UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 7-8(79)

Август 2021

Москва
2021

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук;

Тошбоев Шерзод Олимович, канд. мед. наук, доц.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 7-8(79).
М., Изд. «МЦНО», 2021. – 32 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/880>

ISSN: 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2021.79.7-8

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2021 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Акушерство и гинекология	4
ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС МАТЕРИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РАЗВИТИЯ ПЛОДА	4
Виноградова Ольга Павловна	
Рахматуллов Фагим Косымович	
Останин Максим Александрович	
Пульмонология	10
ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЛАЗОЛВАНОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРСЕНСИТИВНЫМ	10
ПНЕВМОНИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	
Медведев Александр Владимирович	
Трансплантология и искусственные органы	19
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ	19
КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	
Храмова Наталья Владимировна	
Амануллаев Рустам Азимджанович	
ОПТИМИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЛУБОКИХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ОСНОВЕ	22
КЛЕТОК СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	
Храмова Наталья Владимировна	
Цеомашко Наталья Евгеньевна	
Фармацевтические науки	27
Фармацевтическая химия, фармакогнозия	27
ПРОВЕДЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА	27
В ВИДЕ МАЗЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕСТНОГО СЫРЬЯ	
Фозилжанова Малика Шухратджановна	
Султонова Мохидахон Нуриддиновна	
Алимухамедова Саида Анваровна	
Нусратова Нозима Назруллоевна	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

DOI - 10.32743/UniMed.2021.79.7-8.12178

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС МАТЕРИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РАЗВИТИЯ ПЛОДА**Виноградова Ольга Павловна**

д-р мед. наук, профессор кафедры «Акушерство и гинекология»,
 ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
 РФ, Пензенская область, г. Пенза
 E-mail: www.piuv.ru

Рахматуллов Фагим Косымович

д-р мед. наук,
 проф. кафедры «Внутренние болезни» Медицинского института ПГУ,
 РФ, Пензенская область, г. Пенза
 E-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Останин Максим Александрович

врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры «Акушерство и гинекология»
 ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
 ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом»,
 РФ, Пензенская область, г. Пенза
 E-mail: www.piuv.ru
 E-mail: roddom@sura.ru / pgrd1@mail.ru

**THE THYROID STATUS OF THE MOTHER,
AS AN INDICATOR OF FETAL DEVELOPMENT****Olga Vinogradova**

MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology,
 PIUV-branch of the FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Russian Federation, Penza region, city of Penza,

Fagim Rakhmatullov

Doctor of Medical Sciences,
 Professor of the Department of Internal Diseases of the Medical Institute of PSU
 Russian Federation, Penza region, city of Penza

Maxim Ostanin

obstetrician-gynecologist, candidate of the department "Obstetrics and Gynecology"
 of the PIU-branch of the FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 State Medical Institution "Penza city Maternity Hospital",
 Russian Federation, Penza region, Penza city

АННОТАЦИЯ

В данной статье рассказывается о функции йода, как одного из важных микроэлементов физиологического развития организма; о щитовидной железе, как домене тиреоидного статуса; о физиологическом значении и изменении тиреоидного статуса при беременности; о строгой зависимости обследования тиреоидного статуса при беременности.

Полноценное поддержание йодом новорожденного способствует созреванию системы гипоталамико-тиреоидной оси регуляции, и полноценно помогает адаптироваться к внеутробной экзистенции, способствует созреванию головного мозга, формированию ассоциативных связей и миелинизации нервных волокон, положительно влияет на когнитивные функции ребенка.

ABSTRACT

This article describes the functions of iodine as one of the important trace elements of the physiological development of the body; about the thyroid gland as a domain of thyroid status; about the physiological significance and changes in the thyroid status during pregnancy; about strict check of thyroid status during pregnancy.

Full-fledged iodine maintenance of the newborn contributes to the maturation of the pituitary-thyroid axis of regulation, and fully helps to adapt to extrauterine existence, promotes the maturation of the brain, the formation of associative connections and myelination of nerve fibers, and has a positive effect on the cognitive functions of the child.

Ключевые слова: йод, щитовидная железа, гормоны щитовидной железы, беременность, скрининг, плод.

Keywords: iodine, thyroid gland, thyroid hormones, pregnancy, screening, fetus.

Актуальность темы

Влияние щитовидной железы на становление интеллектуальных функций человека начинается на самых ранних этапах развития нервной системы.

В первом триместре беременности под действием гормонов щитовидной железы происходит миграция нервных клеток, образование коры головного мозга и других функциональных центров нервной системы будущего ребенка. В течение второго и третьего триместров беременности гормоны щитовидной железы обеспечивают процессы синаптогенеза (образование контактов между нервными клетками) и миелинизации (покрытие нервных волокон особым жировым слоем, необходимым для проведения нервных импульсов) [25, с. 61-69. 3, с. 288-289].

После рождения гормоны щитовидной железы влияют на протекание синтетических и строительных процессов мозга, что в значительной степени определяет интеллект растущего ребенка. Показано, что в географических регионах с недостатком йода показатель интеллекта детей (IQ) ниже в среднем на 10-15 баллов, чем в зонах с достаточным содержанием йода в окружающей среде. Таким образом, можно говорить о социальной значимости заболеваний щитовидной железы и дефицита гормонов щитовидной железы во время беременности, ведь снижение показателя интеллекта большей части популяции региона, влияет на его экономику и культуру [15, с. 111-113. 1, с. 271-273].

Несмотря на проведенные ранее неоднократные исследования многих авторов по данным вопросам, анализ функции щитовидной железы на этапе эмбриогенеза является актуальным и требует дальнейшего исследования, прежде всего для практической медицины.

Цели

Определение значимости проблемы гипотиреозных состояний как до наступления беременности, так и в течение беременности с ранней диагностикой и последующей терапевтической коррекцией для формирования адекватного гормонального статуса плода и положительным исходом беременности.

Актуальность

Влияние йодного дефицита на интеллектуальные способности человека является одним из основных аргументов сторонников внедрения стратегий йодной профилактики в странах, где дефицит йода является проблемой национального уровня. На негативное влияние недостатка йода в продуктах питания на развитие мозга делает акцент Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), разрабатывая программы информационной работы с населением. Однако именно связь йодного дефицита с ментальными способностями человека остается наиболее дискуссионной в научной среде с учетом многофакторности влияния на интеллект (наследственность, семейная среда, образование).

По данным ВОЗ риск развития **йододефицитных заболеваний** существует у 2 млрд жителей планеты, при этом 740 млн человек имеют зоб, а 43 млн страдают умственной отсталостью вследствие йодного дефицита (рис 1). Наиболее уязвимыми группами населения к влиянию йодного дефицита являются беременные женщины, кормящие матери и дети.

Рисунок 1.

Йод, как прототип первичного онтогенеза

Йод – один из важнейших микроэлементов, который принимает участие в большинстве физиологических процессов организма, таких как синтез гормонов щитовидной железы, формирование нейроксимальных связей тканей организма (головной мозг, глаз, желудочно-кишечный тракт, костная система, связочный аппарат) [17, с. 2-3. 10, с. 289-293].

В организме человека содержится в среднем 12-200 мг йода (табл. 1). Для человека среднего возраста нормального телосложения суточная доза йода составляет 0,15-0,17 мг. Из организма йод в 90% выводится с мочой, 10% – с желчью [16, с. 5-13].

Таблица 1.

Рекомендуемая норма потребления йода в зависимости от возраста и популяционной группы [30, 33]

Рекомендации Американского Института Медицины (АИМ)		Рекомендации ВОЗ (2018)	
Возраст или популяционная группа	мкг/сут	Возраст или популяционная группа	мкг/сут
Дети грудного возраста (0-1 год)	110-130	Дети до года	90
Дети 1-8 лет	90	Дети младшего возраста (от 2 до 6 лет)	110-130
Дети 4-13 лет	120	Дети от 7 до 12 лет	130-150
Взрослые и дети ≥ 14 лет	150	Молодые люди (от 12 лет и старше) и взрослые	150-200
Беременные	220	Беременные	250
Кормящие матери	290	Кормящие матери	250-300

В 2018 году ЮНИСЕФ и Глобальная сеть по йоду предложили к изданию актуализированные рекомендации, основным материалом для которых стали многократные исследования и анализ работ многих авторов за последние 10–15 лет. В данных рекомендациях авторы дискутируют о новых тенденциях и подходах к мониторингу программ йодной профилактики, в которых «медиане йодурии» отведено центральное место. [9, с. 58-63] Основными вехами новой концепции диагностики йоддефицитных состояний стало определение уровней тиреоглобулина у детей, взрослых и беременных, а также концентрации ТТГ в крови новорожденных (скрининг периода новорожденности на 4-5-й день у доношенных; на 7-14-й день у недоношенных детей) [191, с. 6-10. 4, с. 27-33].

Щитовидная железа, как домен тиреоидного статуса

Щитовидная железа, как железа внутренней секреции, оказывает колоссальные эффекты как на обмен веществ, работу сердечно-сосудистой системы, умственное, физическое развитие, состояние костной ткани, так и на репродуктивную функцию женщины [14, с. 11-15. 29, с. 2-5].

Функция тиреоидных гормонов многогранна: поддержание основного обмена и регуляция тканевого дыхания, клеточного цикла и пролиферации тканей, физиологическая и посттравматическая их репарация.

Функциональные особенности щитовидной железы находятся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы. Эта система является нейроэндокринным комплексом, являющимся основным звеном в цепи нервной регуляции эндокринной функции организма [13, с. 8-10. 5, с. 27-29. 7, с. 17-19].

Исходя из особенностей функционирования и эмбрионального развития, выделяют две подсистемы: гипоталамо-нейрогипофизарную (образована нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса; аксоны оканчиваются в нейрогипофизе на высокопроницаемых капиллярах системы общего кровотока, транспортируя туда окситоцин и вазопрессин) и гипоталамо-аденогипофизарную (мелкие нейроны, входящие в состав множества ядер гипоталамуса и разных отделов аденогипофиза; аксоны большинства нейронов гипоталамуса оканчиваются в срединном возвышении на высокопроницаемых капиллярах портальной системы циркуляции крови, связывающей гипоталамус с передней долей гипофиза) [11, с. 72-74].

Гормоны щитовидной железы воздействуют на половые железы путем торможения выработки фолликулостимулирующего и, напротив, повышения выброса лютеинизирующего гормонов гипофиза. Кроме того, гормоны щитовидной железы увеличивают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам и эндометрия к эстрогенам [35, Р. 1527-1529. 21, с. 1-4]. В пубертатный период они активно влияют на организм, стимулируя совместно с половыми стероидами окончательное завершение физической, половой и психической дифференцировки и способствуют формированию в женском организме нормального двухфазного менструального цикла. В фетальном периоде они корректируют и отлаживают процессы развития, формирования, созревания, специализации и обновления всех тканей на этапе внутриутробного развития; регулируют все этапы закладки и развития головного мозга плода; формируют интеллект ребенка [7, с. 17-19].

Физиологические изменения тиреоидной функции во время беременности

В период наступления беременности организм значительно изменяется не только на уровне физиологического развития, но и гормональный фон также претерпевает ряд изменений. Во время беременности изменение уровня тиреоидного статуса на 30-50% является физиологической нормой [24, с. 22-24]. От того, насколько эффективно во время беременности щитовидная железа вырабатывает тиреоидные гормоны, зависит как течение самой беременности, так и физическое и умственное развитие ребенка, с потенциально вариабельным формированием интеллектуальных связей [27, с. 2-4. 22, с. 556-558].

Во время беременности увеличение потери йода происходит не только из кровотока за счет повышенной фильтрационной способности почек, но и часть йода потребляется плацентарной тканью. На 7-й неделе беременности начинается формироваться плацента, непосредственно в этот период она становится гормонопродуцирующим органом [23, с. 633-637]. Кроме этого потребность в йоде увеличивается за счет повышения синтеза тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина). С 11-й недели начинается плодный и фетальный период развития плаценты. Полностью сформированной она становится к 15-16 неделе беременности [20, с. 3-8].

