

6. Разумов, А.Н. Основные аспекты государственного регулирования санаторно-курортного рынка / А.Н. Разумов, В.И. Лимонов, Б.Н. Семенов // Вопросы курортологии. – 2003. – № 1. – С. 4–9.

7. Соколов, А.В. Современные технологии укрепления и восстановления здоровья в санаторно-курортной практике / А.В. Соколов // Главврач. – 2004. – № 2. – С. 52–61.

8. Щегольков, А.М. Современное состояние и общая методология медицинской реабилитации / А.М. Щегольков // Технологии восстановительной медицины XXI века. Материалы Российского научного форума. – 2001. – С. 257–260.

9. Шахворостова, С.А. Организационно-методические аспекты реализации концепции восстановительной медицины пожилых людей в условиях санатория / С.А. Шахворостова // Здрав. Рос. Фед. – 2005. – N 1. – С. 51–53.

THE ECOLOGICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE INTEGRATIVE INFLUENCE OF RESORT FACTORS ON THE INCIDENCE OF MEDICAL WORKERS OF THE INDUSTRIAL HEALTH

V.V. NORENKO

Central clinical hospital of regenerative treatment of FMBA of Russia

The treatment and prophylactic programs of health resort institutions the Federal medico-biological Agency of Russia are mission to improve the health of workers in industrial enterprises, including the employees of subordinate medical institutions. According to the literary data, there is not ample information about the integrative influence of resort factors on morbidity with temporary disability among medical workers which realize the rehabilitation of persons of the industrial sector.

Key words: ecological epidemiological integrative effect of resort factors, transitory disablement morbidity, health workers, recovery treatment.

УДК 612.4+618.977+612.059

ГОРМОНЫ СТРЕССА И ПАТОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

И.О. ПРОХОРЕНКО, Е.Г. ЗАРУБИНА*

В группе пациентов старших возрастных групп с признаками остеопороза различной степени выраженности и определенным психологическим профилем, согласно опроснику Кэттелла, исследовали влияние стрессовых ситуаций на содержание в крови адреналина, норадреналина и кортизола. Степень выраженности остеопороза, измеренного ультразвуковой денситометрией пяточной кости, коррелировала с формой реагирования на стресс, уровнем катехоламинов и показателями кальция и магния в крови. Обсуждаются возможные механизмы влияния психофизиологических особенностей личности пациентов на процессы формирования остеопороза, реализуемые через модифицированный спектр стрессовых гормонов и кальциево-магниевого взаимодействия. Длительно сохраняющиеся высокие показатели гормонов стресса в крови пациентов приводят к вторичным нарушениям минерального обмена, в частности, обмена кальция и магния. Уровень гормонов стресса зависит от характера реагирования обследованных на различные психотравмирующие ситуации, и коррелирует с особенностями психологического профиля личности больных, наличием депрессии, опосредованно приводя к учащению и утяжелению остеопороза у лиц старших возрастных групп.

Ключевые слова: психологический профиль, гормоны стресса, остеопороз, регуляция метаболизма кальция и магния.

Между стрессом и возникновением заболевания существует настолько тесная связь, что иногда по силе перенесенного человеком стресса возможно предсказать его болезнь. Еще в 1920 годы Ганс Селье проводил в Пражском университете исследования, которые доказывали, что эмоции могут вызвать заболевание [6]. Современные данные, основанные на наблюдениях за людьми и животными, подтверждают результаты, полученные Селье, и вскрывают те процессы, посредством которых эмоциональные реакции на стресс могут сделать человека восприимчивым к тому или иному заболеванию. С точки зрения когнитивной психологии, именно представления о мире, событиях, явлениях, правильные или неправильные, наслаивающиеся на особенности личности, и обуславливают стрессоустойчивость человека [5]. В связи с этим, резкая смена особенностей существования индивида, сопряженная с изменением социального положения человека,

семейного положения, утрата здоровья могут стать источниками длительного хронического стресса. Наиболее значимыми эти факторы становятся в старших возрастных группах, и, особенно, у лиц, заканчивающих свою активную трудовую деятельность [9]. В этом случае возникновение хронического стресса может приводить к длительным повышением уровней гормонов стресса в крови. В свою очередь, катехоламины и кортизол могут оказывать значительное влияние на течение физиологических процессов в организме человека, в том числе и на обмен кальция, усиливая продукцию паратгормона и влияя на скорость формирования остеопороза.

