Россия); А.В. Решетников (Москва, Россия); В.А. Решетников (Москва, Россия); Р. Риенмюллер (Грац, Австрия); Х.Э. Санер (Берн, Швейцария); А.А. Свистунов (Москва, Россия); А.Н. Стрижаков (Москва, Россия); Г.Т. Сухих (Москва, Россия); А.Л. Сыркин (Москва, Россия); Й.-М. Танген (Осло, Норвегия); С.К. Терновой (Москва, Россия); В.В. Фомин (Москва, Россия); И.М. Чиж (Москва, Россия); С.Б. Шевченко (Москва, Россия); Е.В. Ших (Москва, Россия); Б. Эдвин (Осло, Норвегия); Б. Ян (Харбин, Китай); Н.Н. Яхно (Москва, Россия)

Editor-in-Chief
P.V. Glybochko

Deputy Editor-in-Chief
V.N. Nikolenko

Executive Secretary
E.V. Kochurova

Editorial Collegium

N.I. Briko (Moscow, Russia); N.A. Geppe (Moscow, Russia); S.V. Grachev (Moscow, Russia); V.T. Ivashkin (Moscow, Russia); A.I. Ishenko (Moscow, Russia); V.R. Kuchma (Moscow, Russia); P.F. Litvitskiy (Moscow, Russia); V.I. Podzolkov (Moscow, Russia); V.P. Sergiev (Moscow, Russia); V.P. Fisenko (Moscow, Russia); A.F. Chernousov (Moscow, Russia); V.I. Chissov (Moscow, Russia)

Editorial Board

O.I. Admakin (Moscow, Russia); E.I. Alekseeva (Moscow, Russia); Yu.G. Alyaev (Moscow, Russia); A.A. Baranov (Moscow, Russia); G. Barbagli (Arezzo, Italy); Yu.N. Belenkov (Moscow, Russia); L.A. Bokeriya (Moscow, Russia); A.I. Vyalkov (Moscow, Russia); S.V. Gotje (Moscow, Russia); I.I. Dedov (Moscow, Russia); A.A. Zamyatnin (Moscow, Russia); M.A. Kinkulkina (Moscow, Russia); I.I. Krasnyuk (Moscow, Russia); I.I. Krasnyuk Jr. (Moscow, Russia); T.M. Litvinova (Moscow, Russia); E.N. Morozov (Moscow, Russia); N.A. Mukhin (Moscow, Russia); D.A. Napalkov (Moscow, Russia); Yu.V. Nesvizhsky (Moscow, Russia); G.G. Onishchenko (Moscow, Russia); V.I. Pokrovsky (Moscow, Russia); A.V. Reshetnikov (Moscow, Russia); V.A. Reshetnikov (Moscow, Russia); R. Rienmuller (Graz, Austria); H.E. Saner (Bern, Switzerland); A.A. Svistunov (Moscow, Russia); A.N. Strizhakov (Moscow, Russia); G.T. Sukhikh (Moscow, Russia); A.L. Syrkin (Moscow, Russia); J.-M. Tangen (Oslo, Norway); S.K. Ternovoi (Moscow, Russia); V.V. Fomin (Moscow, Russia); I.M. Chizh (Moscow, Russia); S.B. Shevchenko (Moscow, Russia); E.V. Shih (Moscow, Russia); B. Edwin (Oslo, Norway); B. Yan (Harbin, China); N.N. Yakhno (Moscow, Russia)

Издается с 2010 г. Выходит 4 раза в год
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК и библиографическую базу данных РИНЦ. Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке http://www.femb.ru

Учредитель и издатель
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenovskiy University)
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.
Почтовый адрес редакции: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10
Телефон редакции: +7(495) 629-76-57, +7(916) 542-93-96; e-mail: vestnik@sechenov.ru

Заведующий редакцией: **А.Е. Стрижков**
Редактор: **Т.Е. Федосова**
Корректор: **И.Ф. Козлова**
Переводчик: **З.М. Тарасова**
Верстка: **К.И. Двинина**

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» — 29124.
Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.
Подготовлено к печати в Издательском доме «Практическая медицина»: http://www.medprint.ru

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В.Н. Сахаров
ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ФЕНОТИПА МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR **4**

С.Д. Федянин
ОБОСНОВАНИЕ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН ФАРМАКОЦИТАМИ С ДИОКСИДИНОМ **10**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А.В. Мелерзанов, О.Ю. Александрова, А.А. Свистунов
ПОДГОТОВКА КАДРОВ ДЛЯ ЦИФРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ **15**

В.С. Василенко, Н.Д. Мамиев
ПРОФИЛАКТИКА СРЫВА АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ МЕТОДОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ **25**

О.А. Парамонова, Ю.П. Савченко, Т.В. Гайворонская, Т.В. Гербова, С.К. Шафранова, Г.М. Савченко, Л.В. Прохорова
КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНАМИ ЛИЦА И ШЕИ **32**

Э.В. Рустамова, Н.В. Лапина, К.Г. Сеферян, В.Л. Попков, Е.В. Ижнина
ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ ВНЧС НА ЭТАПАХ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ **38**

FUNDAMENTAL MEDICINE

V.N. Sakharov
REPROGRAMMING OF SPLENIC MONONUCLEAR PHAGOCYTE PHENOTYPE DURING MODELING OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN WISTAR RATS

S.D. Fedzianin
THE SUBSTANTIATION OF LOCAL TREATMENT OF PURULENT WOUNDS BY PHARMACOCYTES WITH DIOXYDIN

CLINICAL MEDICINE

A.V. Melerzanov, O.Yu. Alexandrova, A.A. Svistunov
DIGITAL HEALTH CARE PERSONNEL TRAINING

V.S. Vasilenko, N.D. Mamiev
PREVENTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM ADAPTATION FAILURE IN ATHLETES WITH THE METHOD OF ABDOMINAL DECOMPRESSION

O.A. Paramonova, Ju.P. Savchenko, T.V. Gajvoronskaya, T.V. Gerbova, S.K. Shafranova, G.M. Savchenko, L.V. Prohorova
CLINICAL EVALUATION OF THE PERFORMANCE OF THE USE OF WOUND DRESSINGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PHLEGMONS OF THE FACE AND NECK

E.V. Rustamova, N.V. Lapina, K.G. Seferyan, V.L. Popkov, E.V. Izhnina;
THE INFLUENCE OF THE LEVEL OF ANXIETY ON QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH PARTIAL LACK OF TEETH AND DYSFUNCTIONAL STATES OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AT THE STAGES OF ORTHOPEDIC REHABILITATION

В.В. Шиленкова, О.В. Федосеева
ВЛИЯНИЕ ДЕКОНГЕСТАНТОВ И ТОПИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ НА НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ И НОСОВОЙ ЦИКЛ **44**

V.V. Shilenkova, O.V. Fedoseeva
THE EFFECT OF DECONGESTANTS AND TOPICAL STEROIDS ON THE NASAL BREATHING AND NASAL CYCLE

ФАРМАЦИЯ

PHARMACY

К.И. Киенская, Е.В. Ильюшенко, И.А. Белова, М.В. Сардушкин, Н.Ю. Гузнова, В.Д. Пискунова, А.П. Дремук, Р.Р. Ибрагимова, А.В. Кухаренко
СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В СМЕШАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ РИБАВИРИН–ИНТЕРФЕРОН **51**

K.I. Kienskaya, E.V. Ilyushenko, I.A. Belova, M.V. Sardushkin, N.Yu. Guznova, V.D. Piskunova, A.P. Dremuk, R.R. Ibragimova, A.V. Kukharenko
SYNERGY IN MIXED RIBAVERIN-INTERFERON AQUEOS SOLUTIONS

Ф.Ш. Сулейманова, О.В. Нестерова, А.А. Матюшин
МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS L.*) **57**

F.Sh. Suleymanova, O.V. Nesterova, A.A. Matyushin
MICROSCOPICAL INVESTIGATION OF HERB GOLDENROD CANADENSIS (*SOLIDAGO CANADENSIS L.*)

УДК 616-002-008.953–092 + 616–092.9

В.Н. Сахаров
аспирант, ассистент кафедры патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Scopus Author ID: 56 712 440 000, e-mail: vladimirsah91@mail.ru

V.N. Sakharov
post-graduate, assistant of the Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Scopus Author ID: 56 712 440 000, e-mail: vladimirsah91@mail.ru

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ФЕНОТИПА МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

REPROGRAMMING OF SPLENIC MONONUCLEAR PHAGOCYTE PHENOTYPE DURING MODELING OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN WISTAR RATS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Сахаров Владимир Николаевич, аспирант, ассистент кафедры патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Scopus Author ID: 56 712 440 000;
Адрес: 119 991, РФ, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: 8(968)004-69-11; e-mail: vladimirsah91@mail.ru
Статья поступила: 17.09.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Sakharov Vladimir Nikolaevich, post-graduate, assistant of the Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Scopus Author ID: 56 712 440 000;
Address: 119 991, Russia, Moscow, Trubetskaya st., 8–2.
Tel.: 8(968)004-69-11; e-mail: vladimirsah91@mail.ru
Article submitted: 17.09.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

Цель. Исследование посвящено определению количества альтернативно-активированных (M2, CD163+) макрофагов и других мононуклеарных фагоцитов в селезенке на модели системного ювенильного артрита у крыс линии Wistar, а также в условиях действия дексаметазона и доксициклина. **Методика**. Клеточный фенотип оценивался методом проточной цитофлуориметрии. Доля классически-активированных фагоцитов рассчитывалась (M1, CD163-). **Результаты**. Оценены индексы доминирующего фенотипа фагоцитов в тканях (статистически недостоверное различие). В сравнении показаны изменения индексов мононуклеарных фагоцитов крови (выявлены достоверные изменения). Тем не менее в тканях продемонстрированы фенотипические изменения популяции фагоцитов в целом. **Выводы**. Обнаружено, что именно изменение соотношения альтернативно-активированных клеток из популяций фагоцитов селезенки было достоверно значимо различно в группах животных с применением доксициклина и дексаметазона.

Ключевые слова: системная форма ювенильного идиопатического артрита, мононуклерные фагоциты, моноциты, макрофаги, фенотип.

Финансирование: Работа выполнена при федеральной бюджетной поддержке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Abstract

Purpose. This study is devoted to the evaluation of the number of splenic alternatively activated (M2, CD163+) macrophages and other mononuclear phagocytes after arthritis development in a model of systemic juvenile arthritis in Wistar rats (with and without modification by doxycycline or dexamethasone). **Methods**. Cell phenotypes were assessed by flow cytometric analysis. Percentages of classically-activated phagocytes were estimated (M1, CD163-). **Results**. The indexes of dominating phenotypes are assessed for spleen (no significant differences in animal groups). In comparison we demonstrate indexes for the blood mononuclear phagocytes (significant changes were observed). Nevetherless, we have demonstrated phenotypical changes of splenic phagocyte population at whole. **Conclusions**. Redistribution of the tissue alternatively-activated cells of phagocyte population in spleen was found to be significantly different in animal groups with doxycycline and dexamethasone administration.

Keywords: the systemic form of juvenile idiopathic arthritis, mononuclear phagocytes, monocytes, macrophages, phenotype.

Funding: the work has federal budgetary support of FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University) which provides post-graduate training courses.

Университет), реализующего программы подготовки в аспирантуре.

Конфликт интересов: нет конфликта интересов

Благодарности: научному руководителю, профессору Литвицкому П.Ф. (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)); Маянскому Н.А. и Закирову Р.Ш. (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России) за проведение проточной цитофлуориметрии образцов.

Conflict of interest: none declared.

Acknowledgments: to scientific supervisor, prof. Litvitskiy P.F. (FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University)); to Mayansky N.A. and Zakirov R.S. (NSPCCH) who performed flow cytometric analysis of the samples.

Диагностика и лечение системной формы ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) — актуальная проблема современной медицины. Важность вопроса подчеркивается тем, что среди осложнений сЮИА описано и такое тяжелое состояние, как синдром активации макрофагов, потенциально чреватый гибелью пациента.

Ранее нами была разработана авторская модель сЮИА у крыс линии Wistar [1, 2], которая патогенетически максимально приближена к сЮИА у человека (модель сочетает аутоиммунный компонент с воздействием стимулятора М1-макрофагов липополисахарида ЛПС).

Оценка популяции фагоцитарных клеток селезенки позволит пролить свет на системный компонент иммунопатологической реакции, создаваемой в модели, а также соотнести системные изменения в крови с таковыми в тканях животных.

Таким образом, задачей настоящего исследования стало определение количества альтернативно-активированных (М2, CD163+) макрофагов и других мононуклеарных фагоцитов в селезенке после воспроизведения артрита на модели системного ювенильного артрита у крыс линии Wistar (в т. ч. при действии дексаметазона и доксициклина).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модель сЮИА [1, 2] адаптировали у 24 крыс Wistar (самцы, 6 месяцев). Если кратко, использовано двукратное введение полного адъюванта Фрейнда — внутрикожные многоточечные инъекции адъюванта (1 мг/мл, Sigma Aldrich, USA) на 0 и 40-е сутки по 0,5 мл — и трехкратное (в возрастающих согласно формуле изобретения количествах на 0, 18 и 40-е сутки) липополисахарида (Медгамал, Россия). На 40-е сутки все крысы были разделены на три группы (дополнительно вводились следующие препараты): в 1-й группе (контроль) — подкожное введение 0,2 мл физиологического раствора хлорида натрия (Борисовский завод медицинских препаратов, Борисов, Беларусь), во 2-й группе — подкожное введение 50 мг/кг доксициклина (Саратов, Россия), в 3-й группе — подкожное введение 4 мг/кг дексаметазона, (KRKA, Словения). Такие же количества модифицирующих веществ и физраствора ввели повторно на 54-е сутки исследования. Изъятие селезенки производилось в завершении эксперимента (57-е сутки). Ему предшествовало взятие образцов крови на 0, 21, 41 и 55-е сутки.

Подготовку проб тканей селезенок проводили путем их гомогенизации и обработки коллагеназой; выделение мононуклеаров периферической крови — гравиметрически. Пробы анализировались на проточном цитометре Cell Analyzer BD FACSCanto II (USA). Использованы антитела: FITC Mouse Anti-Rat CD11b FC WT.5 (RUO) (BD Pharmingen™); anti-rat CD68 RPE (MCA341PE), Serotec, Kidlington, UK; anti-rat CD163 ALEXA FLUOR® 647 (MCA342A647), Serotec, Kidlington, UK. Процедуры проводились в соответствии с инструкциями производителей.

Интерпретация окрашивания клеток из образцов тканей селезенок: CD68 рассматривался как маркер мононуклеарных фагоцитов, при этом популяция CD11b-CD68+ считалась резидентными макрофагами, а популяция CD68+CD11b+ рассматривалась как гетерогенная популяция, состоящая из других мононуклеарных фагоцитов, в т. ч. привлеченных в ткань моноцитов, моноцитов, дифференцирующихся в макрофаги, и дендритных клеток.

Интерпретация окрашивания клеток из образцов периферической крови: CD11b+CD68+ рассматривалась как моноциты, а CD11b-CD68+ как циркулирующие дендритные клетки.

В качестве ***маркера альтернативной (М2) активации*** мононуклеарных фагоцитов использовался CD163. Доля ***классически-активированных фагоцитов*** рассчитывалась (М1, CD163-).

Оценка достоверности различия показателей проводилась с использованием программного обеспечения R [3] путем проведения теста Mann—Whitney—Wilcoxon. Достоверными считались изменения с ошибкой $p < 0,05$.

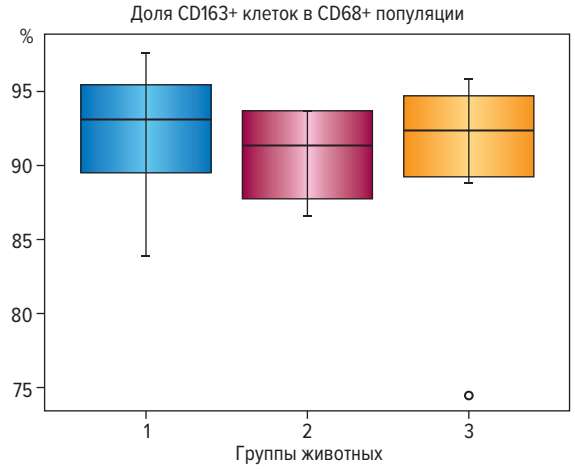

РИС. 1. Доля (в %) альтернативно-активированных (CD163+) клеток среди популяции CD68+ клеток селезенки при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar. Группы животных: 1 (контроль), 2 (доксициклин), 3 (дексаметазон)

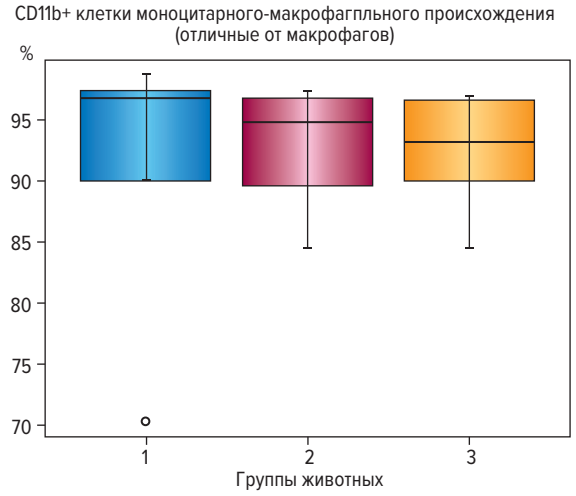

РИС. 2. Доля CD11b+ клеток среди CD68+ популяции селезенки (мононуклеарные фагоциты, отличные от макрофагов) при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar. Группы животных: 1 (контроль), 2 (доксициклин), 3 (дексаметазон)

На рисунках представлены диаграммы размаха для изученных показателей (черная горизонтальная линия — медиана, ящики ограничены 25-м и 75-м перцентилями (Q1 и Q3 соответственно), верхняя граница соответствует Q3 + 1,5*(Q3–Q1), нижняя граница соответствует Q1–1,5*(Q3–Q1). Отдельными точками отмечены выбросы. Необходимо обратить внимание, что некоторые статистические приложения (среди которых и R) при формировании ящиков определяют не непосредственно квартили 1 и 3, а медианы верхней и нижней половин данных [4], которые могут несколько отличаться от квартилей, в частности, в зависимости от того, четные или нечетные показатели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Доля альтернативно-активированных (CD163+) клеток среди CD68+ популяции клеток селезенки при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar

Достоверных различий между долями CD163+ клеток среди совокупности клеток селезенки моноцитарно-макрофагального происхождения, определяемых по положительной реакции на внутриклеточный маркер CD68, среди групп животных не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1). Это позволяет предположить, что в патогенезе модельного заболевания играют роль не фагоциты вместе взятые (CD68+), а отдельные их подгруппы или даже изменение соотношения между подгруппами. Указанное предположение далее будет подкреплено соответствующими результатами.

Доля CD11b+ клеток среди CD68+ популяции клеток селезенки (мононуклеарные фагоциты, отличные от резидентных макрофагов) при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar

Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на несколько различающееся распределение показателей (рис. 2), различий в процентном содержании среди CD68+ клеток селезенки, несущих также моноцитарный маркер CD11b, среди групп животных не было ($p > 0,05$). Т. е. достоверных изменений структуры популяции CD68+ клеток селезенки по маркеру CD11b (без учета активации клеток) не было.

Индекс доминирующего фенотипа в группе резидентных макрофагов (CD11b-CD68+)

Ранее был предложен алгоритм оценки системы активации макрофагов (Сахаров В.Н, Литвицкий П.Ф., 2016) [5], который в т. ч. основан на расчете индекса доминирующего фенотипа (IDP). В случае с резидентными макрофагами индекс определялся как соотношение CD11b-CD68+CD163-/CD11b-CD68+CD163+. Достоверных различий показателей между группами животных (рис. 3) выявлено не было, что тем не менее может быть связано с ограничением срока изъятия селезенок у животных 57 сутками (анализ тканей в нескольких временных точках до полноценной реализации модели, что потребовало бы увеличения числа групп, учитывая поисковый характер данной части исследования, не соответствовал бы требованию минимально необходимого использования животных в лабораторной практике). К тому же

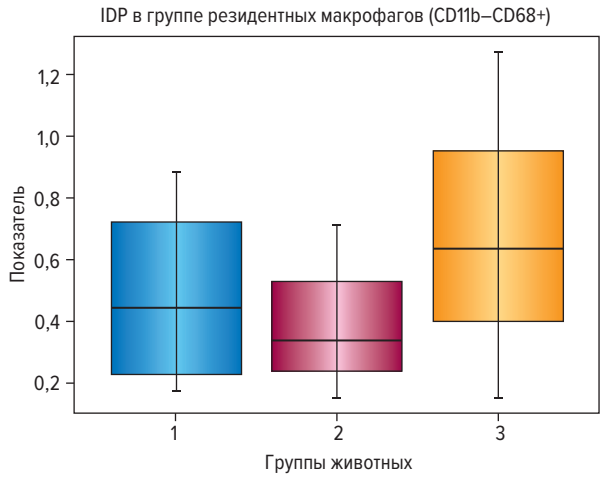

РИС. 3. Индексы доминирующего фенотипа резидентных макрофагов (CD11b-CD68+) при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar. Группы животных: 1 (контроль), 2 (доксициклин), 3 (дексаметазон)

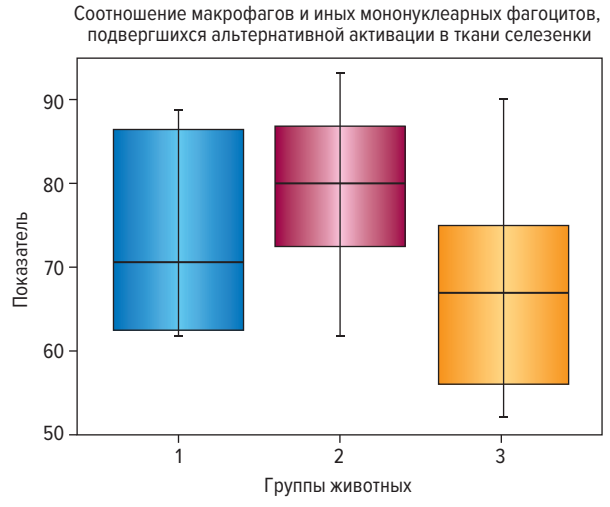

РИС. 4. Соотношение макрофагов и иных мононуклеарных фагоцитов, подвергшихся альтернативной активации в ткани селезенки при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar. Группы животных: 1 (контроль), 2 (доксициклин), 3 (дексаметазон)

различия, достигнутые между группами доксициклина (группа 2) и дексаметазона (группа 3), на 57-е сутки имеют ошибку всего в 8 % (p = 0,08199). Теперь актуальность исследования динамики данного показателя макрофагов и на протяжении реализации модели подтверждена наличием близкого к достоверному различия данных. Тем не менее дизайн исследования позволил проанализировать динамику индексов доминирующего фенотипа по результатам оценки клеток периферической крови.

Соотношение макрофагов и иных мононуклеарных фагоцитов, подвергшихся альтернативной активации в ткани слезенки

С учетом вышеприведенных данных оценка структуры альтернативно-активированных фагоцитов представлялась наиболее актуальной. Для этого определено соотношение резидентных макрофагов и иных мононуклеарных фагоцитов (отношение CD11b-CD68+CD163+/CD11b+CD68+CD163+) (рис. 4).

Итак, на момент окончания эксперимента (57-е сутки) среди альтернативно-активированных клеток в селезенке в группе доксицилина (в сравнении с группой дексаметазона) соотношение макрофаги/иные фагоциты было достоверно большим (p = 0,04988). Таким образом, учитывая, что проявления местных воспалительных изменений в группе дексаметазона также были достоверно ниже, чем в группе доксициклина [6], можно говорить о значимой роли в патогенезе заболевания именно перераспределения численностей популяций моноцитарно-макрофагального происхождения в тканях. В частности, можно говорить, что увеличение преобладания альтернативно-активированных макрофагов CD11b-CD68+ над остальными альтернативно-активированными мононуклеарными фагоцитами сопровождалось большей выраженностью воспалительных проявлений. Также обращает на себя внимание тот факт, что в группе контроля больше размах между 25 и 75 перцентилями, а применение доксициклина и дексаметазона привело к разнонаправленному смещению распределения показателей.

Более того, применение дексаметазона приводило к достоверному уменьшению (в сравнении с доксициклином) указанного соотношения, это позволяет предположить, что существенная роль в патогенезе модельного заболевания отведена именно группе CD11b-CD68+CD163+ клеток, которая (как отмечалось ранее) может быть весьма разнородной, в т. ч. может включать привлеченные в ткань моноциты. Таким образом, в данном исследовании альтернативная активация именно CD68+ клеток, несущих на себе еще и моноцитарный маркер CD11b, оказалась более «эффективной». Представленные данные показывают, что эффекты популяции тканевых клеток CD68+ (которые зачастую приравниваются к макрофагам) могут реализовываться субпопуляциями этой группы с разной эффективностью.

Индекс доминирующего фенотипа мононуклеарных клеток периферической крови (отношение CD68+CD163-/CD68+CD163+)

При моделировании сЮИА у крыс на 21-е сутки отмечены достоверно большие значения IDP

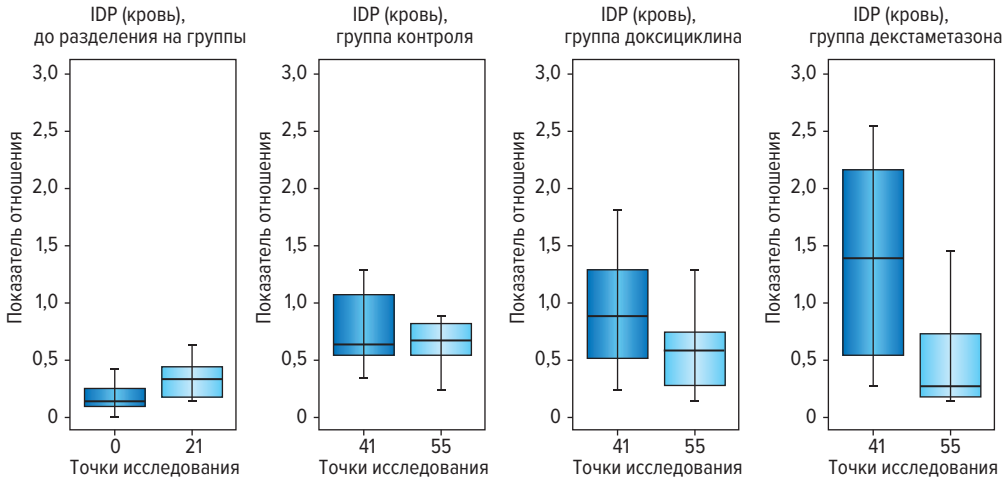

РИС. 5. Динамика изменения индекса доминирующего фенотипа (отношение числа клеток CD68+CD163-/CD68+CD163+) в периферической крови при моделировании сЮИА у крыс линии Wistar в группах животных

(по сравнению с 0, $p = 0{,}003498$), повышенные значения сохранялись на протяжении исследования (значения 41 и 55 суток по сравнению с исходными, $p < 0{,}05$). Однако на 55-е сутки только в группе контроля показатели достоверно выше по сравнению с 21-ми сутками (рассматривается как первичный ответ, т. к. еще не произошло повторной стимуляции иммунной системы одновременным введением адъюванта и ЛПС, $p = 0{,}003127$), в группах же доксициклина и дексаметазона показатель 55 суток не отличается достоверно от первичного ответа, зарегистрированного на 21-е сутки ($p = 0{,}06738$, $p = 0{,}5565$ соответственно). Обращает на себя внимание, что на 41-е сутки наибольшее медианное значение индекса (1,41) в группе дексаметазона (недостоверно), а к 55-м суткам (по сравнению с 41) показатели индекса уменьшаются ($p = 0{,}03906$).

Различия динамики изменения индекса под влиянием модифицирующих препаратов и в контроле подтверждают гипотезу, легшую в основу алгоритма оценки активации макрофагов [5]. Однако в связи с полученной в исследовании информацией необходимо добавить, что исследованные препараты, как, очевидно, и другие, не являются строгими активаторами только M1 или M2 звеньев, а напротив, включают целый профиль воздействий, зависящий от подгруппы клеток и ее вклада в развитие воспалительного процесса.

Уместно предполагать, что, зная профиль препарата, профиль патогенеза конкретного заболевания (перечень иммунологических сдвигов на фоне развития заболевания), степень важности каждого компонента в патогенезе и степень влияния препарата на каждый компонент, можно расчетным путем оценить вероятность успеха применения препарата при конкретном заболевании (по аналогии, например, с расчетом биологической дозы облучения на основе точных коэффициентов пересчета).

ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При моделировании сЮИА среди групп крыс достоверно не различались доли альтернативно-активированных CD68+ фагоцитов селезенки; структура популяции CD68+ фагоцитов селезенки (разделение проводилось по дополнительному маркеру CD11b); индексы доминирующего фенотипа для резидентных макрофагов (CD11b-CD68+CD163-/CD11b-CD68+CD163+) селезенки.
2. Увеличение преобладания альтернативно-активированных макрофагов CD11b-CD68+ над остальными альтернативно-активированными мононуклеарными фагоцитами (отмеченное в группе доксициклина) сопровождалось большей выраженностью воспалительных проявлений, т. е. в патогенезе модельного заболевания достоверно различалась именно структура популяции альтернативно-активированных фагоцитов.
3. Динамика изменения индексов доминирующего фенотипа для мононуклеаров периферической крови различна в группах модифицирующих препаратов и группе контроля. В частности, к концу исследования (55-е сутки) повышение роли M1 ответа в группе контроля оставалось более выраженным (по сравнению с 21-ми сутками), а в группах модифицирующих препаратов не отличалось от такового 21 суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Litvitskiy P, Sakharov V, Alexeeva E, et al. THU0212 Model of Arthritis with The Typical Systemic Manifestations in Wistar Rats. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016; 75:264.
2. Литвицкий П.Ф., Сахаров В.Н., Алексеева Е.И., Маянский Н.А. Способ создания биологической модели си-

стемного ювенильного идиопатического артрита в эксперименте. Патент RU 2 612 843 C1. Заявка от 18.02.2016. Дата регистрации 13.03.2017.

[Litvitskij P.F., Sakharov V.N., Alekseeva E.I., Mayanskij N.A. Method for creation biological model of systemic juvenile idiopathic arthritis in experiment. Invention patent RU 2 612 843 C1. Application 18.02.2016. Registration date 13.03.2017]

3. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.
4. Krzywinski M., Altman N. Points of significance: Visualizing samples with box plots. Nat Methods. 2014; 11(2): 119–20 URL: http://www.nature.com/nmeth/journal/v11/n2/full/nmeth.2813.html (дата обращения: 26.05.2016)
5. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Алгоритм оценки процесса активации макрофагов с целью определения прогноза течения и эффективности лечения заболеваний человека. *Вестник РАМН*. 2015; 70(4): 493–498

[Sakharov V.N., Litvitskiy P.F. Algorithm of macrophage activation assessement for forecasting and evaluation of treatment effectiveness of human diseases. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015; 70(4): 493–498.] (In Russian)

6. Litvitskiy P., Sakharov V., Alexeeva E., Mayansky N., Zakirov R. AB0105 Doxycycline and dexamethasone-induced reprogramming of peripheral blood mononuclear cells in a model of arthritis with the systemic manifestations in Wistar rats. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017; 76(Suppl.2):1082–1083 doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3996

УДК: 617–089

С.Д. Федянин
канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

S.D. Fedzianin
Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University, candidate of medical sciences, assistant professor of the Department of Hospital Surgery

ОБОСНОВАНИЕ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН ФАРМАКОЦИТАМИ С ДИОКСИДИНОМ

THE SUBSTANTIATION OF LOCAL TREATMENT OF PURULENT WOUNDS BY PHARMACOCYTES WITH DIOXYDIN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Федянин Сергей Дмитриевич, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Адрес: 210 023, Республика Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, д. 27
Тел.: +375295118909; e-mail: fedyanin-1977@mail.ru
Статья поступила: 30.06.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Siarhei Fedzianin, Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University, candidate of medical sciences, assistant professor of the Department of Hospital Surgery
Adress: 210 023, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze Ave., 27
Tel.: +375295118909; e-mail: fedyanin-1977@mail.ru
Article submitted: 30.06.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

В статье представлены результаты обоснования местного лечения гнойных ран фармакоцитами с диоксидином. На 77 штаммах, изолированных из раневого отделяемого пациентов с гнойными ранами различных локализаций, изучены минимальные подавляющие концентрации (МПК), $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ диоксидина. Исследование степени включения диоксидина в эритроцитарные фармакоциты проведено на 25 пробах крови пациентов-добровольцев. Изучение концентрации диоксидина и диоксидина, включенного в эритроцитарные фармакоциты, в гнойных ранах в 1 фазу раневого процесса выполнено у 35 пациентов-добровольцев.

В работе использованы стандартные бактериологические методы. Диоксидин включали в тени методом гипоосмотического гемолиза. Концентрация диоксидина в фармакоцитах определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent 1260. Для разрушения эритроцитарных теней к ним добавляли дистиллированную воду и обрабатывали в течение 10 мин в ультразвуковой ванне «Сапфир». Микроскопическое исследование проводили методом световой иммерсионной микроскопии в нативном мазке на автоматизированном комплексе Leica.