Начиная с 5-7-й недели и до 20-21-й недели беременности увеличивается концентрация тиреоидсвязывающего глобулина (ТСГ), которая остается повышенной до завершения беременности. В результате ТСГ связывает больше тиреоидных гормонов, что проявляется увеличением общей фракции T_3 и T_4 . Свободные фракции тиреоидных гормонов менее подвержены изменениям, но и их уровень не остается постоянным на протяжении беременности. В I триместре свободные фракции T_3 и T_4 увеличиваются в результате стимулирующего влияния хорионического гонадотропина на щитовидную железу, а в III триместре уровень T_3 и T_4 снижается. Это происходит за счет реального уменьшения уровня гормонов [34, Р. 1084-1090].

Во время развития беременности происходят изменения не только количества тиреоидсвязывающего глобулина, но и альбумина, что изменяет соотношение свободной и связанной фракций тиреоидных гормонов [32, Р. 1-83]. При этом необходимо учитывать, что нормальные показатели общего T_3 и T_4 отличаются у беременных.

Начиная со II триместра беременности уровень общего T_4 на 40-50% превышает уровень, имевшийся до беременности (с учетом отсутствия соматической патологии). Сложнее определить нормальный уровень на сроках беременности между 8-й и 18-й неделями, когда уровень общего T_4 динамически изменяется и колеблется. [28, с. 37-40. 31, Р. 339-336]

Предполагается, что непосредственно с 7-8-й недели происходит увеличение уровня свободного T_4 на 4-5% каждую последующую неделю; таким образом есть математическое клише, способное рассчитать верхнюю границу нормы для общей фракции T_4 по формуле: (неделя беременности от 8-й до 18-й – 7) $\times$ 5-7 [12, с. 33-45].

Считается, что, используя разные методики определения тиреоидного статуса, можно получить заведомо ложные референсные значения свободных фракций. Поэтому, перед началом лабораторных исследований, в каждой лаборатории нужно определить свой эталонный интервал значений, формируя интервалы исследований как по триместрам, так и по применяемым методам исследования [12, с. 33-45].

Хорионический гонадотропин (ХГЧ), продуцирующийся плацентарной тканью, проявляет активизирующее воздействие на ткани щитовидной железы вследствие его способности взаимодействовать с рецептором ТТГ. ХГЧ действует как слабый тиреоидный гормон, поскольку по своему химическому строению очень близок к ТТГ. В результате этого в I триместре беременности, на пике секреции ХГЧ, повышается выработка тиреоидных гормонов, причем увеличивается не только общая, но и свободная фракция T_3 и T_4 . При этом, по механизму обратной отрицательной связи, регулируемой гипоталамусом, происходит снижение уровня ТТГ [28, с. 37-40].

У подавляющего числа беременных изменения происходят в пределах соотносительных значений, но у 3-5% беременных ТТГ и свободный T_4 выходят за пределы нормы и тогда развивается гестационный транзиторный гипертиреоз, свидетельствующий о понижении уровня ТТГ и повышении уровня свободной фракции тироксина (свободного T_4), либо транзиторный гипотиреоз, протекающий по нескольким вариантам: транзиторный гипотиреозидизм (уровень ТТГ повышен, T_4 - снижен); транзиторная гипотироксинемия (уровень ТТГ нормальный, T_4 - снижен) и синдром сниженного T_3 (уровни ТТГ и T_4 - нормальные, а уровень T_3 - снижен) [6, с. 27-32. 36, с. Р. 49-54] Клинически транзиторный гестационный гипертиреоз часто никак себя не проявляет, в редких случаях возможны незначительные проявления тиреотоксикоза. Иногда потребуется дифференциальная диагностика данного состояния с истинным тиреотоксикозом [26, с. 13-18]. Изменения уровня гормонов, возникающие вследствие стимуляции ХГЧ, обычно исчезают к 18-20-й неделе беременности, но в редких случаях ТТГ остается подавленным во II и даже III триместрах беременности [3, с. 288-289].

Обследование щитовидной железы

Одним из важнейших мероприятий по обследованию эндокринного статуса, на предмет обнаружения каких-либо отклонений от нормы, является скрининг щитовидной железы. В диагностике используются результаты анализов крови для выявления количественного состава гормонов щитовидной железы и получения информации при колебаниях этих показателей [2, с. 70-73].

Проведение скринингового исследования на определение патологии щитовидной железы у всех беременных – является основной задачей диагностики всех состояний щитовидной железы. Одной из основных проблем избирательного обследования является поздняя диагностика многих случаев гипотиреоидных состояний у беременных [8, с. 30-34].

В 2020 году Российским обществом акушеров-гинекологов были разработаны клинические рекомендации «Нормальная беременность», где рекомендовано направлять беременную пациентку на исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови однократно при первом визите. Это проводится с целью раннего выявления и терапии гипотиреоза. Референсное значение уровня ТТГ у беременной женщины составляет $<3,0$ МЕ/мл. [18, с. 22-23].

При опросе зарубежных врачей 37% сообщили, что проводят фронтальный скрининг беременных женщин на наличие патологии щитовидной железы, 54% – только в группах выявленного риска и 9% – считают проведение данной диагностики нецелесообразной. Европейские врачи в основном проводят скрининг в группах риска [25, с. 61-69].

Выводы

Из чего можно сделать выводы, что, в виду полученных многократных исследований по данным вопросам диагностики, в данный момент продолжают работы для уточнения нормального уровня ТТГ во время беременности и определения противоестественных семантик незначительно повышенного ТТГ. Настоящая тема исследования остаётся наиболее актуальной в наше время, потому что течение разных соматических тиреоидных состояний зачастую перекликаются, оставляя за собой обширную почву для дальнейшего исследования тиреоидного статуса как до наступления беременности на этапе ее планирования, так и по триместрам беременности.

Список литературы:

1. Абдунабиева Х.М., Ахмедов Ш.С. «Последствие нехватки гормонов щитовидной железы». Журнал «Re-healthjournal». 2021 год. С. 271-273.
2. Алимова И.Л., Романкова Т.М. «Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в йоддефицитном регионе». Журнал «Российский вестник перинатологии и педиатрии». 2013 год. С. 70-73.
3. Ахмедов Ш.С., Абдунабиева Х.М. «Гипофункция щитовидной железы». Узбекистан. С. 288-289.
4. Балаболкин М.И. «Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний» (лекция). Проблемы эндокринологии. 2005 год. 51(4): С. 27-33.
5. Барт Б.Я., Макаров О.В., Рунихина Н.К., Волкова Е.В., Попова Л.В. «Гипертензивные состояния у беременных (социальные и медицинские аспекты)». Журнал «Российский кардиологический журнал». 2010 год. С. 27-29.
6. Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. «Заболевания щитовидной железы и беременность. Проблемы эндокринологии». 1998 год. 44(2). С.27-32.
7. Витько Л.Г., Витько Н.Ю. «Изменения тиреоидного статуса и оценка функции щитовидной железы при нормально протекающей беременности». Журнал «Дальневосточный медицинский журнал» Хабаровск. 2020 год. С. 17-19.
8. Всемирная организация здравоохранения. «Программы скрининга: краткое руководство Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда» 2020 год. С. 30-34.
9. Герасимов Г.А. «Новые приключения медианы йодурии». Клиническая и экспериментальная тиреоидология. Москва. 2018 год. – 14(2): С. 58-63.
10. Дружинина А.С., Витязева И.И. «Патогенетические особенности влияния иммунологических нарушений на результаты лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин репродуктивного возраста с носительством антител к тиреопероксидазе». Журнал «Проблемы эндокринологии». 2019 год. С. 289-293.
11. Иванова О.И., Логвинов С.В., Соломатина Т.В. «Особенности морфологии щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите». Журнал «Сибирский онкологический журнал». 2006 год. С. 72-74.
12. Дыгало Н.Н. «Эволюция гормонов, нейротрансмиттеров, тканевых факторов и их рецепторов». Новосибирск: НГУ, 2009 год. С. 33-45.
13. Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. «Эффективность йодной профилактики в России: пути оптимизации». Проблемы Эндокринологии. Москва. 2009 год. 55(1): С. 8-10.
14. Куулар Н.К., Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П. «Течение перинатального периода у беременных с диффузным нетоксическим зобом, проживающим в регионе умеренно тяжёлого дефицита йода». Гинекология. Республиканская детская больница Республики Тыва, г. Кызыл. 2004 год. – Т. 6 № 2. С. 11-15.
15. Луценко Л.А. «Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности». Журнал «Международный эндокринологический журнал». Киев. 2015 год. С. 111-113.
16. Маменко М.Е. «Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства?». Луганский государственный медицинский университет: Изд-во Дитячий Лікар, eISSN: 2522-4123. Луганск. 2012 год. – С. 5-13.
17. Морозова Л.В., Барашков В.А., Копосова Т.С. «Химические элементы в организме человека». Справочные материалы. Архангельский Приморский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Архангельск. 2001 год. – С. 2-3, 17.

18. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов». Клинические рекомендации. Нормальная беременность. Москва. 2020 год С. 22-23.
19. ООО «Российское общество эндокринологов». Клинические рекомендации. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Москва. 2020 год С. 6-10.
20. Панова О.Б. «Здоровый человек и его окружение». Тема: Оплодотворение. Развитие зародыша и плода. г. Великие Луки. 2020 год. С. 3-8.
21. Пирс Э.Н. «Сравнение рекомендаций американской тиреоидной ассоциации (АТА) и американского колледжа - акушеров-гинекологов (АКАГ) по заболеваниям щитовидной железы при беременности. Русский перевод. ЖУРНАЛ Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020 год. С. 1-4.
22. Рыкова О.В. «Тиреотропный гормон: важные факторы влияния, которые необходимо учесть». Журнал «Международный эндокринологический журнал». Киев. 2019 год. С. 556-558
23. Свиридов Н.Ю. «Вопросы терапии гипотиреоза». Русский медицинский журнал. 2012 год. № 13 С. 633-637.
24. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., Суровцева А.П. «Физиология и патология периода новорожденности». Санкт-Петербург, из-во СПбГМУ 2008 год. С. 22-24.
25. Тозлиян Е.В. «Практика педиатра», Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва 2015 год. С. 61-69.
26. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом». Москва. 2014 год. С. 13-18.
27. Ушакова О.В., Позднякова Д.В., Волохова А.М., Покрыщенко Н.Н., Черемисина Л.В. «Изменение функции щитовидной железы во время беременности». Хабаровск. 2018 год. С. 2-4.
28. Шестакова Т.П. «Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы». Регулярные выпуски «РМЖ» №1 от 27.02.2017 год. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва. С. 37-40.
29. Шилова Е.С., Боровик Н.В., Попова П.В., Ярмолинская М.И. «Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме». Журнал «Проблемы эндокринологии». 2020 год. С 2-5.
30. Andersson M., De Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutrition. 2007 год. 10 (12A). P. 1606-1611.
31. Handwerger S. «The physiology of placental lactogen in human pregnancy». Endocrine Reviews. 1991 год. Vol. 12. P. 329-336.
32. Helen E.Turner, John A.H.Wass. «Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. Second Edition». Oxford, University Press. 2009 год. P. 1-83.
33. Martins Ana Filipa, Martins João Martin, Do Vale Sónia, Miltenberger-Miltenyi Gabriel «Резистентность к тиреоидным гормонам: новая мутация». Журнал «Проблемы эндокринологии». 2016 год. С. 78-79.
34. Soldin O.P., Tractenberg R.E., Hollowell J.G. et al. «Trimester specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency». Thyroid. 2004 год. Vol. 14. P. 1084-1090.
35. Untoro J. Managasaryan N., de Benoist B., Danton I.H. Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations // Public. Health. Nutrition. 2007 год. №10. P. 1527-1529.
36. Vaidya B., Hubalewska-Dydejczyk A., Laurberg P. et al. «Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey». Eur J Endocrinol. 2012 год. Vol. 166(1). P. 49-54.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

DOI - 10.32743/UniMed.2021.79.7-8.12112

**ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЛАЗОЛВАНОМ
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРСЕНСИТИВНЫМ ПНЕВМОНИТОМ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА***Медведев Александр Владимирович**канд. мед. наук, пульмонолог,
ст. науч. сотр. Центральный НИИ Туберкулеза,
РФ, г. Москва
E-mail: alexmedved_1@mail.ru***THE INHALATION THERAPY WITH LAZOLVAN IN PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY
PNEUMONITIS ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE***Aleksandr Medvedev**Candidate of Medical Science, Pulmonologist,
Senior Research Scientist, Central Research Institute of Tuberculosis,
Russia, Moscow***АННОТАЦИЯ**

Проведен сравнительный анализ клинической картины, результатов инструментального, лабораторного исследования больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Выявлены особенности течения заболевания фенотипа гиперсенситивный пневмонит + ИБС в зависимости от стадии пневмонита и функционального класса ишемической болезни сердца. У пациентов ассоциированной группы наблюдается большая интенсивность респираторных симптомов, более выраженная воспалительная реакция, большая площадь интерстициальных изменений, значительные функциональные нарушения. Небулайзерная аэрозольная терапия лазолваном в течение месяца позволяет снизить степень системной воспалительной реакции, уменьшить размеры интерстициального воспаления межлунной ткани лёгких, улучшить бронхиальную проходимость. Наибольший эффект достигнут у больных подострой стадией гиперсенситивного пневмонита.

