

дит абсорбция в ЖКТ. К тому же, время присутствия системы доставки на участке, где осуществляется лекарственная абсорбция, повышается. Можно осуществить участкоспецифическую лекарственную доставку, используя мукоадгезивную полимерную систему. Мукоадгезивные полимеры обладают способностью сцепливаться с муциновым слоем эпителия слизистых оболочек, в результате чего, повышается оральная лекарственная биодоступность протеиновых и пептидных препаратов. Эти полимеры снижают лекарственный клиренс на участке абсорбции, тем самым увеличивая время абсорбции [11].

Большинство биоадгезивных полимеров относятся либо к производным полиакриловой кислоты или целлюлозы. Например, производное полиакриловой кислоты – карбопол, поликарбофил, полиакриловая кислота (РААс), полиакрилат, поли (метилвинил-ловый эфир сополимер метакриловой кислоты), поли (2-гидроксиэтилметакрилат), полиметакрил, поли (алкилцианоакрилат), поли (ихогексилцианоакрилат) и поли (изобутилцианоакрилат). Производные целлюлозы: карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, и метилгидроксиэтилцеллюлоза. Кроме того, полуприродные биоадгезивные полимеры: хитозан и различные камеди, такие как гуар, ксантан, поливинилпирролидон, и поливиниловый спирт.

В зависимости от структурных особенностей, полимеры имеют разный механизм адгезии. Мукоадгезивные свойства анионных полимеров обусловлены водородными связями и Ван-дер-Ваальсовыми силами при взаимодействии их цепей со слизистым слоем. Напротив, катионные полимеры адгезируются к отрицательно заряженной слизистой оболочки за счет электростатических сил. Как катионные, так и анионные мукоадгезивные полимеры демонстрируют высокую буферную способность, что позволяет поддерживать pH на заданном уровне на протяжении некоторого количества часов, что препятствует деградации пептидов и протеинов.

Полагают, что сильные мукоадгезивные свойства тиомеров основаны на добавочных ковалентных связях между тиольными группами и цистеиновыми участками слизистых мукополимеров. Эта теория подтверждена исследованиями мукоадгезивных свойств, где при повышении количества тиольных групп в полимере приводит к увеличению мукоадгезивных свойств.

Хотя тиомеры показывали сильное увеличение мукоадгезивных свойств, сама адгезия, тем не менее она ограничена природным обновлением слизистых. Восстановление слизистых оболочек в человеческом кишечнике, например, проходит в течение 12-24 ч. Следовательно, в этот период адгезия систем доставки будет изменяться [11].

Вывод. Пептидные и протеиновые препараты являются перспективными на фармацевтическом рынке. Они обладают широким спектром фармацевтической активности. Из-за большого размера молекул и ферментативной деградации способ введения пептидных препаратов преимущественно парентеральный. Данный способ введения сопряжен с определенным риском для пациентов, который включает в себя: некроз в месте введения, передозировка лекарственного вещества, увеличение его токсических эффектов. Вот почему перспективной является разработка систем оральной доставки протеиновых и пептидных ЛВ.

В последнее время проделано много исследований в направлении осуществления оральной доставки пептидных и протеиновых ЛВ с сохранением высокой биодоступности. Пути преодоления низкой биодоступности при оральном применении включают: модификацию основной цепи аминокислот, использование определенных ЛФ, химическую модификацию, введение в рецептуру ингибиторов ферментов, использование в составе ЛФ мукоадгезивных полимеров и веществ, улучшающие абсорбцию. Данные подходы позволяют вывести на фармацевтический рынок большое количество ЛФ с пептидными и протеиновыми ЛВ.

Литература

1. Adessi, C. Converting a peptide into a drug: Strategies to improve stability and bioavailability. *Curr Med Chem* / Adessi C, Sotto C.. 2002;9:963-78. [PubMed]
2. Rick, S. Oral protein and peptide drug delivery. In: Binghe W, Teruna S, Richard S, editors. *Drug delivery: Principles and applications*. New Jersey: Wiley Interscience / Rick S., 2005. p. 189.

3. Adessi, C, Strategies to improve stability and bioavailability of peptide drugs. *Frontiers Med Chem* / Adessi C, Sotto C. 2004; 1:513-27.