$МПК_{90}$ всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 106,25 мкг/мл. Установлено, что эритроцитарные тени являются контейнерами для диоксидина. Средняя концентрация диоксидина

Abstract

The article discusses the topical purulent wounds treatment with pharmacocytes and dioxidin. MIC, MIC_{50} and MIC_{90} of dioxidin were tested on 77 strains, isolated from the purulent wounds of various localizations. The study of the degree of dioxidin inclusion in erythrocyte pharmacocytes involved 25 blood samples of volunteer patients. The study of the concentration of dioxidin and dioxidin, included in erythrocyte pharmacocytes, in purulent wounds in the 1 phase of wound process was performed in 35 volunteer patients.

Standard bacteriological methods were used in the work. Dioxydin included in the ghosts by hypotonic hemolysis. The concentration of dioxydin in the erythrocyte ghosts determined by high performance liquid chromatography on Agilent 1260 liquid chromatograph. For the destruction of erythrocyte ghosts thereto distilled water was added and treated for 10 minutes in an ultrasonic bath of «Sapphire». Microscopic examination of erythrocyte ghosts was performed by light microscopy immersion in the native smear on the automated complex Leica.

MIC_{90} of all strains of the leading pathogens of infections in surgery was 106,25 µg/ml. It was found that the erythrocyte ghosts are containers for dioxydin. The average concentration of dioxydin in them is 2151.72 ± 17.53 µg/ml, which is 6,9 times higher than the MIC_{90} to the majority of representatives of the microflora of purulent wounds. The pharmacocytes with dioxydin create a prolonged bactericidal concentration of dioxydin in purulent wounds

в них составляет 2151,72 ± 17,53 мкг/мл, что в 6,9 раза выше $МПК_{90}$ для большинства представителей микрофлоры гнойных ран. Фармакоциты, насыщенные диоксидином, создают пролонгированную бактерицидную концентрацию диоксидина в гнойных ранах в течение 24 ч с момента нанесения препарата. Через сутки в ране определяется 704,76 ± 4,093 мкг (71,76 ± 1,26 %) введенного препарата.

Ключевые слова: эритроцитарные фармакоциты, диоксидин, гнойные раны.

within 24 hours from the time of application. In a day in the wound 704.76 ± 4.093 μg (71.76 ± 1.26 %) of the injected drug is determined.

Keywords: erythrocyte pharmacocytes, dioxydin, purulent wounds.

Направленный транспорт лекарственных средств — это целенаправленная доставка препаратов в патологический очаг. По эффективности и минимальной токсичности он может быть сравнен с «точечным бомбовым ударом». Целенаправленная доставка лекарственных средств в патологический очаг позволяет создать в нем высокую концентрацию вводимого препарата, максимально снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, а также терапевтическую дозу медикамента и кратность введения. Он может быть основан на регионарном введении препаратов, на использовании различных носителей, обладающих тропностью к определенным органам и тканям. В качестве носителей в настоящее время применяются микроконтейнеры: аутологичные клетки крови, капсулы из альбумина, липосомы, магнитные микросферы, микрокапсулы из нейлона [1, 2, 3].

Методы, основанные на использовании аутологичных клеток крови для направленного транспорта, можно объединить под общим названием «экстракорпоральная фармакотерапия» [4]. Клетки крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), используемые для направленного транспорта, получили название «фармакоциты» [5].

Впервые введение химических соединений (аденозинтрифосфорная кислота) в тени эритроцитов (эритроцитарные фармакоциты) было осуществлено Gardos G. в 1953 году [6]. В 1973 году Ihler G.M. et. al. было опубликовано сообщение об успешном включении в эритроцитарные носители ферментов для непосредственной доставки к органам-мишеням [7].

Возможность использования эритроцитарных фармакоцитов как контейнеров для лекарственных препаратов в клинической хирургии изучается достаточно давно. Так, Жумадилов Ж.Ш. и Макаренкова Р.В. исследовали включение антибиотиков в эритроцитарные тени при гипоосмотическом гемолизе. По их данным, наибольшим включением характеризуются антибиотики группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин) [8]. В дальнейшем авторы обосновали применение направленного транспорта канамицина в тенях эритроцитов в печень при гнойно-воспалительных заболеваниях желчных путей и выявили его большую эффективность по сравнению с традиционным внутривенным способом введения [9].

Нуртазинова Г.С. предложила оригинальный способ лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей. Пациенту производится вскрытие гнойного очага, иссечение некротических тканей, обработка раны антисептиками. Затем края и дно раны обрабатываются эритроцитарными фармакоцитами, содержащими разовую дозу антибиотика. На рану накладываются первичные швы. В послеоперационном периоде края раны обрабатываются эритроцитарными тенями дважды с интервалом 6–8 ч после первого введения. Клинико-цитологические исследования установили, что местное применение эритроцитарных фармакоцитов и наложение первичного шва при гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей купируют гнойно-воспалительный процесс, быстрее нормализуют клинико-лабораторные показатели, значительно сокращают сроки течения фаз раневого процесса. Применение эритроцитарных фармакоцитов в сочетании с первичным швом гнойной раны позволяет также сократить расход антибиотиков и иммуномодуляторов, дает хороший функциональный и косметический эффекты [10].

Абишева Г.Н. применила аутологичные эритроцитарные тени, насыщенные антибактериальными препаратами, для обработки ран при остром деструктивном мастите с последующим наложением первичных швов. Доказана высокая эффективность данного метода, который сократил сроки заживления ран в 2,5 раза [11].

Берикханова К.Е. сообщает об использовании аналогичного подхода в лечении острого и хронического парапроктита. Автору удалось сократить сроки лечения пациентов в 2,7 раза, снизить частоту рецидивов гнойно-воспалительного процесса в 4,7 раза [12].

Одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов в настоящее время является

диоксидин [13]. Однако повязки, смоченные диоксидином, в течение нескольких часов высыхают. В связи с этим является весьма актуальным изучение возможности использования диоксидина, включенного в аутологичные эритроцитарные носители, для местного лечения гнойных ран.

Цели исследования: 1. Изучить МПК, $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций. 2. Изучить степень включения диоксидина в аутологичные эритроцитарные тени. 3. Изучить концентрацию диоксидина и диоксидина, включенного в эритроцитарные фармакоциты, в гнойных ранах в 1-ю фазу раневого процесса.

МЕТОДЫ

Исследования проведены на 77 штаммах, изолированных из раневого отделяемого пациентов, находившихся на лечении с гнойными ранами различных локализаций в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и отделении проктологии Государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» (ГУЗ «ВГЦКБ») в 2014–2015 гг.

В работе использованы стандартные бактериологические методы.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе ATB Expression фирмы «bioMerieux» (Франция). Для идентификации использовались стрипы: ID 32 STAPH — для стафилококков, ID 32 E — для энтеробактерий, ID 32 GN — для грамотрицательных палочек.

Для определения МПК диоксидина использовали метод серийного разведения в жидкой питательной среде (бульоне).

Определение $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ выполняли по разработанному нами методу [14]. После определения МПК диоксидина у ряда изучаемых штаммов микроорганизмов выполняли построение графической модели путем отложения по оси абсцисс полученных значений МПК диоксидина, кратных двум, а по оси ординат — числа штаммов, чувствительных к данной концентрации препарата, после чего построенные точки соединяли линией. $МПК_{50}$ находили путем проведения горизонтальной линии от точки на оси ординат, соответствующей 50 % штаммов, чувствительных к антимикробному препарату, до пересечения с кривой, от места которого опускали перпендикуляр к оси абсцисс до величины значения МПК. Аналогично определяли $МПК_{90}$ для антимикробного препарата.

Исследование степени включения диоксидина в эритроцитарные фармакоциты проведено на 25 пробах крови пациентов-добровольцев, находящихся на стационарном лечении в отделении проктологии ГУЗ «ВГЦКБ» в 2015 г. с гнойными ранами различных локализаций.

Включение в эритроцитарные тени диоксидина производили по методике [4] в нашей модификации.

Исследование концентрации диоксидина и диоксидина, включенного в эритроцитарные фармакоциты, в гнойных ранах в 1-ю фазу раневого процесса выполнено у 35 пациентов-добровольцев, находящихся на стационарном лечении в отделении проктологии ГУЗ «ВГЦКБ» в 2016 г. с гнойными ранами различных локализаций.

Исследование одобрено комиссией по врачебной этике и деонтологии ГУЗ «ВГЦКБ» и соответствует этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Высокоэффективная жидкостная хроматография производилась на жидкостном хроматографе Agilent 1260 (США). Условия хроматографирования: колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная октадецилсилильным силикагелем для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (Agilent Eclipse XDB-C18 5 mkm 4.6x150 mm); подвижная фаза: смешивают в соотношении 82:18 (об/об) буфер pH 6,8 — метанол Р2. Приготовление буфера с pH 6,8: 0,3 мл триэтиламина Р растворяют в 800 мл воды для хроматографии Р, доводят pH до 6,8 фосфорной кислотой Р. Полученный раствор переносят в мерный цилиндр вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора до 1000 мл водой для хроматографии Р. Скорость потока 1,1 мл/мин. Температура колонки 20^0С. Объем ввода пробы 20 мкл. Спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм. Время анализа — 2 времени удерживания диоксидина (время выхода диоксидина около 3 мин).

Для разрушения эритроцитарных теней к ним добавляли дистиллированную воду и обрабатывали в течение 10 мин в ультразвуковой ванне «Сапфир» (Россия).

Микроскопическое исследование эритроцитарных теней проводили методом световой иммерсионной микроскопии в нативном мазке на автоматизированном комплексе, состоящем из светового микроскопа Leica DM 2000 (Германия), камеры DFC 295 (Twain Version 7.7.1.0; ExLib 5.1.0.10442; Firmwave 1.0.11) и программного обеспечения Leica Application Suite Version 4.4.0 (Build: 454).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выделено 27 (35,06 %) микроорганизмов рода *Staphylococcus*, 25 штаммов (32,47 %) семейства *Enterobacteriaceae*, 25 штаммов (32,47 %) неферментирующих грамотрицательных палочек (*НГОП*).

Стафилококки были представлены *S. aureus* — 23 штамма (29,87 %) и *S. epidermidis* — 4 (5,19 %). Эн-

Таблица 1

МПК диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций (мкг/мл)

Микроорганизмы	МПК (min-max)	$МПК_{50}$	$МПК_{90}$
Стафилококки (*n* = 27)	31,25–125	83,33	120,75
Энтеробактерии (*n* = 25)	31,25–125	37,5	78,125
НГОП (n = 25)	62,5–125	57,5	112,5
Все изоляты (*n* = 77)	31,25–125	58,34	106,25

МПК — минимальная подавляющая концентрация; НГОП — неферментирующие грамотрицательные палочки.

теробактерии были идентифицированы как *E. coli* — 7 (9,09 %), *K. pneumoniae* — 4 (5,19 %), *K. oxytoca* — 4 (5,19 %), *P. mirabilis* — 4 штамма (5,19 %), *P. vulgaris* — 3 (3,9 %), *E. cloacae* — 3 (3,9 %). Из представителей *НГОП* выделены: *P. aeruginosa* — 20 изолятов (25,97 %), *Acinetobacter baumannii* — 3 штамма (3,9 %), *Stenotrophomonas maltophilia* — 2 штамма (2,6 %).

МПК диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций представлена в табл. 1.

При изучении степени насыщения эритроцитарных теней диоксидином установлено, что концентрация диоксидина в эритроцитарных фармакоцитах варьирует от 1999,72 мкг/мл до 2232,45 мкг/мл и в среднем составляет 2151,72 ± 17,53 мкг/мл.

По нашим данным, $МПК_{90}$ диоксидина для большинства возбудителей хирургических инфекций составляет 106,25 мкг/мл. Таким образом, полученная концентрация диоксидина в 20,25 раза превышает $МПК_{90}$.

В смывах из гнойных ран через 2 ч после нанесения диоксидина препарат определяется в минимальных концентрациях, меньших величины $МПК_{90}$ в 14,9 раза. Его содержание варьирует от 1,63 до 7,14 мкг и в среднем составляет 4,48 ± 0,28 мкг. Остаточная доля антимикробного препарата варьирует от 0,003 % до 0,014 % и в среднем составляет 0,009 ± 0,003 %.

В смывах из гнойных ран через 24 ч после нанесения эритроцитарных фармакоцитов с диоксидином содержание диоксидина варьирует от 697,55 до 708,2 мкг, в среднем составляет 704,76 ± 4,093 мкг и превышает $МПК_{90}$ в 6,63 раза. Остаточная доля препарата варьирует от 69,99 до 73,42 % и в среднем составляет 71,76 ± 1,26 %.

На рис. 1 представлена микроскопическая картина ненасыщенных эритроцитарных теней.

Как видно из рисунка, ненасыщенные эритроцитарные носители характеризуются полиморфизмом. Они могут быть внешне схожи с дрепаноцитами (серповидными клетками) — похожи на серп; эллиптоцитами (овалоцитами) — овальная или удлиненная форма; сфероцитами — шаровидная форма.

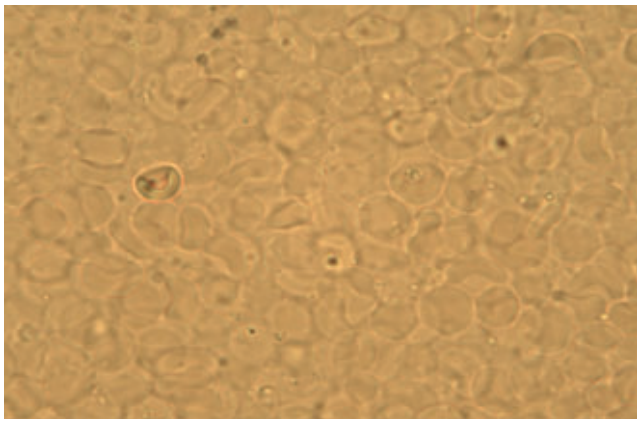

РИС. 1. Микроскопическая картина ненасыщенных эритроцитарных теней (×1000)

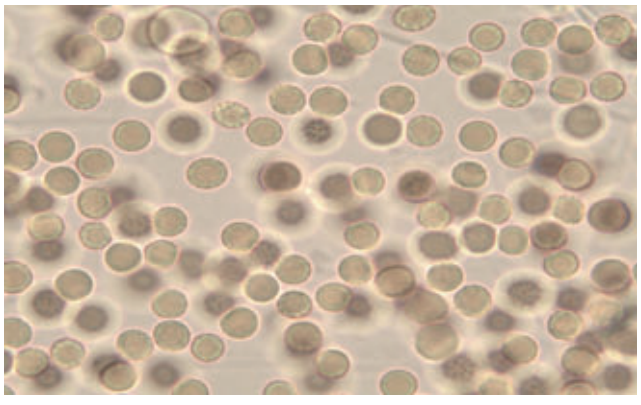

РИС. 2. Микроскопическая картина насыщенных диоксидином эритроцитарных теней (×1000)

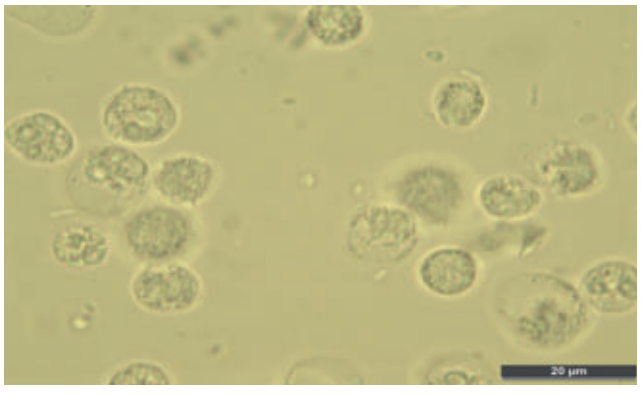

РИС. 3. Микроскопическая картина насыщенных диоксидином эритроцитарных теней в смыве из раны через 24 ч (×1000)

На рис. 2 представлена микроскопическая картина насыщенных диоксидином эритроцитарных теней.

Насыщенные диоксидином эритроцитарные тени характеризуются мономорфизмом. Они внешне схожи со сфероцитами. Внутри видны микровезикулы.

На рис. 3 представлена микроскопическая картина насыщенных диоксидином эритроцитарных теней в смыве из раны через 24 ч.

Эритроцитарные фармакоциты в смыве характеризуются полиморфизмом. Целостность мембраны сохранена. Определяются тени, наполовину и полностью заполненные микровезикулами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На современном этапе диоксидин сохраняет высокую активность в отношении ведущих возбудителей хирургических инфекций в нашем регионе. $МПК_{90}$ диоксидина для большинства возбудителей хирургических инфекций составляет 106,25 мкг/мл.
2. Аутологичные эритроцитарные тени являются контейнерами для диоксидина. Средняя концентрация препарата в них составляет 2151,72 ± 17,53 мкг/мл, что в 20,25 раза выше $МПК_{90}$ для большинства представителей микрофлоры гнойных ран.
3. Эритроцитарные фармакоциты, насыщенные диоксидином, создают пролонгированную бактерицидную концентрацию диоксидина в гнойных ранах в течение 24 ч с момента нанесения препарата. Через сутки в ране определяется 704,76 ± 4,093 мкг (71,76 ± 1,26 %) введенного препарата.
4. Представляется весьма целесообразным использовать диоксидин, включенный в эритроцитарные фармакоциты, для местного лечения гнойных ран в 1-ю фазу раневого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генинг Т.П., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. Использование форменных элементов крови для направленной доставки химиотерапевтических и диагностических препаратов в очаг поражения // Антибиотики и химиотерапия. 1988; 11: 867–871.
   [Gening T.P., Kolker I.I., Zhumadilov Zh.Sh. Use of blood elements for directional delivery of chemotherapeutic and diagnostic drugs to the lesion site // Antibiotics and chemotherapy. 1988; 11: 867–871.] (In Russian)
2. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А. [и др.] Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми НЦ УрО РАН. 2012; 1(9): 46–55.
   [Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A. [at. al.] Directed transport of medicines: the current state of the issue and prospects // Izvestiya Komi NTS UB RAS. 2012; 1 (9): 46–55.] (In Russian)
3. Экстракорпоральная фармакотерапия: реалии и перспективы [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://anesth.medi.ru/ gorb01.htm. Дата доступа: 4.07.2015.
   [Extracorporeal pharmacotherapy: realities and prospects [Electronic resource]. Access mode: http://anesth.medi.ru/ gorb01.htm. Date of access: 4.07.2015.] (In Russian)
4. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. СПб.: Фолиант. 2000. 432 с.
   [Kostyuchenko A.L. Efferent therapy. St. Petersburg: Foliant. 2000. 432 p.] (In Russian)
5. Мовшев Б.Е., Витвицкий В.М., Лисовская И.Л. Трансфузионные среды: перспективы // Новое в трансфузиологии. 2001; 28: 39–40.
   [Movshev B.E., Vitvitsky V.M., Lisovskaya I.L. Transfusion environments: perspectives // New in transfusiology. 2001; 28: 39–40.] (In Russian)
6. Gardos G. Akkumulation de kalium onch durch menschiche Blufkorperchen // Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 1953; 6: 191–196.
7. Ihler G.M., Glew R.M., Schnure F.W. Enzyme loading of erythrocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1973; 70(9): 2663–2666.
8. Жумадилов Ж.Ш., Макаренкова Р.В. Особенности включения некоторых антибиотиков в эритроцитарные тени — систему целенаправленной доставки химиотерапевтических препаратов // Антибиотики и химиотерапия. 1990; 11: 54–56.
   [Zhumadilov Zh.Sh., Makarenkova R.V Features of the inclusion of some antibiotics in erythrocyte shadow — a system of targeted delivery of chemotherapeutic drugs // Antibiotics and chemotherapy. 1990; 11: 54–56.] (In Russian)
9. Жумадилов Ж.Ш., Макаренкова Р.В. Фармакокинетика канамицина при направленном транспорте в печень в тенях эритроцитов у животных с экспериментальным острым холециститом // Антибиотики и химиотерапия. 1990; 11: 37–38.
   [Zhumadilov Zh.Sh., Makarenkova R.V Pharmacokinetics of kanamycin with directed transport to the liver in the shadows of erythrocytes in animals with experimental acute cholecystitis // Antibiotics and chemotherapy. 1990; 11: 37–38.] (In Russian)
10. Нуртазинова Г.С. Роль эритроцитарных фармакоцитов в комплексном лечении абсцессов мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астана, 1995. 25 с.
    [Nurtazinova G.S. The role of erythrocyte pharmacocytes in the complex treatment of soft tissue abscesses: author's abstract. Dis.... cand. med. sci. Astana. 1995. 25 p.] (In Russian)
11. Абишева Г.Н. Первичный шов в хирургии абсцедирующего мастита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астана, 2001. 24 с.
    [Abisheva G.N. Primary suture in the surgery of abscessing mastitis: author's abstract. Dis.... cand. med. sci. Astana. 2001. 24 p.] (In Russian)
12. Берикханова К.Е. Первичный шов в хирургии острого и хронического парапроктита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Семей, 2005. 26 с.
    [Berikhanova K.E. Primary suture in the surgery of acute and chronic paraproctitis: author's abstract. Dis.... cand. med. sci. Semey. 2005. 26 p.] (In Russian)
13. Чекмарева И.А., Блатун Л.А., Крутиков М.Г. [и др.] Диоксидин: морфологические аспекты эффективности // Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых: материалы междунар. науч.-практ. конф. Сочи. 2015. 247–249.
    [Chekmareva I.A., Blatun L.A., Krutikov M.G. [at. al.] Dioxydin: morphological aspects of efficacy // Local and drug treatment of wounds and purulent-necrotic foci in children and adults: Materials of Intern. scientific-practical. conf. Sochi. 2015. 247–249.] (In Russian)
14. Удостоверение на рационализаторское предложение «Определение $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ антибактериальных препаратов с помощью графической модели», № 60, выданное УО «ВГМУ» 11.09.08.
    [Certificate on the rationalization proposal "Determination of MIC_{50} and MIC_{90} of antibacterial drugs using a graphic model», No. 60, issued by the VSMU 11.09.08.] (In Russian)

УДК 614.23

А.В. Мелерзанов
канд. мед. наук, декан ФБМФ МФТИ, доцент кафедры организационно-правового обеспечения медицинской деятельности и фармацевтической деятельности с курсом клинической фармакологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

О.Ю. Александрова
д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой организационно-правового обеспечения медицинской деятельности и фармацевтической деятельности с курсом клинической фармакологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

А.А. Свистунов
д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, первый проректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

A.V. Melerzanov
Candidate of Medical Science, Dean of DBMP MIPT, associate Professor, the Department of managerial and legislative advisory for medical and pharmaceutical services with a clinical pharmacology course Vladimirsky MRRCI

O.Yu. Alexandrova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of managerial and legislative advisory for medical and pharmaceutical services with a clinical pharmacology course Vladimirsky MRRCI

A.A. Svistunov
Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of RAS, Professor, first vice-rector Sechenov FMSMU

ПОДГОТОВКА КАДРОВ ДЛЯ ЦИФРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DIGITAL HEALTH CARE PERSONNEL TRAINING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Мелерзанов Александр Викторович, канд. мед. наук, декан ФБМФ МФТИ, доцент кафедры организационно-правового обеспечения медицинской деятельности и фармацевтической деятельности с курсом клинической фармакологии
Адрес: 141 700, РФ, МО, Долгопрудный, 9 Институтский пер. № 501АК
Тел.: +7495-576-0714; e-mail: m83071@gmail.com
Статья поступила: 02.06.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Alexander Melerzanov
Candidate of Medical Science, Dean of DBMP MIPT, associate Professor, the Department of managerial and legislative advisory for medical and pharmaceutical services with a clinical pharmacology course Vladimirsky MRRCI
Address: 9 Institutsky lane #501AC, Dolgoprudny, MR, Russia 141 700
Tel.: +7495-576-0714; e-mail: m83071@gmail.com
Article submitted: 02.06.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

В статье рассматриваются основные аспекты подготовки кадров для работы в инновационном сегменте индустрии здравоохранения, в том числе, в рамках сетевого межвузовского взаимодействия и в условиях частно-государственного партнерства.

Ключевые слова: цифровое здравоохранение, кластер, двойное образование, биотехнология.

Abstract

The article discusses the main aspects of personnel training for future work in innovative segment of the health care industry including interuniversity network interaction and in private company — state partnership.

Keywords: digital health care, cluster, dual education, biotechnology.

Разработка, развитие и внедрение инновационных продуктов и технологий возможны при соблюдении двух условий.

1. Достаточное финансирование НИОКР.
2. Наличие высококвалифицированных кадров.

Актуальность: переход на новую модель здравоохранения — цифровое здравоохранение, в соответствии с программой развития здравоохранения, утвержденной Министром здравоохранения РФ В.И. Скворцовой, возможен только при наличии высококвалифицированных кадров. Отбор и подготовка кадров с последующим внедрением в индустрию здравоохранения требуют создания новой организационно-функциональной модели подготовки специалистов трансляционной медицины и врачей биомедицины.

Цель: разработка организационно-функциональной модели подготовки кадров на основе сетевого взаимодействия университетов группы «5 топ 100» — МФТИ и ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с использованием для внедрения в инновационный сегмент индустрии здравоохране-

ния системы частно-государственного партнерства в виде АНО «Биофармкластер «Северный».

Материалы и методы: изучены модели частно-государственного партнерства в сфере индустрии здравоохранения и образовательные программы, разработана и внедрена инновационная модель сетевого образования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере Биофармкластера «Северный» (БФКС), Московского физико-технического института (МФТИ) и партнеров БФКС, в число которых входят как индустриальные, так и образовательные и клинические организации, в данной главе будут рассмотрены вопросы успешной реализации подготовки кадров для медицинской и фармацевтической науки и промышленности; подготовка нового типа врача — врача-исследователя. Также будет рассмотрено создание экосистемы старт-апов (акселераторов), способствующей развитию проектов, и подготовка предпринимателей для биомедицинских и высокотехнологических компаний.

Одним из основных методов, используемых в современной политике государства в области развития инновационной экономики, является реализация кластерной политики, создание системы государственных и общественных мер и механизмов поддержки кластеров и кластерных инициатив, обеспечивающих повышение конкурентоспособности регионов, предприятий, входящих в кластер, развитие институтов, стимулирующих формирование кластеров, а также обеспечивающих внедрение инноваций (Министерство экономического развития РФ).

Целью кластерной политики является обеспечение высоких темпов экономического роста и диверсификации экономики за счет повышения конкурентоспособности предприятий, научно-исследовательских и образовательных организаций, образующих территориально-производственные кластеры (С.А. Семенов, РАГС при Президенте РФ) [1].

23 октября 2009 г. Министерством промышленности и торговли РФ был издан приказ № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». В 2010 г. в рамках исполнения данной стратегии развития фармацевтической промышленности было принято решение о создании БФКС. Для реализации данного решения было подписано соглашение о создании БФК «Северный» на территории Москвы и Московской области на базе МФТИ.

В соглашение, помимо собственно МФТИ, вошли ведущие фармацевтические организации России:

- автономное некоммерческое партнерство Центр Высоких Технологий «ХимРар»;
- открытое акционерное общество «Протек»;
- Федеральное государственное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства;
- Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин».

Основной целью создания БФКС является «переход на инновационную модель развития фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации с использованием взаимодополняющего потенциала МФТИ и других организаций, находящихся на территории кластера». Для осуществления перехода на инновационную модель было необходимо решить несколько задач.

1. Увеличение обеспеченности населения, учреждений системы здравоохранения и вооруженных сил Российской Федерации современными жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами и медицинскими изделиями, в том числе разработанными и внедренными в производство на территории Кластера.
2. Повышение конкурентоспособности фармацевтической и медицинской промышленности Кластера за счет ее модернизации и перехода на стандарты по разработке и производству лекарственных средств в соответствии с международными требованиями.
3. Организация массовой разработки и внедрения в производство инновационных лекарственных средств и медицинских изделий на территории Кластера и поддержки экспорта российской интеллектуально емкой продукции, в том числе за счет выработки дополнительных механизмов финансирования оригинальных разработок.
4. Практическая отработка моделей кооперации разработчиков и производителей лекарственных средств и медицинских изделий, обеспечивающих непрерывность инновационного цикла в отраслях, на базе инновационного малого предпринимательства.
5. Совершенствование системы подготовки специалистов для фармацевтической и медицинской промышленности, в том числе создание новых программ выявления, поддержки, обучения и переподготовки молодых инновационных предпринимателей.
6. Налаживание международной кооперации по разработке и производству высокотехнологичной продукции в области «живых систем».

Для решения поставленных задач было необходимо создать условия взаимодействия науки, образования, индустрии и конечных пользователей. Поэтому в 2011 г. был заложен «биокорпус» для последующего размещения там научно-исследователь-

ских и образовательных лабораторий, также был создан «биобизнес-инкубатор» для поддержки будущих предпринимателей в сфере инновационных медицинских технологий, которые впоследствии могли бы развить свои направления в запущенном в тестовом режиме 2015 г. «биокорпусе» МФТИ. К моменту официального открытия 13 февраля 2017 г. министром промышленности и торговли Российской Федерации Д.В. Мантуровым было завершено бизнес-планирование и подготовлено размещение лабораторий и малых производств в биокорпусе.

К настоящему моменту были разработаны и успешно реализуются следующие основные направления деятельности БФКС.

- Интеграция вузовской и прикладной науки и высокотехнологичного бизнеса в фармацевтической и медицинской отраслях путем создания и бизнес-инкубирования малых инновационных предприятий (старт-апов) на базе МФТИ и бизнес-инкубатора Центра высоких технологий «Химрар».
- Создание системы финансирования научно-исследовательских проектов в форме частно-государственного партнерства.
- Развитие взаимодополняющей инфраструктуры и материально-технической базы участников Кластера, необходимой для разработки и внедрения в производство инновационной фармацевтической и медицинской продукции.
- Выявление, подготовка и переподготовка кадров нового типа для научно-исследовательской и предпринимательской деятельности в инновационном высокотехнологичном бизнесе.
- Создание имиджа и продвижение среди профессионального сообщества и широкой общественности Кластера и его участников как центра инновационного развития отечественной фармацевтической и медицинской отраслей.
- Создание сети экспертов мирового уровня в области «живых систем».
- Международная интеграция Участников Кластера.

Очевидно, что инновационное развитие невозможно без высококвалифицированных кадров. Для подготовки нового типа исследователей для медицинской и фармацевтической науки и промышленности был создан факультет биологической и медицинской физики (ФБМФ) МФТИ. Для более тесного взаимодействия и понимания потребностей конечного потребителя инновационной медицинской и фармацевтической продукции было принято решение о том, что факультет должен возглавлять врач с опытом в организации здравоохранения.

Для студентов нового факультета была создана программа, которая, помимо традиционного физико-математического образования, включила в себя химию и биологию на младших курсах. Для направленной подготовки студентов к последующему проведению НИР в базовых организациях были

РИС. 1. Организационная модель Биофармкластера «Северный» (БФКС)

подготовлены дополнительные курсы, позволяющие понять принципы работы современного биотехнологического аналитического и производственного оборудования. На старших курсах в рамках «Системы физтеха» на базовых кафедрах были введены новые курсы по биотехнологиям, медицинской химии, компьютерному дизайну лекарственных средств, а также основы предпринимательской деятельности в сфере инновационных медицинских технологий. Также был разработан специальный курс Росздравнадзора, позволяющий студентам понять принципы внедрения экспериментальных разработок в производство и на рынок медицинских услуг.

На базе научно-производственных объединений были созданы летние практики по разработке медицинской техники в действующих конструкторских бюро и передовых клиниках, использующих биоаналитику в практическом здравоохранении, представляющих собой образцы клиник, постепенно переходящих на модель инновационного здравоохранения, основанную по персонализированной профилактике.

Лабораторные аналитические технологии и биоинформатика являются основой инновационной модели здравоохранения. Генетические исследования в совокупности с ОМИКсными технологиями (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика и липидомика) (OMICs) и последующей биоинформатической обработкой позволяют получать огромные объемы данных (big data). Для анализа данных (data mining) и трансляции полученных результатов в практическую медицину необходим новый подход к подготовке специалистов. Новая модель здравоохранения (цифровое здравоохранение), базирующаяся на принципах персонализации и превентивности, может быть реализована только при условии применения в клинической практике результатов цифровой обработки данных, полученных в ходе молекулярно-генетических исследований. Для этого необходима новая система обучения медицинских и немедицинских специалистов, позволяющая реализовать индивидуальные траектории подготовки специалистов в зависимости от планируемого направления деятельности в сфере медицинской науки и промышленности.

В зависимости от предполагаемой дальнейшей научно-исследовательской работы в системе здравоохранения студентам предоставляется возможность набирать обучающие модули. В соответствии с Законом «Об образовании в Российской Федерации» от 29 декабря 2012 г. право на создание собственных стандартов образования, полученное ведущими вузами Российской Федерации, в число которых входит МФТИ, позволило реализовать уникальный подход для подготовки специалистов-разработчиков инновационных медицинских технологий.

Фактически на старшем курсе бакалавриата и в магистратуре студенты, уже обладающие полноценным базовым образованием по основным дисциплинам (математика, физика, химия, биология, информатика, английский язык), начинают «обучение на рабочем месте» в научно-исследовательских лабораториях ведущих российских академических институтов и научно-клинических федерального и московского подчинения, а также в институтах ФМБА России.

Таким образом, студенты помимо базовых знаний получают навыки и знания в области инновационных медицинских технологий. Обучение ведется по трем основным направлениям.