ABSTRACT

A comparative analysis of the clinical picture, the results of instrumental, laboratory studies of patients with hypersensitivity pneumonitis, combined with coronary heart disease (CHD) has been carried out. The features of the disease course of the phenotype of hypersensitivity pneumonitis + CHD are revealed, depending on the stage of pneumonitis and the functional class of coronary heart disease. In patients of the associated group, there is a greater intensity of respiratory symptoms, a more pronounced inflammatory reaction, a large area of interstitial changes, significant functional disorders. Nebulizer aerosol therapy with lazolvan during a month can reduce the degree of systemic inflammatory reaction, reduce the size of interstitial inflammation of the interstitial lung tissue, and improve bronchial patency. The greatest effect has been achieved in patients with the subacute stage of hypersensitivity pneumonitis.

Ключевые слова: гиперсенситивный пневмонит, ишемическая болезнь сердца, ингаляционная терапия лазолваном.

Keywords: hypersensitivity pneumonitis; coronary heart disease; inhalation therapy with lazolvan.

Введение: Частота встречаемости гипертензивного пневмонита (ГСП) составляет 42 случая на 100 тысяч населения, сочетание ГСП и ишемической болезни сердца (ИБС) отмечено у 12,4 % пациентов [1]. Дискутируется наличие общих патогенетических параллелей развития этих заболеваний. Гипоксия и гипоксемия, нарушение легочной гемодинамики сопровождаются более тяжелым течением ИБС и являются маркерами сосудистого риска у

больных ишемической болезнью сердца [2]. Высказано предположение, что системное воспаление низкой градации может быть единым механизмом прогрессирования гиперсенситивного пневмонита и ишемической болезни сердца. Подтверждением развития воспалительной реакции является лейкоцитоз, лимфопения, нейтрофилия, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), обнаружение в крови больных провоспалительных цитокинов (интерлейкина

один–IL1, интерлейкина шесть – IL6, фактора некроза опухоли – TF альфа), отражающих формирование гиперчувствительности замедленного типа [3]. У больных гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированных с ишемической болезнью сердца регистрируется повышение фибриногена, С – реактивного белка (СРБ). Уровень СРБ коррелирует с количеством участков гетерогенности слизистой коронарных артерий и свидетельствует о локальном сосудистом повреждении интимы и нестабильности растущей атеросклеротической бляшки [4]. Однотипность воспалительного ответа предполагает изучение особенностей течения одновременно протекающих гиперсенситивного пневмонита и ишемической болезни сердца. Интересным направлением является оценка медикаментозного воздействия, направленного на купирование местной и системной воспалительной реакции и на основании данных этой оценки разработка лечебных программ повышения эффективности лечения больных этой сочетанной патологией.

Цель исследования: 1. Изучение клинико – рентгенологической картины, результатов функционального, лабораторного исследования у пациентов гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированных с ИБС. 2. Оценка эффективности длительной ингаляционной терапии лазолваном в комплексном лечении больных «изолированным» гиперсенситивным пневмонитом и у больных ГСП, сочетанных с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: Обследовано семьдесят пять больных гиперсенситивным пневмонитом. Больные разделены на две группы. Основную группу составили тридцать шесть больных пневмонитом, сочетанных с ИБС; группу сравнения – тридцать девять больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца. Диагностика ИБС осуществлена по европейским рекомендациям лечения хронических коронарных синдромов, 2019 год [5].

У всех больных изучался анамнез, проводилось физикальное обследование, выполнен обязательный диагностический минимум, принятый в Федеральном Центральном Научно – Исследовательском Институте туберкулеза, включающий в себя: клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию, эхо- кардиографическое исследование, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, анализ газового состава капиллярной крови, оценка результатов компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения (КТ ОГКВР). Для трактовки интерстициальных и ретикулярных изменений компьютерной томографии использована балльная шкала Казеорони [6, 7]. Для уточнения диагноза гиперсенситивного пневмонита у восьми больных основной группы и у семи больных группы сравнения проведена бронхоскопия с анализом бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и чрезбронхиальной биопсии (ЧБЛ), которые подвергнуты гистологическому и цитологическому исследованию. В сомнительных случаях у девяти пациентов с направительным диагнозом «легочная диссеминация неуточненного генеза» объем диагностического исследования был расширен: им выполнены иммунологическое исследование с анализом иммуноглобулином классов М, А, G, Е, исследование уровней преципитирующих антител к различным бытовым, животным, растительным антигенам, а также диагностическая видеоторакотомия легкого. Полученные данные статистически обработаны при помощи программы STATISTICS – 22 с анализом критериев Стьюдента и Вилкансона. Уровнем достоверной значимости сравниваемых параметров считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение:

Характеристика исследуемых больных отражена в таблице №1.

Таблица 1.

Характеристика больных гиперсенситивным пневмонитом при наличии и отсутствии ИБС

Показатели/ Группы больных	Больные ГСП с ИБС, n=36	Больные ГСП без ИБС, n=39
Возраст, лет	61,05±2,9 [58,14; 66,33]	59,13±2,6 [54,42; 64,08]
Пол (мужчины/ женщины)	19/17	18/21
Длительность ГСП, лет	5,8±2,7 [4,62; 6,19]	5,2±1,7 [4,35; 5,86]
Длительность ИБС, лет	6,07±1,24 [5,43; 6,78]	-
Одышка (в баллах)	1,78 ± 0,77 [1,50; 2,08]*	0,92 ± 0,13 [0,54; 1,25]
Кашель (в баллах)	0,80± 0,13 [0,74; 0,94]	0,68±0,14 [0,52; 0,79]
Выделение мокроты (в баллах)	0,67±0,31[0,48; 0,81]	0,43±0,20 [0,32; 0,57]
Нарушение сердечного ритма, кол – во наблюдений, %	3,89±0,23 [3,72; 4,05], 11,11±1,67 % [10,94; 11,23]	2,93±0,54 [2,79; 3,05], 7,69±0,22 % [7,14; 7,88]
Сердечная недостаточность (ХСН), кол – во, %	2,91±0,42[2,77; 3,04], 8,33±1,26% [8,02; 8,75]	1,87±1,16 [1,94; 2,06], 5,12±0,82 % [4,92; 5,23]
Хроническое легочное сердце (ХЛС), %	4,93±0,16 [4,52; 5,12], 13,89±1,17% [11,94; 14,25]	3,73±1,03 [3,66; 4,09], 10,26% [10,04; 10,53]
Сатурация крови до 6МТ, %	94,13±4,53 [91,63; 95,17]	94,78±7,23 [90,25; 94,96]

Показатели/ Группы больных	Больные ГСП с ИБС, n=36	Больные ГСП без ИБС, n=39
Частота сердечных сокращений (чсс) до 6МТ, ударов в минуту	79,9±8,13 [67,3; 86,5]	68,4±10,05 [62,8; 79,7]
Систолическое артериальное давление до 6МТ, мм рт ст	125,8±9,66 [119,5; 132,0]	118,7±10,13 [112,1; 129,3]
Диастолическое артериальное давление (АД) до 6МТ, мм рт ст	77,4±6,25 [71,3; 85,8]	70,2±3,73 [66,2; 74,7]
Тест 6-мин ходьбы, (6МТ) метр	273,6 ±21,4 [267,53; 324,35]*	385,9±17,3 [343,72; 409,83]
Сатурация крови после 6МТ, %	93,12±5,12 [89,45; 93,82]	94,08±6,03 [92,43; 95,11]
ЧСС после 6МТ, уд мин	94,2±4,11 [90,5; 99,6]	87,8±3,35 [79,0; 91,8]
Систолическое АД после 6МТ, мм рт ст	142,1±5,22 [134,6; 147,8]	130,7±3,84 [127,9; 141,6]
Диастолическое АД после 6МТ, мм рт ст	88,3±2,94 [81,4; 93,7]	79,6±5,12 [75,5; 82,8]
Время восстановления чсс и АД до исходных величин, мин	5,21±0,74 [4,90; 5,43]	4,03±0,36 [3,82; 4,28]
Интерстициальный компонент КТОГК, балл	2,82±0,50 [2,66; 3,14]	2,45±0,38 [2,16; 2,94]
Ретикулярный компонент КТ ОГК, балл	2,13±0,33 [2,09; 2,51]	1,96±0,26 [1,53; 2,47]
Кумулятивный индекс изменений КТОГК, балл	4,95±0,67 [4,82; 5,32]	4,41±0,15 [4,37; 4,98]

* различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Статистических различий по возрасту, полу, длительности гипертензивного пневмонита между группами не отмечено.

Стаж ишемической болезни сердца у пациентов основной группы практически совпадает с продолжительностью интерстициального заболевания легких. У больных гиперсенситивным пневмонитом, отягощенных ишемической болезнью сердца, интенсивность одышки, кашля, выделения мокроты выше, чем у больных без этого кардиального заболевания.

Больные основной группы имели следующие клинические формы ИБС: у девятнадцати пациентов диагностирована хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия второго функционального класса; у шести пациентов – ИБС, стенокардия третьего функционального класса; у четырех больных – ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

Наличие ишемической болезни сердца приводит к усилению одышки, развитию аритмии, недостаточности кровообращения. Тенденция большей встречаемости нарушений ритма и сердечной недостаточности, большая выраженность респираторных симптомов свидетельствовала о негативном влиянии ишемической болезни сердца на течение гиперсенситивного пневмонита. Генез аритмии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов сравниваемых групп различен.

У больных «изолированным» гиперсенситивным пневмонитом тахикардия и недостаточность кровообращения объяснялись формированием легочного сердца, которое чаще встречалось у пациентов этой группы. Причиной аритмии и сердечной недостаточности у больных основной группы послужило развитие постинфарктного кардиосклероза. Об отрицательном влиянии выявленной кардиальной патологии на прогноз гиперсенситивного пневмонита свидетельствует большее снижение сатурации крови исходно и развитие выраженной десатурации по результатам 6 минутного шагового теста.

В ходе тестирования оценивались следующие параметры: дистанция, пройденная за шесть минут, частота сердечных сокращений, показатели систолического, диастолического артериального давления, которые измерены дважды - перед началом теста и после его завершения.

Меньшее расстояние, пройденное за время теста, развитие тахикардии, повышение систолического и диастолического артериального давления, выраженная десатурация, более длительный период восстановления исходных показателей частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления в основной группе, свидетельствуют о значительном снижении толерантности к физической нагрузке у больных гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированных с ишемической болезнью сердца. Высказано предположение, что одышка, гипоксемия, изменение гемодинамических параметров развилось вследствие двух причин: кардиального заболевания, прогрессирование которого сопровождается снижением функционального статуса, и интерстициального воспаления легочной ткани, развивающегося при гиперсенситивном пневмоните, сопровождающегося развитием вентиляционных расстройств и дыхательной недостаточностью.

У четырех больных основной группы диагностирована острая стадия ГСП, у семнадцати больных подострая, у пятнадцати больных хроническая стадия гиперсенситивного пневмонита. Количественно по иному стадии пневмонита оценены у пациентов группы сравнения: острая стадия диагностирована у шести больных, у двадцати одного больного наблюдалась подострая, у двенадцати пациентов регистрировалась хроническая стадия гиперсенситивного пневмонита.

Для оценки природы морфологических изменений легочной ткани пациентам обеих групп проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Все рентгенологические признаки были условно

систематизированы в две группы с выделением интерстициальных и ретикулярных изменений.

Характер этих изменений зависел от стадии гиперсенситивного пневмонита, наличия или отсутствия легочного сердца и сердечной недостаточности. У больных острой стадией выявлялись мелкие очаги размерами от двух до пяти миллиметров, локализуемые в средних и нижних долях паренхимы легочной ткани, проекционно совпадающие с ходом лимфатических и артериальных сосудов или расположенные перибронхиально.