4. Thiomers: potential excipients for non-invasive peptide delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm* / Andreas BS [et al]. 2004; 58: 253-63/ [PubMed]

5. Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs. *Eur J Pharm Sci.* / Dollo G [et al], 2003;19:273-80. [PubMed]

6. An enteric-coated dry emulsion formulation for oral insulin delivery. *J Control Release* / Eiichi T [et al]. 2005;107:91-6. [PubMed]

7. pH sensitive polymers that enhance intracellular drug delivery *in vivo*. *J Control Release* / Kyriakides TR, [et al]. 2002;78:295-303. [PubMed]

8. Noha, NS Tight junction modulation and its relationship to drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* / Noha NS, Natalie DE, Alessio F.-. 2006;58:15-28.

9. Emerging trends in oral delivery of peptide and protein drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* / Ram IM [et al].– 2003;20:153-214. [PubMed]

10. Control of postprandial plasma glucose by an oral product (HIM2) in patient with type 2 diabetes. *Diabetes Care* / Kipnes M, [et al]. 2003;26:421-6. [PubMed]

11. Mucoadhesive thiolate chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: Synthesis and *in vitro* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* / Roldo M, [et al] 2004;57:15-21.

12. Thiomers: Potential excipients for non-invasive peptide delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm* / Schnurch AB [et al]. 2004; 58: 253-63. [PubMed]

13. Toorisaka E Hypoglycemic effect of surfactant-coated insulin solubilized in a novel solid-in-oil-in-water (S/O/W) emulsion. *Int J Pharm.* / Toorisaka E, Ono H, Arimori K, Kamiya N, Goto M. – 2003;252:271-4. [PubMed]

14. http://www.merriumpharma.com/content/technology/gyptet_pri nt.asp

15. Available from: www.nobexcorp.com [15th March 2006]

16. Available from: www.emisphere.com [15th March 2006]

THE TECHNOLOGY OF INCREASING ABSORPTION OF PEPTIDE AND PROTEIN DRUG WHILE ORAL USE

K.V. ALEXEYEV, N.V. TIKHONOV, YE.V. BLYNSKAYA, K.G. TURCHINSKAYA, N.A. UVAROV, YE.YE. LAZAREVA

Russian Academy of Medical Sciences, Research Institute of Pharmacology after V.V. Zakusov, Moscow
Close Corporation "F-Sintez", Moscow

This article summarizes principle pharmaceutical techniques which help to overcome various physiological barriers improving oral bioavailability and promoting ultimate oral drug delivery.

Key words: peptide drug, oral drug delivery, bioavailability.

УДК: 617.518.52:616-001.8-089

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЕ

Д.Ю. ХРИСТОФОРАНДО*, С.М.КАРПОВ**, Е.М. ШАРИПОВ*

В остром периоде было обследовано 46 больных с черепно-лицевой травмой. Для оценки мозговой дисфункции использовался метод вызванных потенциалов головного мозга, позволяющий оценить состояние специализированных проводящих структур и корковых регионов. Результаты исследования указывают на тот факт, что черепно-лицевая травма во всех случаях приводит к мозговой дисфункции.

Ключевые слова: черепно-лицевая травма, вызванные потенциалы.

В последние десятилетия все больше внимания уделяется сочетанным и множественным повреждениям, среди которых ведущее место занимает сочетанная черепно-мозговая травма. При дорожно-транспортных происшествиях удельный вес множественных и сочетанных повреждений составляет 50-70%. К сочетанным травмам относят механические повреждения двух

* МУЗ ГКБ Скорой медицинской помощи, отделение челюстно-лицевой хирургии, Россия, 355044, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 17

** Кафедра неврологии Ставропольской государственной медицинской академии, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

или более органов или частей тела, топографически разных областей или разных систем. Примером этого могут быть одновременные повреждения лицевого скелета и черепа, грудной клетки и черепа и т.д. В связи с этим нередко используются терминологические сокращения: сочетанная краниофациальная, краниоторакальная травма и т.д. Таким образом, сочетанная челюстно-лицевая травма возникает в том случае, если механическая энергия вызывает одновременно травму костей лицевого скелета и черепно-мозговые повреждения. Наличие черепно-мозговой травмы в структуре сочетанной травмы всегда вносит качественно новые черты в патофизиологию, диагностику, лечение и исходы травмы челюстно-лицевой области [1,5,7,8]. По данным ряда авторов, большие с сочетанной травмой составляют 7-16% от числа всех травматологических больных. Наиболее частым компонентом различных сочетанных травм являются черепно-лицевые повреждения [5,7,9].