- Биоинформатика и молекулярная биология.
- Медицинская химия и разработка лекарственных средств.
- Разработка медицинской техники и материалов.

Отдельными направлениями являются подготовка «технологических» предпринимателей, реализуемая на кафедре инновационной фармацевтики, медтехники и биотехнологий на базе БФК «Северный», и подготовка врачей-исследователей, реализуемая в рамках системы двухдипломного образования МФТИ и ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Студенты завершают обучение в магистратуре дипломной работой, имеющей практическое значение и обладающей научной новизной. Проекты рассматриваются научно-техническим советом центра живых систем МФТИ. Наиболее перспективные инновационные проекты поддерживаются специально созданным фондом поддержки молодых предпринимателей, работающих в сфере инновационных медицинских технологий. Созданный членами БФКС так называемый посевной фонд позволяет молодым предпринимателям начать реализацию первого этапа своего проекта.

При условии успешной реализации первого этапа проект получает дальнейшую административную и инвестиционную поддержку. Кроме того, студенты имеют возможность представлять свои проекты компаниям — членам БФКС, которые также оценивают инновационность проектов и могут принять решение о финансировании наиболее перспективных проектов в своей области интересов, поддерживая в дальнейшем процесс доклинических и клинических исследований в партнерских организациях с разрешением на проведение клинических исследований фармацевтических препаратов, медицинских изделий и биотехнологических продуктов. Для грамотного оформления документов и проведения всех необходимых работ заключен договор и создана постоянно действующая рабочая группа представителей БФКС и подведомственной Росздравнадзору организации — ВНИИМТ.

Список организаций — членов БФКС на конец 2014 г. представлен на рис. 2.

В процессе реализации программы подготовки научно-исследовательских кадров без медицинского образования встал вопрос о том, что существующее

РИС. 2. Организации — члены Биофармкластера «Северный», декабрь 2014

законодательное регулирование профессиональной деятельности в сфере здравоохранение существенно ограничивает круг возможного использования высококвалифицированных кадров без медицинского и биологического образования. В рассматриваемом случае — МФТИ — физиков, математиков и информатиков.

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» в пункте 1.3 определяются должности специалистов с высшим профессиональным (немедицинским образованием): медицинский физик и эксперт-физик по контролю за источниками ионизирующих и неионизирующих излучений. Однако таких должностей нет в составе клинико-диагностических лабораторий, куда в практике и относятся ОМИКсные и биоинформатические исследования, специалистов для которых нередко готовят именно технические вузы, как в случае с МФТИ.

В соответствии с Приказом МЗ и ПР РФ от 23 апреля 2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» (зарегистрирован МЮ РФ 05.06.2009) специальность «клиническая и лабораторная диагностика» может быть получена только специалистами с высшим медицинским образованием.

Специальность, полученная в вузе:

- Лечебное дело
- Педиатрия
- Медико-профилактическое дело
- Стоматология
- Медицинская биохимия
- Медицинская биофизика
- Медицинская кибернетика

Статья 100 Федерального закона № 323 «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» говорит о том, что медицинскую деятельность в РФ могут осуществлять только лица с разным (младший, средний, высший) уровнем медицинского образования и сертификатом специалиста [2].

Это ограничение полностью исключало возможности для инновационного развития отечественной лабораторной службы, т. к. современные новые биотехнологии создаются преимущественно учеными с техническим или естественнонаучным образованием, а не только и не столько специалистами с медицинским. Более того, навыки по лабораторной работе в рамках реализации ОМИКсных или клеточных технологий не входят в учебный план врачей.

Для коррекции создавшейся ситуации Министерство здравоохранения РФ в 2013 г. выпустило разъяснительное письмо, из которого следовало, что дополнительно к сертифицированному медицинскому персоналу в номенклатуру должностей медицинских и фармацевтических работников (в соответствии с Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1183н) включены должности с высшим профессиональным (немедицинским) образованием.

- Биология
- Биохимия
- Биофизика
- Генетика
- Микробиология

- Фармация

Дополнительно специалисты должны пройти курсы повышения квалификации в соответствии с выбранной профессиональной деятельностью. Это дает им право продолжать свою деятельность в качестве биолога.

Данное письмо действительно улучшило ситуацию в генно-клеточных лабораториях, но не в инновационных лабораториях, где наряду с биологией в значительной степени применяются математика и информатика.

Так как подготовка студентов ФБМФ МФТИ нацелена именно на развитие ими практических инноваций в сфере высоких медицинских технологий с активным применением математики, физики и информатики, то было необходимо обеспечить правовые возможности для работы в сфере здравоохранения. В данный момент в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 25 июля 2011 г. № 808н «О порядке получения квалификационных категорий медицинскими и фармацевтическими работниками» получение квалификационных категорий (что важно для карьерного роста) возможно только для биологов и врачей-лаборантов. Таким образом, физики, математики и специалисты по информационным технологиям, крайне необходимые для развития инновационного здравоохранения, не имеют возможности карьерного роста в системе здравоохранения [3].

Для преодоления формального препятствия на пути привлечения высококвалифицированных специалистов в лаборатории научно-клинических центров в 2014 г. на ФБМФ МФТИ было открыто магистерское образование по направлению 19.04.01 «Биотехнологии». Так как МФТИ имеет статус научно-исследовательского университета и обладает правом создавать собственные образовательные стандарты, то была разработана специальная программа, ориентированная на развитие инновационных медицинских технологий (включая биотехнологии, фармацевтические и разработку медицинской техники).

Первый набор на программу составил 10 человек. В связи со значительным конкурсом и высокой потребностью в специалистах нового типа было принято решение об увеличении набора до 17 человек на 2017 г. с дальнейшим увеличением до 25 человек — приблизительно половины всего набора в магистратуру ФБМФ.

В обучении студентов принимают участие базовые кафедры ФБМФ:

- Инновационной фармацевтики, медицинской техники и биотехнологий
- Биоинформатики и системной биологии
- Молекулярной и трансляционной медицины
- Молекулярной и клеточной биологии
- Физики живых систем
- Физико-химической биологии и биотехнологий

Все студенты, принимаемые по направлению «биотехнология», участвующие в НИР по развитию инновационных медицинских технологий, помимо стандартно высокого знания физики, математики и биохимии должны знать английский язык на достаточном уровне, который позволил бы им работать со всеми основными источниками новых знаний в направлении Life Science.

Создание данного магистерского направления должно облегчить устройство выпускников в научно-клинические учреждения с учетом лицензионного законодательства и сертификационных требований к специалистам в части определения профессиональной квалификации для работы в лабораториях указанных учреждений. Получение права работы в высокотехнологичных клинико-диагностических лабораториях для выпускников немедицинских вузов — это принципиально важный вопрос для развития инновационной модели здравоохранения.

Следующей важной составляющей подготовки кадров для инновационного здравоохранения является подготовка врачей нового типа — врачей-исследователей. На фоне безусловной необходимости продолжать готовить врачей первичного звена, решающих проблемы обеспечения медицинской помощью населения России, для перехода на инновационную модель цифрового здравоохранения необходимо готовить врачебные кадры, которые в состоянии анализировать результаты и внедрять в практику достижения новых медицинских технологий, созданных немедицинскими специалистами в сфере инновационных медицинских технологий. Кроме того, врачи-исследователи должны быть в состоянии сами развивать медицинскую науку, ставить задачи исследовательским коллективам и обучать студентов медицинских вузов в соответствии с новой парадигмой развития цифрового здравоохранения.

Именно для подготовки врачей инновационного (цифрового) здравоохранения была запущена совместная программа ФБМФ МФТИ и лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Программа реализуется в соответствии с Федеральным законом № 273 от 29 декабря 2012 г. «Об образовании в Российской Федерации» и письмом Министерства образования и науки Российской Федерации № АК-2563/05 от 28 августа 2015 г. «Методические рекомендации по организации образовательной деятельности с использованием сетевых форм реализации образовательных программ».

Программа состоит из трех последовательных ступеней.

1. Базовое образование ФБМФ МФТИ + базовые дисциплины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и летние практики — 3 года.

2. Клинические дисциплины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выпускной курс бакалавриата и магистратура МФТИ — 4 года.
3. Ординатура по выбору — 2–3 года (не обязательно).
4. Аспирантура по выбору — 3–4 года.

С учетом длительности и насыщенности программы на нее отбираются только студенты, показавшие выдающиеся способности к обучению. Данная практика не может быть массовой. Программа создана для подготовки ограниченного количества врачей-исследователей для работы в ведущих научно-клинических центрах, в частности, в системе ФМБА России и системе клиник Управления делами Президента Российской Федерации, а также для преподавания врачам-исследователям нового поколения в программах, которые стартуют в ПМГМУ в период 2019–2020 гг.

Студенты, обучающиеся по программе двойных дипломов, в процессе обучения в МФТИ получают полноценное образование, включающее в себя, наряду с фундаментальным физико-математическим образованием, понимание физиологических и биохимических процессов в человеческом организме, и в процессе обучения в ПМГМУ — все клинические дисциплины, необходимые для подготовки врача по специальности «Лечебное дело».

В результате по окончании обучения по программе подготовки специалистов инновационного здравоохранения выпускники получают два диплома о высшем образовании: физика (МФТИ) и врача по специальности «Лечебное дело» (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)). Таким образом, мы получаем специалиста, способного разрабатывать новые медицинские технологии и продукты и обладающего клиническим мышлением.

Примером успешности работы данной программы в сочетании с поддержкой молодых инновационных предпринимателей венчурным фондом БФКС и РБК является разработка нового медицинского изделия для поиска и контроля изменений мелких вен студентом программы В.Козловым в сотрудничестве с другими студентами ФБМФ. Прибор позволил существенно упростить проведение внутривенных инъекций в сложные для доступа вены и может быть использован в практике склеротерапии флебологами для контроля результатов.

В 2016 г. на ФБМФ создана новая группа из 15 человек, которые в случае успешного обучения также должны получить возможность учиться по программе двойных дипломов. Запланировано расширение программы с набором студентов в последующие годы. Клиническую практику в рамках сетевого образования студенты проходят в ведущих медицинских учреждениях Москвы — клинических базах ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в клинической больнице № 1 Управления делами Президента Российской Федерации. В дальнейшем планируется расширение доступных для практики клинических баз в системе клиник Управления делами Президента Российской Федерации.

Следующим важным аспектом реализации программы подготовки инновационных специалистов на ФБМФ является подготовка педагогических кадров. Очевидно, что подготовку кадров для инновационного здравоохранения могут осуществлять специалисты, прошедшие соответствующую подготовку.

Для реализации этой цели также были подписаны соглашения и договоры о совместном обучении на основе принципов сетевого образования между МФТИ и ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Планируется усиление роли ученых (немедицинских профессий) в образовательном процессе при подготовке врачей.

Как показывают мировая практика и опыт МФТИ, преподавание практическими учеными, для которых научно-исследовательская деятельность является основным занятием, позволяет делиться со студентами новыми знаниями. Это решает сразу две задачи — позволяет знакомить студентов с инновационными продуктами, давая достаточное количество знаний и навыков, чтобы они могли максимально использовать инновации в практике, и побуждать их к дальнейшему развитию инновационных технологий.

Учитывая значительно возросший объем знаний, которые необходимо усваивать студенту-медику, который будет работать в сфере высокотехнологичной медицины, необходимо значительное увеличение как доли базовых (неклинических) дисциплин при подготовке современного врача, так и времени получения медицинского образования для будущих специалистов инновационного сектора здравоохранения.

Поэтому пилотный проект в виде двухдипломного образования, реализуемый совместно МФТИ и ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в дальнейшем будет необходимо транслировать в другие учреждения высшего технического и медицинского образования соответствующего уровня подготовки студентов.

В пилотном проекте учитываются как требования по подготовке врача по специальности «Лечебное дело» 06.01.01 — Государственный образовательный стандарт, так и по программе подготовки по направлению «Прикладная математика и физика» 03.03.01 в бакалавриате и 19.04.01 «Биотехнология» — в магистратуре. Обучение с учетом сетевой формы взаимодействия позволяет перезачет предметов, таким образом, удлинение срока обучения

по программе составляет всего один год. Однако оптимальным было бы увеличение длительности программы до восьми лет (на два года) для более качественной подготовки специалистов и снижения пиковой нагрузки на студентов на четвертом году обучения. Для реализации и последующего масштабирования подобной программы необходимо внести изменения в законодательство, которые позволят получать второе высшее медицинское образование за счет бюджета. Кроме того, ввести новый профессиональный стандарт врача-исследователя и законодательно закрепить новый федеральный государственный стандарт подготовки.

Хотя основное внимание в подготовке специалистов для инновационного здравоохранения заключается именно в подготовке специалистов немедицинского профиля, роль которых будет возрастать с повышением технологизации медицины и ростом получаемых посредством молекулярно-генетической аналитики данных, необходимо также повышать квалификацию медицинского персонала, работающего в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи и в развивающейся сфере персонализированной медицины.

С этой целью в соответствии с тезисами послания Президента России В.В. Путина создается система дополнительного профессионального образования в сфере так называемой цифровой медицины: «поликлиники оснащены новейшим оборудованием, а у медицинских работников элементарно не хватает квалификации, чтобы применить это оборудование. Начиная с будущего года на базе федеральных и региональных медицинских центров и вузов будет организована регулярная переподготовка врачей. При этом специалист с помощью образовательного сертификата сможет сам выбрать, где и как повысить свою квалификацию».

Переподготовка будет проводиться не только для повышения эффективности использования радиологических комплексов и молекулярной диагностики (ядерной медицины), но и для работы с данными ОМИКСных технологий и биоинформатики. Повышение квалификации медицинского персонала позволяет использовать для анализа и интерпретации данные, получаемые при помощи обработки молекулярно-генетических исследований. Также в 2017 г. в рамках поправок к Федеральному закону № 323 «Об охране здоровья граждан» было положено начало активному развитию информационных технологий в здравоохранении РФ, в т. ч. изменение системы документооборота в медицинских учреждениях с более широким использованием электронных носителей информации и соответствующей подготовкой среднего и младшего медицинского персонала. Переход к новой системе также был осуществлен в соответствии с тезисами послания Президента РФ: «Продолжим наращивать и уровень информатизации здравоохранения, чтобы сделать удобной и простой запись на прием, ведение документации. Нужно освободить врачей от рутины, от заполнения вороха отчетов и справок, дать им больше времени для непосредственной работы с пациентом».

В подготовку врачей внедряются инновационные технологии, основанные на самообучающихся нейросетях. Разработанное программное обеспечение позволяет врачу следовать алгоритму дифференциальной диагностики в реальном времени с наличием так называемых электронных подсказок. Наличие такой инновационной системы решает несколько задач:

- снижение количества диагностических ошибок, в том числе с учетом наличия редких заболеваний, с которыми врачи первичного звена редко сталкиваются и которые в этой связи нередко обнаруживаются со значительным опозданием;
- повышение таргетности назначения вспомогательных исследований — дополнительных клинико-лабораторных анализов, радиологических исследований и функциональных диагностических тестов;
- назначение наиболее эффективных препаратов в соответствии с актуальными протоколами и рекомендациями (стандартами);
- персонализированный подбор препаратов при наличии соответствующей информации из молекулярно-генетического профиля пациента;
- непрерывное повышение квалификации медицинского персонала;
- развитие медицинской науки за счет накопления данных, их систематизации и аналитической обработки.

Работа самообучающихся нейросетей основана на постоянном накоплении и интерпретации данных в режиме реального времени. Внесение не только данных, полученных при первичном осмотре, но эффектов на протяжении и в результате лечения, позволяет собирать данные на популяционном уровне, находить корреляции с индивидуальными особенностями конкретного пациента и персонализировать назначения. Самообучающиеся нейросети позволяют обрабатывать большие данные (big data) и на основе многопараметрового анализа корректировать назначения в зависимости от индивидуальных генетических и приобретенных метаболических особенностей пациента. Система может давать информацию врачу о последних рекомендациях в сходных ситуациях для конкретного пациента на основе его индивидуальных особенностей. По мере накопления информации по результатам лечения в разных генетических и метаболических группах пациентов рекомендации будут уточняться, медленно двигаясь от стандарта к персонализированному подходу.

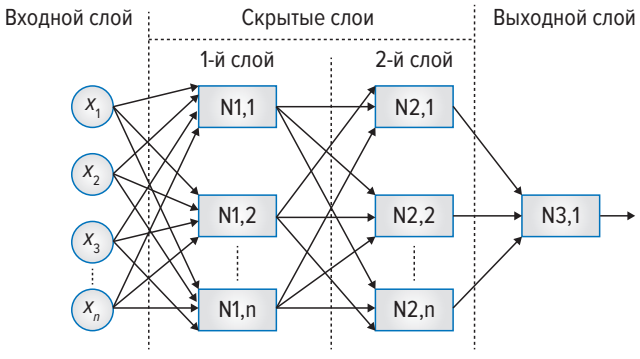

РИС. 3. Структурная схема нейронной сети (Парфенович Д. Нейронные сети от теории к практике)

Общая схема нейронной сети представлена на рис. 3 [4].

Входной слой — сбор информации, и ее загрузка в сеть. Выходы этого слоя передают сигналы на входы следующего слоя (скрытого или выходного).

Скрытые слои — слои обычных нейронов, где происходит вся обработка информации, поиск корреляций и оптимизация возможных решений.

Выходной слой — выдает рекомендации по дальнейшему ведению пациента — получение новой необходимой для верификации диагноза информации и назначения (в дальнейшем — коррекции) терапии.

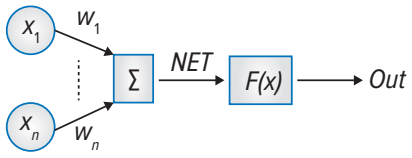

РИС. 4. Принцип работы нейросети. (Парфенович Д. Нейронные сети от теории к практике)

На данном этапе развития направления «Нейронет» уже созданы нейросети, имеющие до 200 слоев, позволяющие решать сложные задачи поиска нетривиальных связей и создавать системы помощи в принятии решения.

Принцип работы нейросети схематично изображен на рис. 4.

1. Входные сигналы x_n.
2. Весовые коэффициенты w_n.
3. Сумматор ∑ и его выход *NET*.
4. Функция активации нейрона $F_{(x)}$.
5. Выходной сигнал *Out*.

У нейронной сети много свойств, но самым главным является ее способность к обучению. Процесс обучения сети сводится к изменению весовых коэффициентов w_n.

$$NET = \sum_n x_n w_n .$$

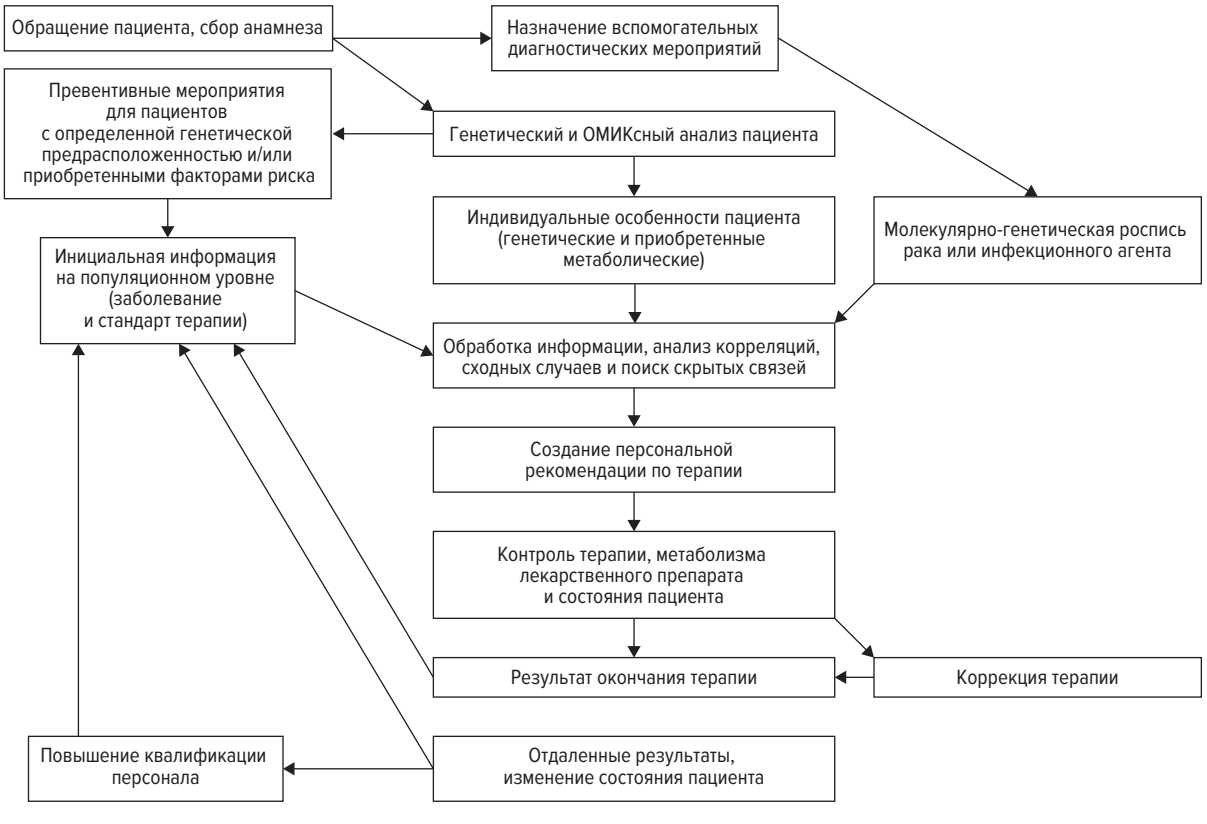

СХЕМА 1. Спиралевидное развитие в инновационной модели здравоохранения

NET в данном случае и есть результат вычислений нейрона.

$$Out = F(NET - \Theta).$$

В упрощенном варианте схема представляет собой спиралевидное движение, состоящее из витков накопления объема данных и генерации новых рекомендаций:

- наличие первоначальной молекулярно-генетической информации, алгоритм опроса и сбора данных;
- сбор анамнеза и назначение дополнительных методов обследования пациента, патологических очагов (опухоли), состава микробиоты и патогенных агентов;
- внесение в систему и обработка полученных данных, назначение терапии в соответствии с генетическим и ОМИКСным профилем;
- контроль терапии и состояния пациента, внесение данных в систему;
- коррекция терапии, оценка результата, накопление данных;
- создание новых рекомендаций на популяционном уровне по генетическим (метаболическим) группам пациентов, в том числе в рамках превентивных мероприятий;
- повышение квалификации персонала за счет внедрения в процесс обучения полученных новых знаний и данных.

Таким образом, создается открытая саморазвивающаяся система повышения качества медицинской помощи за счет инновационного подхода к образованию медицинского персонала и в результате — создания новых схем персонализированной терапии. Что в конечном итоге приведет к улучшению качества жизни и увеличению продолжительности жизни населения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Переход к новой системе здравоохранения требует не только подготовки кадров нового образца и новых организационных форм взаимодействия с участниками индустрии здравоохранения на разных уровнях. Также очевидно, что возникает потребность во введении новых немедицинских, технологических специальностей для работы в научно-клиническом секторе здравоохранения.

ВЫВОДЫ

В результате проведенной работы, внедрения новых сетевых образовательных программ и развития трансляционной медицины в виде усиления взаимодействия индустриальных партнеров и научно-клинических центров удалось создать систему подготовки врачей-исследователей и высококвалифицированных медицинских биотехнологов для развития инновационного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.rmj.ru/articles/aktualnaya_problema/Universitetskiy_klaster_Moskovskogo_fiziko-tehnicheskogo_instituta_GU/#ixzz4SAukLF6u
2. https://www.ramld.ru/userfiles/file/RostovDon/rostovgilmanovSTol.pdf
3. www.fedlab.ru/minzdrav/biologam-i-vracham-laborantam
4. https://www.mql5.com/ru/articles/497

УДК 613.72 + 616.1

В.С. Василенко
д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского Государственного педиатрического медицинского университета

Н.Д. Мамиев
аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского Государственного педиатрического медицинского университета

V.S. Vasilenko
Doctor of Medical Sciences, the Head of the Department of Hospital Therapy with an Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University

N.D. Mamiev
Post-graduate student, the Department of Hospital Therapy with an Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University

ПРОФИЛАКТИКА СРЫВА АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОРТСМЕНОВ МЕТОДОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM ADAPTATION FAILURE IN ATHLETES WITH THE METHOD OF ABDOMINAL DECOMPRESSION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Василенко Владимир Станиславович,
д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского Государственного педиатрического медицинского университета.
Адрес: 194 100, РФ, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2
Телефоны: +7 (812) 275-73-84, +7-911-925-07-61
e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru
Статья поступила: 09.06.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Vladimir Vasilenko, the Head of the Department of Hospital Therapy with an Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
Adress: p. 2, Litovskaya str., St. Petersburg, Russia, 194 100
Tel.: +7 (812) 275-73-84, +7-911-925-07-61
e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru
Article submitted: 09.06.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

В связи с повышением интенсивности и объема тренировочных нагрузок современного спорта на фоне ужесточения антидопингового контроля все большее распространение находят физиотерапевтические средства восстановления. Целью исследования явилось обоснование применения метода абдоминальной декомпрессии для повышения адаптации к спортивным нагрузкам. В экспериментальную группу были включены 24 спортсмена специализации «академическая гребля» в возрасте от 16 до 18 лет, первый разряд и кандидаты в мастера спорта, стаж занятий спортом не менее 5 лет. Контрольную группу составили 24 спортсмена аналогичной специализации, возраста и мастерства. Сеансы абдоминальной декомпрессии проводились один раз в день на протяжении 10 дней в микроцикле специально-подготовительного периода тренировочного цикла, предшествующем периоду максимальных по объему нагрузок. Всего за учебно-тренировочный год было проведено три курса абдоминальной декомпрессии.

Непосредственно после курса абдоминальной декомпрессии отмечается улучшение микроциркуляции, повышение общей и эффективной концентрации альбуминов, приводящее к увеличению резерва связывания альбуминов и ускорению вывода метаболитов из ор-

Abstract

The increase in the intensity and volume of training loads in modern sports together with strict anti-doping policy draw increased attention to physiotherapeutic recovery methods. The paper presents the findings of the study of abdominal decompression to enhance adaptation to sport loads. The study group included 24 athletes (specialization rowing, age 16 to 18, proficiency level — the first class and Master of Sports candidates, sport experience over 5 years). The control group included 24 athletes of the same specialization, age and skill. The abdominal decompression sessions were held once a day for 10 days in the special preparatory period of the training cycle prior to the period of maximum loads. The training year included 3 courses of abdominal decompression.

The course of abdominal decompression improved microcirculation, total and effective albumin concentration, resulting in increased albumin binding reserve and metabolite excretion, and reduced CPK MV level. The study group demonstrated the decrease in the number of cardiovascular disorders compared to the controls. Abdominal decompression can be considered an innovative efficient physiotherapeutic method to enhance the adaptive capacity.

ганизма, снижение уровня КФК МВ. В группе спортсменов, прошедших на протяжении учебно-тренировочного года три курса абдоминальной декомпрессии, в конце года выявлено снижение относительно контроля числа нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Абдоминальную декомпрессию можно рассматривать как инновационный физиотерапевтический метод с широкими возможностями повышения адаптационного потенциала спортсменов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, адаптация, спорт, абдоминальная декомпрессия.

Keywords: abdominal decompression, sports, adaptation, cardio-vascular system.

ВВЕДЕНИЕ

Физические нагрузки современного спорта достигли величин, значительно превышающих ресурсы адаптационных возможностей организма, что может приводить к существенным метаболическим изменениям в организме спортсменов. Сердечно-сосудистая система является ведущей системой, обеспечивающей приспособление организма к физическим нагрузкам, а кардиоваскулярные нарушения рассматриваются как одни из первых признаков изменения адаптации организма к физической нагрузке. В случае нарушения адаптации дальнейшее воздействие нагрузки при отсутствии соответствующих восстановительных процедур, направленных на элиминацию и детоксикацию продуктов метаболизма, может привести к перетренированности, и в частности к перенапряжению сердечно-сосудистой системы. Аналогичный результат может иметь место и при неграмотном использовании средств восстановления.

По данным Е.А. Гавриловой [7; 8], в клинической картине потенциально опасных изменений сердечно-сосудистой системы у спортсменов лидирует состояние перетренированности, а кардиологические проблемы являются основной причиной внезапной смерти в спорте [3; 19; 20; 22]. В связи с этим все большее распространение находят физиотерапевтические средства восстановления. Обосновывается их применение не только как средств, восстанавливающих или повышающих работоспособность, но и для повышения защитно-приспособительных реакций организма и предупреждения возникновения предпатологических и патологических состояний [5, 18].

В настоящее время является актуальным поиск неинвазивных, безлекарственных, физиотерапевтических методов воздействия на организм спортсмена для достижения более высоких адаптационных возможностей. Все большее внимание исследователей привлекают нарушения микроциркуляции при физическом перенапряжении и способы ее коррекции. Показатели состояния системы микроциркуляции могут служить важным диагностическим критерием приспособленности организма к тому или иному виду физической деятельности, а также характеризовать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Состояние микроциркуляции в любом участке тела с большой степенью точности дает возможность судить о ее состоянии в организме в целом [24].

Высокая изменчивость кровотока в капиллярах — необходимое условие приспособления микроциркуляторной системы к потребностям органов и тканей в доставке питательных веществ. Нарушения микроциркуляторных процессов и взаимообусловленных витальных функций клетки формируют условия к гипоксическому повреждению клеточных элементов, дисбалансу микроэлементного состава, воспалительным изменениям на биохимическом, тканевом и органном уровнях [6; 14].

Установлено, что локальное и регионарное изменение микроциркуляции приводит к сдвигам в соответствующих сегментах и рефлекторным реакциям, позволяя стимулировать восстановительные и саногенетические процессы во внутренних органах и организме в целом [17; 10].

Одним из направлений в решении задачи безопасного и эффективного увеличения микроциркуляции являются разработки, направленные на изменение атмосферного давления в сторону разряжения.

Изучение физиологических эффектов локальной декомпрессии началось с 50-х годов XX в. Было установлено, что декомпрессия является эффективным средством лечения ряда заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата, невритов и радикулитов различной этиологии, облитерирующего эндартериита и болезни Рейно [2].В 1959 г. профессор Хейнс из южноафриканского университета Витватерстренд предложил применять локальную декомпрессию живота при патологической беременности

(«дети по Хейнсу») [23]. В дальнейшем.российскими учеными метод абдоминальной декомпрессии, предложенный Хейнсом, был существенно модифицирован в части расширения зоны воздействия отрицательного давления и введения компенсирующего положительного давления на нижние конечности [16; 11].

В настоящее время абдоминальная декомпрессия обратила на себя внимание как метод, способный в короткие сроки устранить спорт-лимитирующие состояния и повысить функциональные возможности практически всех систем организма за счет физиологической перестройки обменно-трофических процессов [9].

Локальная декомпрессия повышает трансмуральное давление в сосудах в такой же степени, в какой понижается давление в барокамере: мягкие ткани при малых смещениях ведут себя как жидкость, то есть передают давление на стенки сосуда практически без потерь — так же, как и в обратном направлении [2]. Увеличение емкости сосудистого русла абдоминальной области вызывает снижение градиента давления между венами нижней части туловища и правым предсердием, значительно уменьшая приток крови к последнему, что снижает величину минутного объема крови более чем на 2 литра. Повышение кровенаполнения органов малого таза, наряду с вазодилатацией сосудистого русла, включает механизмы компенсации, предотвращающие увеличение объема сосудов, расположенных в зоне декомпрессии [4]. Воздействие вакуума на участки тканей вызывает в них ритмические и асинхронные сокращения большого числа миофибрилл скелетной мускулатуры, в том числе гладкомышечных элементов сосудов, способствуя усилению локального кровотока и улучшению метаболических процессов [1].

Разница давления в системе кровь—ткань вызывает активацию трансмембранного обмена веществ и непосредственного транспорта кислорода через мембрану, отделяющую капилляры от тканей, что обеспечивает наряду с местным воздействием общее положительное влияние на организм. Получаемой при абдоминальной декомпрессии оксигенации и гиперемии тканей в условиях обычного атмосферного давления практически невозможно достигнуть никакими физиологическими средствами [12; 15].

В эксперименте установлено, что локальная абдоминальная декомпрессия у животных приводит к уменьшению процентного содержания деформированных эритроцитов, образование которых приводит к нарушениям реологических свойств крови. Использование сеансов локальной абдоминальной декомпрессии обеспечивает удаление из организма токсических соединений (в первую очередь продуктов белкового обмена), улучшает реологические свойства крови и нормализует физиологическое состояние организма животных [13].

Таким образом, с учетом все возрастающего интереса к немедикаментозным технологиям восстановительной коррекции резервных возможностей различных функциональных систем, абдоминальную декомпрессию можно рассматривать, как инновационный физиотерапевтический метод, и изучение его влияния на адаптационный потенциал спортсменов является актуальным.

Цель исследования: обоснование возможности использования метода абдоминальной декомпрессии для профилактики срыва адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Колледжа Олимпийского резерва № 1 (КОР 1) Санкт-Петербурга. В экспериментальную группу были включены 24 спортсмена специализации «академическая гребля» в возрасте от 16 до 18 лет (средний возраст 16,9 ± 0,28 года), 1-й разряд и кандидаты в мастера спорта, стаж занятий спортом не менее 5 лет. Контрольную группу также составили представители академической гребли — 24 спортсмена от 16 до 18 лет (средний возраст 16,3 ± 0,35 года), 1-й разряд и кандидаты в мастера спорта, стаж занятий спортом не менее 5 лет.