Фиброзирование очагов гранулематозного воспаления, уплотнение парасептального интерстиция расценены как ретикулярные изменения. Размытость легочного фона вокруг очагов, диффузное снижение прозрачности межлунговой ткани кортикальных отделов, инфильтрация перисептальных, межалвеолярных перегородок составляли группу признаков, трактованных как интерстициальные изменения. Слияние очагов приводило к суммации нодулярной инфильтрации, сопровождаемая повышением плотности паренхимы легких. Этот феномен размытости легочного рисунка (так называемое «матовое стекло») чаще встречался у больных подострой стадией болезни. Воспалительная инфильтрация межлунговой ткани по типу «матового стекла», перибронхиальная и периваскулярная инфильтрация расценены как интерстициальные изменения; уплотнение интерстициальных структур вторичной долики и дисковидные ателектазы – как ретикулярные изменения.

Наибольшее число рентгенологических находок выявлено при хронической стадии заболевания. У больных этой стадией определялась большая площадь «матового стекла», большие зоны фиброзных изменений. Эти ретикулярные изменения, кистозные образования, а также тракционные бронхоэктазы и элементы «сотового легкого», отражали процесс организации гранулематозного воспаления и фиброзную трансформацию легочной ткани. У пациентов основной группы наблюдалось большее число случаев хронической стадией ГСП и большая встречаемость хронического легочного сердца и хронической сердечной недостаточности.

Возможно поэтому, выраженность ретикулярных и интерстициальных изменений у больных ГСП и ИБС больше, чем у больных других групп.

При анализе результатов КТ ОГК пациентов гиперсенситивным пневмоцитом отмечено две тенденции. Первая тенденция отмечена при оценке общей визуальной картины компьютерной томограммы. У пациентов острой и подострой стадией интерстициальные изменения преобладали над ретикулярными; у больных хронической стадией выявлена противоположная картина. Вторая тенденция отражает различие интенсивности интерстициальных изменений у больных ИБС. У пациентов ГСП, сочетанных с ИБС, выраженность как ретикулярных, так и интерстициальных изменений выше, чем у больных пневмоцитом без этого сочетания. Соответственно значения кумулятивного индекса у больных основной группы были выше, так как они представляли собой сумму выявленных рентгенологических изменений. Отмечено также, что интерстициальный компонент у больных гиперсенситивным пневмоцитом с ИБС оказался более значимым, чем у больных без ишемической болезни сердца.

То есть, этот компонент являлся признаком как легочного, так и сердечного – сосудистого заболевания. У больных «изолированным» гиперсенситивным пневмоцитом он свидетельствовал о развитии воспалительной реакции интерстициально – паренхиматозных структур легких. У пациентов с ИБС он также являлся проявлением перибронхиального и периваскулярного отека, маркерами усиления сосудистой проницаемости, признаками нарушения микроциркуляции малого круга кровообращения, которые наблюдаются у больных аритмией, сердечной недостаточностью.

Результаты функционального исследования больных пневмоцитом зависели от стадии болезни, клинического варианта заболевания, выраженности интерстициальных и фиброзных изменений.

Результаты исследования функции внешнего дыхания, их изменение на фоне небулайзерной терапии лазолваном представлены в таблице №2.

Таблица 2.

Показатели функции дыхания больных гиперсенситивным пневмоцитом на фоне терапии лазолваном

Показатель	Больные ГСП, сочетанные с ИБС, n=36		Больные ГСП без ИБС, n=39	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Жизненная емкость легких, ЖЕЛ	66,84±4,71 [64,1;72,54]	71,32±2,94 [63,44;73,23]	69,42±3,28 [61,25;74,91]	73,83±2,95 [70,74;76,85]
Форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ, %	67,35±2,86 [62,09;72,51]	74,63±5,13 [71,32;77,02]	68,79±5,43 [67,11;74,03]	75,81±6,03 [72,28;79,04]
Мгновенный объем форсированного выдоха, (ОФВ-1) %	52,19±3,26 [50,43;54,18]	66,02±4,15* [63,35;69,67]	61,30±4,34 [59,56;64,08]	72,64±5,05* [71,13;75,34]
Пиковая скорость выдоха, ПСВ %	67,24±3,13 [64,12;73,24]	69,01±2,76 [62,95;74,14]	71,02±4,87 [70,14;73,52]	73,29±5,86 [72,01;74,98]

Показатель	Больные ГСП, сочетанные с ИБС, n=36		Больные ГСП без ИБС, n=39	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мгновенная скорость на уровне 75% выдоха петли поток – объем (МСВ 75), %	61,43±2,82 [60,13;65,05]	67,32±3,33 [66,74;69,38]	63,46±7,24 [61,09;66,97]	68,76±1,54 [63,22;71,17]
Мгновенная скорость на уровне 50% выдоха петли поток – объем (МСВ 50), %	55,34±1,42 [52,53;58,04]	61,84±2,54 [60,02;64,29]	58,44±3,75 [54,06;60,23]	66,43±1,02 [62,34;69,12]
Мгновенная скорость на уровне 25% выдоха петли поток – объем (МСВ 25), %	31,32±1,44 [29,76;36,92]	49,98±1,61* [45,74;52,17]	33,58±0,35 [31,53;37,06]	48,24±1,71* [41,70;49,62]
Остаточная емкость лёгких ООЛ, %	67,22±9,43 [60,15;76,34]	68,93±8,54 [62,14;71,66]	69,35±5,12 [61,23;73,47]	70,26±7,47 [64,30;75,27]
Общая емкость легких, ОЕЛ, %	66,41±6,78 [64,59;70,69]	67,78±5,86 [63,72;74,88]	68,43±2,98 [65,80;72,13]	69,27±10,36 [64,12;80,04]
Диффузионная способность легких, DLCO, моль/мин/к Ра	60,43±2,24 [54,91;67,84]	69,79±2,84 [63,52;71,03]	62,66±0,91 [58,93;68,35]	67,54±1,13 [61,43;69,47]
Коэффициент диффузии (DLCO /VA), процент от должных величин	72,23±5,26 [70,32;74,65]	77,93±4,34 [72,61;80,01]	73,82±3,60 [71,66;78,46]	79,71±6,36 [74,21;81,15]
Парциальное давление кислорода в артериальной крови, (PO ₂), мм. рт. ст.	67,81±2,63 [66,09;75,12]	74,45±2,84 [70,16;78,87]	70,21±4,73 [68,46;73,92]	73,07±3,82 [69,09;75,42]
Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, (PCO ₂), мм. рт. ст.	36,52±0,85 [34,97;36,75]	37,46±0,31 [37,02;37,68]	37,11±0,64 [36,94;37,38]	37,86±0,72 [37,53;37,92]

Примечание: * - различия показателей до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Несмотря на различие рентгенологической картины у больных разными стадиями гиперсенситивного пневмонита, результаты спирометрии и исследование диффузионной способности легких фиксирует однотипность функциональных нарушений. У больных ГСП обеих групп выявлены рестриктивные и обструктивные изменения, но степень их различна. Наиболее значимые нарушения регистрировались у больных пневмонитом, отягощенных ишемической болезнью сердца.

Рестриктивные нарушения: снижение емкостных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ) и объемных показателей (ООЛ, ОЕЛ) обусловлено уменьшением воздушности паренхимы легочной ткани, которое развилось вследствие интерстициального воспаления и фиброзных изменений. Снижение объема вентиляции альвеол и площади альвеолярно – капиллярной поверхности, повышение жесткости сосудистой стенки вследствие её атеросклеротического поражения, суммарно приводили к уменьшению диффузионной способности легких. Показатели диффузии газов (DLCO) и коэффициента диффузии (DLCO/VA) снижены у пациентов обеих групп без достоверного различия между группами.

Заполнение бронха воспалительным секретом, внешняя компрессия бронхов кистозными и «сотовыми» образованиями, гиперволемиа перибронхиальной ткани у больных ИБС и ХСН сопровождалось появлением бронхиальной обструкции. У большинства больных основной группы (у двадцати восьми из них - у 77,7%) и почти у половины больных

пневмонитом без ишемической болезни сердца (у девятнадцати пациентов или 48,7 %) регистрировались функциональные признаки бронхоконстрикции. Отмечено уменьшение пиковой скорости выдоха, снижение мгновенного объема выдоха, а также скоростных показателей воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов.

При исследовании артериальной крови выявлена незначительная гипоксия при неизменном уровне углекислого газа.

Ухудшение газообменной функции легких фиксировалось у больных обеих групп, с более выраженной тенденцией в основной группе, свидетельствующей о более выраженных гемодинамических нарушениях паренхимы легочной ткани при ишемической болезни сердца.

Функциональные изменения отражают выраженность гемодинамических нарушений межлуночной ткани, степень снижения диффузии, изменение газообменной функции легких. Мониторинг спирометрии и бодиплетизмографии не менее важен, чем динамический контроль компьютерной томографии. Скорость снижения ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ, DLCO может свидетельствовать о прогрессировании заболевания: развитии вторичной рестрикции за счет фиброзной трансформации легких.

Поэтому, в клинической практике, кроме выделения стадийности процесса, также оценивают клинко – функциональные варианты течения гиперсенситивного пневмонита. Принято выделять три варианта ГСП: астматический, бронхитический,

пневмонический. Если разделение пневмонита по стадиям (острая, подострая, хроническая) в большей степени подчеркивает скорость развития клинических симптомов, их тяжесть, определяет продолжительность экспозиции аллергена и сроки его элиминации; то варианты течения болезни отражают преимущественно функциональные изменения. При астматическом и бронхитическом варианте доминирует бронхиальная обструкция; при пневмоническом – рестрикция в сочетании с обструкцией. Таким образом, нарушения бронхиальной проходимости регистрируются практически всегда.

В качестве лекарственного средства, уменьшающего степень бронхиальной обструкции, использовался лазолван (амбраксол) в режиме небулайзерной терапии в форме водного раствора в количестве 2,0 мл (один миллилитр содержит 25 капель препарата) два раза в день.

Лазолван оказывает комплексное благоприятное воздействие на респираторную систему: он обладает противоотечным, противовоспалительным, муколитическим действием.

Муколитическое действие обеспечивается за счет увеличения секреции слизи в дыхательных путях и стимуляции цилиарной активности реснитчатого эпителия. Это приводит к ускорению тока и транспорта слизи с усилением мукоцилиарного клиренса. Усиление мукоцилиарного клиренса улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель. Длительное его использование (месяц и более) позволяет снизить дозу системных кортикостероидов [9]. Больные основной группы принимали 20 – 25 мг преднизолона в сутки (в зависимости от массы тела), средняя доза этого препарата составила $22,9 \pm 0,23$ мг; пациенты группы сравнения 15-20 мг преднизолона в сутки, средняя доза препарата в сутки составила $17,6 \pm 0,14$ мг. В нашем исследовании назначение лазолвана позволило снизить дозу системных кортикостероидов: с $22,9 \pm 0,23$ мг до $18,5 \pm 0,18$ мг у больных основной и с $17,6 \pm 0,14$ до $15,1 \pm 0,06$ мг в группе сравнения. Использование системных глюкокортикостероидов остается практически единственным эффективным методом при лечении гиперсенситивного пневмонита. Другие используемые схемы лечения (плазмаферез, лимфоцитозерез и их модификации, комбинация экстракорпоральных методов с цитотоксическими препаратами) достаточно сложны, трудоемки, требуют дорогостоящего медицинского оснащения и чаще практикуются в крупных научных и диагностических центрах. При длительном приеме таблетированных кортикостероидов высок риск развития нежелательных эффектов, таких как артериальная гипертензия, повышение общего холестерина и уровня липопротеидов низкой плотности (фракции «вредного» холестерина). Наблюдаются также другие системные побочные проявления воздействия глюкокортикостероидов: язвенно – некротическое поражение слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта, повышение толерантности к глюкозе, остеопороз, повышение массы тела, импортунистические инфекции, депрессия. Иногда их развитие требует отмены кортикостероидных препаратов.

Нередко тяжелые сопутствующие заболевания у больных гиперсенситивным пневмонитом ограничивают назначение системных стероидов в адекватной дозе.