Остеопороз принадлежит к числу наиболее распространенной патологии у лиц пожилого и старческого возраста и по социальной значимости уступает только сердечнососудистым, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету, угрожая каждой второй женщине и каждому третьему мужчине старше 50 лет. В возрасте 61-70 лет это заболевание диагностируется у 40-66%, в возрасте 71-89 лет – у 70-90% женщин [2,7,8]. Показатели заболеваемости у мужчин этого возраста ниже. Лечение и реабилитация больных остеопорозом, осложненным переломами костей, связаны со значительными материальными затратами.

Цель исследования – изучение влияния гормонов стресса на возникновение и течение остеопороза у лиц старшей возрастной группы.

Материал и методы исследования. Клиническая характеристика групп. Для реализации данной цели нами на основании предварительного тестирования с помощью опросника Кэттелла (форма А, 189 вопросов) [4] была сформирована I группа с однородными характеристиками личности. Всего в исследовании принимали участие 186 пациентов в возрасте от 56 до 78 лет (75 мужчин и 111 женщин), которых характеризовало в коммуникативном плане высокое стремление к общению, где они видели решение многих своих проблем, большинство из них (79,7%) тонко чувствовали отношение к себе окружающих и могли менять в зависимости от этого стиль и дистанцию общения (аналогично типу А, M.Friedman и R.Rosenman, 1974 г.) [10]. Все пациенты этой группы проявляли высокие (59,6%) или средние лидерские качества (40,4%). В интеллектуальном плане большинство из них (90,5%) являлись высоко интеллектуальными людьми, обладающими высокой гибкостью и оперативностью мышления. В эмоциональном плане эта группа была достаточно неоднородна. Среди ее представителей имелись как эмоционально устойчивые (51,4%), так и эмоционально лабильные личности (13,5%), у которых эмоции часто сменялись и влияли на линию поведения. Вместе с тем, в данной группе число оптимистов и реалистов достоверно преобладало над пессимистами ($p < 0,05$, 66,2% и 33,8%, соответственно). Регуляторные механизмы, позволяющие мобилизовать себя в трудной ситуации, были ярко выражены у 70,3%, остальные пациенты могли быть не организованны в стрессовой ситуации. С целью выявления распространенности и глубины депрессивных расстройств использовалась шкала самооценки Цунга, по критериям депрессии МКБ-10. Обследование проводилось через сутки после госпитализации по поводу сопутствующей коморбидной терапевтической патологии и в период относительного благополучия, через 2 месяца, при отсутствии дополнительных стрессовых воздействий. В соответствии с требованиями опросника Кэттелла, нами были оценены такие свойства их личности как чувствительность к эмоциональным воздействиям и тревожность личности. Было установлено, что у 30 человек (40,5%) к моменту поступления в стационар имелись признаки депрессии различной степени выраженности. При этом соотношение между пациентами, у которых круг ситуаций, вызывающих стресс, очень ограничен, и пациентами, которые в привычной обстановке уравновешены, а при непривычной – склонны к повышению уровня тревожности, составило 1:2, что позволило говорить о высокой распространенности хронического стресса среди обследованных. В связи с этим, даже плановый характер госпитализации, мог стать для них дополнительным фактором, усиливающим стресс.

Дизайн исследования: одномоментное, проспективное, нерандомизированное. Критерии включения: пациенты, госпитализированные в стационар по поводу обострения соматической патологии в возрасте от 56 до 78 лет, отнесенные к психологическому профилю I согласно опроснику Кэттелла, Критерии исключения: возраст моложе 56 и старше 78 лет, несоответствие психологическому профилю I, наличие

* НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», ул. Чапаевская, 227, 443001, г. Самара, e-mail: reaviz@mail.ru.