Спортсмены экспериментальной группы получали сеансы абдоминальной декомпрессии путем локальной декомпрессии нижней половины туловища в гермокамере при импульсной подаче вакуума на комплекте аппаратуры КАД-01-АКЦ «НАДЕЖДА».

Сеансы абдоминальной декомпрессии назначались спортсменам врачами медицинского центра КОР 1, курирующими данную специализацию, после осмотра и анализа результатов медико-биологического контроля и проводились под контролем врача 1 раз в день на протяжении 10 дней в микроцикле специально-подготовительного периода тренировочного цикла, предшествующем периоду максимальных по объему нагрузок. Всего за учебно-тренировочный год было проведено 3 курса абдоминальной декомпрессии на этапах подготовки к зимним соревнованиям на гребных тренажерах (один курс) и весенне-летним соревнованиям на открытой воде (два курса).

Все исследования осуществлялись в первой половине дня, спустя сутки после последней тренировки. Перед 10-дневным курсом абдоминальной декомпрессии и после него проводили биохимические исследования и транскутанную лазерную допплерографию для оценки гемодинамики на коже предплечья. Нами использовался лазер-допплеровский флоуметр BLF-21 фирмы «Perimed» (Швеция). Исследование уровня кортизола и тестостерона прово-

дилось на анализаторе BoehringerMannheimImmuno diagnosticsES 300 (Германия) с использованием реактивов этой же фирмы с последующим вычислением индекса анаболизма (ИА= Тестостерон/КортизолХ100) [20]. Для выявления нарушений утилизации продуктов метаболизма и эндогенной интоксикации определяли общую и эффективную концентрацию альбумина стандартным методом с помощью наборов реактивов «ЗОНД-Альбумин» на анализаторе АКЛ-01 с последующим расчетом резерва связывания альбумина (РСА = ЭКА/ОКА × 100 %). Уровень аспартатаминотрансаминазы (АСТ) и аланинаминотрансаминазы (АЛТ) определяли УФ-методом с применением диагностических наборов фирмы «Biocon». Уровень КФКкреатинфосфокиназы (КФК) и КФК МВ определяли кинетическим методом с помощью диагностических наборов фирмы “Vitaldiagnostics”.

В конце учебно-тренировочного сезона (перед последними соревнованиями) проводили электрокардиографические исследования, транскутанную лазерную допплерографию до и после нагрузки и оценку качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале SF-36. При электрокардиографическом исследовании использовалась 24-секундная запись кардиосигнала для анализа формы предсердно-желудочкового комплекса и последующая непрерывная регистрация кардиосигнала в течение 5 мин в состоянии покоя и 5 мин ЭКГ записи в раннем восстановительном периоде после выполнения нагрузочной пробы на велоэргометре. Клинически значимой экстрасистолической аритмией считали экстрасистолию, выявляющуюся в покое и/или после физической нагрузки в количестве 5 и более экстрасистол за 1 мин.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ результатов, полученных на двух этапах исследования: 1) до и сразу после курса абдоминальной декомпрессии; 2) в конце учебно-тренировочного года.

I. Изучение влияния курса абдоминальной декомпрессии на уровень микроциркуляции кожи предплечья показало ее статистически значимое повышение сразу после прохождения 10-дневного курса (с 4,2 ± 0,3 до 5,3 ± 0,3 мл/мин, при $p \leqslant 0{,}05$), причем в контрольной группе за этот период статистически значимой динамики микроциркуляции отмечено не было (с 5,5 ± 0,4 до 5,2 ± 0,35 мл/мин, при $p > 0{,}05$). Полученный результат может быть связан с рефлекторной активацией микроциркуляции в зонах, не подвергающихся непосредственному воздействию.

Особый интерес в спортивной диагностике представляют тканевые ферменты. Увеличение содержания в крови ферментов, обычно находящихся внутри клеток, рассматривается как индикатор синдрома перенапряжения спортсменов. При изучении протеолитических ферментов до и сразу после курса абдоминальной декомпрессии в экспериментальной группе установлено статистически значимое снижение АСТ, КФК и КФК МВ соответственно, с 29,7 ± 1,5 до 23,0 ± 1,2 Е/л ($p \leqslant 0{,}05$), с 349,7 ± 52,0 до 257,5 ± 11,7 Е/л ($p \leqslant 0{,}05$) с 17,3 ± 1,1 до 12,7 ± 0,8 Е/л ($p \leqslant 0{,}05$), что может свидетельствовать о возросшей переносимости физических нагрузок. Аналогичные изменения в отношении АСТ и КФК отмечены и в контрольной группе (28,0 ± 1,1 относительно 24,0 ± 1,2 Е/л при $p \leqslant 0{,}05$ и 20,8 ± 0,9 относительно 17,5 ± 0,8 Е/л при $p \leqslant 0{,}05$). Соответственно, можно говорить о снижении под действием абдоминальной декомпрессии только уровня КФК МВ, так как в контрольной группе динамики этого показателя не отмечено (19,6 ± 1,3 до 18,4 ± 0,9 Е/л, при $p > 0{,}05$).

Сывороточные альбумины играют основную роль в элиминации низкомолекулярных токсинов из крови, связывая большое число эндогенных метаболитов. Снижение связывающей способности альбумина оценивают по уменьшению резерва связывания альбумина (РСА), который характеризует долю свободных центров альбумина, не заблокированных метаболитами. Установлено статистически значимое увеличение резерва связывания альбумина при исследовании до и сразу после курса абдоминальной декомпрессии. У спортсменов экспериментальной группы после курса абдоминальной декомпрессии установлено повышение ОКА и ЭКА (с 39,7 ± 0,39 до 41,7 ± 0,5 при $p \leqslant 0{,}01$ и с 37,0 ± 0,25 до 39,3 ± 0,5 г/л при $p \leqslant 0{,}001$). Соответственно повысился и резерв связывания альбумина (с 92,7 ± 0,59 до 94,5 ± 0,35, при $p \leqslant 0{,}05$), что свидетельствует о возросшей потенциальной возможности системы сывороточных альбуминов. При этом в контрольной группе статистически значимой динамики сывороточных альбуминов нами не установлено (40,1 ± 0,3 относительно 40,9 ± 0,45 г/л; 37,4 ± 0,35 относительно 38,1 ± 0,43 г/л; 93,0 ± 0,44 относительно 92,1 ± 0,3 г/л, при $p \leqslant 0{,}05$).

Соотношение тестостерон/кортизол используют для диагностики синдрома перетренированности спортсменов [20]. Однако статистически значимого влияния абдоминальной декомпрессии на этот показатель нам выявить не удалось (4,44 ± 0,4 относительно 5,24 ± 0,37 %, при $p > 0{,}05$), что связано со значительными колебаниями уровня исследуемых гормонов у спортсменов.

II. В конце учебно-тренировочного года уровень микроциркуляции относительно контроля в экспериментальной группе спортсменовоказался несколько ниже (4,0 ± 0,3 против 5,1 ± 0,38 мл/мин, при $p \leqslant 0{,}05$)(рис. 1).

Однако в пробе, проведенной сразу после контрольной тренировки на открытой воде, установлено более значимое увеличение микроциркуляции в ответ на тренировочную нагрузку у спортсменов экспериментальной группы (до 7,5 ± 0,38 мл/мин), составившее 1,9 относительно 1,37 раза в контрольной группе, что свидетельствует о лучшей адаптации сердечно-сосудистой системы к тренировочной нагрузке.

В конце второго соревновательного периода на открытой воде проводился анализ ритма сердца в контрольной и экспериментальной группах спортсменов. Установлено, что наиболее часто нарушение сердечного ритма диагностировались у спортсменов контрольной группы, а именно в 37,5 % случаев (желудочковая экстрасистолия — 7 спортсменов, суправентрикулярная экстрасистолия — 2 спортсмена), что относительно спортсменов экспериментальной группы — 16,7 % (желудочковая экстрасистолия — 4 спортсмена) характеризуется статистически значимым повышением ($p \leqslant 0{,}05$). В трех случаях у спортсменов контрольной группы аритмии сочетались с полифокусным водителем ритма и в 1 случае в экспериментальной группе с атриовентрикулярной блокадой I степени.

Изменения на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации в конце сезона были выявлены у 12,5 % (3 спортсмена) обследованных спортсменов контрольной группы и 8,3 % (2 спортсмена) в экспериментальной группе, что не имело статистической значимости.

В результате сравнительного анализа установлено, что у спортсменов контрольной группы отмечается статистически значимое снижение показателей физического компонента КЖ по шкале GH — оценка своего здоровья в настоящий момент и психосоциального компонента здоровья по всем шкалам,

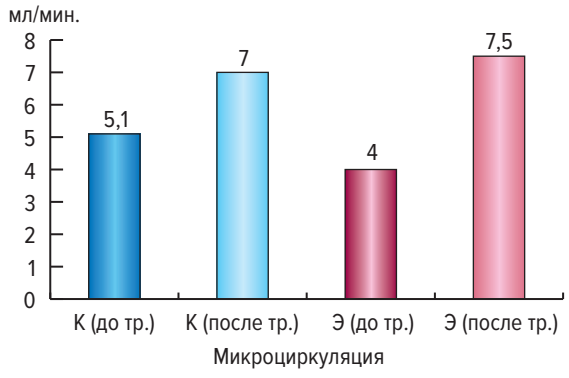

РИС. 1. Уровень микроциркуляции у спортсменов контрольной и экспериментальной группы в конце сезона до и после нагрузки

но в наибольшей степени по шкале VT — жизнеспособность и шкале MN — оценка психического здоровья. У спортсменов экспериментальной группы столь выраженных изменений КЖ, связанного со здоровьем, в конце соревновательного сезона не отмечается (табл. 1).

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют говорить о положительном влиянии курсов абдоминальной декомпрессии на восстановительные процессы в организме спортсменов.

Непосредственно после курса абдоминальной декомпрессии отмечается: улучшение микроциркуляции; повышение общей и эффективной концентрации альбуминов, приводящее к увеличению резерва связывания альбуминов и ускорению вывода метаболитов из организма; снижение уровня КФК МВ.

В группе спортсменов, прошедших на протяжении учебно-тренировочного года 3 курса абдоминальной декомпрессии, в конце года выявлено:

— меньшее число нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы;

Таблица 1

Особенности оценки физического и психического компонентов качества жизни спортсменами контрольной и экспериментальной групп (баллы)

Группы	Физический компонент				Психический компонент			
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Контрольная	94,5 ± 2,38	79,6 ± 3,66	85,5 ± 3,66	67,1 ± 2,49	71,5 ± 2,38	79,6 ± 1,6	71,6 ± 3,66	77,8 ± 1,76
Экспериментальная	97,3 ± 0,83	85,9 ± 4,1	91,9 ± 1,58	78,4 ± 2,63	85,3 ± 1,04	84,9 ± 1,12	83,3 ± 2,17	86,3 ± 0,83
Достоверность различий	$p > 0{,}05$	$p > 0{,}05$	$p > 0{,}05$	$p \leq 0{,}01$	$p \leq 0{,}001$	$p \leq 0{,}05$	$p \leq 0{,}05$	$p \leq 0{,}001$

PF — состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; GH — оценка своего здоровья в настоящий момент; VT — жизнеспособность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MH — оценка психического здоровья.

— повышение резервов сердечно-сосудистой системы и лучшая адаптация к нагрузкам, выражающаяся в снижении микроциркуляции кожи в состоянии покоя и более выраженной ее активации под действием тренировочной нагрузки;
— менее выраженное в конце соревновательного сезона снижение качества жизни, связанного со здоровьем.

Таким образом, абдоминальную декомпрессию можно рассматривать как инновационный физиотерапевтический метод повышения адаптационного потенциала спортсменов. Курсы абдоминальной декомпрессии рекомендуется использовать при обязательном медицинском контроле в мироциклах, предшествующих наиболее объемным и интенсивным тренировкам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесов В.У. Применение локального отрицательного давления в подготовке спортсменов. — М.: СпортАкадемПресс, 2001. — 84 с.
   [Avanesov V. Local negative pressure in sport training. Moscow: Sport Akadem Press; 2001. (In Russian)].
2. Боровкова Л.В., Воронина И.Д. Абдоминальная декомпрессия в лечении и профилактике фетоплацентарной недостаточности // Медицинский альманах. — 2010. — № 2. — С.165–169.
   [Borovkova L., Voronina I. Abdominal decompression in treatment and prevention of fetal-placental insufficiency. Meditsinskii al'manakh. 2010;(2):165–169. (In Russian)].
3. Бурякина Т.А. Клинико — диагностические особенности кардиологического обследования спортсменов // Трудный пациент. — 2011. — Т. 9, No 2–3. — С. 34–40.
   [Buryakina T. Clinical and diagnostic peculiarities of athlete examination. Trudnyi patient. 2011; 9(2—3):34 – 40. (In Russian)].
4. Вайсман Я.М. Влияние зональной декомпрессии на кровообращение матки и придатков при их хроническом воспалении. Дис.... канд. мед. наук. — Донецк; 1973.
   [Vaisman YaM. The effect of zonal decompression on the circulation of the uterus and appendages in chronic inflammation. [dissertation] Donetsk; 1973. (In Russian)].
5. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса (часть 2) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. Т. 4, № 4. — С. 68–73.
   [Vlasov T. Mechanisms of humoral regulation of vascular tone (part 2) // Regional blood circulation and microcirculation. 2002; 4(4): 68–73. (In Russian)].
6. Гаврилова Е.А. Внезапная смерть в спорте и ее профилактика (научный обзор) // Терапевт. — 2014. — № 12. С. — 57–63.
   [Gavrilova E. Sudden death in sports and its prevention (scientific review) // Therapeutist. 2014;(12):57–63. (In Russian).].
7. Гаврилова Е.А. Существует ли спортивная патология миокарда? // Спортивная медицина. — 2014. — № 2. — С. 3–13.
   [Gavrilova E. Are there sports pathologies of the myocardium? // Sports medicine 2014;(2):3–13. (In Russian).].
8. Данилова-Перлей В.И., Калинин А.В., Якушев М.П. и др. Методика абдоминальной декомпрессии у профессиональных спортсменов. СПБ ГБУЗ «Городской врачебно-физкультурный диспансер». — СПб, 2014. — 8 с.
   [Danilova-Perlei V., Kalinin A., Yakushev M. et al. The technique of abdominal decompression in professional athletes. "City medical-physical training dispensary». Sankt-Peterburg, 2014. (In Russian).].
9. Козина Ж.Л., Кожухар Л.В., Собко И.Н. Методика восстановления работоспособности с применением баночного массажа и аутогенной тренировки баскетболисток студенческих команд. // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. — 2015. — No5. — 16–21с.
   [Kozina Z., Kozhukhar L., Sobko I. Technique of restoration of working capacity with application of canned massage and autogenic training of basketball students of student's teams. // Pedagogy, psychology and medico-biological problems of physical education and sports. 2015; (5): 16–21. (In Russian).].
10. Кирьянова В.В., Макаров Е.А., Чабан А.А. Абдоминальная декомпрессия — инновационный метод в лечении, реабилитации и спортивной медицине // Вестник медицинского центра управления делами президента республики Казахстан. — 2016. — Т 62, N 1. — С. 93–97.
    [Kir'yanova V., Makarov E., Chaban A. Abdominal decompression is an innovative method in treatment, rehabilitation and sports medicine. // Bulletin of the Medical Center for Administration of Affairs of the President of the Republic of Kazakhstan. 2016. 62(1): 93–97. (In Russian).].
11. Коробков А.В. Физиологические сдвиги при ускорении восстановительных процессов путем использования локального отрицательного давления / Труды Отд. Физиологии спорта. Под ред. Д. м.н., проф. А.В. Коробкова. — М., 1974, 52 с.
    [Korobkov A. Physiological changes in the acceleration of recovery processes by using local negative pressure / Trudy Otd. Physiology of sports.. editor. Korobkov AV. Moscow: 1974. (In Russian).].
12. Панченкова И.А., Жичкина Л.В., Юрьев А.Ю., Шитов А.Ю. Влияние локальной абдоминальной декомпрессии на некоторые показатели крови лабораторных животных // Иппология и ветеринария. — 2012. — Т.4, № 2. — Санкт-Петербург, 2012. — С. 137–140.
    [Panchenkova I., Zhichkina L., Yur'ev A., Shitov A. Influence of local abdominal decompression on some blood indicators of laboratory animals // Hippology and veterinary science. 2012. 4(2): 137–140. (In Russian).].
13. Порхун Н.Ф., Андреев В.В., Порхун Ф.Н., Васина Е.Ю. и др. Локальные нарушения микроциркуляции при мышечно-фасциальных болях // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. –2004. — Т.3, № 11. — С. 77–79.
    [Porkhun N., Andreev V., Porkhun F., Vasina E. et al. Local microcirculation disorders in muscular-fascial pain // Regional blood circulation and microcirculation. 2004. 3(11): 77–79. (In Russian).].
14. СкопичевВ. Г., ЖичкинаЛ.В. Физиологические принципы детоксикации. — СПб., 2012. — 460 с.
    [Skopichev V., Zhichkina L. Physiological principles of detoxification — SPb., 2012. — 460 s. (In Russian).].
15. Скопичев В.Г., Жичкина Л.В. Физиология локального отрицательного давления. Теория и экспериментальные исследования // Абдоминальная декомпрессия в медицине. Теория и практика. — СПб., 2004.-С. 29–49.
    [Skopichev V., Zhichkina L. Physiology of local negative pressure. Theory and experimental research // Abdominal decompression in medicine. Theory and practice. St.Petersburg, 2004. (In Russian).].
16. Слизюк Ю.С. Вакуум-терапия (баночный массаж) как метод реабилитации при остеохондрозе с нестабильно-

стью пояснично-крестцового отдела // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. — 2009. — № 6. — 140–143с.

[Skopichev V., Zhichkina L. Physiology of local negative pressure. Theory and experimental research // Abdominal decompression in medicine. Theory and practice. St.Petersburg, 2004. (In Russian).].

17. Усков Г.В., Возницкая О.Э. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в системе медицинской реабилитации и спортивной медицины // Сборник трудов областной научно-практической конференции — Челябинск: ЧелГМА, 2013. — С. 27–35.

[Uskov G, Voznitskaya O. Current problems of diagnosis, treatment and prevention in the system of medical rehabilitation and sports medicine // Collected works of the regional scientific-practical conference. Chelyabinsk: ChelGMA, 2013. — P.27–35. (In Russian).].

18. Юрьев С.Ю., Макарова Г.А. Эхокардиографические параметры у футболистов высокой квалификации: степень риска неотложных состояний // Лечебная физкультура и спортивная медицина. — 2011. — № 12. — С. 29–33.

[Yuryev S., Makarova G. Echocardiographic parameters in football players of high qualification: the degree of emergency conditions risk / / Therapeutic physical training and sports medicine. 2011. (12):29 – 33. (In Russian).].

19. Anderson L, Exeter D, Bowyer L. Sudden cardiac death: mandatory exclusion of athletes at risk is a step too far. Br J Sports Med.2012; 46:331–4. doi: 10.1136/bjsports-2011-090260.

20. Chang CK, Tseng HF, Tan HF, et al. Responses of saliva testosterone, cortisol, and testosterone-to-cortisol ratio to a triathlon in young and middle-aged males. Biol Sport. 2005; 22(3): 227–35.

21. De Matos LD, Caldeira Nde A, Perlingeiro Pde S, dos Santos IL, Negrao CE, Azevedo LF (2011) Cardiovascular risk and clinical factors in athletes: 10 years of evaluation. Med Sci Sports Exerc 43:943–950. doi: 10.1249/MSS.0b013e318203d5cb

22. Heyns O.S. Abdominal decompression in the first stage of labour. Obstetr. Gynecol. 1959. V. 66. P. 220

23. Jung C, Lauten A, Ferrari M. Microcirculation in cardiogenic shock: from scientific bystander to therapy target Crit Care. 2010; 14(5): 193. doi: 10.1186/cc9244

УДК 616–002.36-0.8:611.018.1

О.А. Парамонова
челюстной лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава КК, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Ю.П. Савченко
д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Кубани, заслуженный врач России, академик РАМТН, действительный член Ассоциации общих хирургов России, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Т.В. Гайворонская
д-р мед. наук, профессор, проректор по учебной и воспитательной работе, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Т.В. Гербова
канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

С.К. Шафранова
канд. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Г.М. Савченко
врач КЛД, КДЛ ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава КК

Л.В. Прохорова
биолог КДЛ ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава КК

O.A. Paramonova
maxillofacial surgeon of the Department of Maxillofacial Surgery of SBIPH «Scientific Research Institution — Ochapovsky Regional Clinical hospital № 1», Assistant of Department of Surgical dentistry and maxillofacial surgery of Kuban State Medical University

Ju.P. Savchenko
doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of General Surgery of Kuban State Medical University

T.V. Gajvoronskaya
doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Surgical dentistry and maxillofacial surgery of Kuban State Medical University

T.V. Gerbova
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department of Surgical dentistry and maxillofacial surgery of Kuban State Medical University

S.K. Shafranova
candidate of Medical Sciences, Assistant professor of Department of Surgical dentistry and maxillofacial surgery of Kuban State Medical University

G.M. Savchenko
doctor of clinical laboratory diagnostics of SBIPH «Scientific Research Institution — Ochapovsky Regional Clinical hospital № 1»

L.V. Prohorova
biologist of clinical laboratory diagnostics of SBIPH «Scientific Research Institution — Ochapovsky Regional Clinical hospital № 1»

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНАМИ ЛИЦА И ШЕИ

CLINICAL EVALUATION OF THE PERFORMANCE OF THE USE OF WOUND DRESSINGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PHLEGMONS OF THE FACE AND NECK

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Парамонова Олеся Андреевна, челюстной лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава КК, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
Адрес: 350 086, РФ, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167
Тел.: +7-961-531-83-11; e-mail: dr.paramonova@rambler.ru
Статья поступила: 17.09.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Olesya A. Paramonova, maxillofacial surgeon of the Department of Maxillofacial Surgery of SBIPH «Scientific Research Institution — Ochapovsky Regional Clinical hospital № 1», Assistant of Department of Surgical dentistry and maxillofacial surgery of Kuban State Medical University
Adress: 1–Maya, 167, Krasnodar, Russia
Tel.: +7-961-531-83-11
e-mail: dr.paramonova@rambler.ru
Article submitted: 17.09.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

Проведена клиническая и цитологическая оценка эффективности использования комбинации раневых покрытий «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» и «Грануфлекс» (ConvaTec, США) в комплексном лечении больных с флегмонами лица и шеи. Доказано положительное влияние и эффективность действия раневых покрытий на репаративные процессы в послеоперационной гнойной ране у пациентов флегмонами лица и шеи. Использование в комплексной терапии повязок «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» и «Грануфлекс» позволило в более ранние сроки улучшить состояние раны, наложить вторичные швы и сократить сроки лечения пациентов в стационаре.

Ключевые слова: раневой процесс; раневое покрытие; абсорбирующие повязки; лечение флегмон лица и шеи; гнойные раны; лечение гнойной раны; цитологический метод исследования; цитограмма.

Abstract

The article presents the clinical and cytologic analysis of «Aquacel Ag + Hydrofiber dressing», “Aquacel Ag foam Hydrofiber dressing” and “Granuflex” (ConvaTec, USA) wound covering efficiency for complex treatment in patients with face and neck phlegmons was carried out. We proved positive impact and efficiency of the wound covering on repair process in postoperative purulent wounds in patients with face and neck phlegmons. Application of “Aquacel Ag + Hydrofiberdressing”, “Aquacel Ag foam hydrofiber dressing”, and “Granuflex” allowed to improve wound condition in earlier terms, put secondary sutures and reduce terms of patient hospital stay.

Keywords: wound process, wound covering, wound dressing, absorbent dressing, treatment for face and neck phlegmons, purulent wounds, treatment for purulent wound, cytology.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение флегмон лица и шеи было и остается одной из сложных задач в повседневной клинической практике. Многие заболевания в челюстно-лицевой области способствуют снижению иммунитета, особенно местного, что неизбежно ведет к распространению гнойной инфекции [1]. Увеличение числа гнойных заболеваний, учащение случаев генерализации инфекции, послеоперационных осложнений, особенно в онкологической практике [2], неудовлетворенность больных эстетическими результатами лечения свидетельствует о нерешенности проблемы больных флегмонами лица и шеи [3, 4].

В соответствии с современными принципами ведения больных с гнойным раневым процессом местное лечение ран под повязками является одним из основных методов консервативного лечения [5, 6]. Заживление раны представляет собой единый и динамический процесс, который начинается с повреждения, воспаления и заканчивается восстановлением целостности ткани [7]. Разделение процесса заживления гнойной раны в значительной мере условно, так как одновременно с процессом аутолитического очищения раны от нежизнеспособных тканей происходит образование грануляций, выполняющих полость раны, а с развитием грануляционной ткани начинается процесс эпителизации, причем одномоментно в ране протекают несколько процессов [8, 9, 10].

Грануляционная ткань, которая быстро разрастается, покрывает всю поверхность раны, выделяет раневой экссудат, богатый лейкоцитами и обладающей бактерицидным эффектом. Интактная грануляционная ткань препятствует всасыванию токсинов в ране. При повреждении грануляционной ткани создаются условия для реактивирования процесса воспаления и развития вторичной инфекции [6, 11].

Местное применение раздражающих веществ, частые перевязки, неоправданное назначение кортикостероидов ведут к нарушениям течения раневого процесса, поэтому новым направлением является решение вопроса о местном лечении флегмон лица и шеи с использованием различных раневых покрытий на основе нанотехнологий [12, 13]. В последние годы предложено большое количество способов местного лечения гнойных ран, направленных на улучшение репаративных процессов, борьбу с хирургической инфекцией и предотвращение осложнений, в том числе и с применением новых раневых покрытий [14, 15, 16].

Создано огромное количество перевязочных средств с заданными свойствами: протеолитическим, антимикробным, обезболивающим, которые используются с учетом фазы раневого процесса. Тем не менее необходимо признать тот факт, что до сих пор так и не создана «совершенная повязка» [17], отвечающая всем требованиям гнойной хирургии — предотвращать инфицирование раны, удалять экссудат, поддерживать влажную среду, обеспечивать проницаемость для кислорода, поддерживать температуру среды вокруг раны, не содержать токсичных компонентов, не повреждать молодую подлежащую ткань [2].

В современной медицинской практике принцип влажного лечения ран с помощью разного рода повязок становится доминирующим, однако применение одновременно нескольких видов повязок, обладающих различными свойствами на разных участках раны с учетом фазы и особенностей раневого процесса, является малоизученной и актуальной задачей гнойной хирургии [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение ранозаживляющих свойств раневых покрытий «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер», «Грануфлекс» и традиционными марлевыми повязками с мазью «Левомеколь» в лечении больных флегмонами лица и шеи в зависимости от стадии раневого процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено обследование и лечение 40 больных в возрасте от 20 до 60 лет (мужчин — 67,5 % (n = 27); женщин –32,5 % (n = 13), средний возраст составил 32 ± 1,7 года), с тяжелым течением гнойно-воспалительного процесса, захватывающего не менее 3–4 клетчаточных пространств, без общесоматической патологии. На основании наблюдений были составлены следующие группы:

I группа (сравнения) — 20 человек с флегмонами лица и шеи с традиционным лечением и с наложением повязки с мазью «Левомеколь». II группа (основная) — 20 человек с флегмонами лица и шеи, получавших помимо традиционного лечения комплекс раневых покрытий «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» и «Грануфлекс».

Во второй группе сразу после хирургической обработки на гнойную рану в глубокие, труднодоступные клетчаточные пространства лица и шеи укладывалась абсорбирующая повязка «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер» с мягкой, стерильной, нетканой, антибактериальной, импрегнированной ионами серебра лентой шириной 2 см. Поверх нее накладывалась «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» с серебром на пенной основе не адгезивная, которая состоит из внешней водонепроницаемой полиуретановой пленки и внутреннего многослойного абсорбирующего слоя. Данные виды покрытий обладают антимикробным и выраженным абсорбционным свойством, поддерживает влажную среду в ране, не вызывает травматизацию подлежащих тканей. Для стимулирования процессов неоангиогенеза и регенерации на гранулирующую поверхность раны накладывалась стерильная гидроколлоидная повязка «Грануфлекс», а на участках, где продолжался процесс очищения раны от некротизированных тканей и экссудация, продолжали использовать повязки, содержащие серебро «Аквасель Ag Гидрофайбер». Перевязки производились в фазу экссудации 1 раз в сутки, в фазу регенерации один раз в 2–3 дня.

В группе сравнения использовали традиционное лечение: хирургическая обработка и дренирование заинтересованных клетчаточных пространств, антибактериальная терапия, инфузионно-дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия. После вскрытия флегмоны послеоперационная гнойная рана дренировалась и ежедневно, не менее 2 раз в сутки в фазу экссудации, обрабатывалась раствором хлоргексидина биглюконата 0,02% с наложением повязки с мазью «Левомеколь».

Медикаментозное лечение обеих групп было стандартное и идентичное.

Оценивали общее состояние больных, температуру тела, сроки очищения раны, появление грануляций, эпителизации, сроки наложения вторичных швов, длительность пребывания в стационаре. Одним из показателей, характеризующих тяжесть заболевания, является так называемый синдром системного воспалительного ответа (ССВО), который включает следующие симптомы — частоту дыхания, частоту пульса, величину артериального давления, температуру тела, наличие лейкоцитоза или лейкопении, или появление юных форм [18]. Оценка лабораторных показателей проводилась до операции, на 1, 3, 5, 10, 15 и 20-е сутки и включала исследования: ОАК, лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка, прокальцитониновый тест (ПКТ).

Забор материала для цитологического исследования проводился по методу М.В. Покровской, М.С. Макаровой в модификации Д.М. Штейнберга с различных участков раны [19]. Перед изготовлением отпечатка стерильным марлевым тампоном удаляли раневой экссудат, затем перпендикулярным прикосновением прижимали стерильное и обезжиренное предметное стекло, отпечатки высушивали и окрашивали по Романовскому—Гимзе. Цитологическое исследование процесса заживления ран у I и II групп больных проводилось в динамике на 1, 3, 5, 7, 10, 13-е сутки. Оценка полученных препаратов проводилась с помощью светового микроскопа ЛОМО Микмед-6, Россия с увеличением ×20.

Оценку течения раневого процесса проводили путем исследования цитограмм в динамике. В данной работе интерпретацию цитологической картины проводили по Штейнбергу, который выделял 6 типов:

- I тип — некротический;
- II тип — дегенеративно-воспалительный;
- III тип — воспалительный;
- IV тип — воспалительно-регенераторный;

- V тип — регенераторно-воспалительный;
- VI тип — регенераторный.

I, II, III типы цитограмм характерны для первой стадии раневого процесса, а IV, V, VI — для второй стадии раневого процесса.

Статистическая обработка данных проведена с использованием системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008), с вычислением среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (м). Статистически значимое различие между количественными показателями оценивали с помощью критерия Манна—Уитни, достоверными признаны различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительной оценке все больные были сопоставимы по полу, возрасту, количеству пространств, вовлеченных в воспалительный процесс, степени тяжести патологического процесса, что позволило сравнивать результаты лечения.

Общее состояние пациентов в момент госпитализации было расценено как тяжелое и крайне тяжелое. Эндогенная интоксикация по показателям ЛИИ соответствовала 6,7 ± 0,96 ед. у 92 % ($n = 37$), а у 8 % ($n = 3$) ЛИИ достигал 9,4 ± 0,67, что свидетельствовало значительной степени выраженности эндогенной интоксикации при наличии бактериальной инфекции. У 83 % пациентов общие и местные проявления гнойно-инфекционного процесса носили характер гиперергического варианта воспаления. У большинства пациентов (76 %; $n = 30$) при поступлении в стационар воспалительный процесс распространялся на 4–5 и более клетчаточных пространств, у 10 больных воспалительный процесс охватывал 6–8 клетчаточных пространств лица и шеи, при этом у них прослеживалась четкая направленность к последующему прогрессированию процесса. Тяжесть ССВО у всех пациентов при поступлении соответствовала «тяжелой», температура тела достигала 39,6 ± 0,4 °С, тахикардия 109 ± 1,6 уд./мин, наблюдалась выраженная отдышка, число лейкоцитов достигало 21,6 ± 6,8 × 10^9, отмечалась лимфопения — 0,5 ± 0,1 %, количество сегментоядерных лейкоцитов — 9,5 ± 3,6 %. Больные госпитализированы в ОАР, ввиду выраженного отека верхних дыхательных путей переведены на ИВЛ. Локально определялся плотный и резко болезненный инфильтрат, зачастую не имеющий четких границ, во всех случаях отмечалось наличие симптома флюктуации, а у 36 % больных — симптом крепитации. Кожные покровы над инфильтратом были гиперемированы, кожа в складку не собиралась. После хирургического вскрытия гнойного очага отделяемое было обильное гнойное, а раневая поверхность имела выраженные деструктивные изменения.

Таблица 1

Сравнительная характеристика местных симптомов при традиционном лечении и с применением раневого покрытия «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» и «Грануфлекс» в комплексном лечении больных флегмонами лица и шеи

Клинические симптомы (сутки)	Группа больных	
	I группа сравнения ($n = 20$)	II группа основная ($n = 20$)
Сроки очищения раны	10,81 ± 1,3	6,74 ± 1,10*
Сроки появления грануляций	8,46 ± 0,98	5,60 ± 1,1*
Срок наложения вторичных швов	15,4 ± 1,30	12,6 ± 1,4*
Сроки пребывания в стационаре	21,64 ± 2,89	17,26 ± 2,62*

*$p < 0,05$ между группами.