Ингаляционный режим использования кортикостероидов или комбинация глюкокортикостероидов с бета два агонистами длительного действия не показал преимуществ перед традиционной таблетированной формой [9]. Поэтому, необходима дальнейшая разработка альтернативных схем лечения гиперсенситивного пневмонита.

При пероральном приеме амбраксола нередко возникают диспепсические симптомы (горечь во рту, изжога, тошнота).

Применение циклических, длительно повторяющихся ингаляций лазолвана через небулайзер позволяет доставлять лекарственный препарат непосредственно в альвеолы и бронхиолы. Дисперсность аэрозолей, продуцируемая небулайзером, составляет от одного до девяти микрограмм, что позволяет лекарственным частицам глубоко проникать в нижние отделы легких.

На фоне месячной терапии лазолваном у больных обеих групп отмечен достоверный прирост объема форсированного выдоха за первую секунду и мгновенной скорости воздушного потока на уровне мелких бронхов.

При анализе других параметров спирометрии и бодипнеумографии и значений диффузионной способности легких достоверного их изменения не отмечено. Однако общая тенденция улучшения бронхиальной проходимости и диффузионных возможностей легких (увеличение скорости выдоха на уровне крупных и средних бронхов; жизненной и форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких: DLCO и коэффициента диффузии газов: DLCO/VA) регистрировалось и в этих случаях.

Наименьший прирост показателей отмечен при анализе статистических легочных объемов (общей и остаточной емкости легких), отражающий минимальное влияние лазолвана на рестриктивный компонент вентиляционных нарушений.

Существенных различий в изменении газового состава крови между группами не наблюдалось.

Использование комбинированной терапии (системные кортикостероиды перорально, лазолван через небулайзер) позволила уменьшить выраженность респираторных симптомов.

Изменение интенсивности этих симптомов в основной группе: выраженность кашля снизилась с 0,80 до 0,76 балла, одышки с 1,78 до 1,67 балла, выделения мокроты с 0,67 до 0,59 балла. В группе сравнения отмечена следующая динамика показателей - кашель уменьшился с 0,68 до 0,61 балла; одышка с 0,92 до 0,84 балла, экспекторация мокроты – с 0,43 до 0,38 балла.

Улучшение бронхиальной проходимости, уменьшение выраженности респираторных симптомов привело к улучшению функционального статуса больных: дистанция, пройденная за шесть минут, увеличилась с $273,6 \pm 21,4$ до $304 \pm 18,5$ метров у пациентов с ИБС и $385,9 \pm 17,3$ до $410,3 \pm 16,2$ метров

в группе больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца.

Гиперчувствительный пневмонит представляет собой воспалительный процесс в легких, возникающий в результате сенсибилизации организма от экспозиции органической пыли или низкомолекулярных агентов. Развитие пневмонита определяется природой вдыхаемого агента, условиями экспозиции и степени иммунного ответа, оцениваемой по скорости активации лимфоцитарного и макрофагального фагоцитоза. От его активности зависят дальнейшая судьба процесса (стабилизация, хронизация) и его исход, что создает предпосылки для адресного воздействия на макрофаги – модуляторы иммунного ответа.

Известно, что природным активатором созревания и фагоцитарной функции этих клеток является альвеолярный сурфактант. Лазолван стимулирует выработку собственного эндогенного сурфактанта за счет усиления его синтеза в альвеолоцитах второго типа. Препарат усиливает местный иммунитет за счет увеличения преимущественно макрофагальной активности.

Влияние месячной терапии лазолваном на снижение системной воспалительной реакции, на уменьшение интерстициальных воспалительных изменений межочечной ткани лёгких представлено в таблице № 3.

Таблица 3.

Показатели лабораторного обследования больных ГСП на фоне терапии лазолваном

Показатель	Больные ГСП, сочетанные с ИБС, n=36		Больные ГСП без ИБС, n=39	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ /л	10,68 $\pm$ 0,31 [9,98;11,35]	8,42 $\pm$ 0,53 [7,19;8,87]	9,88 $\pm$ 0,64 [9,42;10,03]	9,52 $\pm$ 0,23 [9,41;9,68]
Нейтрофилы, %	73,64 $\pm$ 4,12 [70,25;74,72]	69,02 $\pm$ 3,71 [66,15;72,24]	71,35 $\pm$ 4,93 [70,29;73,15]	70,52 $\pm$ 3,65 [69,07;70,83]
Лимфоциты, %	48,56 $\pm$ 2,94 [45,82;52,04]	42,44 $\pm$ 5,31 [40,76;43,53]	47,52 $\pm$ 2,09 [46,31;48,56]	41,03 $\pm$ 1,72 [39,74;42,59]
Моноциты, %	8,56 $\pm$ 0,12 [7,98;8,68]	3,23 $\pm$ 0,05*	5,45 $\pm$ 0,17 [4,83;5,91]	4,87 $\pm$ 0,23 [4,24;5,05]
Эозинофилы, %	5,92 $\pm$ 0,11 [5,02;5,18]	3,01 $\pm$ 0,13*	4,52 $\pm$ 0,10 [4,33;4,64]	4,03 $\pm$ 0,32 [3,51;4,82]
Базофилы, %	0,92 $\pm$ 0,03 [0,84;1,07]	0,51 $\pm$ 0,02 [0,42;0,63]	0,65 $\pm$ 0,01 [0,41;0,72]	0,43 $\pm$ 0,04 [0,39;0,46]
СОЭ, мм/ч	28,96 $\pm$ 3,03 [27,53;33,80]	16,41 $\pm$ 4,52* [14,84;19,09]	22,18 $\pm$ 2,75 [20,13;25,17]	19,03 $\pm$ 4,64 [17,53;21,04]
Высокочувствительный СРБ, г/л	6,41 $\pm$ 0,02 [5,84;6,98]	3,52 $\pm$ 0,01* [3,32;3,71]	3,43 $\pm$ 0,03 [3,28;3,82]	3,31 $\pm$ 0,02 [3,12;3,65]
Альбумины, %	64,93 $\pm$ 4,31 [60,92;65,41]	63,83 $\pm$ 2,64 [62,06;64,76]	62,87 $\pm$ 1,54 [60,94;63,85]	63,62 $\pm$ 3,05 [62,76;64,13]
α 1 глобулины, %	2,86 $\pm$ 0,51 [2,76;2,95]	2,84 $\pm$ 0,49 [2,69;2,90]	3,07 $\pm$ 0,42 [2,97;3,14]	3,16 $\pm$ 0,33 [3,12;3,68]
α 2 глобулины, %	14,94 $\pm$ 4,11 [14,50;15,26]	12,02 $\pm$ 1,68 [10,35;16,47]	11,03 $\pm$ 3,44 [9,98;12,88]	9,83 $\pm$ 2,50 [8,61;10,02]
β глобулины, %	9,42 $\pm$ 0,81 [9,11;9,83]	8,67 $\pm$ 0,26 [8,73;9,52]	7,66 $\pm$ 1,01 [7,56;7,92]	7,30 $\pm$ 0,56 [7,21;7,87]
γ глобулины, %	22,16 $\pm$ 0,01 [34,97;36,75]	12,92 $\pm$ 0,20* [10,76;15,73]	19,67 $\pm$ 2,43 [18,04;21,52]	15,70 $\pm$ 3,62 [14,92;16,80]
Общий холестерин, ммоль/л	5,88 $\pm$ 0,21 [5,61;6,13]	5,19 $\pm$ 0,06 [5,12;5,22]	4,03 $\pm$ 0,14 [3,82;4,38]	4,12 $\pm$ 0,09 [4,05;4,53]
ЛПНП, ммоль/л	4,62 $\pm$ 0,11 [4,50;4,78]	4,05 $\pm$ 0,27 [3,82;4,66]	3,82 $\pm$ 0,12 [3,54;3,91]	3,63 $\pm$ 0,07 [3,43;4,07]
ЛПВП, ммоль/л	1,24 $\pm$ 0,26 [1,19;1,47]	1,17 $\pm$ 0,12 [1,06;1,22]	1,03 $\pm$ 0,09 [1,01;1,16]	1,05 $\pm$ 0,11 [1,02;1,13]
Интерстициальный компонент КТОГК, балл	2,82 $\pm$ 0,50 [2,66;3,14]	1,43 $\pm$ 0,11* [1,25;1,69]	2,45 $\pm$ 0,38 [2,16;2,94]	2,08 $\pm$ 0,38 [1,83;2,17]
Ретикулярный компонент КТ ОГК, балл	2,13 $\pm$ 0,33 [2,09;2,51]	1,78 $\pm$ 0,33 [1,62;2,11]	1,96 $\pm$ 0,26 [1,53;2,47]	1,88 $\pm$ 0,03 [1,60;1,97]

Примечание: * - различия сравниваемых показателей до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы №3, у больных гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированных с ИБС, регистрировалось увеличение значений общего холестерина, преимущественно за счет липопротеидов низкой плотности. Гиперхолестеринемия и дислипидемия отсутствовали у пациентов контрольной группы. У пациентов обеих групп наблюдалось ускорение скорости оседания эритроцитов, умеренный лейкоцитоз и моноцитоз, увеличение процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов.

Эти изменения клинического анализа крови расценены как признаки нетрофильно – лимфоцитарной реакции гранулематозного воспаления паренхимы легочной ткани.

Отмечено два типа этой реакции. Первый из них наблюдался у трети больных (33,3%) основной группы: у четырех больных острой и у восьми пациентов подострой стадией гиперсенситивного пневмонита. У пациентов группы сравнения этот тип воспалительного ответа встречался реже: у шести больных острой и трех больных подострой стадией или 23,1% наблюдений. Регистрировалось увеличение лейкоцитов более 15,1 тыс, СОЭ более 25,2 мм/ч, эозинофилов свыше 7,3%, моноцитов более 10,2 %, что характеризовало острую стадию воспалительной реакции.

У большинства больных ГСП с ИБС (66,7%) и у 76,9 % пациентов пневмонитом без ишемической болезнью сердца наблюдались признаки, характерные для хронического воспалительного процесса: умеренный лейкоцитоз - 9,8 тыс, моноцитоз- 8,5 % и лимфоцитоз -44,6%, увеличение СОЭ не более 20,6 мм/ч. То есть, у большинства больных гиперсенситивным пневмонитом наблюдались маркеры хронической реакции, более выраженной в группе больных, сочетанных с ишемической болезнью сердца.

О персистировании хронического воспаления свидетельствует умеренное повышение базофилов периферической крови, уровня α_2 глобулинов и γ глобулинов в биохимическом анализе крови, а также значений С – реактивного белка.

С- реактивный белок способен активировать систему комплимента, усиливать системный воспалительный ответ. Накопление этого реактивного протеина в местах атеросклеротического поражения сосудов приводит к прогрессированию процесса атеросклероза и, как следствие, к росту атеросклеротических бляшек [10]. На фоне терапии ингаляционной небулайзерной терапией лазолваном у больных обеих групп отмечено снижение признаков воспаления: уменьшение лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов, нормализация уровня эозинофилов, тенденция к снижению процентного содержания моноцитов и лимфоцитов периферической крови.

При анализе показателей биохимического анализа крови отмечено снижение значений альбуминов и фракций глобулинов, но достоверного изменения показателей между группами не отмечено. Динамики снижения общего холестерина и фракции липопротеидов не отмечено, что свидетельствует о слабом влиянии лазолвана на изменение липидного профиля у исследуемых больных. При повторной визуализации компьютерной томографии отмечалось улучшение картины КТ за счет интерстициального компонента: снижение его интенсивности с $2,82 \pm 0,50$ до $1,43 \pm 0,11$ балла в основной группе и с $2,45 \pm 0,38$ до $2,08 \pm 0,38$ балла в группе сравнения, причем у пациентов ГСП с ИБС регистрировалось статистически достоверное уменьшение показателей. Ретикулярный компонент в группах не изменился. Наибольшая динамика интерстициального компонента наблюдалась у больных подострой стадией пневмонита. Она зафиксирована у 14 из 17 больных с ишемической болезнью сердца (82,3%) и у 16 из 21 больных контрольной группы – (76,2 %).

Таким образом, у больных гиперсенситивным пневмонитом при использовании лазолвана, отмечено улучшение клинической картины, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей спирометрии и снижение интерстициального воспаления межуточной ткани паренхимы легких.