эндокринных заболеваний (кроме сахарного диабета), онкологических, аутоиммунных заболеваний.

Диагноз остеопороза ставился на основании исследования минеральной плотности кости (МПК), что являлось эквивалентом количества минеральной костной массы, методом двухэнергетической ультразвуковой денситометрии пяточной кости на аппарате Achilles+ фирмы LUNAR (США). У всех обследованных остеопороз являлся первичным (постменопаузальным у женщин и пресенильным инволютивным у мужчин), но на степень его выраженности оказывало влияние повышения уровня кортизола у больных с признаками депрессии.

Индивидуальная МПК оценивалась с использованием Т- и Z-критериев. Показатель Т характеризует сравнение с нормальной пиковой костной массой, то есть типичным значением для молодого возраста, когда плотность костей достигает максимума. Показатель Z отражает сравнение с «возрастной нормой», то есть типичным значением для практически здоровых людей данного возраста. Наличие или отсутствие снижения плотности костной ткани определялось по Т-критерию в стандартных единицах – SD (по рекомендациям ВОЗ): значения в пределах от –1,0 до –2,5 SD – остеопения, в пределах –2,5 SD и ниже – остеопороз.

Для исследования стресс-гормонов в сыворотке крови определяли содержание адреналина и норадреналина методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Иммуноферментный тест для количественного определения адреналина (норадреналина) в плазме крови и моче», производитель Labor Diagnostika Nord GmbH & Co KG, Nordhorn, Германия на комплексе для иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция) по методике, прилагающейся к прибору. Определение проводилось с соблюдением следующих правил: все, включенные в обследование пациенты (по данным анамнеза), не принимали к моменту госпитализации (минимум 5 дней до исследования) такие лекарственные препараты как салицилаты, β-блокаторы; не имели на протяжении последних суток тяжелой физической нагрузки, не принимали алкоголя, витамины группы В, бананы, не пили кофе. Нормальные значения уровня адреналина в крови составляли 10-100 пикограмм на миллилитр (пг/мл), норадреналина – 10-600 пг/мл. Кортизол определялся с помощью электрохеми-люминесцентного анализатора Elecsys (Hoffmann-La Roche, Швейцария), нормальные значения составляли утром 171-536, вечером 64-327 нмоль/л, чувствительность метода – 0,5 нмоль/л.

Содержание магния в эритроцитах исследовали после их лизиса в хлорной кислоте по Bohnen фотометрическим методом по цветной реакции с ксидином на анализаторе Master Screen с использованием реактивов «Human». Нормальные величины для магния в эритроцитах колебались в пределах 1,65 - 2,55 ммоль/л.

Определение концентрации кальция в сыворотке крови проводилось унифицированным методом по цветной реакции с орто-крезолфталеинкомплексом. Нормальные значения составляли 2,15-2,50 ммоль/л.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 7.0. Критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Данные представлены в форме $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, n – объем выборки.

Работа одобрена этическим комитетом НОУ ВПО СМН «РЕАВИЗ»

Результаты и их обсуждение. При обследовании пациентов, а также при анализе их медицинских документов было установлено, что у 158 пациентов (84,9%) отмечались признаки остеопороза различной степени выраженности (у 106 женщин и у 52 мужчин), что подтвердила проведенная денситометрия кости. По ее результатам все пациенты были подразделены на несколько подгрупп: IA подгруппа – остеопатия, Т-критерий (-1,0) – (-2,5); IB подгруппа – умеренно выраженный остеопороз, Т-критерий (-2,5) – (-2,85); IC подгруппа, Т-критерий менее -2,85 (табл. 1).

Анализ полученных данных с учетом возрастной нормы (по Z-критерию) показал, что количество больных с остеопорозом составляет более половины обследованных – 56,5%.