Анализ данных, полученный при лечении больных с флегмонами лица и шеи, показал, что в обеих группах имелись явные различия в клиническом течении гнойно-воспалительного процесса. На 5-е сутки после хирургической обработки раны выявлены достоверные различия в общем состоянии пациентов.

При анализе динамики лабораторных показателей были отмечены значительные различия в исследуемых группах. Уже к 5-м суткам после оперативного вмешательства у пациентов основной группы отмечалось снижение общего количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов с увеличением общего количества лимфоцитов. С-реактивный белок достигал нормальных значений к 15-м суткам. У больных группы сравнения положительная динамика лабораторных показателей наблюдалась лишь на 7-е сутки, а у 2 пациентов наблюдалось распространение гнойно-воспалительного процесса на смежные клетчаточные пространства со значительным ухудшением общего состояния и лабораторных показателей, число лимфоцитов менее 0,5, снижение тромбоцитов менее 50 × 10^9, ПКТ более 10, что свидетельствовало о развитии септического состояния.

При анализе цитограмм в динамике в 1-е и 3-и сутки у больных обеих групп достоверной разницы в картине мазков-отпечатков не отмечалось, наблюдались массивные скопления детрита (рис. 1) и лейкоцитарная реакция, которая соответствовала ранней стадии воспалительного процесса, в мазках преобладали сегментоядерные нейтрофилы (рис. 2).

Начиная с 5-х суток у больных основной группы среди нейтрофилов наблюдалось появление дегенеративно-измененных форм, увеличение количества макрофагов (рис. 3). У пациентов группы сравнения аналогичные изменения происходили лишь на 7-е сутки.

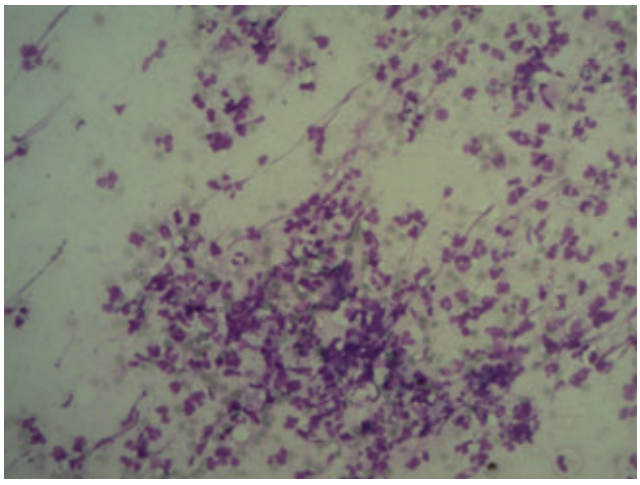

РИС. 1. Дегенеративно измененные формы нейтрофильных лейкоцитов, детрит в мазке-отпечатке с раневой поверхности при флегмонах лица и шеи (некротический тип цитограммы), об. ×20

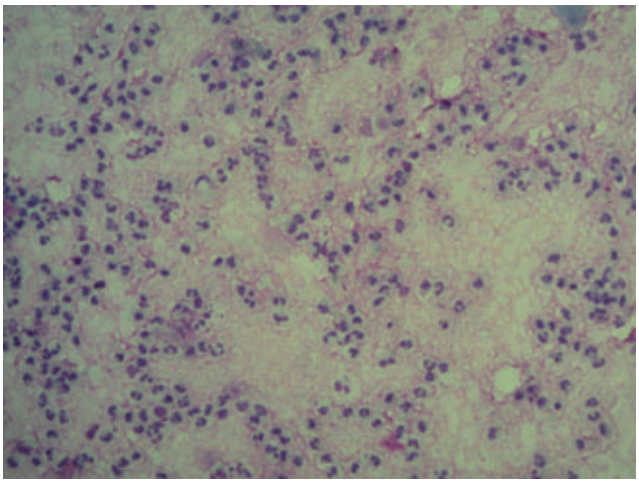

РИС. 2. Выраженная лейкоцитарная реакция в мазке-отпечатке с раневой поверхности при флегмонах лица и шеи: нейтрофильные лейкоциты (воспалительный тип цитограммы), об. ×20

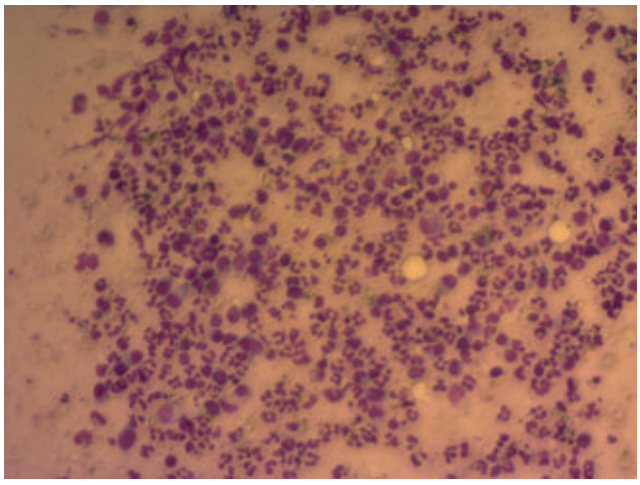

РИС. 3. Макрофаги на фоне лейкоцитов в мазке-отпечатке с раневой поверхности у больных флегмонами лица и шеи (воспалительно-регенераторный тип цитограммы), об. ×20

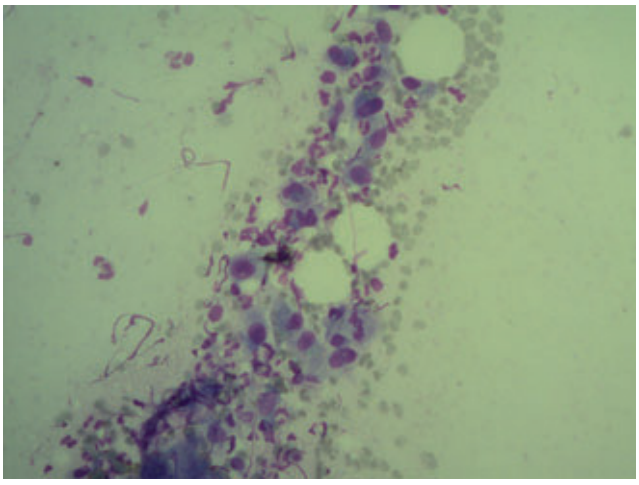

РИС. 4. Фибробласты и нейтрофильные лейкоциты в мазке-отпечатке с раневой поверхности у больных флегмонами лица и шеи (регенераторный тип цитограммы), об. ×20

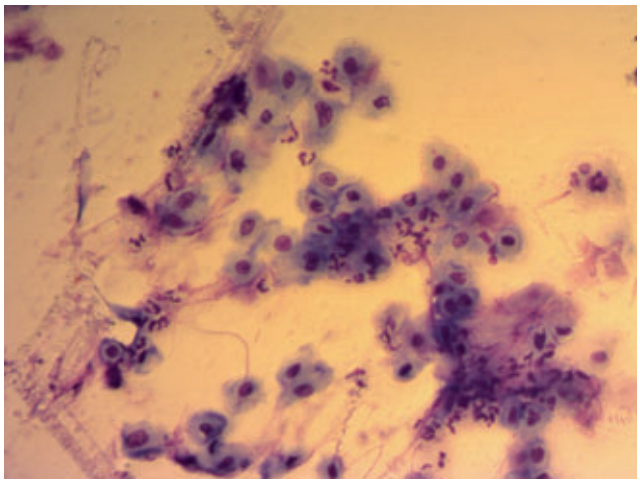

РИС. 5. Молодые эпителиальные клетки с базофильной цитоплазмой в мазке-отпечатке с раневой поверхности у больных флегмонами лица и шеи (регенераторный тип цитограммы), об. ×20

В группе с применением раневого покрытия в мазках-отпечатках на 7-е сутки отмечалось появление фибробластов (рис. 4), что является признаком формирования грануляционной ткани, а к 10-м суткам в препаратах наблюдались молодые эпителиальные клетки с базофильной цитоплазмой (рис. 5), что клинически соответствовало появлению краевой эпителизации в ране. В группе сравнения появление фибробластов отмечалось лишь к 10-м суткам, мо-

лодые эпителиальные клетки с базофильной цитоплазмой обнаруживались к 13-м суткам.

Результаты цитологического исследования у больных флегмонами лица и шеи показали, что регенераторные процессы в ране на фоне традиционной терапии наступали в более позднем периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинации раневых покрытий, в зависимости от фазы раневого процесса «Аквасель Ag повязка Гидрофайбер», «Аквасель Ag Фоум повязка Гидрофайбер» и «Грануфлекс» в комплексном лечении больных с флегмонами лица и шеи сокращает сроки очищения, появления грануляций и начала эпителизации ран, что позволяет на более ранних этапах накладывать вторичные швы, сократить сроки лечения и получить хороший косметический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kozlov S.V. The effect of risk factors for a Malignant Neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in elderly and old patients // Advanced in Gerontology, 2015, vol. 5, No 1, pp. 50-53.
2. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Современные подходы к диагностике и комплексному лечению новообразований челюстно-лицевой области. Российский онкологический журнал. 2017; 22(2);101–106.
   [Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Modern approaches to diagnostics and complex treatment of neoplasms of the maxillofacial area. Rossiiskiy oncologicheskiy zhurnal. 2017; 22(2);101–106] (In Russian).
3. Земсков А.М., Токманов А.И. Клиническая эффективность применения иммунотропных препаратов при гнойных инфекциях. Хирургия. 2011; 2; 4–10.
   [Zemskov A.M., Tokmanov A.I. Clinical effectiveness of the use of immunotropic drugs for purulent infections. Hirurgija. 2011; 2; 4–10] (In Russian).
4. Шабловская Т.А. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей. Вестник экспериментальной клинической хирургии. 2013; 4; 4; 498–507.
   [Shablovskaja T.A. Modern approaches to complex treatment of purulent-necrotic diseases of soft tissues. Vestnik jeksperimental'noj klinicheskoj hirurgii. 2013; 4; 4; 498–507] (In Russian).
5. Луцевич О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. Хирургия. 2011; 5; 72–77.
   [Lucevich O.Je. Modern view on pathophysiology and treatment of purulent wounds. Hirurgija. 2011; 5; 72–77] (In Russian).
6. Broussard K.C. Wound dressings: selecting the most appropriate type. Am J Clin Dermatol. 2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062083.
7. Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kozlov S.V. The effect of risk factors for a Malignant Neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in elderly and old patients. Advanced in Gerontology. 2015; 5; 1; 50–53.
8. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. Мед. Новости. 2003; 6; 3–10.
   [Abaev Ju.K. Biology of healing of acute and chronic wounds. Med. Novosti. 2003; 6; 3–10] (In Russian).
9. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. Consilium medicum. Хирургия. 2006; 8; 2.
   [Kuznecov N.A., Nikitin V.G. Gentle surgical interventions and interactive bandages in the treatment of infected wounds. Consilium medicum. Hirurgija. 2006; 8; 2] (In Russian).
10. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. РМЖ. 2013; 5; 282.
    [Obolenskij V.N. Chronic wound: an overview of modern methods of treatment. RMZh. 2013; 5; 282] (In Russian).
11. Jonson M. Physiology of pain. In: White R, Harding K, editors. Trauma and pain in woud care volume II; Chapter 1. Aberdeen: Wounds UK Publishing. 2008:1–40.
12. Ниязов Б.С., Абдылдаев Н.К., Динлосан О.Р., Ниязова С.Б. Современные представления о лечении гнойных ран. Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам III междунар. науч.-практ. конф. 2017; 1(3);38–49.
    [Nijazov B.S., Abdyldaev N.K., Dinlosan O.R., Nijazova S.B. Modern ideas about the treatment of purulent wounds. Nauchnyj forum: Medicina, biologija i himija: sb. st. po materialam III mezhdunar. nauch.-prakt. konf. 2017; 1(3);38–49] (In Russian).
13. Eardley G.P., Brown K.V., Bonner T.Y. Infection in conflict wounded. Philos Trans R SocLond. 2007; 1562; 366; 570–578.
14. Измайлов С.Г. Новые технологии в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009; 2; 81–84.
    [Izmajlov S.G. New technologies in the complex treatment of purulent wounds of soft tissues. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2009; 2; 81–84] (In Russian).
15. Granick M.S. Comparison of wound irrigation and tangential hydrodissction in bacterial clearance of contaminated wounds: result of randomized: Controlled clinical study-Eur J Pharmacol. 2005; 523; 1–3; 151–161.
16. Kammerlander G., Locher E., Suess-Burghart A., von Hallern B., Wipplinger P. An Investigation of Cutimed Sorbact as an antimicrobial alternative in wound management wounds-Uk. 2008; 4:10–20.
17. Кузнецов Я.О., Хулуп Г.Я. Совершенствование методов лечения гнойных раневых поверхностей. Новости хирургии. 2009; 17; 1; 55–61.
    [Kuznecov Ja.O., Hulup G.Ja. Perfection of methods of treatment of purulent wound surfaces. Novosti hirurgii. 2009; 17; 1; 55–61] (In Russian).
18. Казарян А.С., Гайворонская Т.В., Шафранова С.К. Эндогенная интоксикация и ее коррекция при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Новые технологии в стоматологии: сборник научных трудов. 2007; 57–60.
    [Kazarjan A.S., Gajvoronskaja T.V., Shafranova S.K. Endogenous intoxication and its correction in the treatment of patients with phlegmons of the maxillofacial region. Novye tehnologii v stomatologii: sbornik nauchnyh trudov. 2007; 57–60] (In Russian).
19. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. 1995.
    [Dacenko B.M. Theory and practice of topical treatment of purulent wounds. 1995] (In Russian).

УДК 616.314-76-089.23

Э.В. Рустамова
аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Н.В. Лапина
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

К.Г. Сеферян
канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

В.Л. Попков
д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Е.В. Ижнина
аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава РФ

E.V. Rustamova
Researcher of Department of Orthopedic Dentistry of Kuban State Medical University

N.V. Lapina
Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of Department of Orthopedic Dentistry of Kuban State Medical University

K.G. Seferyan
Candidate of Medical Sciences, Docent, Assistant professor of Department of Orthopedic Dentistry of Kuban State Medical University

V.L. Popkov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department of Orthopedic Dentistry of Kuban State Medical University

E.V. Izhnina
Researcher of Department of Orthopedic Dentistry of Sechenov University

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ ВНЧС НА ЭТАПАХ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

THE INFLUENCE OF THE LEVEL OF ANXIETY ON QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH PARTIAL LACK OF TEETH AND DYSFUNCTIONAL STATES OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AT THE STAGES OF ORTHOPEDIC REHABILITATION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Лапина Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
Адрес: 350 000, РФ, Краснодар, ул. Кирова, д. 75
Тел.: +7-918-03-03-003; e-mail: kgma74@yandex.ru
Статья поступила: 17.09.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Natalya V. Lapina, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of Department of Orthopedic Dentistry of Kuban State Medical University
Adress: Kirova street, 75, Krasnodar, Russia
Tel.: +7-918-03-03-003
e-mail: kgma74@yandex.ru
Article submitted: 17.09.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

Целью данного исследования явилось изучение влияния уровня тревожности на качество жизни пациентов с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями ВНЧС на этапах ортопедической реабилитации. В качестве методов диагностики проведены специализированные стоматологические методы — определение жевательной эффективности; электромиография жевательных мышц; рентгенологические — ортопантомография, лучевые — компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Дополнительно проведено исследование функционального состояния зубочелюстной системы по программе «Гамбургского теста», оценки качества жизни

Abstract

The aim of the study was to investigate the influence of the level of anxiety on the quality of life of patients with partial absence of teeth and dysfunctional conditions of the temporomandibular joints at the stages of orthopedic rehabilitation. Diagnostic methods were used: specialized dental methods — determination of chewing efficiency; electromyography of masticatory muscles; orthopantomography, computer or magnetic resonance imaging.

In addition, the study of the functional state of the alveolar system was carried out according to the “Hamburg Test” program, the evaluation of the quality of life according to the OHIP-14 scale, and the measurement of anxiety by Spielberger’s method.

по шкале OHIP-14, измерение тревожности оценивалось по методике Ч.Д. Спилбергера.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о росте уровня качества жизни и снижении уровня реактивной или ситуационной тревожности после восполнения зубных рядов ортопедическими конструкциями.

Ключевые слова: уровень тревожности, качество жизни, ортопедическая реабилитация.

The level of quality of life increased and the level of reactive or situational anxiety decreased after replenishment of the dentition with orthopedic constructions, which is based on the results obtained.

Keywords: level of anxiety, quality of life, orthopedic rehabilitation

ВВЕДЕНИЕ

Посещение стоматолога является сильным эмоциональным стрессом. Реакция на предшествующие манипуляции выражается эмоциональным напряжением в стоматологическом кабинете и варьирует у пациента от эпизодов тревоги до вполне развившегося невроза [1].

Стойкая психоэмоциональная установка на боль, отрицательный опыт предшествующего лечения, страх перед вмешательством откладывают приход на стоматологический прием, усугубляя возникающую патологию. Перед врачом стоит две задачи — не только оказание специализированной ортопедической помощи, но и перестройка психического состояния здоровья пациента с учетом его индивидуальных особенностей. Поэтому врачу-стоматологу необходимо не только найти контакт с пациентом, но и провести коррекцию психического состояния на всех этапах ортопедического лечения, считаясь с личной его реальностью [2,3].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нередко пациенты не могут пользоваться качественно изготовленными ортопедическими конструкциями из-за неадекватного восприятия стоматологического лечения. Игнорируя психологически проблемную личность, можно получить неординарную ситуацию, а поведение больного — непредсказуемое. Профессионализм врача тем выше, чем отчетливее выражена способность подхода к самым трудным в психологическом плане пациентам. Необходимо завоевать доверие пациента, найти компромисс в решении его проблем, т. е. повысить уровень коммуникативной толерантности [4–8]. Пациент ждет внимания со стороны врача, настроен на диалог, высказывает свои пожелания. Иногда необходимо до начала ортопедического лечения 2–4 посещения для подобного диалога и общения. Такой обмен информацией позволяет врачу успешно осуществить весь комплекс мероприятий (диагноз, лечение, профилактика), а пациенту наилучшим образом понять комплекс проводимого лечения.

ОБОСНОВАНИЕ

Измерение тревожности как свойства личности особенно важно, так как это свойство во многом обусловливает поведение субъекта. Определенный уровень тревожности — это естественная и обязательная индивидуальность жизнедеятельности личности. Каждому человеку присущ свой оптимальный, или желательный, уровень тревожности, которую можно назвать полезной тревожностью. Большинство из известных методов измерения тревожности позволяют оценить только или личностную, или состояние тревожности, или более специфические реакции. В настоящее время единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние, является методика, предложенная Ч.Д. Спилбергером (русскоязычная версия была представлена Ю.Л. Ханиным) [9].

Среди инструментов, предназначенных непосредственно для определения влияния состояния органов ротовой полости на формирование качества жизни, наиболее используемым является Oral Health Impact Profile (OHIP) (профиль здоровья полости рта), предложенный в 1993 г. американским исследователем G.D. Slade. Этот опросник предназначен для всех возрастных групп и может применяться независимо от вида стоматологической нозологии [10, 11].

Целью данного исследования явилось изучение влияния уровня тревожности на качество жизни пациентов с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) на этапах ортопедической реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было проведено обследование и ортопедическое лечение 64 человек с включенными дефектами зубных рядов и дисфункциональными состояниями со стороны ВНЧС, которые обратились в стоматологическую поликлинику за ортопедической стоматологической помощью. Все пациенты нуждались в ортопедиче-

ском лечении дефектов зубных рядов несъемными ортопедическими конструкциями. На этапах подготовки полости рта к протезированию использовали жесткие окклюзионные каппы, изготовленные из биоинертного материала, с отпечатками зубов-антагонистов и боковыми ограничителями.

Возраст пациентов варьировал от 25 до 50 лет (в среднем 39,3 ± 1,5 года), среди обследованных было 27 (42,19 %) мужчин и 37 (57,81 %) женщин.

Локализация дефектов зубных рядов: на верхней челюсти — у 18 чел. (28,13 %), на нижней челюсти — 12 чел. (18,75 %), на верхней и нижней челюстях — у 34 чел. (53,13 %). У всех пациентов была фиксированная межокклюзионная высота.

Обследование пациентов проводилось по традиционной схеме и в определенной последовательности, включающей в себя опрос, сбор жалоб и анамнеза, обследования ВНЧС, непосредственном осмотре полости рта [12].

В качестве дополнительных методов диагностики проведены специализированные стоматологические методы — определение жевательной эффективности (ЖЭ); электромиография (ЭМГ) жевательных мышц; рентгенологические — ортопантомография, лучевые — компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

В дополнение к общему стоматологическому обследованию было проведено целенаправленное исследование функционального состояния зубочелюстной системы, которое проводилось по программе «Гамбургского теста» с учетом частоты выявления шести признаков теста [13, 14].

Жевательная эффективность определялась по модифицированной функциональной пробе И.С. Рубинова (пережевывание на одной стороне тестового продукта — лесного ореха 0,8 г — до глотательного рефлекса). При проведении пробы учитывались длительность жевания и количество жевательных движений. Нормальная продолжительность пережевывания ореха принималась равной 14 с [15–17].

Для определения функциональной активности височных и жевательных мышц мы использовали специализированный компьютерный комплекс — четырехканальный электромиограф «Синапсис» (НМФ «Нейротех», г. Таганрог), который включает в себя непосредственно электромиограф с проводящими электродами и персональный компьютер. Качественный анализ заключался в определении характера электромиограмм (насыщенная, ненасыщенная), характера огибающей электромиограммы (плавное или резкое нарастание и спад активности), координированность, ритмичность и синхронность сокращений на стороне жевания, наличие гиперактивности и спазма мышц или снижения их тонуса. Количественному подсчету подвергали амплитудные показатели ЭМГ во время жевания и максимального сжатия челюстей в привычной окклюзии [18].

Цифровая ортопантомография проводилась всем пациентам перед ортопедическим лечением на аппарате «ORTHOPHOS XG 3D CEPH». КТ ВНЧС проводилась в положении центральной окклюзии с максимально открытым и закрытым ртом при максимально плотном окклюзионном контакте зубов, по стандартной методике, на спиральном компьютерном томографе Optima фирмы General Electric в спиральном режиме с толщиной реконструктивного слоя 0,625 мм.

МРТ исследование выполнялось на томографе GE Brivo MR355 1,5T. Толщина среза — 3 мм. Получали изображения ВНЧС в положении привычной окклюзии и с открытым ртом (фиксация производилась импровизированной распоркой) в нативном виде. Проводилась серия аксиальных, коронарных и сагиттальных МРТ-срезов в режимах T1, T2 и PD.

Определение уровня тревожности проводили при помощи тестирования по методике, предложенной Ч.Д. Спилбергером (Spielberger's State Trait Inventory (STAI), адаптированной Ю.Л. Ханиным. Это единственная методика, позволяющая дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние. При интерпретации результатов ориентировались на следующие показатели: до 30 баллов — низкая, 31–44 балла — умеренная; 45 баллов и более — высокая [9].

Состояние психологического комфорта определяли с помощью опросника OHIP-14 [10, 19]. Значимое влияние при ответах на вопросы по предложенному тесту оказывали затруднения во время приема пищи и при разговоре, а также эстетический дискомфорт из-за отсутствия зубов во время общения с людьми.

Все цифровые данные сохранялись при помощи программы Microsoft Excel 2010. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили методами вариационной статистики с использованием программного продукта STATISTICA STATSOFT версия 6.1. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными признавали различия при $p < 0,05$ и 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление анатомии и функции жевательного аппарата у больных с частичным отсутствием зубов осуществлялось различными ортопедическими конструкциями. Наиболее часто дефекты зубных рядов восстанавливались мостовидными протезами и частичными съемными бюгельными протезами на верхнюю и/или нижнюю челюсти.

До лечения при определении жевательной эффективности у пациентов количество жевательных движений при пережевывании тестового продукта (орех 0,8 г) до глотательного рефлекса составляло 23,5 ± 0,7 при длительности жевания 25,6 ± 0,9 с.

Таблица 1

Динамика показателей «Гамбургского тестирования» до и после стоматологического ортопедического лечения у больных с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями ВНЧС (M ± m)

Параметры теста	До лечения *n* = 64	После лечения *n* = 64
Асимметричное открывание рта	0,69 ± 0,7	0,02 ± 0,8 $P_1 > 0,01$
Ограниченное или чрезмерное открывание рта	0,56 ± 0,9	0,32 ± 0,9 $P_1 > 0,01$
Наличие внутрисуставных шумов	0,51 ± 0,7	0,24 ± 0,8 $P_1 > 0,01$
Асинхронность окклюзионного звука при смыкании зубов	0,81 ± 0,8	0,06 ± 0,9 $P_1 > 0,01$
Болезненность при пальпации жевательных мышц	0,54 ± 0,5	0,12 ± 0,6 $P_1 > 0,01$
Травматичность эксцентрической окклюзии зубных рядов	0,81 ± 0,3	0,01 ± 0,5 $P_1 > 0,01$
Среднее число выявленных признаков теста на 1 обследованного	3,92 ± 0,6	0,77 ± 0,7 $P_1 > 0,01$

P_1 — показатель достоверности между результатами тестирования группы до лечения и после.

После восполнения дефектов зубных рядов ортопедическими конструкциями произошло уменьшение количества жевательных движений (17,5 ± 0,06) при сокращении количества времени, необходимого для пережевывания тестового продукта (18,4 ± 0,08 с).

Результаты обследования больных с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями ВНЧС по программе «Гамбургского тестирования» до и после ортопедического лечения представлены в табл. 1.

При анализе суммарной ЭМГ парных жевательных мышц у пациентов с частичным отсутствием зубов и дисфункциональными состояниями ВНЧС до лечения и после оказания ортопедической стоматологической помощи были получены следующие результаты. У 84 % пациентов жевание осуществлялось на стороне, противоположной расположению дефекта. У 28 % пациентов наблюдалось асинхронное сокращение жевательных мышц (рис. 1). Анализ амплитудных и временных показателей до лечения представлен в табл. 2.

У 32 % пациентов амплитуда биопотенциалов при максимальном сжатии челюстей на стороне дефекта ниже, чем на рабочей (при односторонних включенных дефектах зубного ряда). При произвольном жевании увеличено время биоэлектрической активности жевательных мышц.

При проведении исследования также было выявлено нарушение синхронной деятельности одноименных мышц правой и левой сторон, при односторонних включенных дефектах, что проявляется

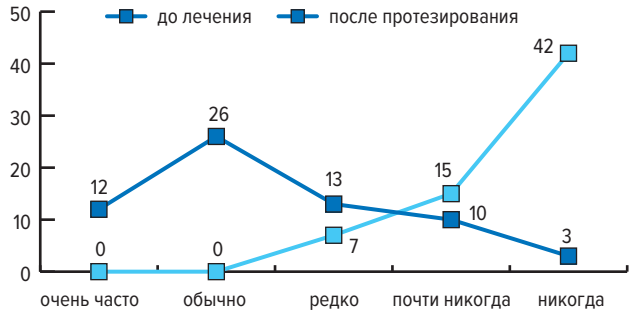

РИС. 1. Частота встречаемости ответов по опроснику OHIP-14. Данные представлены в абсолютных числах

Таблица 2

Средние временные (с) и амплитудные показатели (мкВ) жевательных и височных мышц при включенных дефектах зубного ряда (III класс по Кеннеди) с фиксированной межокклюзионной высотой до лечения (M ± m)

Показатель	m. masseter		m. temporalis	
	рабочая	балансир	рабочая	балансир
Жевание	325,5 ± 4,6	319,5 ± 5,8	324,4 ± 6,3	320,6 ± 5,8
Сжатие	364,5 ± 13,8	363,2 ± 13,4	363,6 ± 13,1	360,3 ± 13,1
t-БЭА	0,67 ± 0,07	0,67 ± 0,04	0,69 ± 0,05	0,68 ± 0,03
t-БЭП	0,78 ± 0,08	0,78 ± 0,08	0,83 ± 0,07	0,80 ± 0,06
K	0,85 ± 0,05	0,85 ± 0,03	0,83 ± 0,07	0,85 ± 0,03
t-ДЦ	1,45 ± 0,07	1,45 ± 0,05	1,52 ± 0,07	1,48 ± 0,05

t-БЭА — время биоэлектрической активности; t-БЭП — время биоэлектрического покоя; ДЦ — время динамического цикла; K = БЭА/БЭП.

асимметрией их биоэлектрической активности. Разницы в количественном выражении амплитуды височных и собственно жевательных мышц нет. Время одного динамического цикла было увеличено и составляло 1,50 ± 0,05 с.

После проведенного комплексного стоматологического лечения больных с частичным отсутствием зубов ЭМГ показатели улучшились.

Динамика ЭМГ показателей после ортопедического лечения представлена в табл. 3.

Время БЭА для собственно-жевательных мышц на рабочей и балансирующей стороне составило 0,55 ± 0,07 и 0,55 ± 0,06 соответственно. Коэффициент K имеет тенденцию к увеличению и составил 0,86 ± 0,5. Также имело место и увеличение амплитудных показателей, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния жевательной группы мышц.

Для лучшего психологического восприятия результатов анкетирования нами была модернизирована шкала стоматологического опросника OHIP-14. Результаты опросника представлены в виде: «чем больше — тем лучше».

Таблица 3

Средние временные (с) и амплитудные показатели (мкВ) ЭМГ жевательных и височных мышц при включенных дефектах зубного ряда (III класс по Кеннеди) с фиксированной межокклюзионной высотой после ортопедического лечения (M ± m)

	m. masseter		m. temporalis	
Показатель	рабочая	балансир	рабочая	балансир
Жевание	354,5 ± 5,6	352,5 ± 4,7	350,4 ± 5,8	351,6 ± 4,8
Сжатие	404,1 ± 13,8	401,2 ± 13,8	403,6 ± 14,1	400,4 ± 12,1
t-БЭА	0,57 ± 0,09	0,54 ± 0,06	0,55 ± 0,08	0,55 ± 0,05
t-БЭП	0,65 ± 0,03	0,63 ± 0,08	0,63 ± 0,09	0,64 ± 0,08
К	0,87 ± 0,06	0,86 ± 0,07	0,88 ± 0,08	0,86 ± 0,07
t-ДЦ	1,22 ± 0,07	1,17 ± 0,06	1,18 ± 0,09	1,19 ± 0,07

t-БЭА — время биоэлектрической активности; t-БЭП — время биоэлектрического покоя; ДЦ — время динамического цикла; К = БЭА/БЭП.

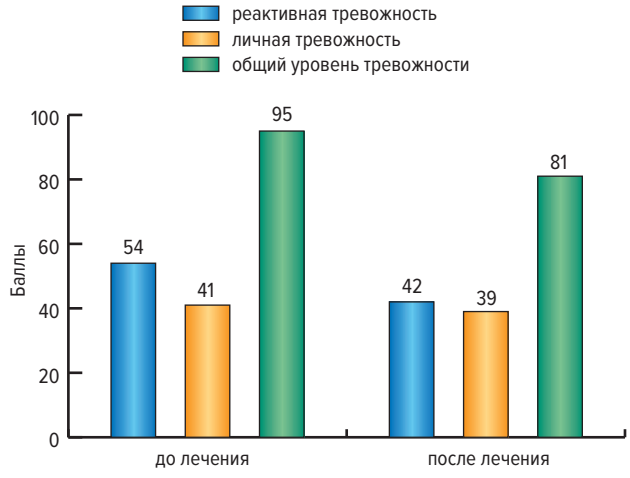

РИС. 2. Динамика уровня тревожности пациентов по шкале Спилбергера до и после ортопедического лечения

Частота встречаемости ответов по специализированному стоматологическому опроснику OHIP-14 до и после ортопедического лечения, которые характеризуют степень дискомфорта пациента, связанного со стоматологическими проблемами, представлена на рис. 1. Значимое влияние при ответах на вопросы по предложенному тесту оказывали затруднения во время приема пищи и при разговоре, а также эстетический дискомфорт из-за отсутствия зубов во время общения с людьми.

Восприятие стоматологического здоровья по результатам анкетирования пациентов по специализированному стоматологическому опроснику OHIP-14 до лечения составило 71,45 %, а после протезирования зубных рядов — 95,6 %.

Как описывалось ранее, методологически исследование с использованием опросника тревоги Спилбергера заключалось в изучении показателей психологического состояния пациентов. В результате обследования выявили, что до лечения определяются высокие показатели реактивной тревожности 54 ± 1,4 балла ($p \leqslant 0{,}01$), которые попадали в диапазон значений высокого уровня, при умеренном уровне личностной тревожности 41 ± 1,2 ($p \leqslant 0{,}01$).

После проведения стоматологического ортопедического лечения отмечалась положительная динамика показателей реактивной тревожности, т. е. ее достоверное снижение до 42 ± 0,5 ($p \leqslant 0{,}01$), показатели которой располагаются на верхней границе умеренного уровня. Однако показатели личностной тревожности остались практически без изменений 39 ± 0,6 ($p \leqslant 0{,}01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводя сравнительный анализ полученных результатов, пришли к выводу, что пациенты до лечения характеризовались более высоким уровнем показателей реактивной тревожности по отношению к состоянию после лечения (рис. 2). Скорее всего это связано с тем, что стоматологическое лечение расценивалось как стрессовая ситуация и характеризовалось субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением. Пациенты после лечения спокойно воспринимали окружающую ситуацию без напряжения и нервозности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное лечение больных с частичным отсутствием зубов и заболеваниями ВНЧС прошло успешно. На основании полученных результатов можно сделать вывод о росте уровня качества жизни и снижении уровня реактивной или ситуационной тревожности после восполнения зубных рядов ортопедическими конструкциями.