Заключение: У больных гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированных с ишемической болезнью сердца, отмечается большая интенсивность респираторных симптомов, рестриктивные и obstructивные изменения спирометрии и бодиплетизмографии, снижение толерантности к физической нагрузке. Эти изменения обусловлены развитием интерстициально-гранулематозного воспаления паренхимы легочной ткани. Лазолван стимулирует выработку собственного эндогенного сурфактанта за счет усиления его синтеза в альвеолах второго типа. Препарат увеличивает мукоцилиарный клиренс и оказывает как мукорегуляторное, так и противотечное действие. За счет активации местного иммунитета и макрофагальной активности уменьшается воспаление межуточной ткани легких, что позволяет снизить дозу используемых системных кортикостероидов: у больных основной группы в 1,22 раза; в группе сравнения в 1,16 раза. Обратное развитие КТ признаков поражения легочной паренхимы, уменьшение выраженности клинических симптомов, достоверное увеличение бронхиальной проходимости, улучшение функционального статуса, позволяет рекомендовать лазолван в комплексной патогенетической терапии гиперсенситивного пневмонита у больных, ассоциированных ишемической болезнью сердца.

Список литературы:

1. Julia Wälscher, Benjamin Gross, Julie Morisset, al. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res.* 2020 Jan 9; 21(1):12. doi: 10.1186/s12931-020-1283-8.
2. Churg A, Bilawich A, Wright J.L. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(1):109–119. doi: 10.5858/arpa.2017-0173-RA.

3. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(7):557–565. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9.
4. Pursnani S., Korley F., Gopaul R., Kanade P, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease, a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2012; 5(4): 476-490. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
5. Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов. *Медицинский совет* 2020; (4):30–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-30-36>
6. Margaret L Salisbury , Tian Gu , Susan Murray et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest.* 2019 Apr; 155(4):699-711, doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
7. Margaret L Salisbury , Barry H Gross, Aamer Chughtai, Mohamed Sayyoub et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2018 Aug 16; 52(2):1800443, doi: 10.1183/13993003.00443-2018.
8. Jonathan H Chung , Xi Zhan, Mengshu Cao, Tilman L Koelsch , Diana C Gomez Manjarres. Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017 Oct; 14(10):1533-1538. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-035OC.
9. Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И., Лепеха Л.Н. Применение новых схем в лечении больных ЭАА. // *Медицинский совет.* - 2013.-№1.-С.8-14.
10. А.И. Ершова, А.Д. Деев, Е.Л. Александрова, С.А. Бойцов. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска сердечно – сосудистых событий в популяции среднего возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2018,17(4):34-39.

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

DOI - 10.32743/UniMed.2021.79.7-8.12133

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ
ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**Храмова Наталья Владимировна**

канд. мед. наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии
Ташкентского государственного стоматологического института,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: nhramova@mail.ru

Амануллаев Рустам Азимджанович

заведующий кафедрой детской челюстно-лицевой хирургии
Ташкентского государственного стоматологического института,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: amanullayev_r@tsdi.uz

METHOD FOR TREATMENT OF SURFACE SKIN DEFECTS BY USING
CELLULAR TECHNOLOGIES
(EXPERIMENTAL STUDY)**Natalia Khramova**

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the Department of Maxillofacial surgery
of the Tashkent State Dental Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

Rustam Amanullaev

Head of the Department of Children's Oral and Maxillofacial Surgery
Tashkent State Dental Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

В статье изложены результаты экспериментального применения созданной тканеинженерной конструкции из шелковой отваренной марли с добавлением аллофибробластов для оптимизации регенерации поверхностных дефектов кожи. Данные объективного исследования локального статуса мягких тканей и общего состояния экспериментальных животных свидетельствуют о положительном эффекте тканеинженерной конструкции для оптимизации заживления поверхностных дефектов кожи. Основываясь на показателях морфологического исследования поверхностного дефекта, можно сделать вывод, что применение тканеинженерной конструкции способствует сокращению сроков заживления раны и на 14-е сутки при размере дефекта 1x1 см, морфология образовавшегося кожного покрова не отличается от нативной кожи.

ABSTRACT

The article presents the results of the experimental application of the created tissue-engineered structure made of boiled silk gauze with the addition of allofibroblasts to optimize the regeneration of surface skin defects. The data of an objective study of the local status of soft tissues and the general condition of experimental animals indicate a positive effect of tissue-engineered construction to optimize the healing of superficial skin defects. Based on the indicators of the morphological study of the surface defect, it can be concluded that the use of a tissue-engineered structure helps to reduce the time of wound healing, and on the 14th day, with a defect size of 1x1 cm, the morphology of the formed skin does not differ from the native skin.

Ключевые слова: регенеративная медицина, тканеинженерная конструкция, фибробласты, коллаген, заживление раны, дефект кожи.

Keywords: regenerative medicine, tissue engineering structure, fibroblasts, collagen, wound healing, skin defect.

Актуальность. Применение дермальных фибробластов является перспективным методом для лечения дефектов кожи. Данные клетки легко культивируются в лабораторных условиях, не теряя своих функций. Благодаря ключевой роли в поддержании гомеостаза ткани, фибробласты, как никакие другие клетки, способны эффективно создавать условия для пролиферации и миграции других типов клеток [2, с. 30]. Полученные на сегодняшний день данные достоверно демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность применения фибробластов для коррекции косметических дефектов и лечения длительно незаживающих ран и ожогов (Ларионова К.Д., Кислицын П.В., Квицинская Н.А. 2011). Крайне важным вопросом остается вопрос выбора подложки (носителя) клеточных структур, так как на сегодняшний день не существует идеально подобранной структуры носителя клеток, работы в этом направлении являются крайне перспективными и востребованными (Wahl EA, Fierro FA, Peavy TR, et al., 2015). Биополимерные материалы, наиболее часто используемые в тканевой и регенеративной медицине: альгинаты- полисахарид из бурых морских водорослей; коллаген- белок внеклеточного матрикса; желатин-термически денатурированный коллаген; хитозан- производное хитина (раки, крабы, креветки); фиброин шелка-белок кокона [3, с. 47].

Одним из перспективных материалов в качестве раневого покрытия ран при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области в Республике Узбекистан является шелковая отваренная марля [1, с.49]

Цель исследования. Изучить эффективность применения тканеинженерной конструкции, состоящей из шелковой отваренной марли и фибробластов при поверхностных дефектах кожи.

Материалы и методы. Оценку эффективности тканеинженерной конструкции, из шелковой отваренной марли и аллофибробластов изучали путем изучения раневого процесса поверхностного дефекта кожи, сформированного на спинке половозрелых крыс-самцов, размером 1х1 см. круглой формы.

Животные были разделены на три группы по 6 особей в каждой группе.

В 1-ой экспериментальной группе для терапии поверхностного дефекта кожи применена подложка из шелковой отваренной марли с аллофибробластами.

В 2-ой экспериментальной группе для терапии поверхностного дефекта кожи применена шелковая отваренная марля без аллофибробластов.

Животным 3-й контрольной группы терапия ушитой раны поверхности кожных покровов не проводилась.

Создание модели экспериментального поверхностного дефекта мягкой ткани осуществляли путем формирования с помощью скальпеля в области спины дефекта кожи на глубину до фасции по пластиковому шаблону размером 1х1см, после предварительного сбривания волос и обработки операционного поля бетедином длиной 3.0 см. Затем в сформированный дефект помещали созданную тканеинженерную конструкцию (ТИК) с аллофибробластами, которую фиксировали к коже животного швами.

Наблюдение проводилось в течение 1-х, 3-х, 7-х, 14-ти суток. В ходе экспериментов оценивались локальный статус, общее состояние, потребление корма и воды, изменение массы тела (каждые 3 дня), особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, реакция на внешние раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, положение хвоста, количества и вид фекальных масс, регистрировались клинические признаки интоксикации.

Экспериментальные гистоморфологические исследования были проведены в соответствии с общепринятыми правилами. В установленные сроки животные выводились из эксперимента для забора материала для гистологических исследований. Эвтаназия осуществлялась согласно Положениям ИСО 10993 – 2 под общей анестезией. Кожа и мягкие ткани были помещены в 10%-й раствор формалина и переданы для дальнейших морфологических исследований в отделе клеточных технологий с электронной микроскопией МНИЛ Ташкентской медицинской академии.

Результаты собственных исследований. Сравнительный анализ кожи животных после декапитации, определили, что в первой опытной группе, где применялась шелковая марля с аллофибробластами определяется дерма с узелками фибробластов (рис. 1,2).

Рисунок 1. Первая опытная группа.
 Кожа спинки белых крыс. Окраска ГЭ. Ув. 10х10.

Рисунок 2. Первая опытная группа.
 Кожа спинки белых крыс. Окраска ГЭ. Ув. 10х40.

Во второй опытной группе, где применялась шелковая марля без фибробластов наблюдается

истончение эпидермиса, мышечный слой с дистрофией (рис. 3,4)

Рисунок 3. Вторая опытная группа. Кожа спинки белых крыс. Окраска ГЭ. Ув. 10x10.

Рисунок 4. Вторая опытная группа. Окраска ГЭ. Ув. 10x40.

В третьей контрольной группе животных, где заживление проходило самостоятельно дерма отекая,

видны сальные железы и волосы, также наблюдается дистрофия миоцитов (рис. 5,6)

Рисунок 5. Третья контрольная группа. Кожа спинки белых крыс без покрытия ран. Окраска ГЭ. Ув. 10x10.

Рисунок 6. Третья контрольная группа. Кожа спинки белых крыс без покрытия ран. Окраска ГЭ. Ув. 10x40.

Заключение. Основываясь на показателях морфологического исследования поверхностного дефекта, можно сделать вывод, что применение тканеинженерной конструкции (шелковая отваренная марля+аллофибробласты) способствует заживлению раны, морфология которой не отличается от нативной

кожи. Результаты экспериментальных исследований подтверждают перспективность дальнейшего более глубокого изучения свойств предложенной тканеинженерной конструкции из шелковой отваренной марли и аллофибробластов для оптимизации регенерации поверхностных дефектов кожи.

Список литературы:

1. Kh.A. Zhuraev, N.V. Khramova. Evaluation of the effectiveness of silk medical marley for purulent wounds of the maxillofacial area // EUROPEAN SCIENCE-2020.- № 7 (56). - С. 47-50.
2. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. -2009.-4.- С. 26-40.
3. Храмова Н.В., Амануллаев Р.А., Махмудов А.А. Тканеинженерные конструкции в медицинской практике // Журнал биомедицины и практики. -2020.-№ 5.- С. 45-50.

DOI - 10.32743/UniMed.2021.79.7-8.12135

**ОПТИМИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЛУБОКИХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ
НА ОСНОВЕ КЛЕТОК СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Храмова Наталья Владимировна

канд. мед. наук, доц. кафедры челюстно-лицевой хирургии
Ташкентского государственного стоматологического института,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: nhramova@mail.ru

Цеомашко Наталья Евгеньевна

д-р биол. наук, заведующая лабораторией медицинской генетики
Межведомственной научно-исследовательской лаборатории
Ташкентской медицинской академии,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: tsne_77@list.ru

**OPTIMIZATION OF REGENERATION OF DEEP DEFECTS OF SOFT TISSUE BASED
ON CONNECTING TISSUE CELLS
(EXPERIMENTAL STUDY)**

Natalia Khramova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the Department of Maxillofacial surgery
of the Tashkent State Dental Institute,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

Natalia Tseomashko

Doctor of Biological Sciences,
Head of the Medical Laboratory genetics of the Interdepartmental Research laboratories
of the Tashkent Medical Academy,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

В статье изложены результаты экспериментального применения созданной тканеинженерной конструкции из коровьего коллагена с добавлением аллофибробластов для оптимизации регенерации глубоких дефектов мягких тканей. Данные объективного исследования локального статуса мягких тканей и общего состояния экспериментальных животных свидетельствуют о положительном эффекте тканеинженерной конструкции для оптимизации заживления глубоких дефектов мягких тканей. Результаты морфологического исследования показали, что было определено что тканеинженерная конструкция на основе коллагена и аллофибробластов полностью резорбируется в течение 28 дней и не образуют фиброзную капсулу.

ABSTRACT

The article presents the results of experimental application of the created tissue-engineered structure from bovine collagen with the addition of allofibroblasts to optimize the regeneration of deep soft tissue defects. The data of an objective study of the local status of soft tissues and the general condition of experimental animals indicate a positive effect of tissue-engineered construction to optimize the healing of deep soft tissue defects. The results of the morphological study showed that it was determined that the tissue-engineered construct based on collagen and allofibroblasts was completely resorbed within 28 days and did not form a fibrous capsule.