Частота и выраженность остеопороза (по Т-критерию) у пациентов данной группы коррелировала с наличием депрессии в группе ($r=0,88$), а также уровнем гормонов стресса при отсутствии депрессии: норадреналина в период благополучия ($r=0,87$), адреналина в период относительного благополучия ($r=0,76$). При

наличии депрессии коэффициенты корреляции с Т-критерием составили для норадреналина 0,91, для адреналина 0,79, кортизола вне обострения -0,68. (табл. 2).

Таблица 1

Результаты денситометрии у обследованных пациентов

Группа	Количество больных		Показатель денситометрии ($M \pm m$)	
	n	%	Т-критерий, SD	Z-критерий, SD
IA подгруппа	28	15,0	-1,22±0,18	-0,98±0,14
IB подгруппа	53	28,5	-2,69±0,13	-2,09±0,15
IC подгруппа	105	56,5	-2,98±0,12	-2,54±0,14
Итого	186	100		

Таблица 2

Показатели денситометрии и уровень гормонов стресса ($M \pm m$)

Показатель	IA подгруппа, n=28	IB подгруппа, n=53	IC подгруппа, n=105
Наличие депрессии, % по подгруппе	0%	0%	71,0%
Денситометрия, Т-критерий, SD	-1,22 ± 0,18**	-2,69 ± 0,13	-2,98 ± 0,12*
Кальций в крови, ммоль/л	2,36 ± 0,08**	2,59 ± 0,03	2,01 ± 0,03***
Норадреналин, пг/мл, через 1 сутки после госпитализации	650,7±75,2	702,7±75,2	500,4±36,7*
Норадреналин, пг/мл, период относительного благополучия	456,4±38,6*	538,5±46,4	278,8±53,4***
Адреналин, пг/мл, через 1 сутки после госпитализации	109,3±11,9*	135,6±13,9	70,2±14,6***
Адреналин, пг/мл, период относительного благополучия	79,6±9,5	82,3±10,4	34,6±5,6***
Общий кортизол, нмоль/л, через 1 сутки после госпитализации	802,4±54,3	846±46,7	874±38,2
Общий кортизол, нмоль/л, период относительного благополучия	336,8±45,8	393,6±37,7	669,5±56,8***

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем IB группы; + – $p < 0,05$ по сравнению с показателем IA группы

Механизм влияния особенностей личности пациентов на процессы формирования остеопороза реализовывались через возрастание в сыворотке крови уровней катехоламинов и глюкокортикостероидов, поскольку катехоламины усиливают секрецию паратгормона, а кортикостероиды (кортизол) тормозят всасывание кальция в кишечнике, уменьшая его запасы в организме человека. Кортикостероиды также увеличивают синтез и секрецию паратгормона, суммарным действием которого является резорбция костной ткани. Разрушению подвергается не только минеральный, но и органический компоненты матрикса.

Возможно, именно с развитием вторичного гиперпаратиреоза связано быстрое развитие остеопороза у большинства пациентов IB подгруппы. Его наличие подтверждается данными денситометрического исследования, нарастанием уровня кальция в сыворотке крови ($r=0,58$) и повышением содержания катехоламинов на фоне стрессовых ситуаций. У представителей IC подгруппы установлено увеличение кортизола в крови, как в период стрессового воздействия, так и в период относительного благополучия, что коррелирует ($r=0,88$) с высоким уровнем депрессии и снижением содержания кальция в крови ($r=-0,76$), при этом выраженность остеопороза была сопоставима с остеопорозом у лиц IB подгруппы.