Для врача стоматолога-ортопеда наиболее важными выводами, которые можно сделать на основании этих результатов, являются следующие: влияние уровня тревожности на качество жизни пациентов может быть оценено количественно, что является более наглядным инструментом контроля проводимой терапии как для врача, так и для пациента; исследования только объективного стоматологического статуса пациента недостаточно для разработки индивидуальной тактики помощи, так как, по мнению самих больных, при наличии частичного отсутствия зубов и дисфункциональных нарушениях со стороны ВНЧС резко снижается качество разных сторон жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Н.Ю., Анисимова Е.Н., Рабинович С.А., Сирота Н.А. Использование метода мотивационного интервью-

ирования при стоматологическом лечении высоко тревожных пациентов. Российская стоматология. 2014;7;1;49–54.

[Anisimova N.Ju., Anisimova E.N., Rabinovich S.A., Sirota N.A. The use of the method of motivational interviewing in the dental treatment of highly anxious patients. Rossijskaja stomatologija. 2014;7;1;49–54 (In Russian).]

2. Иорданишвили А.К., Толмачев И.А., Музыкин М.И., Панчук Ю.П, Головко А.А. Профессиональные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи при стоматологической реабилитации взрослых пациентов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016;1(53);50–55.

[Iordanishvili A.K., Tolmachjov I.A., Muzykin M.I., Panchuk Ju.P, Golovko A.A. Professional errors and defects in the provision of medical care for dental rehabilitation of adult patients. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2016;1(53);50–55 (In Russian).]

3. Лапина Н.В. Психотерапевтическая подготовка пациентов стоматологического профиля к ортопедическому лечению и адаптации к протезам. Казанский медицинский журнал. 2011;92;4;510–512.

[Lapina N.V. Psychotherapeutic preparation of dental patients for orthopedic treatment and adaptation to prostheses. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2011;92;4;510–512 (In Russian).]

4. Кочурова Е.В. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14, 14.03.02. 2015.

[Kochurova E.V. Dental rehabilitation in the complex treatment of patients with neoplasms of the maxillofacial region. Avtoref. ... dis. dok. med. nauk: 14.01.14, 14.03.02. 2015 (In Russian).]

5. Веденева Е.В., Гуревич К.Г. Влияние восприятия состояния собственного здоровья пациентами на их качество жизни. Философские проблемы биологии и медицины. 2009;3;431–433.

[Vedeneva E.V., Gurevich K.G. The influence of the perception of the state of one's own health by patients on their quality of life. Filosofskie problemy biologii i mediciny. 2009;3;431–433 (In Russian).]

6. Веденева Е.В., Гуревич К.Г., Вагнер В.Д., Фабрикант Е.Г. Связь клинической картины и качества жизни пациентов, обращающихся за эстетическим стоматологическим лечением. Стоматология для всех. 2009;4;4–6.

[Vedeneva E.V., Gurevich K.G., Vagner V.D., Fabrikant E.G. Relationship between clinical picture and quality of life of patients seeking aesthetic dental treatment. Stomatologija dlja vseh. 2009;4;4–6 (In Russian).]

7. Arat F.E. Muscular and condylar response to rapid maxillary expansion. Part 3: magnetic resonance assessment of condyle-disc relationship. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 2008;133;6;830–836.

8. Barker D.K. Occlusal interferences and temporomandibular dysfunction. Gen. Dent. 2004;52;1;56–61.

9. Calikapan G.T. Resection of the disc and suspension of the lateral wall with the temporal fascia in advanced internal derangement of the temporomandibular joint. J. Plast. Reconstr Surg. Hand Surg. 2007;41;1;6;278–282.

10. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н., Гуйтер О.С. Влияние вида конструкции стоматологического протеза на уровень биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. Российский стоматологический журнал. 2013;5: 32–34.

[Kochurova E.V., Kozlov S.V., Nikolenko V.N., Gujter O.S. Influence of the type of dental prosthesis on the level of biomarkers of the salivary fluid of patients with acquired defects of the maxilla-facial area. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2013;5: 32–34. (In Russian)].

11. Дерманов И.Б. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин) / Диагностика эмоционально-нравственного развития. 2002;124–126.

[Dermanov I.B. Study of anxiety (SD Spielberger, adaptation of YL Khanin). Diagnosis of emotional and moral development. 2002;124–126 (In Russian).]

12. Барер Г.М. Валидация русскоязычной версии опросника OHIP у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести. Стоматология. 2007;5;27–30.

[Barer G.M. Validation of the Russian-language version of the OHIP questionnaire in patients diagnosed with chronic generalized periodontitis of moderate severity. Stomatologija. 2007;5;27–30 (In Russian).]

13. Fernandes M.J., Ruta D.A., Ogden G.R. Assessing oral health-related quality of life in general dental practice in Scotland: validation of the OHIP-14. Community Dentistry And Oral Epidemiology. 2006;34(1);53.

14. Афанасов М.В., Бизяев А.А., Коннов В.В., Перунов А.Ю., Кречетов С.А. Оценка функционального статуса пациентов с включенными дефектами верхнего зубного ряда. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(3); 17–18.

[Afanasov M.V., Bizjaev A.A., Konnov V.V., Perunov A.Ju., Krechetov S.A. Evaluation of the functional status of patients with upper dentition defects included. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013; 9(3); 17–18 (In Russian).]

15. Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients. Advances in Gerontology. 2015;5;1: 50–53.

16. Антоник М.М. Клинический функциональный анализ зубочелюстной системы. ДентАрт. 2006;4;70.

[Antonik M.M. Clinical functional analysis of the dentoalveolar system. DentArt. 2006;4;70 (In Russian).]

17. Белоусова М.А., Гончаренко А.Д., Ермольев С.Н., Логинова Н.К. Применение мягкой жевательной пробы при электромиографии жевательных мышц. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7(2); 34–36.

[Belousova M.A., Goncharenko A.D., Ermol'ev S.N., Loginova N.K. The use of a soft chewing sample in electromyography of masticatory muscles. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2014; 7(2); 34–36 (In Russian).]

18. Сеферян К.Г., Гришечкин С.Д., Гришечкин М.С., Ижнина Е.В., Скориков В.Ю., Сеферян Н.Ю., Перова М.Д. Роль и значение внедрения программы профилактики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста. Кубанский научный медицинский вестник. 2016;1(156);125–129.

[Seferjan K.G., Grishechkin S.D., Grishechkin M.S., Izhnina E.V., Skorikov V.Ju., Seferjan N.Ju., Perova M.D. The role and importance of the introduction of the program for the prevention of temporomandibular joint disease in elderly and senile people. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2016;1(156);125–129 (In Russian).]

19. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Деменчук П.А., Утюж А.С., Локтионова М.В., Терещук С.В., Хватов И.Л., Кудасова Е.О. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. Кубанский научный медицинский вестник. 2015;2;88–93.

[Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Demenchuk P.A., Utyuzh A.S., Loktionova M.V., Tereschuk S.V., Hvatov I.L., Kudasova E.O. Dental rehabilitation in complex treatment of patients with neoplasms of maxillofacial region. Kubanskii nauchnyi medicinskiy vestnik. 2015;2;88–93. (In Russian)].

УДК 616.216-002-085

В.В. Шиленкова
д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

О.В. Федосеева
аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

V.V. Shilenkova
Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Otorhinolaryngology, Yaroslavl State Medical University

O.V. Fedoseeva
Post-graduate student, the Department of Otorhinolaryngology, Yaroslavl State Medical University

ВЛИЯНИЕ ДЕКОНГЕСТАНТОВ И ТОПИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ НА НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ И НОСОВОЙ ЦИКЛ

THE EFFECT OF DECONGESTANTS AND TOPICAL STEROIDS ON THE NASAL BREATHING AND NASAL CYCLE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Федосеева Ольга Викторовна, аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России
Адрес: 150 000, РФ, Ярославль, ул. Революционная, д. 5
Тел.: +7 (915) 974-41-86; e-mail: o.kapr@mail.ru
Статья поступила: 11.07.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Olga Fedoseeva, Post-graduate student, the Department of Otorhinolaryngology, Yaroslavl State Medical University
Address: p. 5, Revolyucionnaya str., Yaroslavl, 150 000, Russia
Tel.: +7 (915) 974-41-86; e-mail: o.kapr@mail.ru
Article submitted: 11.07.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

Авторами зарегистрирован носовой цикл и время мукоцилиарного транспорта у 40 взрослых пациентов, 20 мужчин в возрасте 18–71 года и 20 женщин в возрасте 18–70 лет с диагнозом острый риносинусит. Все обследованные лица не имели иных оториноларингологических заболеваний, патологии со стороны внутренних органов и вредных привычек. Пациенты случайным образом были распределены на 2 группы по 20 человек (10 мужчин, 10 женщин). Испытуемые группы 1 получали интраназально топический деконгестант (спрей 0,1% раствора ксилометазолина), группы 2 — глюкокортикостероид (спрей мометазона фуроата). Мониторинг носового цикла осуществлялся с помощью портативного ринофлоуметра «Риноцикл» в течение 16–18 ч, исключая период ночного сна. Время мукоцилиарного транспорта фиксировалось до начала исследования и через 1 ч после использования интраназального спрея. В штатной компьютерной программе были получены графические изображения флюктуаций относительного объемного потока воздуха, проходящего через полость носа в случайные моменты времени.

Установлено, что до использования интраназального спрея в обеих группах флюктуации воздушного потока были преимущественно нерегулярными. После инсталляций топических средств относительный объемный поток воздуха достоверно вырос в обеих группах. Его величина в группе 1 оказалась несколько выше таковой в группе 2, однако данные различия были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Средняя продолжитель-

Abstract

We registered nasal cycles and the mucociliary transport time in 40 adults: 20 men (18–71) and 20 women (18–70) with acute rhinosinusitis. Subjects had no signs of other systems' pathologies, bad habits and other ENT organs' diseases. Patients were randomly divided into 2 groups of 20 people each (10 men, 10 women). Patients of the group 1received intranasal topical decongestant (a spray of 0.1 % xylometazoline solution), patients of the group 2 received intranasal glucocorticosteroid (mometasone furoate spray). Every subject was tested with rhinoflowmeter «Rhinocycle» for 16–18 hours excluding the night sleep period. The mucociliary transport time was recorded before the study and 1 hour after the intranasal spray administration. The graphs of relative airflow volume's fluctuations were made.

We found that airflow fluctuations were predominantly irregular before the intranasal spray administration in both groups. The relative volumetric flow increased significantly in both groups after topical sprays administration. It was higher in the group 1than that in the group 2, however, the difference was statistically insignificant ($p > 0.05$). The average duration of nasal cycle's fluctuations in patients of the group 1 increased, in the subjects of the group 2, on the contrary, it decreased ($p < 0.05$). Besides, topical decongestants administration significantly improved nasal breathing, but adversely affected the ciliated epithelium's transport function and airflow fluctuations' orderly cyclicity. In contrast, the glucocorticosteroid administration decreased the mucociliary transport time and contributed

ность флюктуаций носового цикла у пациентов группы 1 увеличилась, у испытуемых группы 2, наоборот, сократилась ($p < 0,05$). В целом отмечено, что инсталляции топических деконгестантов достоверно улучшали носовое дыхание, однако неблагоприятно воздействовали на стройную цикличность флюктуаций воздушного потока и транспортную функцию мерцательного эпителия. Использование глюкокортикостероидов, напротив, при статистически значимом увеличении относительного объемного потока и несколько позднем начале действия способствовало ускорению мукоцилиарного транспорта и стабилизации носового цикла.

Ключевые слова: носовой цикл, ксилометазолин, мометазона фуроат.

to the nasal cycle's stabilization with the statistically significant increase of the relative volumetric flow and the late onset of action.

Keywords: nasal cycle, xylometazoline, mometasone furoate.

ВВЕДЕНИЕ

Физиологический феномен, который характеризуется периодическим изменением степени резистентности слизистой оболочки полости носа проходящему через него воздушному потоку, принято называть носовым циклом (НЦ) [1, 2]. Данный процесс находится под контролем центров вегетативной нервной системы, регулирующих поочередную смену фаз вазоконстрикции и вазодилятации. Особое строение сосудов слизистой оболочки полости носа, кавернозных сплетений позволяет изменять объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, обеспечивая условия для функционального отдыха клеток мерцательного эпителия, удаления с их поверхности инородных частиц и восстановления от микротравм [1, 4].

Выделяют классический (регулярный, двусторонний перемежающийся) НЦ и неклассический, нерегулярный НЦ. К последней разновидности относятся частично совпадающий, частично флюктуирующий НЦ, односторонний флюктуирующий НЦ и двусторонний флюктуирующий НЦ [5]. Продолжительность одного периода колебаний у взрослых в среднем составляет от 2,5 до 3,3 ч, у детей — от 40 мин до 2 ч [2, 6].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патологические процессы, протекающие в полости носа (например, деформация перегородки носа, гипертрофический и вазомоторный риниты, острое респираторное заболевание и прочие заболевания), а также использование некоторых интраназальных лекарств могут нарушить течение этого уникального явления, а значит, негативно повлиять на мукоцилиарный транспорт (МЦТ) [4, 6]. Так, неотъемлемой частью терапии одного из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов, острого риносинусита (ОРС), является назначение препаратов, улучшающих носовое дыхание и снимающих отек слизистой оболочки. К ним относятся деконгестанты и топические стероиды [7]. Однако, как показывали исследования последних лет, использование данных средств может негативно сказаться на течении НЦ и функционировании мерцательного эпителия.

Среди наиболее современных таких работ известны труды V. Kirtsreesakul и соавт., которые в 2015 г. после наблюдения в течение 28 дней с помощью передней активной ринофлоуметрии (ПАРМ) за пациентами, ежедневно получавшими интраназально по 220 мкг триамцинолона ацетонида по поводу хронического ринита, пришли к выводу, что при аллергической форме заболевания показатели носового дыхания имеют более выраженную положительную динамику, чем при рините неаллергической этиологии [8]. Тремя годами ранее T. Braun и соавт. на примере 30 здоровых добровольцев, применявших интраназально оксиметазолин, показал, что действие деконгестанта наступает в среднем через 18 мин, длится около 6 ч и сопровождается выраженными изменениями НЦ [9]. В 2009 г. Bercin S. и соавт., изучая на добровольцах действие различных лекарственных средств (0,9% раствора натрия хлорида, морской воды, спреев флутиказона пропионата, будесонида, ксилометазолина хлорида, фузафунгина, лактата Рингера, мометазона фуроата), пришли к выводу, что лишь использование последнего обеспечивает достаточный противоотечный эффект, не оказывая негативного влияния на НЦ и МЦТ [10].

ОБОСНОВАНИЕ

Вопрос поиска оптимального средства, которое, снимая отек слизистой оболочки полости носа,

не оказывало бы влияния на НЦ и позволяло частое назначение в комплексной терапии многих ЛОР-заболеваний, по-прежнему является актуальным. Однако большинство исследований, касающихся использования интраназальных средств, отражают действие лишь одного из наиболее распространенных препаратов, не рассматривая их в сравнении, либо проводились в отношении здоровых добровольцев, не испытывающих необходимости в приеме лекарств. Во многих опубликованных работах не приводятся данные длительной и непрерывной картины динамики показателей носового дыхания в течение всего времени наблюдения.

Цель настоящей работы — оценить влияние деконгестантов и топических ГКС на НЦ и МЦТ у взрослых пациентов с диагнозом ОРС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно несколько методик, позволяющих зарегистрировать показатели носового дыхания и получить графическое изображение, отражающее их динамику, среди них — акустическая ринометрия, риноманометрия, продленная ринофлоуметрия. Последняя позволяет провести максимально длительное (до 72 ч) и наименее трудоемкое наблюдение НЦ с помощью портативного ринофлоуметра «Риноцикл» («Rhinocycle», Дания, европейский сертификат CE 0123) [1, 6, 11]. Прибор состоит из соединенных между собой записывающего и измерительного устройств, последнее имеет контакты с соответствующими наконечниками носовой канюли. На боковой стенке ринофлоуметра находится разъем для флэш-карты, которую можно подключить к персональному компьютеру для информационно-вычислительной обработки зарегистрированных данных. В настоящем исследовании использовался именно этот прибор. Для количественного отражения результатов наблюдений вычислялось среднее значение относительного объемного потока (ООП) воздуха, проходящего через правую и левую половины полости носа, в относительных единицах (ОЕ). Данные, в отношении которых выполнялись расчеты, фиксировались прибором в случайные моменты времени.

При помощи портативного ринофлоуметра «Риноцикл» было проведено непрерывное мониторирование НЦ в течение 16–18 ч (среднее время наблюдения составило 17,02 ± 0,80 ч), исключая период ночного сна, у 40 взрослых (20 мужчин в возрасте 18–71 года и 20 женщин 18–70 лет), страдающих ОРС. Обследованные лица являлись пациентами оториноларингологического отделения ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» г. Ярославля и не имели субъективных и объективных признаков патологии других систем, вредных привычек, а также иных заболеваний ЛОР-органов. Все индивидуумы по таблице случайных чисел были разделены на две группы по 20 человек, в каждой было по 10 мужчин и 10 женщин (табл. 1).

Пациентам обеих групп через 6 ч после начала мониторинга НЦ в качестве одного из компонентов лечения ОРС выполнялось по 1 впрыскиванию интраназального препарата в каждую половину носа. У лиц группы 1 применялся спрей деконгестанта (использовался 0,1% раствор ксилометазолина), у индивидуумов группы 2 — ГКС (применялся мометазона фуроат в дозировке 100 мкг в каждый носовой ход однократно). Необходимость выделения временного интервала между началом исследования и использованием топического препарата продиктована задачей определения видовой принадлежности НЦ по классификации Л.Л. Державиной [5], измерения ООП, средней продолжительности флюктуаций воздушного потока, а также регистрацией прибором момента их изменений, а значит, и начала действия лекарства. Кроме того, для проведения наиболее качественного сравнения действия интраназальных спреев в обеих группах такие же показатели оценивались и после инсталляций в течение всего периода наблюдения. Другие воздействия на слизистую оболочку полости носа в период регистрации НЦ были исключены.

После формальных процедур, включающих подробные разъяснения о сути наблюдения, принципе работы прибора, его сертификации, безопасности и правилах эксплуатации, каждый пациент подписывал «Информированное добровольное согласие на исследование НЦ», составленное на основе законодательства РФ. Всем обследуемым выдавался дневник, в котором надлежало максимально подроб-

Таблица 1

Группы обследованных пациентов с ОРС

Критерий	Группа 1 (ксилометазолин)		Группа 2 (мометазона фуроат)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Возрастные пределы, лет	18–71	18–70	18–70	19–64
Средний возраст, лет	44,00 ± 2,99	42,90 ± 3,38	43,80 ± 2,90	43,00 ± 2,82

ОРС — острый риносинусит.

но фиксировать данные о самочувствии и поминутной деятельности в течение всего периода регистрации. В случае необходимости прервать мониторинг испытуемый на непродолжительное время извлекал адаптер канюли из преддверия носа, не выключая сам прибор, и делал в своем дневнике соответствующую запись.

Полученные с помощью ринофлоуметра показатели прошли обработку в штатной компьютерной программе и позволили визуализировать изменения ООП в виде непрерывного графика флюктуаций, по характеру которых определялась принадлежность НЦ к той или иной разновидности. Время МЦТ фиксировалось непосредственно перед началом исследования и спустя 1 ч после интраназальных инсталляций растворов деконгестантов и топических ГКС в соответствии с методикой, описанной С.З. Пискуновым и соавт. [12]. Полученные результаты транспортной функции мерцательного эпителия распределялись согласно следующим критериям: нормой считались данные МЦТ до 15 мин, о I степени нарушений свидетельствовали показатели в пределах от 16 до 30 мин, о II степени — от 31 до 45 мин, о III степени – 46–50 мин [12]. Сравнительная оценка функционального состояния слизистой оболочки полости носа проводилась на основании анализа среднего значения ООП, длительности флюктуаций воздушного потока, периода от момента использования лекарства до первых изменений графика и их продолжительности, времени МЦТ.

Полученные в ходе исследования данные статистически обрабатывались с помощью вычислительных компьютерных программ MO Exel 2016, Statistica 10.0 в среде WINDOWS. При сравнении возрастных групп и для определения половых различий параметров достоверными считались такие различия, при которых полученное значение p для исследуемого критерия было ниже критического уровня значимости $\alpha = 0{,}05$. Все изучаемые признаки были классифицированы как количественные. При оценке их параметров и для проверки статистических гипотез с учетом данного факта использовались анализ соответствия вида распределения значений признака по закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка, метод описательной статистики, двусторонний t-тест для независимых переменных, тест Левена на однородность дисперсий, параметрический анализ вариаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов обеих групп в течение всего периода регистрации НЦ флюктуации воздушного потока носили преимущественно нерегулярный характер. Среди испытуемых наблюдались лишь половые различия в показателе ООП и длительности периодов колебаний (табл. 2). Средние показатели ООП для правой и левой половин полости носа у мужчин и женщин обеих групп в течение всего периода исследования статистически не различались ($p > 0{,}05$).

В группе 1 чаще фиксировались нерегулярные двусторонние флюктуации воздушного потока (4 мужчин, 4 женщины, всего 40 %). Реже регистрировался частично совпадающий, частично флюктуирующий НЦ (3 мужчин, 3 женщины, 30 %). Классический НЦ имел место у 2 мужчин и 2 женщин (всего 20 %). Еще у 1 женщины НЦ носил характер одностороннего флюктуирующего (5 %). У 1 мужчины (5 %) НЦ отсутствовал («нецикличный нос»).

В группе 2 преимущественно регистрировался неклассический двусторонний флюктуирующий НЦ (4 мужчин, 3 женщины, 35 %). Частично совпадающий, частично флюктуирующий НЦ установлен в 30 % наблюдений (2 мужчин, 4 женщины), односторонний флюктуирующий НЦ — у 10 % пациентов (1 мужчина, 1 женщина). Классические колебания ООП встречались у 2 мужчин и 2 женщин (20 %). У 1 мужчины (5 %) цикличных флюктуаций воздушного потока не зафиксировано.

После инсталляций топических средств в обеих группах отмечалось значительное нарастание ООП (см. табл. 2). Причем величина показателя в группе 1 оказалась несколько выше таковой в группе 2. Однако данные различия были статистически не значимыми ($p > 0{,}05$). Интересно, что средняя продолжительность флюктуаций ООП у пациентов группы 1 увеличилась, у испытуемых группы 2, наоборот, сократилась. Различия между группами по данному показателю статистически достоверны ($p < 0{,}05$). Следует также отметить, что в группе 2 как у мужчин, так и у женщин после использования интраназального спрея флюктуации воздушного потока не изменили своего характера. Характер НЦ оставался неизменным, зарегистрированные колебания ООП распределялись таким же образом, как и до инсталляций топических ГКС. Напротив, у пациентов группы 1 НЦ изменил свою принадлежность к той или иной разновидности. Так, чаще встречался частично совпадающий, частично флюктуирующий НЦ (4 мужчин, 3 женщин, 35 %). Отсутствие НЦ также имело место в 35 % случаев (4 женщины и 3 мужчин). В 20 % случаев (2 мужчин, 2 женщины) фиксировался неклассический двусторонний флюктуирующий НЦ, в 10 % наблюдений (1 мужчина, 1 женщина) — односторонний флюктуирующий НЦ. Классический НЦ не был зарегистрирован ни у одного испытуемого из группы 1. Хотя субъективно улучшение носового дыхания отмечали все пациенты, причем из обеих групп.

Время МЦТ до использования деконгестантов и топических ГКС соответствовало показателям 1 степени нарушений транспортной функ-

Таблица 2

Показатели ООП, длительности флюктуаций воздушного потока и времени МЦТ у пациентов с ОРС до и после использования интраназального спрея

Критерий		Группа 1 (ксилометазолин)				Группа 2 (мометазона фуроат)			
		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
		справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Среднее значение ООП, отн. ед	До спрея	74,55 ±1,71**	73,96 ±1,43**	57,72 ± 0,76**	61,13 ±1,02 **	74,04 ± 1,58**	72,56 ± 1,26**	58,99 ± 0,99**	57,60 ± 0,99**
	После спрея	92,90 ± 1,93***	90,37 ± 1,90***	67,02 ± 0,97***	71,73 ± 0,79***	85,87 ± 1,75***	81,03 ± 1,19***	66,69 ± 1,23***	65,20 ± 1,02***
Средняя длительность флюктуаций ООП, мин	До спрея	183,45 ± 7,11**		234,61 ± 9,11**		199,30 ± 8,86**		261,83 ± 10,71**	
	После спрея	293,15 ± 10,07****		298,70 ± 6,55****		112,79 ± 7,96*		129,60 ± 5,45*	
Время МЦТ, мин	До спрея	30,30 ± 0,59*		29,60 ± 0,82*		29,70 ± 0,60*		28,60 ± 0,28*	
	После спрея	56,40 ± 0,99***		58,10 ± 0,32***		24,10 ± 0,70		23,00 ± 0,32	

* различия до и после использования интраназального спрея достоверны ($p < 0,05$).
** половые различия достоверны ($p < 0,05$).
*** различия между группами 1 и 2 достоверны ($p < 0,05$).
МЦТ — мукоцилиарный транспорт; ООП — относительный объемный поток; ОРС — острый риносинусит.

ции мерцательного эпителия и также не имело половых различий ($p > 0,05$). После инсталляций деконгестантов показатель достоверно нарастал как у мужчин, так и у женщин, при этом оказавшись за пределами даже III степени нарушения транспортной функции мерцательного эпителия ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов, использовавших интраназальные ГКС, показатель МЦТ сместился в сторону меньших значений, однако все же остался в пределах I степени нарушения транспортной функции мерцательного эпителия ($p < 0,05$). Половые различия в группе 2 также не носили характер достоверности ($p > 0,05$). Кроме того, период времени от момента инсталляции до начала действия спрея (т. е. до первых изменений ООП на графике флюктуаций) в группе 1 оказался практически в 2 раза короче по сравнению с группой 2 (различия между группами достоверны, $p < 0,05$) (табл. 3). Однако длительность действия интраназального препарата (продолжительность изменений ООП до восстановления его исходных параметров) в группе 2 была почти в 2 раза дольше, чем в группе 1 ($p < 0,05$). Интересен тот факт, что у женщин изменения показателей воздушного потока происходили несколько позднее, чем у мужчин, однако данные различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные пациенты с ОРС при использовании деконгестантов и топических ГКС отметили субъективное улучшение носового дыхания. В обеих группах испытуемых зафиксировано статистически значимое увеличение ООП после инсталляций интраназальных средств. Действие деконгестантов наступало через 17,85 ± 0,18 мин и продолжалось в среднем 6,05 ± 0,15 ч. Однако после их использования у 35 % пациентов было зафиксировано отсутствие НЦ, в то время как до инсталляций нециклические флюктуации воздушного потока регистрировались лишь в 5 % наблюдений. Причем флюктуации исчезли во всех случаях (20 %), когда первоначально имел место классический НЦ (рис. 1).

Кроме того, после инсталляций деконгестантов фиксировалось достоверно значимое ухудшение транспортной функции мерцательного эпителия, причем как в сравнении с исходными параметрами, так и при сопоставлении со значениями МЦТ, зарегистрированными спустя 1 ч после использования топических ГКС ($p < 0,05$).

Следует также подчеркнуть, что инсталляции интраназальных ГКС по сравнению с использованием деконгестантов не продемонстрировали статистически значимого влияния на ООП ($p > 0,05$). Установ-

Таблица 3

Временные критерии изменений ООП при использовании топических деконгестантов и ГКС у пациентов с ОРС

Критерий	Группа 1 (ксилометазолин)		Группа 2 (мометазона фуроат)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Среднее время от момента использования спрея до первых изменений ООП, мин	17,60 ± 0,29*	18,10 ± 0,21*	38,20 ± 1,79	39,00 ± 1,78
Средняя продолжительность изменений ООП от момента использования спрея до восстановления исходных параметров НЦ, ч	5,90 ± 0,21*	6,20 ± 0,22*	10,30 ± 0,29	10,70 ± 0,26

* различия между группами 1 и 2 достоверны ($p < 0,05$).
ГКС — глюкокортикостероиды; ООП — относительный объемный поток; ОРС — острый риносинусит.

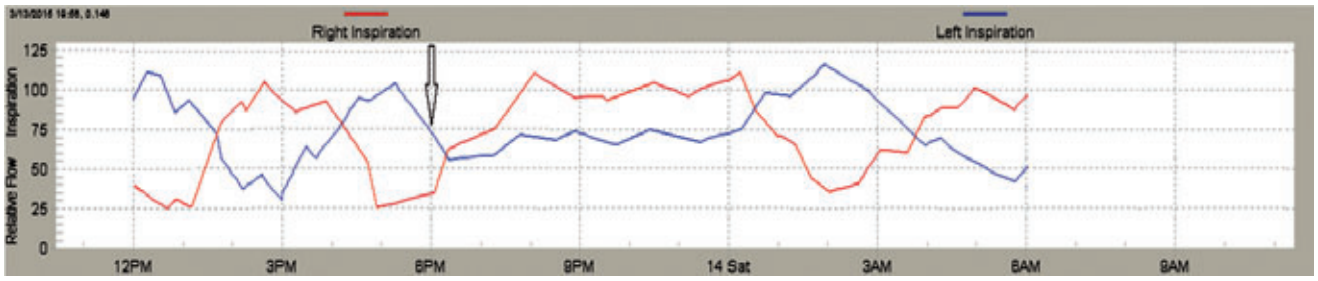

РИС. 1. Носовой цикл женщины 18 лет. Диагноз: острый риносинусит. Группа 1. Классический, нерегулярный НЦ до использования ксилометазолина. Прозрачной стрелкой показан момент впрыскивания деконгестанта. Спустя 18 мин после инсталляции препарата колебания воздушного потока прекратились. НЦ отсутствовал на протяжении 6 ч. По окончании действия деконгестанта флюктуации возобновились

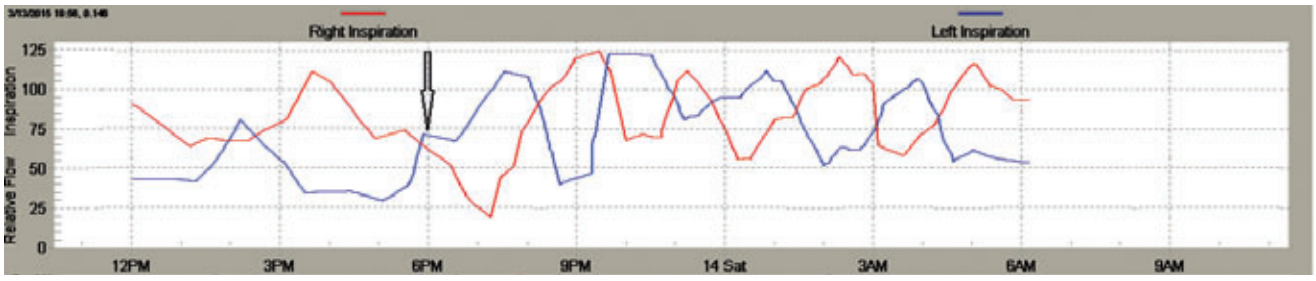

РИС. 2. Носовой цикл мужчины 52 лет. Диагноз: острый риносинусит. Группа 2. Неклассический, нерегулярный, двусторонний флюктуирующий НЦ до и после использования мометазона фуроата. Момент нанесения спрея на слизистую оболочку полости носа показан прозрачной стрелкой. Спустя 42 мин периоды НЦ резко сократились, сохранив видовую принадлежность цикла

лено, что эффект от мометазона фуроата наступал позднее, чем при использовании деконгестантов, а именно через 38,60 ± 1,24 мин ($p < 0,05$), но сохранялся дольше, в течение 10,50 ± 0,18 ч ($p < 0,05$), затем показатели ООП возвращались к исходным значениям. Кроме того, инсталляции топических ГКС не влияли на характер НЦ, а лишь достоверно сокращали продолжительность флюктуаций воздушного потока ($p < 0,05$) (рис. 2).