Ключевые слова: регенеративная медицина, тканеинженерная конструкция, фибробласты, коллаген, заживление раны, дефект мягких тканей.

Keywords: regenerative medicine, tissue engineering construction, fibroblasts, collagen, wound healing, soft tissue defect.

Актуальность. В последнее время, достаточно успешно развивается регенеративная медицина, направленная на восстановление пораженной болезнью или поврежденной (травмированной) ткани с помощью активации эндогенных стволовых клеток или с помощью трансплантации клеток (клеточной терапии) (Mahjour SB, Fu X, Yang X, et al., Lloyd C, Besse J, Boyce S. Lloyd C, Besse J, Boyce S., 2015). Одним из перспективных направлений регенеративной медицины является применение так называемых биоискусственных (тканеинженерных) конструкций (ТИК) (biomaterial-based tissue regeneration). Они состоят из следующих частей:

- клетки, способные формировать функционирующий внеклеточный матрикс;
- подходящий биodeградируемый носитель (матрикс) для трансплантации клеток;
- биоактивные молекулы (цитокины, факторы роста), которые оказывают биостимулирующее действие на клетки поврежденной ткани [1, с. 93].

Наиболее перспективным направлением развития технологий коррекции косметических дефектов является совместное использование аутологичных дермальных фибробластов с компонентами межклеточного матрикса. Исследования по разработке препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и дермальные фибробласты человека, показали, что немедленный клинический эффект от использования коммерческих наполнителей можно успешно сочетать с долговременным эффектом от применения живых фибробластов (Wahl EA, Fierro FA, Reavy TR, et al., 2015, Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., 2017). В мире имеется ряд производителей, выпускающих раневые покрытия на основе фибробластов промышленным путем, это TransCyte-аллогенные фибробласты неонатальной крайней плоти человека, связанных с кремниевой мембраной и выращенные на свином коллагене, покрывающем нейлоновую сетку [2, с. 74, 3].

Цель исследования. Оценить эффективность созданной тканеинженерной конструкции на основе коллагена и клеток соединительной ткани для оптимизации регенерации глубоких дефектов мягких тканей.

Материалы и методы. Проведено доклиническое исследование эффективности тканеинженерной конструкции, полученной из коровьего коллагена с флавоноидами из *Saphora japonica* с добавлением аллофибробластов для оптимизации регенерации глубоких дефектов мягких тканей на спинках крыс.

Ранозаживляющая эффективность глубоких дефектов мягких тканей *in vivo* изучена на 12 половозрелых крысах-самцах. Для исследований крысы массой тела $164,83 \pm 1,608 - 173,33 \pm 2,32$ гр были разделены на 2 групп по 6 особей в каждой группе.

В 1-ой экспериментальной группе для терапии глубокого дефекта мягких тканей применена тканеинженерная конструкция на основе коровьего коллагена с флавоноидами из *Saphora japonica* с добавлением аллофибробластов.

В 2-й контрольной группе глубокий дефект мягких тканей ушивали без применения ТИК.

Животные содержали в условиях вивария Межвузовской научно-исследовательской лаборатории (МНИЛ) ТМА на стандартном рационе с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/ЕЕС). После 2-х недельного карантина белые крысы были тщательно осмотрены, учитывался внешний вид, двигательная активность и реакция на рефлекс. Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария и находились на полноценном лабораторном пищевом рационе при свободном доступе к воде.

Для моделирования глубокого дефекта мягких тканей и изучения характера клинических проявлений в измененных тканях с применением фибробластов на различных носителях в эксперименте проводили анестезию (внутрибрюшинно вводили наркотическое вещество Этаминал натрия 1,6% в расчете 0,5 мл на 200 г массы тела животного).

Создание модели экспериментального глубокого дефекта мягкой ткани осуществляли путем проведения продольного разреза с помощью скальпеля в области спины параллельно позвоночному столбу после предварительного сбривания волос и обработки операционного поля бетедином длиной 3.0 см на глубину до фасции. Далее тупым путем рассекали фасцию, покрывающую мышцу. После обнажения мышцы, используя микрометр, выделяли 10 мм мышечной ткани и удаляли ее с целью создания дефекта. Затем в сформированный дефект помещали созданную тканеинженерную конструкцию (ТИК) с фибробластами (размер пленки составлял 10x10 мм). Рану послойно ушивали.

Наблюдение проводилось в течение 1-х, 3-х, 7-х, 14-х и 21-х, 28 суток. Наблюдение за животными проводилось через каждые 4 часа в течении 28 дней. В ходе экспериментов оценивались локальный статус, общее состояние, потребление корма и воды, изменение массы тела (каждые 3 дня), особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, реакция на внешние раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, положение хвоста, количества и вид фекальных масс, регистрировались клинические признаки интоксикации:

Выведение животных из эксперимента осуществлялось передозировкой эфира. Патоморфологические исследования внутренних органов животных проводились по общепринятой методике. Кусочки тканей помещались в 10% формалиновый раствор, заливались в парафиновые блоки. Срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование проводили с помощью светового микроскопа МИКМЕД-2 с встроенным фотоаппаратом с увеличением в 40, 100, 200 и 400 раз.

Клинико-лабораторные исследования периферической крови белых крыс и кроликов проводились на гематологическом анализаторе BC-3000 (Mindray, P.R. China). По развернутому анализу крови изучены количество эритроцитов и лейкоцитов, Hb, цветной

показатель, гемограмма с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, базофилов, эозинофилов, палочко-ядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ и др.

Биохимические показатели сыворотки крови определяли унифицированными методами: альбумин – бромкрезоловым; аспартат-аминотрансферазу (АсАт) и аланинаминотрансферазу (АлАт) – унифицированным методом Райтмана-Франкеля; щелочную фосфатазу – унифицированным методом с нитрофенилфосфатом (наборы реактивов фирмы CYPRESS Diagnostics, Бельгия) на биохимическом анализаторе BA-88 A (Mindray, P.R.China).

Статистические исследования проведены на основании стандартных клинических рекомендаций. Количественные данные представлены как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения и как медиана (Md) и квартили (Q) или (SD) при других распределениях. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности $p < 0,05$.

Обработка результатов клинического обследования производилась на персональном компьютере

Pentium-IVc использованием прикладных офисных программ Microsoft Excel и Microsoft Access, с расчетом среднеарифметической изучаемого показателя (M), ее стандартной ошибки (m), показателей достоверности (p) и критерия Стьюдента. При этом учитывались методики, существующие указания по статистической обработке данных в клинических и лабораторных исследованиях (Зайцев В.М. и др. 2003 г.)

Результаты и их обсуждение. Для оценки медико-биологической безопасности и специфической активности апробированных тканеинженерной конструкции для оптимизации регенерации глубоких дефектов мягких тканей проведены гематологические и биохимические исследования периферической крови и сыворотки белых крыс.

В периферической крови изучена динамика содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците, тромбоцитов в абсолютных числах, тромбокрита, абсолютного содержания лимфоцитов, абсолютного содержания смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов, количества гранулоцитов (Табл. 1).

Таблица 1.

Результаты гематологических исследований периферической крови белых крыс ($n = 2$, $M \pm m$)

Группы	MCV	MCH	MCHC	RDW-CV	RDW-CO	PLT	MPV	PDW	PCT	WBC	Lymph	Mid	Gran	Lymph	Mid	Gran	HGB	RBC	HCT
1 гр.	54,18 $\pm 1,16$	18,31 $\pm 0,27$	339,17 $\pm 8,23$	15,02 $\pm 0,51$	28,01 $\pm 1,05$	519,11 $\pm 52,24$	8,35 $\pm 0,49$	15,53 $\pm 0,34$	0,452 $\pm 0,041$	15,27 $\pm 2,29$	6,52 $\pm 0,84$	2,18 $\pm 0,33$	6,63 $\pm 0,89$	40,33 $\pm 4,07$	13,58 $\pm 1,02$	43,87 $\pm 3,19$	119,54 $\pm 14,32$	4,31 $\pm 0,50$	27,21 $\pm 2,47$
2 гр.	52,43 $\pm 0,47$	17,93 $\pm 0,32$	342,55 $\pm 3,03$	342,55 $\pm 3,03$	28,27 $\pm 0,73$	545,04 $\pm 31,09$	8,52 $\pm 0,28$	15,91 $\pm 0,35$	0,495 $\pm 0,041$	13,05 $\pm 1,11$	6,15 $\pm 0,52$	2,11 $\pm 0,26$	5,83 $\pm 0,38$	45,32 $\pm 1,80$	14,08 $\pm 1,04$	39,71 $\pm 2,05$	119,83 $\pm 9,72$	5,62 $\pm 0,21$	27,58 $\pm 1,89$

Анализ полученных данных показал, что у опытных животных показатели содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, гранулоцитов, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците, относительной ширины распределения эритроцитов, тромбоцитов в абсолютных числах, гетерогенности тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов, тромбокрита, абсолютного содержания лимфоцитов и смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов, СОЭ находятся на одном уровне с контрольными значениями, т.е. гематологические показатели крови белых крыс на протяжении всего времени исследований не претерпевали статистически значимых отклонений ($P > 0,05$), как от нормы, так и по группам наблюдения.

Анализ результатов исследований динамики биохимических показателей сыворотки крови белых

крыс, приведенных в табл.2, свидетельствует о том, что уровни аминотрансминазных ферментов (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы не выходят за рамки физиологической нормы и на одном уровне с контрольными значениями. Содержание гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТр), общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы и общего билирубина не показали статистически достоверных различий ($P > 0,05$) на протяжении всего срока наблюдения, что подтверждает отсутствие токсического влияния.

Таким образом, результаты биохимических исследований сыворотки крови белых крыс на протяжении всего времени исследований не претерпевали статистически значимых отклонений по сравнению с контрольными и референсными значениями, что свидетельствует об эффективности (Табл.2.).

Таблица 2.

Результаты биохимических исследований сыворотки крови белых крыс (n = 2, M ± m)

Группы	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л	ЩФ Ед/л	ГГТР Ед/л	Общ. белок г/л	Альбу- мин г/л	Холест мг/дл	Глюкоз. ммоль/л	Общ. билир. мкмоль/л	Прям. Билир. мкмоль/л	Непрям. билир. мкмоль/л	креати- нин	моче- вина
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
1	67,20± 4,82	97,67± 8,37	293,17± 31,88	3,80± 0,39	91,23± 5,83	46,97± 2,46	99,81± 7,73	5,13± 0,43	19,88± 1,13	8,38± 0,50	11,67± 0,72	94,50 ± 5,58	3,32 ± 0,25
2	75,98± 5,84	98,16± 9,50	356,16± 17,70	3,5± 0,54	89,45± 5,08	39,83± 1,86	88,73± 6,48	5,72± 0,31	23,36± 1,57	10,83± 1,06	12,53± 0,57	80,83 ± 4,84	3,10 ± 0,24

Результаты морфологического исследования.

В первой группе, где применялась тканеинженерная конструкция на основе коллагена и аллофибробластов

Выявлены единичные, фиброциты (одинарная стрелка), фибробласты (двойная стрелка) (рис.1,2).

Рисунок 1. Первая группа. Окраска ГЭ. Ув. 10x10.

Рисунок 2. Первая группа. Окраска ГЭ. Ув. 10x40.

В контрольной группе, где дефект мягких тканей заживал без применения тканеинженерной конструкции, мышцы с интерстициальным отёком в тонких прослойках соединительной и жировой ткани, отмечается некроз, лимфоидная инфильтрация и единичные фибробласты (рис.4). Сосуды расширенные.

Кожа покрыта тонким слоем многослойного плоского ороговевающего эпителия, дерма отёчная с беспорядочно расположенными волосными фолликулами и сальными железами. Выявлены очаги инфильтрации и некроза (рис.3).

Рисунок 3. 2 ГРУППА (КОНТРОЛЬ).
Окраска ГЭ. Ув. 10x10. Рисунок 4. 2 ГРУППА (КОНТРОЛЬ).
пустые. Окраска ГЭ. Ув. 10x40.