Анализ личностных характеристик пациентов выделенных подгрупп косвенно подтвердил роль гормонов стресса и характерологические особенности личности в развитии вторичного гиперпаратиреоза. Так, IA подгруппа была представлена лицами с наиболее эмоционально устойчивыми характеристиками психологического профиля, не имеющими тяжелых хронических заболеваний, проживающими со своими родственниками и продолжающими работать на тех же должностях, которые они занимали до выхода на пенсию, у которых уровень кортизола в период относительного благополучия не превышал нормальных значений. К IC подгруппе относились обследованные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не работающие и у которых произошли значительные изменения социального статуса после их выхода на пенсию, большинство из них (75 человек, 71,0%) страдали депрессией. Не смотря на то, что в период обследования в IC подгруппе отмечались достоверно более низкие показатели

норадреналина и адреналина, чем у пациентов IV подгруппы в период относительного благополучия (в 1,9 и в 2,4 раза, соответственно, $p_{1,2} > 0,001$), содержание кортизола у них сохранялось на достаточно высоких цифрах. Это противоречие объясняется, на наш взгляд тем, что снижение уровня гормонов стресса произошло на фоне срыва механизмов адаптации, следствием чего и стало развитие депрессии. Стресс вызывает определенные нарушения - дисбаланс в нейроэндокринной системе, под которым в настоящее время понимают истощение запаса нейромедиаторов на фоне избыточной концентрации в крови глюкокортикостероидов. Дефицит нейромедиаторов приводит к ограничению чувствительности мембранных рецепторов клетки к различным гормонам, главным образом, к глюкокортикостероидам. Снижение восприимчивости клеток к гормонам приводит к тому, что резкое увеличение содержания глюкокортикостероидов в крови более не сопровождается необходимой реакцией организма (регулирование его концентрации по типу обратной связи). Снижение запаса нейромедиаторов и одновременный рост концентрации глюкокортикостероидов ведет к возникновению и развитию патологии в ЦНС, где концентрация всех нейромедиаторов падает, а наибольший дефицит касается количества катехоламинов. От этих физиологически активных веществ зависит психоэмоциональная стабильность, мотивированность, возможность мобилизации всех сил организма. Поэтому на фоне дефицита катехоламинов возникает так называемая «депрессия пожилых» [2,3,11].

Пациенты IV подгруппы занимали по своим характерологическим параметрам промежуточное значение.

Кроме этого, у пациентов первой группы было установлено низкое содержания магния в организме (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация магния в эритроцитах больных

Группы больных	Концентрация магния в эритроцитах, ммоль/л, (M±m)	Отклонение по сравнению с нормой, %
IA подгруппа, n=28	1,53±0,02*	-7,3
IV подгруппа, n=53	1,48±0,03*	-10,3
IC подгруппа, n=105	1,31±0,02***	-20,6
N содержание магния в эритроцитах, ммоль/л	1,65-2,55	

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с нормой;
 ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем IV группы;
 *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем IA группы