Цель исследования – улучшить диагностическую базу для выявления мозговой дисфункции у больных с травмой челюстно-лицевой области.

Было обследовано 77 больных с изолированной *травмой черепно-лицевой области* (ТЧЛО) средний возраст которых составил $33,4 \pm 0,9$ лет (62 мужчин, 15 женщин). К изолированной ТЧЛО были отнесены больные, которым при клинико-неврологическом обследовании не был установлен диагноз «Черепно-мозговая травма» (ЧМТ). Контрольную группу составило 12 практически здоровых людей с учетом пола и возраста.

Нейрофизиологические исследования (ВЗП, ДВСП) проводилось на приборе «Энцефалан – 131 - 03» фирмы «Медиком - МТД» с компьютерной обработкой, разработанным в НПКФ г. Таганрог, Россия по общепринятой методике [2,3,4,6].

Метод ВЗП, позволяющий проследить проведение нервного импульса по зрительному пути волокнам (от ганглиозных клеток сетчатки до коры мозга) и дать количественную оценку зрительного анализатора проводился по стандартной методике. Активный электрод размещался над затылочной областью О2, О1 международной схемы «10-20%» и заземляющим электродом на лбу (в точке Fpz). Ипсилатеральные ушные электроды А2 и А1, Fz. Импеданс под электродами составлял не более 10 кОм. Стимуляция проводилась с помощью вспышки поочередно с закрытыми глазами в положении сидя. Эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений – около 70, но в зависимости от уровня сигнала, подача стимулов могла прекращаться при 50. Оценивались поздние компоненты ответа, свыше – 100 мс. При обозначении использовались последовательная нумерация для негативных N (N1, N2 и т.д.) и позитивных P (P1, P2 и т.д.) пиков. Преимущественно делался упор на изучение основного компонента P2 с латентностью около 100 миллисекунд (мс) и амплитудой N1 – P2 порядка 10 микровольт (мкВ). Данная методика позволяет игнорировать остроту зрения и внимание больного при обследовании.

Для оценки функции слухового анализатора регистрировались *длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы* (ДСВП) на звуковой стимул. По данным ряда авторов [2], проводивших исследование с использованием дипольной локализации источников показано, что корковая «V» волна, формирующаяся при стимуляции, является суперпозицией потенциалов ближнего поля от зон первичной слуховой коры, дающей максимальный суперпозированный ответ в вертексной области [2]. Регистрация проводилась по следующей методике: активный электрод располагался в Cz (вертекс) международной схемы «10-20%». Референтный электрод – мочка уха. Использовалось отведение Cz-A2 (A1). Заземляющий электрод устанавливается на лобный полюс – Fpz при импедансе не более 10 кОм. Эпоха анализа – 500 мс., число усреднений – 100. Звуковой сигнал подавался поочередно на каждое ухо.

Метод вызванных потенциалов является доступным и неинвазивным методом диагностики, позволяющий оценить нарушение проводимости по специализированным структурам ЦНС и оценить ответную реакцию на предъявленный стимул в соответствующих корковых регионах, ответственных за переработку полученной информации. Исследование зрительных и слуховых вызванных потенциалов является наиболее востребованным и простым в нейрофизиологической практике, а с учетом больших корковых зон, охватывающих данные специализированные структуры, позволяют иметь представление практически о целом корковом ответе головного мозга.

Исследование ВЗП в исследуемой группе позволили выявить изменения по основным параметрам как в остром так и в отдаленном периоде ТЧЛО и достоверно ($p < 0,05$) отличались от таковых контрольной группы. Полученные результаты отражали наиболее выраженные изменения *латентного периода* (ЛП) волны P2 и составили – $111,5 \pm 2,39$ мс слева в остром периоде (контрольная группа $106,3 \pm 1,68$ мс слева). Спустя ½ года ЛП составил $110 \pm 3,62$ мс. Исследование амплитуды волны P2 в этой группе показал снижение силы ответа на предъявляемый стимул в остром периоде и составил слева – $5,5 \pm 1,63$ мкВ, достоверно ($p < 0,01$) отличаясь от контрольной группы (контроль – $8,7 \pm 1,71$ мкВ слева), что указывает на депрессию специализированных корковых структур при формировании ответа на предъявляемый стимул. Было отмечено, что при обследовании 14 больных спустя 6 месяцев были отмечены процессы восстановления и амплитуда волны P2 составила $7,7 \pm 3,89$ мкВ.