Заключение. При проведении морфологического исследования глубокого дефекта мягких тканей при применении тканеинженерной конструкции (коллаген +аллофибробласты) было определено что они полностью резорбируются в течение 28 дней и не образуют фиброзную капсулу. Данные объективного

исследования локального статуса кожи и мягких тканей и общего состояния экспериментальных животных свидетельствуют о положительном эффекте тканеинженерной конструкции из коллагена и аллофибробластов для оптимизации заживления глубоких дефектов мягких тканей.

Список литературы:

1. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // Регенеративная медицина и клеточные технологии—2014.- том XVI, № 3.- С 93-108.
2. Храмова Н.В., Хусанова Ю.Б., Махмудов А.А. Эквиваленты кожи: за и против // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. - Ташкент, 2020. - №1(01). - С. 72-75.
3. Isabel Sánchez-Muñoz, Rosario Granados, Purificación Holguín Holgado, José Antonio García-Vela, Celia Casares, Miguel Casares. The use of adipose mesenchymal stem cells and human umbilical vascular endothelial cells on a fibrin matrix for endothelialized skin substitute. 2015 Jan;21(1-2):214-23. [Электронный ресурс].- Режим доступа: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2013.0626> (дата обращения: 17.07.21).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ****ПРОВЕДЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА
В ВИДЕ МАЗЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕСТНОГО СЫРЬЯ****Фозилжанова Малика Шухратджановна**

канд. фарм. наук, доцент,
кафедра промышленная технология лекарственных средств,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: malikapharmi@mail.ru

Султонова Мохинахон Нуриддиновна

магистр по специальности 5A510603 – промышленная технология лекарств,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Алимухамедова Саида Анваровна

магистр по специальности
5A510603 – промышленная технология лекарств,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Нусратова Нозима Назруллоевна

ассистент
кафедра промышленная технология лекарственных средств,
Ташкентский фармацевтический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

**QUANTITATIVE EVALUATION OF ANTI-ALLERGIC PREPARATION IN THE FORM
OF OINTMENTS OBTAINED FROM LOCAL RAW MATERIALS****Malika Foziljanova**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,
Department of Industrial Technology of Medicines,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Uzbekistan, Tashkent

Mokhinakhon Sultonova

Master in specialty 5A510603 - industrial technology of drugs,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Uzbekistan, Tashkent

Saida Alimukhamedova

Master in specialty 5A510603 - Industrial technology of drugs,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Uzbekistan, Tashkent

Nozima Nusratova

assistant department industrial technology of medicines,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

Сотрудники Института Химии растительных веществ (ИХРВ) АН РУз, выделили сухой экстракт состоящий из флавоноидов с верхней части трехраздельной череды растущий в местной среде. Предложен новый состав и технология мази полученных из сухого экстракта череды и сухого экстракта корня солодки. В данной статье представлены результаты исследования основных количественных показателей, мазей для лечения кожной аллергии, полученных из местного сырья. Изучена количественное содержание рутина и глицирризиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

ABSTRACT

Employees of the Institute of Plant Substances Chemistry (IHRA) of the Academy of Sciences of Uzbekistan, isolated a dry extract consisting of flavonoids from the top of the tripartite sequence growing in a local environment. A new composition and technology of the ointment obtained from the dry extract of the string and the dry extract of licorice root is proposed. This article presents the results of a study of the main quantitative indicators, ointments for the treatment of skin allergies, obtained from local raw materials. The quantitative content of rutin and glycyrrhizic acid was studied by high-performance liquid chromatography.

Ключевые слова: сухой экстракт череды, глицирризиновая кислота, высокоэффективная жидкостная хроматография, технология, сухой экстракт череды, мягкие лекарственные формы.

Keywords: dry extract of herba bidentis, glycyrrhizic acid, high performance liquid chromatography, technology, soft dosage forms.

В последние годы во всех странах мира наблюдается рост числа аллергических заболеваний, причем среди населения в развитых странах их удельный вес составляет 35%, а в экологически неблагоприятных регионах - до 40-50% случаев. Проблемы аллергии и других заболеваний тесно связаны с иммунологическими нарушениями в организме человека. Интенсивные исследования в последние десятилетия в области теоретической и клинической аллергологии и иммунологии способствовали выявлению широкого круга заболеваний, обусловленных дисфункцией различных звеньев иммунитета и требующих иммунотропной терапии. Поиск средств и способов регуляции иммунологической реактивности организма человека стал одним из приоритетных направлений развития современной медицины [1].

В связи с этим актуальным является усовершенствование подходов к лечению АЗ, создание новых эффективных противоаллергических средств [2].

В настоящее время для лечения аллергических заболеваний широко применяются синтетические антигистаминные препараты I, II и III поколений. Нельзя отрицать того, что во время применения данных лекарств одновременно с эффективным воздействием на аллергию, они ещё оказывают и побочные негативные проявления. Поэтому создание нового, безвредного, недорогого и эффективного препарата против аллергии используя природные возможности не вызывает сомнения в решении данной проблемы.

Но до настоящего времени для лечения кожной аллергии не разработаны и не внедрены в практику лекарственные средства из местного растительного сырья в форме мазей, разработанных на основе суммы флавоноидов из череды и экстракта корня солодки.

Изучение влияния на кожную аллергию новых лекарственных средств в форме мазей, разработанных на основе суммы флавоноидов и экстракта корня солодки, изготовленных в составе нового вспомогательного вещества из местного сырья, и проведение

всех доклинических исследований и позволит в будущем расширить производство и внедрить в практику, способствует решению данной проблемы.

Разработано технология производства новых лекарственных препаратов в форме мазей, на основе из сухого экстракта череды и солодки [3,4].

Экспериментальная часть. Учитывая, что хроматографические методы наиболее удобны для анализа многокомпонентных препаратов, было принято решение для одновременного анализа содержания глицирризиновой кислоты и рутина использовать метод ВЭЖХ [5].

В результате проведенных экспериментальных исследований и модификации известных хроматографических методов анализа были выбраны, как наиболее оптимальными следующие условия:

Метод обращено фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Количественное определение. 1. Глицирризиновая кислота. 1,0 г препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки подвижной фазой и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Вводят по 20 мкл растворов испытуемого и рабочего стандартного образцов в инжектор жидкостного хроматографа типа Agilent 1100 series с УФ-детектором и изократным насосом и получают не менее 3 хроматограмм для каждого из растворов, в следующих условиях:

- хроматографическая колонка с размером 3,0 мм x 15 см, заполненная сорбентом Zorbax Eclipse XDB C-18, с размером частиц 3,5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил вода фосфатная кислота 50:50:1

- скорость потока подвижной фазы – 1,5 мл/мин;
- температура колонки — комнатная;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Содержание глицирризиновой кислоты (X) в 1,0 г препарата, в мг, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_{\text{исп}} * a_{\text{std}} * 50 * P * 822,94}{S_{\text{std}} * a_{\text{исп}} * 50 * 100 * 839,97} = \frac{8227 * 7,2 * 50 * 95 * 822,94}{4675 * 1050,2 * 50 * 839,97} = 1,12\%$$

где:

$S_{\text{исп}}$ - площадь основного пика на хроматограмме раствора испытуемого образца;

S_{std} - площадь основного пика на хроматограмме раствора РСО моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты;

a_{std} - масса навески РСО моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты, мг;

822,94 — молекулярная масса глицирризиновой кислоты;

839,97 — молекулярная масса моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты;

P - содержание моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты в РСО, %.

Примечание. Приготовление РСО моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты. Около 10 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (Бр.Ф, Евр.Ф) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Injection Date : 6/25/2020 1:01:51 PM
 Acq. Method : Cefaperazonsu.M
 Analysis Method : C:\Chem32\2\Methods\Cefaperazonsu.M
 Last changed : 3/5/2020 5:08:42 PM by SYSTEM
 Sample Info : рсо глициризин

Acq. Method : C:\Chem32\2\Methods\Cefaperazonsu.M
 Last changed : 6/25/2020 12:52:19 PM by SYSTEM
 Analysis Method : C:\Chem32\2\Methods\Cefaperazonsu.M
 Last changed : 3/5/2020 5:08:42 PM by SYSTEM
 Sample Info : маэ

Additional Info : Peak(s) manually integrated

Рисунок 1. Хроматограммы испытуемых и стандартных образцов глицирризиновой кислоты

Таблица 1.

Метрологические характеристики методики количественного определения глицерризиновой кислоты

X _{ср}	n	f	S ²	S	P	t(P,f)	Δ x	Δx _{ср}	E%	Ē%
1,12	5	4	0.00007	0.008366	95	2.78	0.0232	0.0104	2.09	0.93
1,10										
1,11										
1,11										
1,12										

2. Сумма флаваноидов. (Рутин). 1,0 г препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки метанолом, перемешивают и нагревают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Вводят по 20 мкл растворов испытуемого и рабочего стандартного образцов в инжектор жидкостного хроматографа типа Agilent 1100 series с УФ-детектором и изократным насосом и получают не менее 3 хроматограмм для каждого из растворов, в следующих условиях:

- хроматографическая колонка с размером 3,0 мм x 15 см, заполненная сорбентом Zorbax Eclipse XDB C- 18, с размером частиц 3,5 мкм;

- подвижная фаза: метанол, вода, фосфатная кислота 70:30:1

- скорость потока подвижной фазы – 1,0 мл/мин;

- температура колонки — 400С;

- детектирование при длине волны 360 нм.

Содержание рутина (X) в 1 мг препарата, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_{\text{исп}} * a_{\text{std}} * 50 * P}{S_{\text{std}} * 10 * 50 * 100} = \frac{4697 * 10.6 * 50 * 98.5}{29182 * 1001.0 * 10} = 0.839\%$$

где:

S_{исп} -площадь основного пика на хроматограмме раствора испытуемого образца;

S_{std} -площадь основного пика на хроматограмме раствора РСО рутина;

a_{std} - масса навески РСО моноаммонийной соли глицерризиновой кислоты, мг;

P - содержание рутина в РСО, %.

Примечание. Приготовление РСО рутина. Около 10 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца рутина (Бр.Ф, Евр.Ф) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Injection Date : 7/1/2020 5:02:50 PM
 Acq. Method : DEF_LC.M
 Analysis Method : C:\Chem32\2\Methods\DEF_LC.M
 Last changed : 7/1/2020 5:00:44 PM by SYSTEM
 Sample Info : рсо рутин 10,6 мг-10 мл метанол 360 нм

Location : 20

Рисунок 2. Хроматограммы испытуемых и стандартных образцов рутина

Таблица 2.

Метрологические характеристики методики количественного определения рутина

$\bar{X}_{\text{ср}}$	n	f	S^2	S	P	t(P,f)	Δx	$\Delta x_{\text{ср}}$	E%	$\bar{E}\%$
0,839	5	4	0.0000012	0.00109	95	2.78	0.00303	0.00135	0.36	0.16
0,837										
0,839										
0,839										
0,840										

Результаты исследования и обсуждение. Количественное определение глицирризиновой кислоты и рутина в виде мазей проведенные методом ВЭЖХ составили 1,12% и 0,839%, что также соответствует требованиям НТД.

Выводы. Полученные результатов валидации предлагаемых методов количественного анализа действующих веществ, показали, что хроматографический метод анализа глицирризиновой кислоты и рутина позволяют достоверно оценивать и стандартизовать качество препарата. Методы рекомендованы для включения в проект фармакопейной статьи.

Список литературы:

1. Хобракова В.Б., Николаев С.М. Растительные иммуномодуляторы в коррекции иммунодефицитов // Российский аллергологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 324-325.
2. Куцык Р.В., Зузук Б.М., Куровец Л.М. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии: (обзор литературы). //Провизор. - 1998. - №8. - С. 45-48.
3. Персев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В. и др. Фармацевтические и биологические аспекты мазей (монография). НФаУ. 2003. С. 285.
4. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Фозилжонова М.Ш. Влияние новой комбинированной мази при контактном аллергическом дерматите кожи у морских свинок // «Новый День в Медицине». Научный реферативный журнал, 2020. №2(30/2). С.180-184.
5. Эпштейн Н.А Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе // Хим.-фарм. Журнал, 2004. №4. С. 40 - 56.
6. № IAP 2020 0119. Мазь для лечения аллергических заболеваний кожи. Патент на изобретение.

Научный журнал

UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 7-8(79)
Август 2021

Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Издательство «МЦНО»
123098, г. Москва, улица Маршала Василевского, дом 5, корпус 1, к. 74
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+