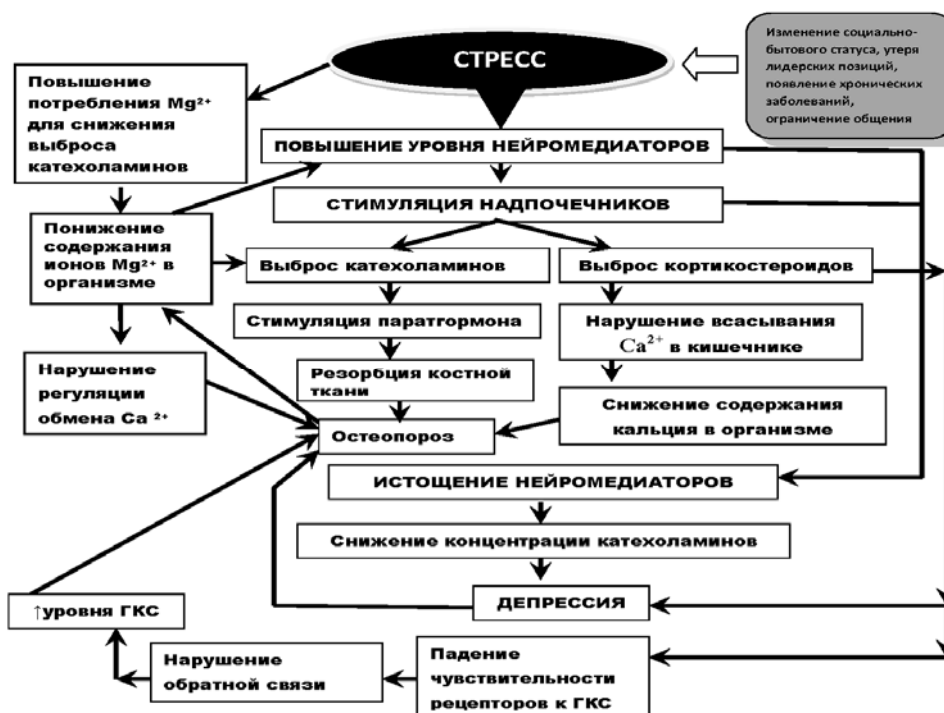


Рис. Механизм развития остеопороза у пациентов первой группы

Одна из главных ролей магния – защита нервной системы от разрушительных стрессов. Ионы магния способны блокировать нейросинаптическую передачу, препятствуя освобождению ацетилхолина, а также нарушать продукцию клетками мозгового слоя надпочечников катехоламинов, модулируя тем самым их физиологическую реакцию на стрессовое воздействие. Именно поэтому магний, тормозя развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижая чувствительность организма к внешним раздражителям, выполняет функцию естественного антистрессового фактора [2]. Регулируя метаболизм кальция, магний предупреждает развитие остеопороза. В то же время к основным причинам дефицита магния в организме относится гиперпаратиреозидизм, в том числе и вторичный, развитие которого может спровоцировать стрессовая ситуация.

Патогенетические круги представлены на рисунке.

Популяционные исследования 2010 г., проведенные сотрудниками НИИ ревматологии РАМН, свидетельствуют о том, что в России остеопороз имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет [1]. Распространенность остеопороза в обследованной группе больных составила 84,9%, что подтверждает влияние психологических особенностей личности на развитие и выраженность остеопороза.

Выводы:

1. Длительно сохраняющиеся высокие показатели гормонов стресса в крови пациентов приводят к вторичным нарушениям минерального обмена, в частности, обмена кальция и магния.

2. Уровень гормонов стресса зависит от характера реагирования обследованных на различные психотравмирующие ситуации, и коррелирует с особенностями психологического профиля личности больных, наличием депрессии, опосредованно приводя к учащению и утяжелению остеопороза у лиц старших возрастных групп.

Литература

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии, 2010.
2. Беневоленская, Л.И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская. – М., 2003. – 524 с.
3. Вейн, А.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев, Г. М. Дюкова. – 3-е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 208 с.
4. Капустина, А.Н. Многофакторная личностная методика Кэттелла Р. / А.Н. Капустина. – СПб: Речь, 2001. – 112 с.
5. Мельник, Ю. Управление стрессами (или 6 типов личностей, реагирующих на стресс) / Ю. Мельник // Управление персоналом. – 2000. – № 3. – С. 20–23.
6. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г.Селье. – М: Прогресс, 1979. – 123 с.
7. Скрипникова, И.А. Первичный остеопороз: клиническая значимость, социально-экономические аспекты / И.А.Скрипникова, А.М. Явися // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. – N 2. – С.47-48.
8. Торопцова, Н.В. Остеопороз: современный взгляд на проблему / Н.В. Торопцова, Л.И. Беневоленская // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 38–40.
9. Хухлаева, О.В. Психология развития: молодость, зрелость, старость. 3-е изд., стер / О.В. Хухлаева. – М.: Academia, 2006. – 202 с.
10. Friedman, M. Type

A, Behavior and Your Health / M. Friedman, R.H. Rosenman. – New York. – Alfred A. – Knopf, 1974.