В группе 1 использование деконгестантов, наоборот, приводило к удлинению периодов колебаний ООП ($p < 0,05$). Также инсталляции топических ГКС достоверно сокращали время МЦТ у пациентов с ОРС ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ОРС у большинства мужчин и женщин регистрируются нерегулярные флюктуации воздушного потока, т. е. неклассический НЦ. Использование деконгестантов и топических ГКС способствует улучшению носового дыхания, что статистически подтверждается при регистрации его объективных показателей. Однако применение ксилометазолина, несмотря на более быстрое наступление эффекта, негативно влияет на НЦ, нарушает стройную цикличность флюктуаций воздушного потока и ухудшает транспортную функцию мерцательного эпителия. Использование интраназальных ГКС,

напротив, при статистически значимом улучшении носового дыхания и позднем начале действия препарата по сравнению с деконгентантами сокращает время МЦТ и существенно не влияет на течение НЦ, что, безусловно, является положительным моментом и что следует учитывать при назначении медикаментозной терапии ОРС.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohki M., Ogoshi T., Yuasa T. et al. Extended observation of the nasal cycle using a portable rhinoflowmeter // Journal of Otolaryngology. 2005; 34(5): 346–349.
2. Козлов В.С., Державина Л.Л., Шиленкова В.В. Возможности акустической ринометрии и передней активной риноманометрии в изучении носового цикла // Российская ринология. 2002; 1: 4–10.
   [Kozlov V.S., Derzhavina L.L., Shilenkova V.V. Acoustic rhinometry and anterior active rhinomanometry in the investigation of nasal cycle // Russian rhinology. 2002; 1: 4–10 (in Russian).]
3. White D.E., Bartley J., Nates R.J. Model demonstrates functional purpose of the nasal cycle // BioMedical Engineering OnLine. 2015; 24(14): 38. Available at: http://www.biomedical-engineering-online.com/content/14/1/38 (accessed June, 24, 2017).
4. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Свободу носовому дыханию // Российская ринология. 2010; 4: 34–45.
   [Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Freedom to the nasal breathing // Russian rhinology. 2010; 4: 34–45 (in Russian).]
5. Державина Л.Л. Морфофизиологические особенности полости носа в норме и при ее функциональных нарушениях по данным методов передней активной риноманометрии и акустической ринометрии: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.13. Ярославль; 2002: 26.
   [Derzhavina L.L. Morpho-physiological features of the nasal cavity in norm and with its functional disorders according to methods of anterior active rhinomanometry and acoustic rhinometry: abstract. ... cand. biol. sciences: 03.00.13. Yaroslavl; 2002: 26 (in Russian).]
6. Шиленкова В.В. Острые и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение): автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.04. М.; 2008: 42.
   [Shilenkova V.V. Acute and recurrent sinusitis in children (diagnosis and treatment): abstract. ... doktor. med. sciences: 14.00.04. Moscow; 2008: 42 (in Russian).]
7. Савватеева Д.М., Свистушкин В.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом // Русский медицинский журнал. Оториноларингология. 2016; 4: 251–254.
   [Savvateeva D.M., Svistushkin V.M. Current trends in the treatment of acute rhinosinusitis // Russian medical journal. Otorhinolaryngology. 2016; 4: 251–254 (in Russian).]
8. Kirtsreesakul V., Hararuk K., Leelapong J. et al. Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes // American Journal of Rhinology and Allergy. 2015; 29(5): 343–349.
9. Braun T., Rich M., Berghaus A. et al. Effects of oxymetazoline nasal spray on the nasal cycle assessed by long-term rhinoflowmetry. Rhinology. 2012; 50(4): 370–375.
10. Bercin S., Ural A., Kutluhan A. Effects of topical drops and sprays on mucociliary transport time and nasal air flow // Acta Oto-Laryngologica. 2009; 129(11): 1257–1261.
11. Grutzenmacher S., Lang C., Mlynski R. et al. Long-term rhinoflowmetry: a new method for functional rhinologic diagnostics // American Journal of Rhinology. 2005; 19(1): 53–57.
12. Пискунов С.З., Пискунов Г.З., Разиньков С.П. Методика исследования функционального состояния слизистой оболочки полости носа: Методические рекомендации. — М. 1983; 12.
   [Piskunov S.Z., Piskunov G.Z., Razinkov S.P. A technique for investigating the functional state of the nasal mucosa: Methodological recommendations. — Moscow. 1983; 12 (in Russian).]

УДК 544.777:577.112.7

К.И. Киенская
канд. хим. наук, доцент, и. о. зав. кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева

Е.В. Ильюшенко
канд. хим. наук, ассистент технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева

И.А. Белова
канд. хим. наук, доцент кафедры коллоидной химии РХТУ им. Д.И. Менделеева

М.В. Сардушкин
канд. тех. наук, ассистент кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева

Н.Ю. Гузнова
врач-инфекционист, ООО «Поликлиника «Вирмед» (г. Тула)

В.Д. Пискунова
магистр, обучающийся на факультете естественных наук в РХТУ им. Д.И. Менделеева

А.П. Дремук
аспирант, обучающийся на кафедре технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева

Р.Р. Ибрагимова
аспирант, обучающийся на кафедре коллоидной химии РХТУ им. Д.И. Менделеева

А.В. Кухаренко
канд. хим. наук, доцент кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева

K.I. Kienskaya
Candidate of Chemical Sciences, Head of Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

E.V. Ilyushenko
Candidate of Chemical Sciences, Assistant, the Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

I.A. Belova
Candidate of Chemical Sciences, Assistan Professort, the Department of Colloid Chemistry, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

M.V. Sardushkin
Candidate of Technical Sciences, Assistant, the Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

N.Yu. Guznova
Infectionist, Polyclinic VIRMED (Tula)

V.D. Piskunova
Master-course student, the Faculty of Natural Sciences, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

A.P. Dremuk
Post-graduate student, the Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

R.R. Ibragimova
Post-graduate student, the Department of Colloid Chemistry, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

A.V. Kukharenko
Candidate of Chemical Sciences, Assistant Professor, the Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances, Mendeleev Russian University of Chemical Technology

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В СМЕШАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ РИБАВИРИН-ИНТЕРФЕРОН

SYNERGY IN MIXED RIBAVERIN-INTERFERON AQUEOS SOLUTIONS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Киенская Карина Игоревна, канд. хим. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева
Адрес: 125 480, РФ, Москва, ул. Героев-Панфиловцев, д. 20
Тел.: +7 903-116-60-17; e-mail: sonoio@mail.ru
Статья поступила: 06.06.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Karina Kienskaya, Candidate of Chemical Sciences, Head of Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances, Mendeleev Russian University of Chemical Technology
Address: 125 480, Moscow, Geroyev Panfilovtsev, 20
Tel.: +7 903-116-60-17; e-mail: sonoio@mail.ru
Article submitted: 06.06.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

Скорректирована методика спектрофотометрического определения рибавирина в водных растворах. Показана возможность спектрофотометрического определения рибавирина в присутствии белка. Иссле-

Abstract

Spectrophotometric method of ribavirin determination in aqueous solutions was improved. Feasibility of ribavirin determination in the presence of protein was confirmed. Colloid-chemistry behavior of ribavirin, interferon and their

довано коллоидно-химическое поведение рибавирина и интерферона альфа-2b, а также их смесей в водных средах. Показано, что данные вещества являются поверхностно-активными. Выявлено явления синергизма между интерфероном и рибавирином в водной среде. Установлены особенности адсорбции из водной фазы рибавирина и интерферона альфа-2b, определены параметры адсорбционных слоев рибавирина. Обнаружено влияние рибавирина на величину изоэлектрической точки интерферона и параметры ассоциации макромолекул интерферона.

Ключевые слова: УФ-спектроскопия, рибавирин, интерферон, межмолекулярные комплексы, адсорбционные взаимодействия.

mixture were investigated. We found that these substances are surface active. The synergistic effect was revealed in ribavirin-interferon mixture in aqueous phase. Particular aspects of ribavirin and interferon adsorption from aqueous phase were specified and characteristics of adsorption layers were determined. We found the influence of ribavervirin on isoelectric point and association parameters of interferon macromolecules.

Keywords: UV spectroscopy, ribavirin, interferon, intermolecular complexes, adsorption interactions.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование смесей белок–поверхностно-активное вещество (ПАВ) позволяет прогнозировать механизм протекания некоторых биохимических процессов [1], разрабатывать новые препараты медицинского и косметического назначения, является полезным для пищевой промышленности. В основном при выборе объектов для данных работ авторы базируются на модельных системах, когда, в частности, в качестве белка выступают альбумин или лизоцим, а в роли ПАВ — известные соединения — додецилсульфат натрия, твин и ряд других [2, 3].

В данной работе объектом исследования является пара интерферон–рибавирин, реально используемая при противовирусной терапии ряда заболеваний, например, гепатита С [4–6], вирус которого был обнаружен в конце XX в. и до конца не изучен до сих пор. Несмотря на достигнутые успехи противовирусной терапии при совместном использовании интерферонов и рибавирина, механизм их противовирусного действия однозначно не установлен [7, 8]. Подход к данной проблеме с позиций физической и коллоидной химии позволил бы глубже разобраться в протекающих взаимодействиях между рибавирином и интерфероном, количественно оценить параметры их взаимодействия на молекулярном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве интерферона был использован интерферон альфа-2b (растворы в ацетатном буфере с концентрацией 1,8–2,0 мг/мл), являющийся основой отечественного препарата «Альгерон» (200 мкг, регистрационный номер № ЛП-002017, срок годности до 2022 г.), был предоставлен компанией «Биокад» (Санкт-Петербург). Рибавирин (1-β-D — рибофуранозил-1,2,4 — триазол-3-карбоксамид) с содержанием основного вещества не менее 98 % (CAS [36791-04-5]), был заказан по каталогу Sigma (R 9644 – 50 mg).

Спектральные исследования проводили на спектрофотометрах Shimadzu IRAffinity-1 (Япония). Для изучения взаимодействий между молекулами рибавирина и интерферона в смешанных растворах были выбраны методы тензиометрии (тензиометр DSA 20E KRUSS (Германия), метод висячей капли) и кондуктометрии (кондуктометр Suntex SC-170, Тайвань). Выбор данных методов обусловлен тем, что их совокупность позволяет выявлять наличие межмолекулярных взаимодействий в растворах, а также оценивать поведение индивидуальных соединений и их смесей на различных границах раздела фаз. В свою очередь, знание поведения белковых молекул в средах различной полярности дает возможность моделировать ряд биологических и биохимических процессов, протекающих в живых организмах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее простым и информативным способом контроля концентрации органических соединений является спектроскопия в ультрафиолетовой (УФ) области. Наличие в молекуле рибавирина триазольного кольца позволяло предполагать наличие максимума поглощения в УФ-области спектра, что и было подтверждено авторами в работе [9]. Однако этот спектр воспроизвести не удалось, так же как и найти аналогичный спектр в других источниках. Видимо, поэтому многочисленные исследования предоставляют косвенные способы контроля концентрации рибавирина в водной фазе [10–12].

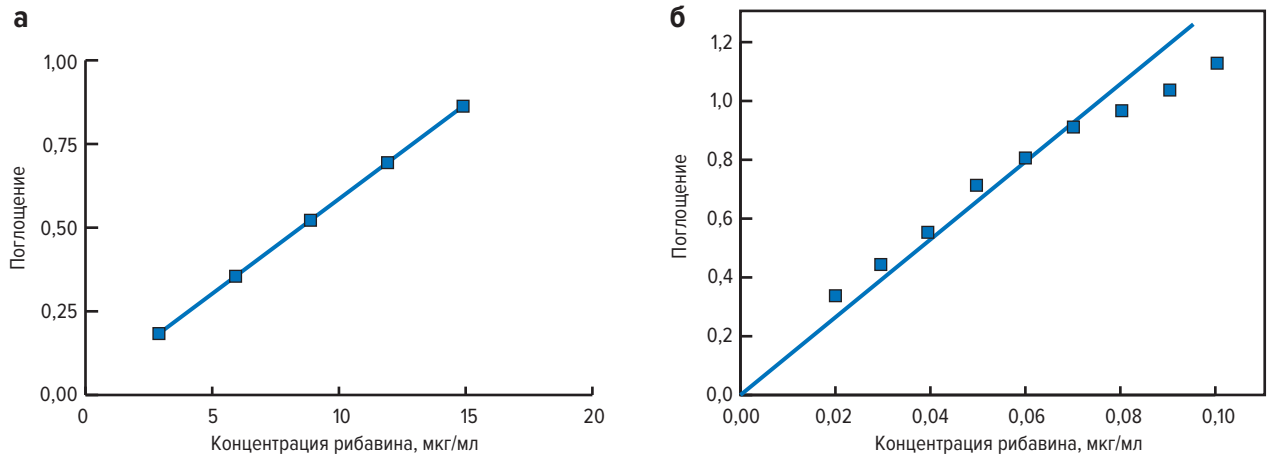

РИС. 1. Калибровочный график по данным работы [10] при 610 нм (*а*); калибровочный график при длине волны 610 нм, полученный авторами настоящей работы (*б*)

Воспроизведение методики, описанной в работе [10], основанной на окислении рибавирина перманганатом калия, показало, что область соблюдения закона Бугера—Ламберта—Беера лежит в несколько другой области концентраций, чем установили авторы этой работы (рис. 1).

Существенным недостатком этой и большинства других описанных методик, базирующихся на окислительно-восстановительных реакциях, является невозможность определения рибавирина в присутствии белка, в частности, интерферона, поскольку он также вступает во взаимодействие с любым окислителем.

Дальнейшие исследования водных растворов рибавирина показали возможность записи спектра с четким максимумом поглощения в УФ-области (рис. 2). Максимум поглощения рибавирина соответствует 206 нм, а не 280 нм, как указано в работе [9]. Необходимо отметить, что полученный результат косвенно подтверждается авторами работ [13, 14], в которых приведены спектры производных триазолов и аналогов рибавирина. Наличие максимума поглощения в области 206 нм дает возможность контроля концентрации рибавирина в присутствии белков, поскольку большинство из них содержит ароматические кольца, поглощающие в более далекой области — 280 нм.

Помимо спектральных методов исследования межмолекулярных взаимодействий, достаточно информативным методом является тензиометрия, позволяющая оценивать поведение поверхностно-активных соединений как на границе раздела раствор—воздух, так и на границе жидкость—жидкость.

На рис. 3 представлены изотермы поверхностного натяжения и межфазного натяжения (на границе с деканом) водных растворов интерферона, рибавирина, а также их смеси. Снижение поверхностного и межфазного натяжения с ростом концентрации свидетельствует о проявлении поверхностно-активных свойств, как у индивидуальных соединений, так и их смеси, что обусловлено строением молекул рибавирина и интерферона. В каждой из них имеется полярная и неполярная часть, что позволяет отнести их к классу поверхностно-активных.

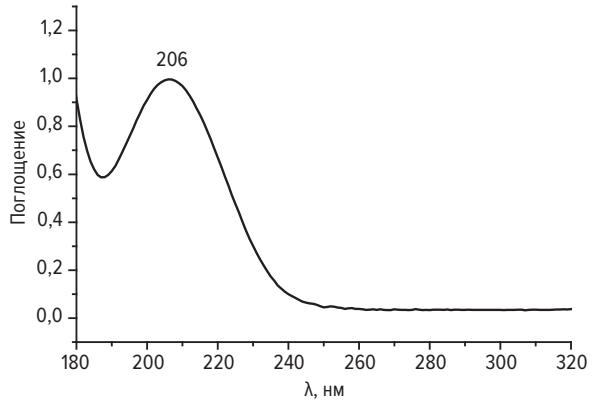

РИС. 2. УФ-спектр рибавирина, полученный авторами настоящей работы

Обработка изотерм поверхностного натяжения в рамках уравнения Шишковского позволила оценить некоторые количественные характеристики адсорбционных слоев (табл. 1). Обладая более выраженной поверхностной активностью, чем рибавирин, молекула интерферона лучше адсорбируется на межфазной поверхности, т. е. значительно сильнее снижает поверхностное натяжение водных растворов. Отсутствие надежных данных о молекулярной массе используемого в данном исследовании образца интерферона не позволяет рассчитать параметры его адсорбционного слоя. Довольно большая величина посадочной площадки молекулы рибавирина обусловлена, по-видимому, стерическими затруднениями на поверхности, как на границе раствор—воздух, так и на границе жидкость—жидкость.

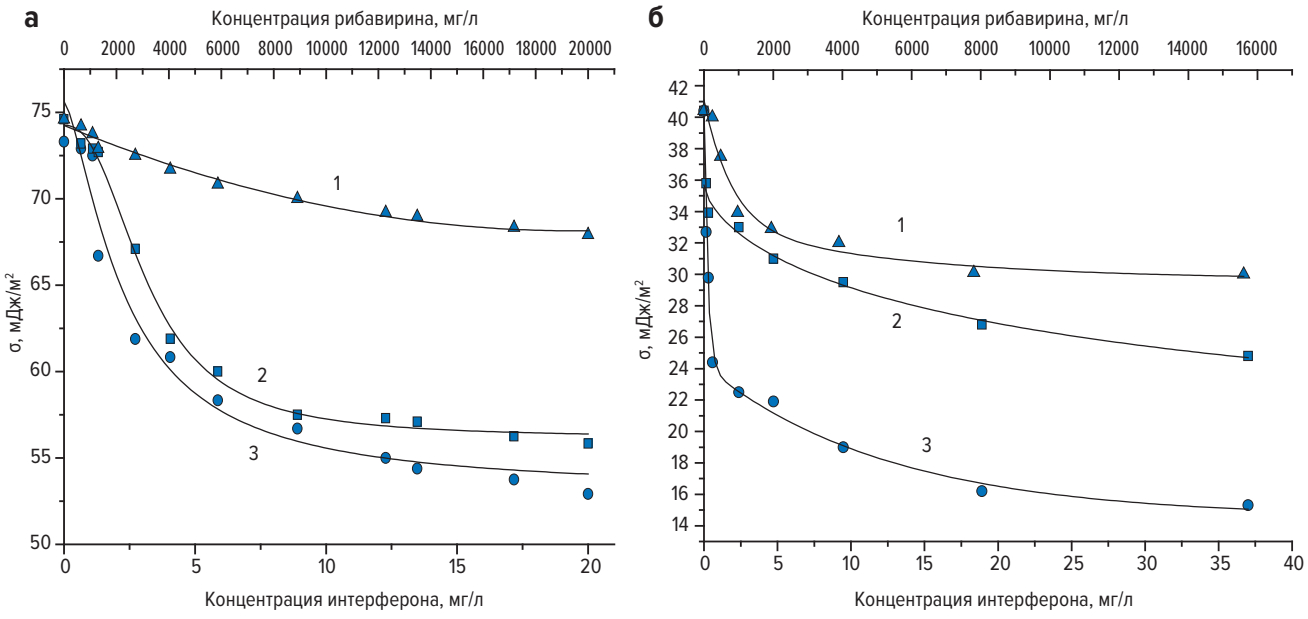

РИС. 3. Изотермы поверхностного натяжения рибавирина (1), интерферона (2) и смеси интерферона и рибавирина (3) (*а*); изотермы межфазного натяжения рибавирина (1), интерферона (2) и смеси интерферона и рибавирина (3) на границе вода–декан (*б*)

Таблица 1

Параметры адсорбционных слоев рибавирина на различных границах раздела фаз

Вещество	Поверхностная активность g, мДж × м/моль	Предельная адсорбция Гmax; мкмоль/м²	Посадочная площадка So, нм²	Толщина адсорбционного слоя δ, нм
на границе водный раствор–воздух				
Рибавирин	2,25	1,38	1,20	0,16
на границе вода–декан				
Рибавирин	2,50	1,52	1,15	0,15

Интересно отметить, что параметры адсорбционных слоев рибавирина практически постоянны на разных границах раздела фаз.

Тензиометрическое исследование смешанных водных растворов интерферона и рибавирина показало, что при концентрации рибавирина в смеси 15,6 г/л возможно проявление синергетического эффекта (кривые 3 рис. 4). Кривая расположена существенно ниже изотерм индивидуальных растворов. Дальнейшее увеличение содержания рибавирина в смеси не приводит к более заметному падению поверхностного и межфазного натяжения, поэтому для дальнейших исследований была использована эта концентрация. Выявление синергетического эффекта в данной смеси подтверждает немногочисленные исследования [15–17], в частности, результаты авторов работы [16], в которой на основании изобологграфического анализа было доказано усиление совместного ингибирующего воздействия интерферона и рибавирина на вирус гепатита С.

В данной работе для предварительной оценки межмолекулярных взаимодействий рибавирин—интерферон выбрана наиболее простая и доступная теория, представленная термодинамическими подходами Рубина и Розена [18, 19]. Данные подходы успешно используются для выявления синергетических и антагонистических эффектов в смесях ПАВ, однако в настоящей работе в качестве второго ПАВ выступает молекула поверхностно-активного интерферона.

В основе данного подхода лежит применение теории регулярных растворов к смешанным мицеллам и расчет параметра взаимодействия β^m. В данном случае предполагается, что синергетические взаимодействия приводят к образованию межмолекулярного комплекса рибавирин–интерферон. Отрицательные значения этого параметра свидетельствуют о сильном межмолекулярном взаимодействии, т. е. о наличии синергетического эффекта в рассматриваемых парах соединений.

В основе расчета лежит уравнение, связывающее величины критических концентраций мицелообразования (ККМ) индивидуальных компонентов и ККМ смеси.

$$\frac{x_1^2 \ln(\alpha_1 C_{12} / C_1 x_1)}{(1-x_1)^2 \ln(\alpha_2 C_1) / C_2 (1-x_1)} = 1, \qquad (1)$$

где: α_1 и α_2 — мольные доли компонентов в смеси; x_1 и $x_2 = 1 - x_1$ — мольные доли компонентов в мицелле; C_{12} — ККМ смеси; C_1 и C_2 — ККМ каждого компонента.

Учитывая специфичность химического строения исследуемой пары соединений, вместо значений ККМ для расчетов были взяты значения критической концентрации ассоциации (ККА). При этом предполагалось образование каких-либо ассоциатов рибавирина и интерферона, которые, строго говоря, мицеллами назвать нельзя. Для рибавирина такая концентрация определялась по изотерме поверхностного натяжения, построенной в полулогарифмических координатах $\sigma = f(\ln C)$, при выходе кривой на плато (как для неионного ПАВ), что составило 16,9 г/л. Для интерферона величина ККА определялась кондуктометрически, по излому на зависимости удельной электропроводности ($æ$) от концентрации белка.

Зная значения величин ККА при различных соотношениях компонентов, оказалось возможным оценить параметр β^m (табл. 2).

$$\beta^m = \frac{\ln[\alpha_1 C_{12} / (x_1 C_1)]}{(1-x_1)^2}. \qquad (2)$$

О синергизме можно говорить при соблюдении двух условий:

$$\beta^m < 0; \left|\beta^m\right| > \left|\ln(C_1 / C_2)\right|. \qquad (3)$$

Отрицательное значение коэффициента β^m свидетельствует о межмолекулярном притяжении в исследуемой паре соединений.

На рис. 4 приведены типичные зависимости $æ = f(C)$ для индивидуального раствора интерферона, а также его растворов в присутствии рибавирина. Присутствие рибавирина в растворе заметно изменяет величину ККА интерферона, что свидетельствует о межмолекулярных взаимодействиях не только на межфазных границах раздела, но и в объеме раствора (табл. 2). Таким образом, результаты тензиометрических и кондуктометрических исследований согласуются между собой.

Влияние рибавирина на процессы ассоциации интерферона косвенно подтверждается и изменением изоэлектрической точки (ИЭТ) интерферона в присутствии рибавирина (рис. 5), что согласуется с результатами, полученными в работе [20].

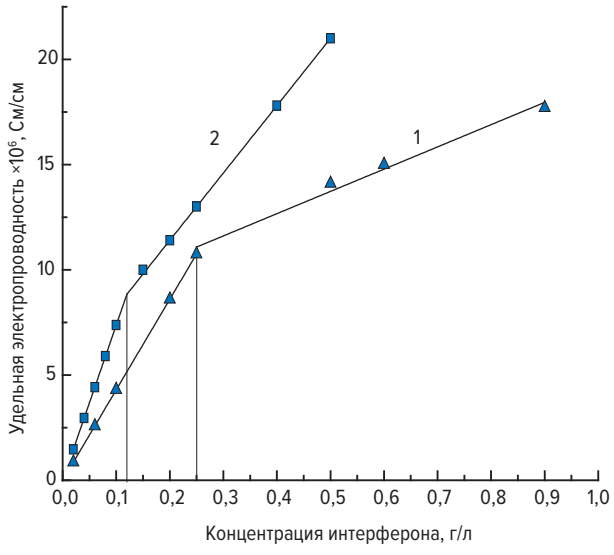

РИС. 4. Кондуктометрическое определение ККА чистого интерферона (1) и смеси с рибавирином (2)

Таблица 2

Значение критических концентраций ассоциации и параметра взаимодействия для смешанных систем интерферон–рибавирин

Система	ККА, г/л	β^m
Интерферон	0,25	—
Рибавирин	16,95	—
Интерферон/Рибавирин (1:1)	0,16	–30,3
Интерферон/Рибавирин (1:2)	0,13	–32,2
Интерферон/Рибавирин (1:5)	0,02	–38,6

ККА — критическая концентрация ассоциаций.

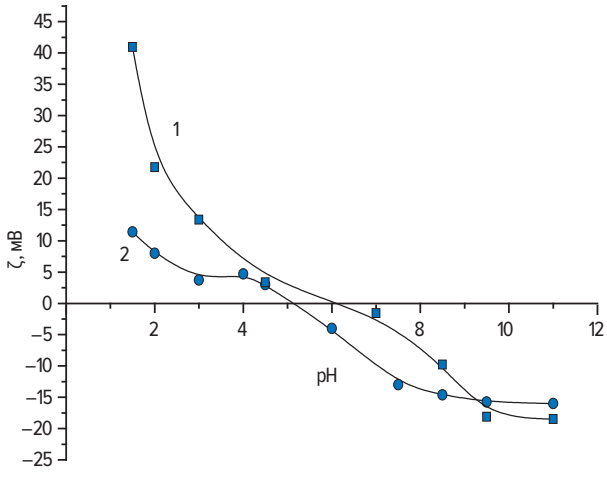

РИС. 5. Зависимость ζ-потенциала макромолекул интерферона от pH:
1 — водный раствор интерферона (0,5 г/л);
2 — смешанный раствор интерферон (0,5 г/л)–рибавирин (0,015 М)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования позволили уточнить уже известные методики определения концентрации рибавирина в водной фазе, а также исследовать смешанные растворы рибавирин–интерферон и выявить наличие межмолекулярных взаимодействий между указанными соединениями. Для установления механизма межмолекулярных взаимодействий между исследованной парой соединений будут проведены квантово-химические расчеты, позволяющие рассчитать энергетические параметры взаимодействия, выявить оптимальные конформации молекул и установить взаимосвязь между конформационными превращениями и биологической активностью аналогов рибавирина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Кулинич Ю.И. Биофармацевтическая классификаия лекарственных веществ. Сеченовский вестник. 2011; 1(3)-2(4): 57–60.
   [Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Kulinich Yu.I. The biopharmaceutical classification of medicinal substances. Sechenovsky Vestnik. 2011; 1(3)-2(4): 57–60] (in Russian).
2. Stanimirova R.D., Marinova K.G., Danov K.D. et al. Competitive adsorption of the protein hydrophobin and an ionic surfactant: Parallel vs sequential adsorption and dilatational rheology. Colloids Surf. A. 2014; 457: 307–317.
3. Narayanan J., Abdul Rasheed A.S., Bellare J.R. A small-angle X-ray scattering study of the structure of lysozyme–sodium dodecyl sulfate complexes. J. Colloid Interface Sci. 2008; 328(1): 67–72.
4. Samso M., Dabah J., Hansen S., Jones G.R. Evidence for sodium dodecyl sulfate/protein complexes adopting a necklace structure. Eur. J.Biochem. 1995; 232 (3): 818–824.
5. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011; 54(4): 1433–1444.
6. Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. Gastroenterology. 2008; 135(2): 451–458.
7. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 2011; 364(25): 2405–2416.
8. Marukian S. et al. Hepatitis C virus induces interferon-λ and interferon-stimulated genes in primary liver cultures. Hepatology. 2011; 54(6): 1913–1923.
9. Dusheiko G., Nelson D., Reddy K. Ribavirin considerations in treatment optimization. Antivirial Therapy. 2008; 13(1): 23–30.
10. Stryjek-Kaminska D., Ochsendorf F., Rőder C. Photoallergic skin reaction to ribavirin. Am.J. Gastroenterol. 1999; 94(6): 1686–1688.
11. El-Brashy A.M., Sheribah Z.A., Sharaf El-Din M.K., El-Gamal R.M. Kinetic determination of ribavirin in drug formulations. Int. J. Biomed. Sci. 2007; 3(1): 65–71.
12. Austin R.K., Trefts P.E., Hintz M. et al. Sensitive radioimmunoassay for the broad-spectrum antiviral agent ribavirin. Antimicrob. Agents Chemother. 1983; 24(5): 696–701.
13. Sastry C.S.P., Naidu P.I., Lakshmi C.S.R. et al. Application of sodium metaperiodate for the determination of ribavirin in pharmaceutical formulations. Talanta. 1998; 47(1): 85–93.
14. Константинова И.Д., Чудинов М.В., Фатеев И.В и др. Нуклеозиды 1,2,4-триазола: возможности и ограничения химико-ферментативного способа получения. Биоорганическая химия, 2013; 39(1): 61–80.
    [Konstantinova I.D., Chudinov M.V., Fateev I.V et al. Chemoenzymatic method of 1,2,4-triazole nucleoside synthesis: Possibilities and limitations. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2013; 39(1): 53–71] (in Russian).
15. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола. Запорожский медицинский журнал. 2011; 13(1): 58–69.
    [Georgievskiy G.V. Development of the complex of physic-chemical methods providing the creation and control of quality of original drugs preparations, derivates of 1,2,4-triazole. Zaporozhye Medical Journal. 2011; 13(1): 58–69] (in Russian).
16. Arnheiter H., Thomas R.M., Leist T. et al. Physicochemical and antigenic properties of synthetic fragments of human leukocyte interferon. Nature. 1981; 294(5838): 278–280.
17. Anantapadmanabhan K.P. Interactions of surfactants with polymers and proteins. Boca Raton, FL: CRC Press. 1993. 427 p.
18. Li F., Rosen M.J., Sulthana S.B. Surface properties of cationic gemini surfactants and their interaction with alkylglucoside or -maltoside surfactants. Langmuir. 2001; 17(4): 1037–1042.
19. Rosen M.J., Zhu Z.H., Gao T. Synergism in binary mixture of surfactants: 11. Mixtures containing mono- and disulfonated alkyl- and dialkyldiphenylethers. J. Coll. Interf. Sci. 1993; 157(1): 254–258.
20. Чухно А.С., Дмитриева И.Б., Банкина А.Н., Бриллиантова Е.Ю. Изучение взаимодействия белков с биологически активными азотсодержащими гетероциклическими соединениями при различных значениях pH. Бутлеровские сообщения. 2013; 34(5): 91–99.

УДК 615.322

Ф.Ш. Сулейманова
аспирант кафедры общей химии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

О.В. Нестерова
д-р фарм. наук, профессор, зав. учебной частью по курсу стоматологического материаловедения кафедры общей химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

А.А. Матюшин
канд. фарм. наук, доцент кафедры общей химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

F.Sh. Suleymanova
Post-graduate student, the Department of General Chemistry, the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University)

O.V. Nesterova
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, the Department of General Chemistry, the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University)

A.A. Matyushin
the Department of General Chemistry, the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University)

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS L.*)

MICROSCOPICAL INVESTIGATION OF HERB GOLDENROD CANADENSIS (*SOLIDAGO CANADENSIS L.*)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Сулейманова Фидан Ширин кызы, аспирант кафедры общей химии леченого факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 105 043, РФ, Москва, Измайловский б-р, д. 8/31
Тел.: +7 926 349 07 62; e-mail: suleymanovafidan5@gmail.com
Статья поступила: 28.06.2017
Статья принята: 29.09.2017

CONTACT INFORMATION
Fidan Suleymanova, Post-graduate student, the Department of General Chemistry, the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University).
Address: 8/31 Izmailovsky boulevard, Moscow, Russia, 105043
Tel.: + 7 495622-96-53
e-mail: suleymanovafidan5@gmail.com
Article submitted: 28.06.2017
Article approved: 29.09.2017

Аннотация

Растительные лекарственные средства широко используются для замещения или дополнения традиционной медицины. Одним из перспективных растений, обладающих антибактериальной и противовоспалительной активностью, является золотарник — представитель семейства астровых. Предыдущие исследования продемонстрировали, что золотарник богат биологически активными веществами и широко распространен на территории России. Таким образом, золотарник является перспективным лекарственным сырьем, и исследование микроскопии как части фармакогностического анализа является актуальной задачей. В данном исследовании изучено анатомическое строение надземной части Золотарника канадского. Описаны анатомо-диагностические признаки листа, стебля и цветков данного растения с использованием микроскопа. Сделаны выводы о характерных признаках различных органов золотарника.

Ключевые слова: трава золотарника, микроскопия, листья, цветки, стебель.

Absract

Herbal drug products are widely used to replace or supplement traditional medicine. One of the promising plants with antibacterial and anti-inflammatory activity is the goldenrod — a member of the Asteraceae family. Previous studies demonstrated that goldenrod is rich in biologically active substances and is common in Russia. Thus, goldenrod represents a promising herbal raw material and the study of its anatomo-diagnostic features, as part of pharmacological analysis, is a relevant task. Present study describes anatomical structure of Goldenrod Canadensis herb, namely anatomo-diagnostic features of leaves, stem and flowers. In conclusion, the characteristic features of various organs of the goldenrod are described.

Keywords: goldenrod, herb, anatomo-diagnostic features, microscopy, leaves, flowers, stem.