11. Nadler, J. Disorders of magnesium metabolism / J. Nadler // Med. Clin. North. Am. – 1995. – 24 (3). – 623-641.

THE STRESS HORMONES AND LOCOMOTION SYSTEM PATHOLOGY IN THE OLD PATIENTS

I.O. PROKHORENKO, E.G. ZARUBINA

Samara medical institute «Reaviz»

The influence of stressful situations on the level of adrenaline, noradrenaline and cortisol in blood was studied in the old patients with a certain psychological profile (according to the Cattel's questionnaire) having signs of osteoporosis of various intensity. The intensity of osteoporosis, which was estimated according to supersonic densitometry of calcaneus, correlated with the kind of stress reaction, level of catecholamines and rate of calcium and magnesium in blood. Different possible mechanisms of the influence of patient's psychophysiological characteristics on the development of osteoporosis realized through modified stress hormones spectrum and calcium-magnesium interactions are being discussed. High levels of stress hormones in blood persisting for a long time lead to secondary disorders in mineral metabolism including calcium and magnesium metabolism. The rate of stress hormones depends on the kind of reaction of examined people on different stressful situations and correlates with characteristics of patient's psychological profile and presence of depression, which indirectly leads to increase of frequency and severity of osteoporosis at people of senior age groups.

Keywords: psychological profile, stress hormones, osteoporosis, regulation of calcium and magnesium metabolism.

УДК 615.262

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С МЕКСИДОЛОМ

С.О. ЛОСЕНКОВА, С.М. БАЖЕНОВ, Г.Н. ФЁДОРОВ*

С целью изучения изменений структурных компонентов кожи морских свинок, на фоне применения трансдермального пластыря с мексидолом в течение 3 и 5 дней, проведено исследование гистологических препаратов кожи. После применения сконструированного трансдермального пластыря отмечены основные типы индивидуальной реакции животных: утолщение эпидермиса и гипертрофия сальных желёз.

Ключевые слова: Структурные компоненты кожи морских свинок, гистологический препарат, трансдермальный пластырь.

Литературные данные свидетельствуют о том, что разнообразные лекарственные вещества (ЛВ) при трансдермальном применении могут воздействовать на морфофункциональные свойства кожи, проникая в организм через кератиновый слой кожи (поверхность) путём абсорбции, частично через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь сложным физико-химическим изменениям. Неповреждённый кератиновый слой выступает в роли депо, из которого ЛВ проникают глубже в кожу, проходя через роговой слой, эпидермис, они доходят до дермы, где васкулярная сеть переносит их к органам, вызывая системный эффект [1,3,4,5]. Одним из требований к трансдермальным ЛФ является отсутствие раздражающего действия на кожу.

Цель исследования – изучение гистологической структуры и изменений кожи морских свинок на фоне 3 и 5-дневного применения сконструированного трансдермального пластыря с мексидолом. Исследования проведены на морских свинках, так как кожа морских свинок очень близка по строению к коже человека [2].

Материалы и методы исследования. Эксперименты поставлены на 12 животных массой 300,0-340,0 грамм. Морские свинки (самки) были разделены на 2 опытные группы по 6 свинок в каждой. Животным опытной группы №1 накладывали трансдермальный пластырь с мексидолом площадью 2 см² с содержанием в нём 8 мг ЛВ с периодичностью один раз в течение 3 дней, а животным опытной группы №2 накладывали трансдермальный пластырь с мексидолом площадью 2 см² с периодичностью два

раза в течение 5 дней. Поверхность спины свинок всех групп, включая контрольную, условно была разделена на 4 квадранта или зоны: *верхняя левая* (ВЛ) и *правая* (ВП), *нижняя левая* (НЛ) и *правая* (НП). Каждая зона кожи была очищена от шерсти путём тримингования с последующей обработкой 20% этанолом. На высушенную поверхность зоны НП опытных групп накладывали трансдермальный пластырь с мексидолом площадью 2 см², на НЛ зону пластырь, но без ЛВ (зона сравнения). Дополнительно сверху трансдермальный пластырь фиксировали полосками гипоаллергенного перфорированного пластыря заводского производства. ВЛ и ВП зоны (тримингованные без наложения пластыря) служили контрольными для НЛ и НП зон. Через 3 и 5 дней пластырь удаляли, у животных под внутривенным наркозом раствором хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг забирали 4 кусочка кожи. На раны накладывали швы, используя шёлковые нитки, края раны обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. Операционный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, методом по ван-Гизон.

При светооптическом изучении количественной оценке подвергались три основных части дермы: эпидермис и его производные; придатки дермы (волосяные фолликулы и сальные железы); клетки стромы кожи. Измеряли глубину и длину среза в мкм. В баллах оценивали: выраженность гиперкератоза, папилломатоза, толщину эпидермиса, кустистость расположения *волосяных фолликулов* (ВФ), количество митозов в волосяных луковицах, количество порочных ВФ, количество фибробластов, выраженность *диффузной лейкоцитарной инфильтрации* (ДЛИ) стромы, наличие очаговых васкулитов и объём прилежащей скелетной мышечной ткани, количество миоцитов в сосочковом слое дермы. Учитывали общую характеристику эпидермиса, состояние его слоёв, число рядов эпидермоцитов. Морфометрическими методами определяли параметры сальных желёз, максимальный и минимальный диаметр ВФ, состояние сосудов *микроциркуляторного русла* (МЦР) в субэпидермальном слое дермы, расположение и абсолютное количество ВФ в одном срезе, количество волосяных луковиц, *корней волоса* (КВ) в ВФ, волосяных сумок вокруг волосяных луковиц.

Таким образом, проводили системную полуколичественную (по трёх-балльной шкале) и количественную (подсчёт и измерение) оценку некоторых гистологических параметров строения кожи. Исследовали 21 первичный абсолютный показатель и 6 расчётных относительных. Результаты за протоколировали в специально разработанных бланках морфометрического исследования кожи. Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ StatGraphics 5.0.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований гистологических препаратов выявлены проявления воздействия трансдермального пластыря с мексидолом на гистологические структуры кожи морских свинок (табл.).

Таблица

Морфологические изменения кожи морских свинок при применении трансдермального пластыря с мексидолом в течение 3 и 5 дней

Зона кожи / показатель	Зоны кожи спины морских свинок			
	В.П. (верхняя правая зона контроля)	В.Л. (верхняя левая) зона контроля	Н.Л. (нижняя левая) зона сравнения	Н.П. (нижняя правая) зона опытная
1. Толщина эпидермиса, (балл)	0,8±0,2 0,9±0,2	0,8±0,2 0,9±0,2	0,9±0,3 1,2±0,4	1,0±0,5 1,5±0,3*
2. Количество волосяных луковиц, (%)	39,0±12,7 39,3±2,3	36,2±8,6 29,3±8,9	34,4±5,6 27,0±3,0	40,4±8,7 27,6±7,8*
3. Количество отчётливых волосяных сумок, (%)	15,6±5,1 16,3±5,0	13,8±5,7 14,3±5,4	9,0±2,9 18,7±6,5	12,0±4,7 27,3±6,8*#
4. Максимальный диаметр волосяных фолликулов, (мкм)	117,5±20,8 111,7±10,3	118,8±17,0 130,0±13,3	108,6±15,5 133,3±22,7	110,0±25,3 151,7±22,4*
5. Количество сальных желёз, %	49,6±12,0 54,2±6,2	50,5±11,8 56,7±4,9	71,6±8,8* 76,5±3,8*	78,6±8,4* 85,8±4,2*#

Примечание: * – (p<0,05) – достоверность отличий от контрольной зоны; # (p<0,05) – достоверность отличий от зоны сравнения. Курсивом отмечены показатели через 5 дней эксперимента.

На срезах всех контрольных зон выявлен умеренный гиперкератоз, эпидермис тонкий, увеличена диффузная лейкоцитарная

* ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России», ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, Смоленская область, 214019