На протяжении более 700 лет Золотарник канадский (Solidago canadensis L.), растение семейства астровых (Asteraceae), используется в европейской фитотерапии в качестве противовоспалительного, антибактериального и гемостатического средства при заболеваниях мочеполовой системы (почек, мочевого пузыря, предстательной железы), а также при заболеваниях респираторных органов, ангине, желчнокаменной болезни и др. [1–4]. Данное растение содержит полифенольные соединения, которые играют большую роль в процессах перекисного окисления липид-содержащих структур живых организмов, как, например, мембран [1]. Механизмы перекисного окисления связаны с патогенезом множества заболеваний, в частности — воспалительных заболеваний пародонта [5,6]. Поэтому золотарник канадский является перспективным лекарственным растением для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта. Кроме того, золотарник канадский богат и другими биологически активными веществами, такими как флавоноиды, дубильные вещества, эфирные масла, сапонины, что делает его перспективным лекарственным растительным сырьем [2]. Трава золотарника канадского не включена в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII), однако имеется фармакопейная статья, в которой приведены данные микроскопии листа [7,8]. Однако, по данным ГФ XIII, для лекарственного растительного сырья трава необходимы данные микроскопии не только листа, но и цветков и стебля, т. к. трава золотарника канадского используется в официнальной медицине, входит в состав многих комплексных препаратов, например, Марелин, Простанорм, Цистиум солидаго раствор, Урофлукс, Фитолизин [9]. В Европейской фармакопее 8-го издания приведено описание микроскопии порошка травы золотарника, в состав которой входят Solidago canadensis L.

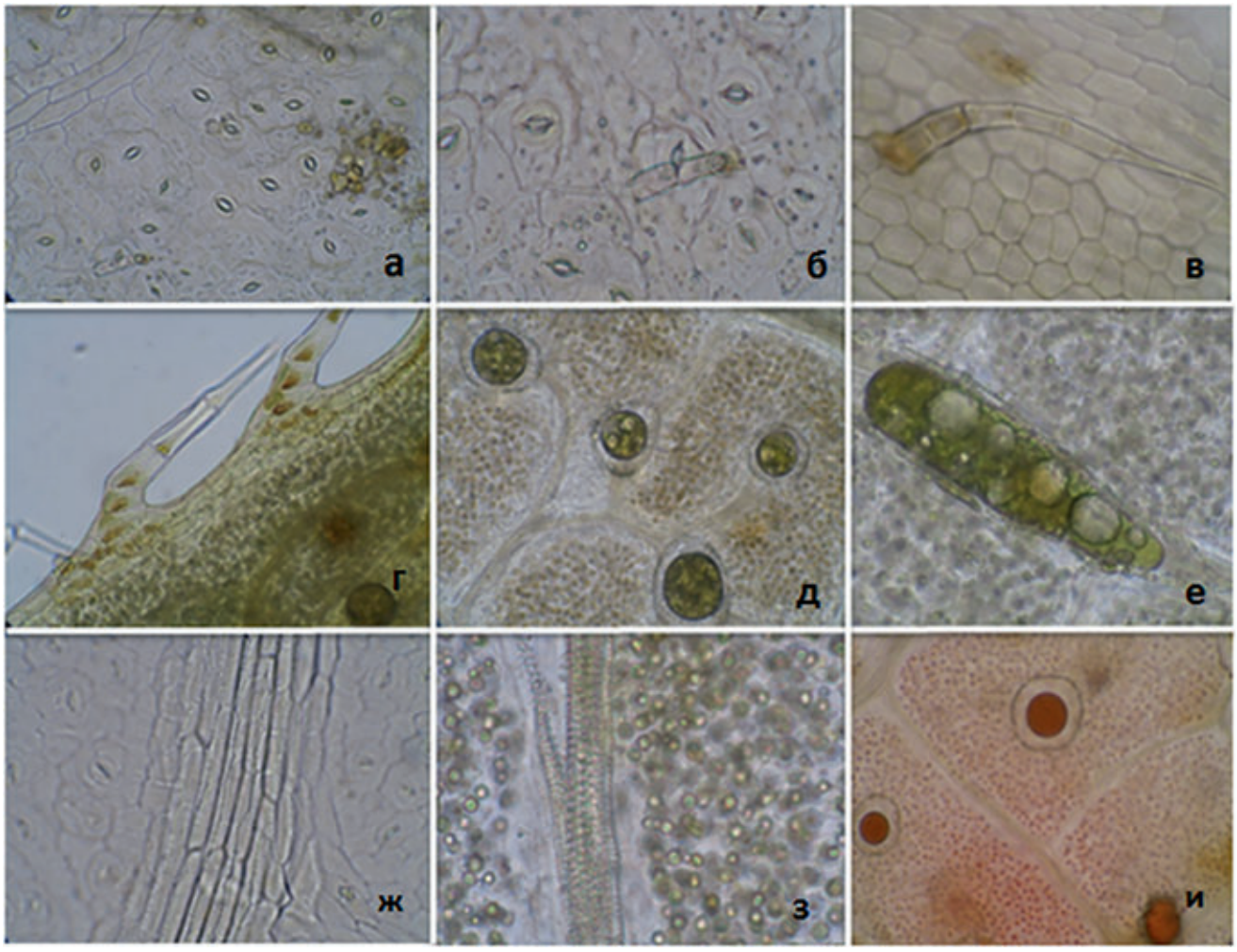

РИС. 1. Микроскопия листа золотарника канадского
а — эпидермис листа (×200); *б* — эпидермис листа (×400); *в* – простой многоклеточный волосок (×200); *г* — край листа (×200); *д* — вместилища листа (×200); *е* — вместилища листа (×400); *ж* — эпидермис над жилкой (×200); *з* — жилка листа (×400); *и* — окрашивание листа суданом III (×200)

и Solidago gigantea Ait, и травы золотарника обыкновенного (Solidago virgaurea L.)[10]. По описанию сосудов мезофилла листа золотарника канадского проведено исследование [11]. Также проводились исследования микроскопии золотарника кавказского (Solidago canadensis L.) и золотарника даурского (Solidago dahurica Kitag.) [12,13]. Однако описание микроскопии травы Solidago canadensis L., включая цветки и стебель, не проводилось. В связи с эти изучение анатомо-диагностических признаков травы золотарника канадского как части фармакогностического анализа представляется актуальной задачей, т. к. сырье в лекарственных препаратах не может использоваться без предварительного микроскопического исследования [14].

Целью данного исследования являлось проведение микроскопического исследования и выявление анатомо-диагностических признаков золотарника канадского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является высушенная трава золотарника канадского, собранная в Московской области летом 2016 г. Приготовление микропрепаратов, микроскопическое исследование и оценка анатомо-диагностических признаков проводились в соответствии с Общей фармакопейной статьей «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ XIII [7].

В соответствии с методиками ГФ XIII для анализа были приготовлены препараты цветков, листьев и стебля золотарника. Сырье помещали в химический стакан вместимостью 50 мл, прибавляли 25 мл 5% р-ра гидроксида натрия и кипятили в течение 3 мин. Используя воду очищенную, сырье промывали (декантируя воду) до полного осветления раствора.

Затем сырье переносили в чашку Петри, где при помощи препаровальной иглы сырье разделяли.

Препарат помещали на предметное стекло, прибавляли каплю раствора глицерина (1:1) и изучали с помощью микроскопа (увеличение ×40, ×200, ×400) Olympus CH30, Olympus Optical Co., LTD., Japan. Результаты фиксировали в виде фотографий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микроскопия листа представлена на рис. 1. Клетки верхнего эпидермиса листа представлены поли-

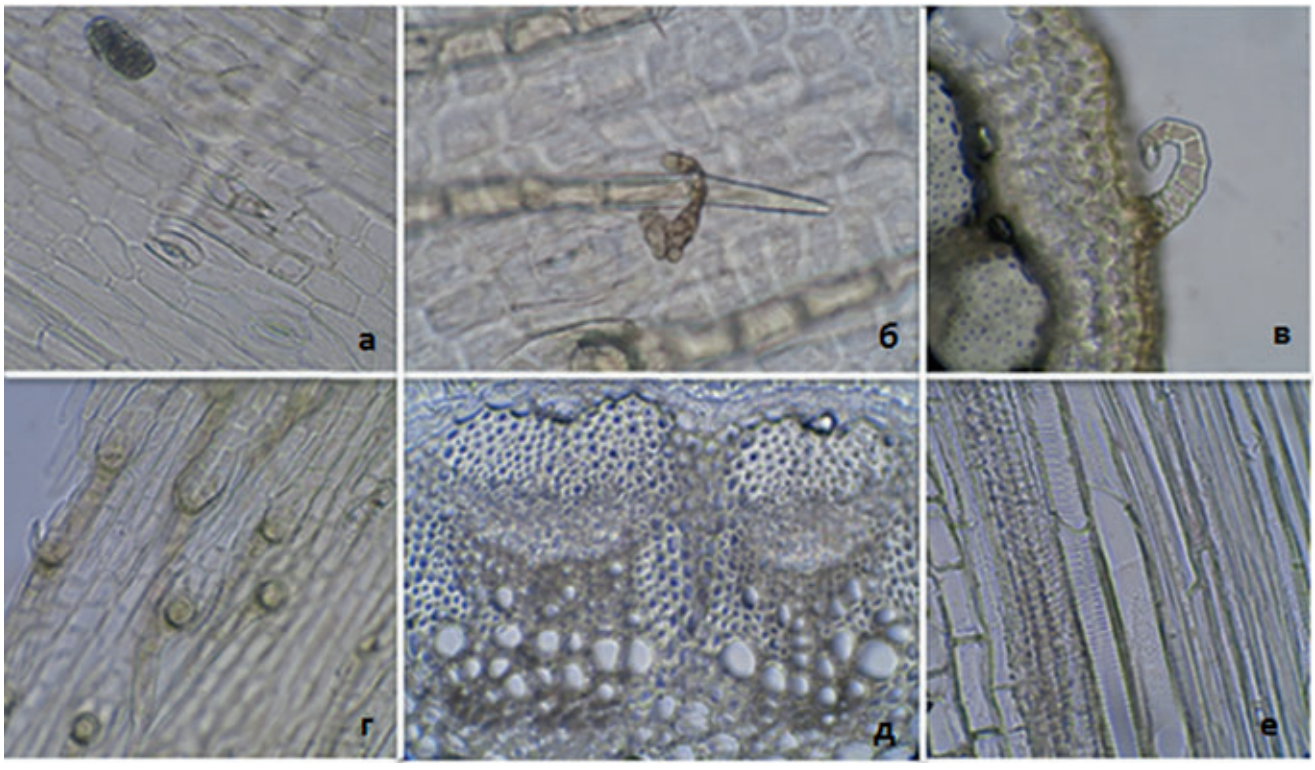

РИС. 2. Микроскопия стебля золотарника канадского
а – эпидермис стебля (×200); *б* — эпидермис стебля (×400); *в* — поперечный срез стебля (×200);*г* — эпидермис тонкого стебля (ув. х200); *д* — поперечный срез толстого стебля, сосудисто-волокнистые пучки (×200); *е* — продольный срез стебля, сосуды спирального и лестничного типа

гональными клетками с бурым содержимым, с четко видимым утолщением стенок, над жилками клетки эпидермиса прямые, вытянутые.

Устьичный комплекс аномоцитный: замыкающие клетки окружены 4–5 околоустьичными клетками. Клетки устьиц округлые. На нижней стороне листа устьиц больше (27 100 × 100 мкм), чем на нижней (20 100 × 100 мкм). Размер устьиц с нижней стороны 12 × 14 мкм, с верхней 10 × 11 мкм, на жилке 5 × 6 мкм. Устьица не погружены в эпидермис. Эпидермис с нижней стороны листа также имеет полигональные клетки с четко видимым утолщением и бурым содержимым. С нижней стороны встречаемость устьиц больше. Местами наблюдается складчатость кутикулы. Под эпидермисом встречаются вместилища с зеленовато-бурым содержимым. На краю листа имеются многоклеточные простые волоски из толстостенных клеток с бурым содержимым. На поверхности эпидермиса имеются простые многоклеточные тонкостенные волоски, у некоторых простых волосков верхная клетка со спадющимися стенками (в некоторых случаях отваливается). Также в листьях золотарника обнаруживаются в большом количестве капли эфирного масла желто-золотистого цвета и круглые вместилища округлой и вытянутой формы с зелено-бурым содержимым. В некоторых вместилищах с эфирным маслом обнаруживается песок. Вместилища также окрашиваются суданом III, что подтверждает наличие эфирных масел. Клетки над главной жилкой шестиугольные, на периферии — прямоугольные.

На поперечном срезе стебель имеет пучковое строение (рис. 2). Покровная ткань представлена эпидермой — один ряд клеток прямоуголной формы. Устьица анамоцитного типа (длиной 10–12 мкм, шириной 10–14 мкм), встречаются у толстых стеблей редко (0–2 на 1), у тонких чаще (20–30 на 1). Также на эпидермисе располагаются толсостенные много-

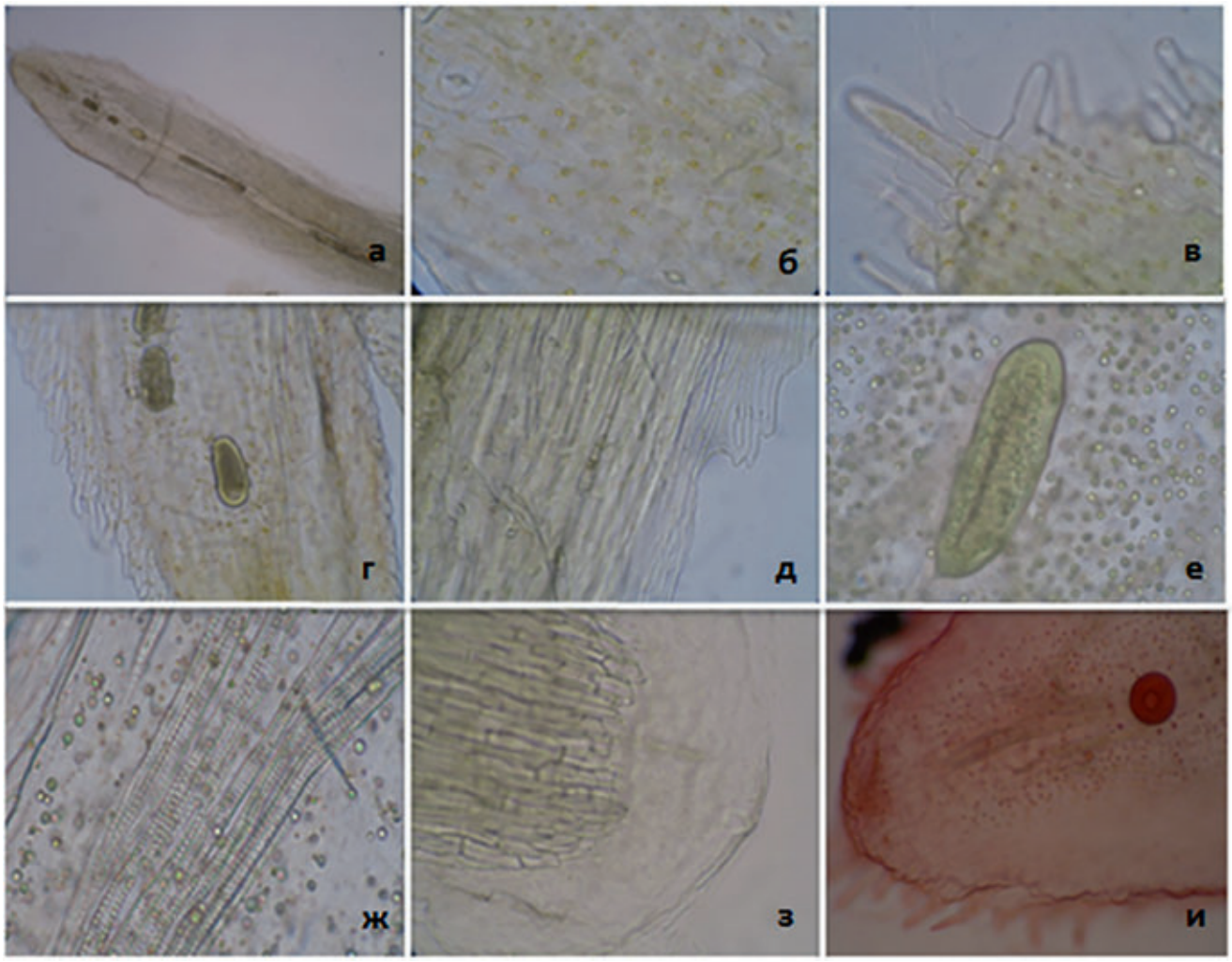

РИС. 3. Микроскопия обвертки соцветия золотарника канадского
а – обвертка (×40); *б* — эпидермис обвертки (×400); *в* — волоски обвертки (×400); *г* — вместилища обвертки (×200); *д* — край листочка обвертки, сросшиеся волоски (×400); *е* — вместилище обвертки и включения эфирного масла (×400); *ж* — жилка обвертки (×400); *з* — нижняя часть обвертки (×400); *и* — окрашивание суданом III (ув. х200)

клеточные волоски и тонкостенные простые многоклеточные волоски, верхняя клетка которых со спадающимися клетками, последние редко встречаются у толстых стеблей. Редко встречаются головчатые многоклеточные волоски. Под эпидермой двурядными клетками располагается пластинчатая колленхима. Проводящая система представлена крупными открытыми коллатеральными сосудисто-волокни-

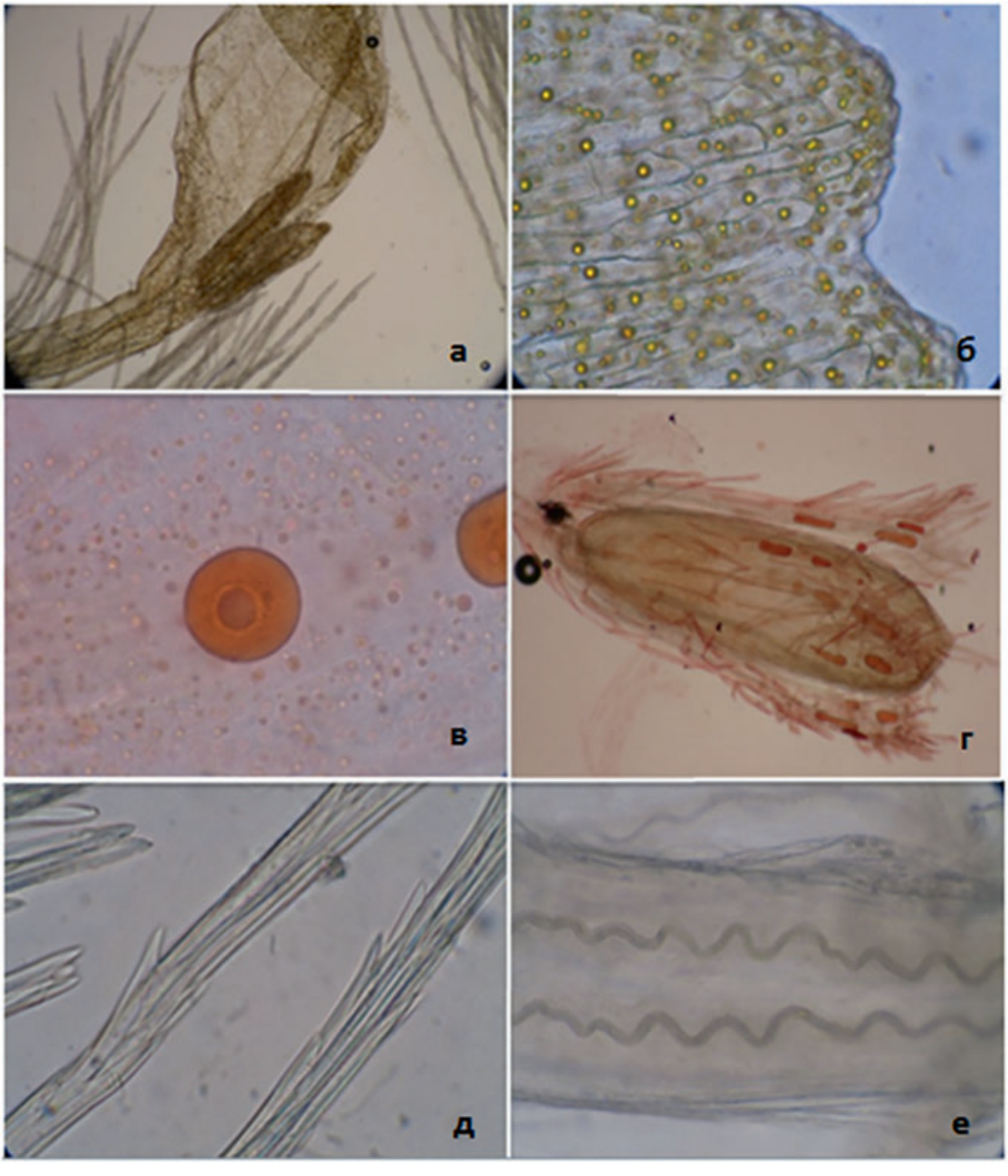

РИС. 4. Микроскопия ложноязычкового цветка золотарника канадского
а – ложноязычковый цветок (×40); *б* — эпидермис лепестка (×400); *в* — эпидермис обвертки после окрашивания суданом III (×200); *г* — плод — семянка после окрашивания суданом III (×200); *д* — сросшиеся хохлатки (ув. 400); *е* — спирально закрученные жилки (×200)

стыми пучками, окруженными механической тканью — склеренхимой. Сердцевина представлена паренхимой. Сосуды со спиральным и лестничным утолщением в диаметре 6–40 мкм.

Также проведен микроскопический анализ листочка обвертки (рис. 3). Эпидермис самых тонких стеблей, оканчивающихся соцветиями, состоит из полигональных клеток с прямыми стенками. На эпидермисе стеблей располагаются простые многоклеточные толстостеннные волоски. Устьица аномоцитного типа, округлой формы. Поперечный срез во многом повторяет строение, описанное для толстого стебля. Местами наблюдается складчатость кутикулы.

Соцветие представляет собой корзинку, собранную в метелку. Корзинка состоит из листочка обвертки, язычковых цветков и трубчатых цветков. Складчатость кутикул не наблюдается в органах соцветия. Листочек обвертки имеет эпидермис с полигональными клетками на нижнем и верхнем эпидермисе, простые многоклеточные волоски на вершине, вместилища по центру, сросшиеся волоски по краю

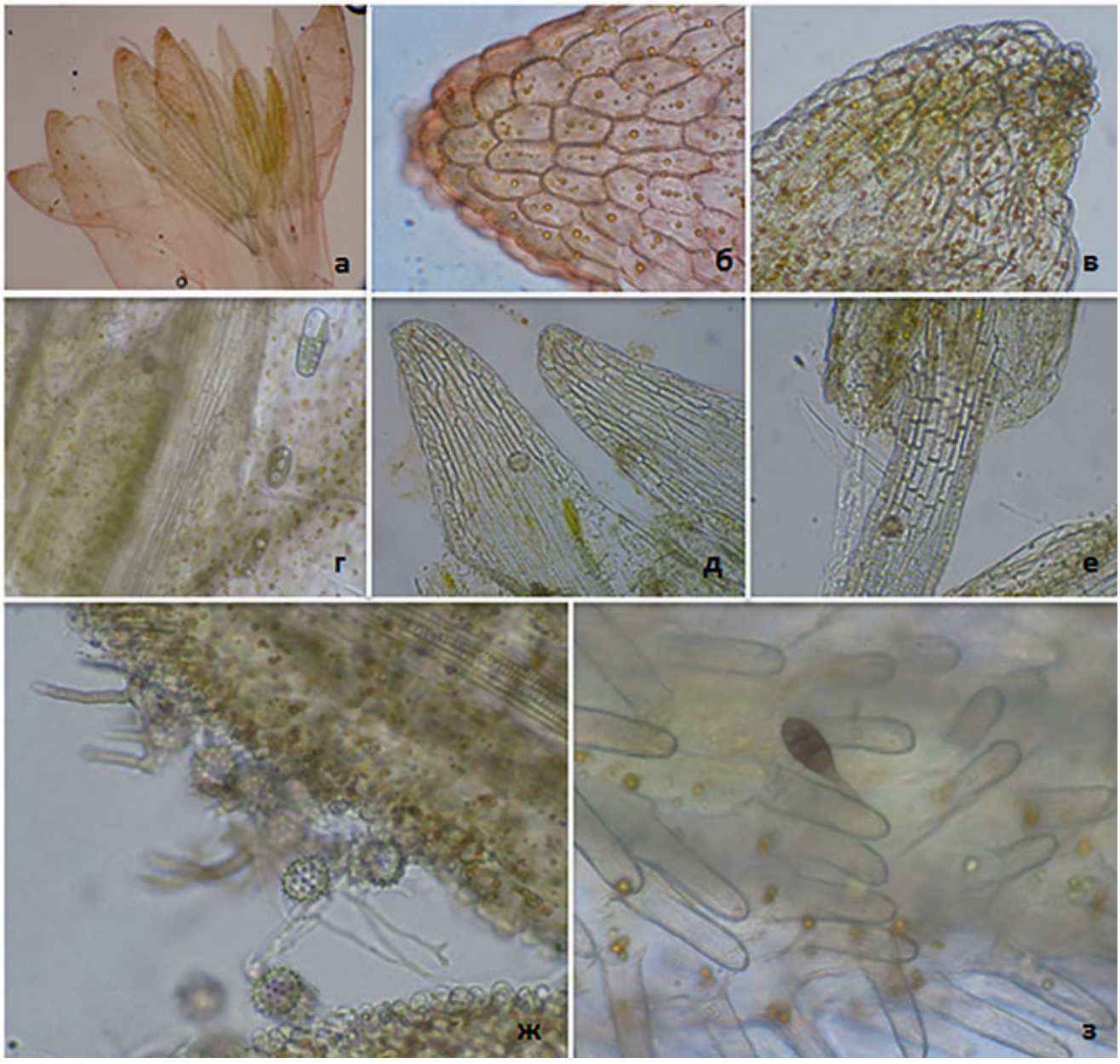

РИС. 5. Микроскопия трубчатого цветка

а – цветок трубчатого цветка после окрашивания суданом III (×40); *б* — эпидермис лепестка после окрашивания суданом III (×400); *в* — эпидермис лепестка (×200); *г* — эпидермис лепестка с вместилищами (×200); *д* — зубчатые выросты проводящей системы (×200); *е* — основание зубчатого выроста (×200); *ж* — пыльца (×200); *з* — сосочковидные выросты и головчатый волосок (×400)

листа, головчатые волоски, устьичный комплекс аномоцитного типа. Стенки клеток с четко видимым утолщением. Устьица анамоцитного типа погружены в эпидемис. Так же как и в листе, имеются включения эфирного масла. Проводящая система представлена трахеидами вдоль листочка обвертки. Вдоль продольного центра листочка обвертки имеются вместилища с зеленовато-бурым содержимым. Вместилища и включения окрашиваются суданом III в красный цвет, что говорит о содержании в них эфирных масел. Кристаллы не обнаружены.

Ложноязычковые цветки состоят лепестков, 2 тычинок и хохлаток (рис. 4). Эпидермис состоит из прямоугольных клеток с четковидным утолщением. Устьиц не наблюдалось. Клетки лепестков содержат многочисленные капли эфирного масла желто-золотистого цвета. Края клеток ровные, неизвилистые. Хохлатки двойные и сросшиеся. Длина 170 мкм, ширина 40 мкм. В нижней части ложноязычкового цветка наблюдался плод — семянка с отходящими от него хохлатками и простыми одноклеточными волосками с толстыми стенками. У основания цветка имеются 2 спирально-закрученные жилки. У основания цветка обнаруживается плод — семянка с одноклеточными волосками и вместилищами. При окрашивании суданом III вместилища и включения обретают красный цвет.

Трубчатые цветки пятилепестные, имеют клетки эпидермиса различной формы (от округлых до многоугольных и вытянутых) с четко видимым утолщением клеток и эфирными включениями (рис. 5). Вдоль краев лепестков располагаются вместилища с зеленоватым содержимым. Устьица не обнаружены. Каждый цветок имеет 5 зубчиков (продолжение проводящей системы) и 2 пыльника с сосочковидными выростами. Основания данных выростов клетками с квадратными и прямоугольными формами с толстостенными стенками. Редко встречаются простые многоклеточные бесцветные волоски и головчатые волоски с одноклеточной ножкой и многоклеточной головкой. У основания цветка имеются 5 пар спирально закрученных жилок. При окрашивании суданом III (методика в ГФ XIII) вместилища и капли окрашиваются в красный цвет.

Пыльца округлой формы, встречаются трехбороздные формы с шиповатым краем 8–10 мкм в диаметре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате микроскопического исследования травы золотарника были определены характерные особенности анатомического строения листьев, цветков, стеблей золотарника канадского. Были обнаружены характерные особенности семейства астровых. Данное описание анатомо-диагностических признаков может быть полезно для составления нормативной документации на сырье травы золотарника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apati P., Szentmihalyi K., Kristo Sz.T., Papp I., Vinkler P., Szoke E., Kery A. Herbal remedies of Solidago — correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analisis. 2003, 32, 1045–1053.
2. Федотова В.В., Челомбитько В.А. Виды рода золотарник (Solidago): значение для медицинской практики, перспективы изучения // Научные ведомости, 2012, 16 (135), 19, 136–145.
   [Fedotova V.V., Chelombit'ko V.A. Species of Solidago: value for the medical practice, the prospects of studying. Nauchnye vedomosti BSU. Series: Medicine. Pharmacy, 2012, 16 (135), 19, 136–145] (in Russian).
3. Федотова В.В., Челомбитько В.А., Постникова Н.В. Фенольные соединения и антибактериальное действие сухого экстракта золотарника кавказского (Solidago caucasica Kem.-Nath.) // Медицинский альманах, 2013, 1 (25) март, 185–188.
   [Fedotova V.V., Chelombit'ko V.A., Postnikova N.V. Phenolic compounds and antibacterial activity of Solidago caucasica Kem.-Nath. dry extract. Medical almanac, 2013, 1 (25) march, 185–188] (in Russian).
4. Сонова К.В. Использование Золотарника в современной медицине // Научный медицинский вестник, 2015, 2 (2), 61–67.
   [Sonova K.V. Use of Solidago in modern medicine. Nauchnyj medicinskij vestnik, 2015, 2 (2), 61–67] (in Russian).
5. Волчегорский И.А., Корнилова Н.В., Бутюгин И.А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести // Стоматология, 2010, 89, 6, 24–27.
   [Volchegorskiĭ I.A., Kornilova N.V., Butiugin I.A. Comparative analysis of «lipid peroxidation — antioxidant protection» system status in saliva of patients with slight and moderate stages of chronic parodontitis. Stomatology, 2010, 2 (89), 24–27] (in Russian).
6. Сабитова Р.И., Буляков Р.Т., Шакиров Д.Ф., Камилов Ф.Х. Состояние тканей пародонта и системы «Перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» в слюне и десневой жидкости у работников производства нефтехимии // Казанский медицинский журнал, 2015, Т. 96, 5, 759–763.
   [Sabitova R.I., Bulyakov R.T., Shakirov D.F. Kamilov F.H. Condition of periodontal tissues and the system «Peroxide oxidation of lipids — antioxidant protection» in saliva and gingival fluid in workers of petrochemical industry. Kazan medical journal, 2015, T.96, 5, 759–763] (in Russian).
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания в 3 томах. — М.: 2015.
   [State pharmacopoeia of the Russian Federation Vol. XIII. Moscow: 2015] (in Russian).
8. ФС 42-2777-91. Фармакопейная статья «Трава золотарника канадского».
   [FS 42-2777-91. Farmakopejnaja stat'ja "Trava zolotarnika kanadskogo»] (in Russian).
9. Сулейманова Ф.Ш., Нестерова О.В., Матюшин А.А. Исторический опыт и перспективы использования травы золотарника канадского (Solidago canadensis L.) в медицине // Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19(4): 142–149.

[Suleymanova F.S., Nesterova O.V., Matyushin A.A. The historical background and prospects of Canadian goldenrod (Solidago canadensis L.) herb medicinal use. Health and Education Millenium, 2017, T. 19, 4, 142–149] (in Russian).

10. European Pharmacopoeia 8.0 — EDQM, Strasbourg, 2015.
11. Nels R. Lersten, Curt L. Brubaker. Paraveinal mesophyll, and its relationship to vein endings, in Solidago canadensis L. (Asteraceae). Canadian Journal of Botany, 1989, 67(5), 1429–1433.
12. Федотова В.В. Фармакогностическое изучение золотарника кавказского (Solidago caucasica Kem.-Nath.): дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, 2014.

[Fedotova V.V. Farmakognosticheskoe izuchenie zolotarnika kavkazskogo (Solidago caucasica Kem.-Nath.): dis. kand.farm. nauk. Pjatigorskij mediko-farmacevticheskij institut, Pjatigorsk, 2014.] (in Russian).

13. Буинов М.Д. Фармакогностическое исследование Solidago dahurica Kitag. и разработка лекарственного средства на его основе: дис. канд.фарм. наук. Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, 2016.

[Buinov M.D. Farmakognosticheskoe issledovanie Solidago dahurica Kitag. i razrabotka lekarstvennogo sredstva na ego osnove: dis. kand.farm. nauk. Irkutskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, Irkutsk, 2016.] (in Russian).

14. Самылина И.А., Куркин В.А., Яковлев Г.П. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья — основа создания ОФС и ФС для Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIII издания // Сеченовский вестник, 2016, 1, 3–5.

[Samylina I.A., Kurkin V.A., Yakovlev G.P. Pharmacognostic research medical plants as basic making of general monograph and pharmacopoeial monograph for State pharmacopoeia of the Russian Federation Vol. XIII. Sechenovskiy vestnik, 2016, 1,3–5] (in Russian).

Сеченовский Университет

Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)