Анализ ДСВП проводился по следующим показателям: латентный период волны P2 (мс) и амплитуда «V»(P2) волны (мкВ), а также проводилась визуальная оценка получаемых графических ответов/волн на предъявляемый стимул. Наибольший интерес представляло изучение корковой «V» волны, т.к. объективно данный графический компонент наиболее четко определяет функциональное состояние корковых слуховых зон, а при нормальном ответе ствола мозга, изменение параметров ДВСП может служить интегральным показателем наличия функционального/органического нарушения в центральных слуховых структурах мозга. Острый период характеризовался достоверным ($p < 0,01$) увеличением ЛП по данному компоненту и составил $102,1 \pm 2,38$ мс. Следует отметить, что во всех случаях были выявлены удлинение ЛП. В ряде случаев на восходящей части волны в отличие от контрольной группы в 14% случаев появлялись дополнительные волны. В 41% случаев была отмечена не четкая графическая характеристика волны.

Исследования, проведенные спустя ½ года после ТЧЛО позволило отметить изменения в морфологии и времени ожидания корковых вызванных ответов. Было выявлено достоверное ($p < 0,01$) увеличение ЛП в исследуемой группе которые составили $104,8 \pm 2,31$ мс (контроль – $95,6 \pm 2,91$). В данном периоде визуальное графическое изменение волны P2 в 57% носило значимый характер, что позволяет утверждать, что в формировании «V» волны, особенно на восстановительном этапе, снижается ответная нейронная реакция корковых слуховых регионов, тем самым меняя форму волны. Полученные результаты характеризуют патологические проявления прохождения нервного импульса, что, по сути, доказывает последствие перенесенной мозговой дисфункции после ТЧЛО.

Показатель амплитуды волны несет в себе информацию, позволяющий определить уровень вовлечения корковых областей слухового анализатора с определением в дальнейшем объективной оценки возбуждающе-тормозных процессов происходящих после травмы. Результаты наших наблюдений показали варианты корковой депрессии, которая регистрировалась в различные периоды обследования. Среди полученных результатов в остром периоде амплитуда волны «V» составила $5,5 \pm 1,81$ мкВ (контроль $8,1 \pm 1,47$ мкВ). Спустя 6 месяцев этот показатель указывал на то, что полного восстановления коркового ответа относительно контрольной группы не происходит, составляя $6,8 \pm 2,69$ мкВ. Анализ полученных результатов позволил отметить, что на всем протяжении посттравматического периода состояние слуховой корковой зоны имеет характер длительного, стойкого состояния снижения корковой активности.

Заключение. Результаты, полученные при исследовании, дают возможность оценить нарушения, возникающие в системе нейрональных взаимоотношений, проведения импульса с ответной реакцией и проследить периоды восстановления данных нарушений. Исследование ВЗП и ДВСП в остром и отдаленном периодах после ТЧЛО выявило изменения, в виде удлинения ЛП и снижения амплитуды корковой волны. Изменения амплитудных характеристик на протяжении всего посттравматического периода позволяют утверждать, что зрительные и слуховые корковые регионы находятся длительно в состоянии депрессии.

Проведенные исследования позволяют дать объективную математическую оценку корковому зрительному и слуховому анализатору в разные периоды ТЧЛО, и указывает на тот факт, что ТЧЛО во всех случаях приводит к мозговой дисфункции,

которая в остром периоде нивелируется тяжестью и стрессовым состоянием самой челюстно-лицевой травмой (интенсивная боль, кровотечение, ажиотированность). Использование вызванных потенциалов мозга при ТЧЛО является простым методом диагностики, позволяющим объективизировать проявления мозговой дисфункции и что в последующем позволяет оценивать эффективность проводимых реабилитационных мероприятий у больных с ЧЛТ.

Литература

1. Афанасьев, В.В. Травматология челюстно-лицевой области / В.В. Афанасьев. – М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 256 с.
2. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – Таганрог: ТРТУ, 1997.
3. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей / Е.И. Гусев [и др.]. – М.: Нолидж, 2000.
4. Зеньков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Л.Р. Зеньков, М.А. Ронкин. – М.: Медицина, 1991. – 639 с.
5. Закржевская, И.Д. Клиника и лечение краниолицевых травм / И.Д. Закржевская, В.Е. Тангаев, Д.В. Закржевский // Материалы III Съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 25.
6. Карпов, С.М. Нейрофизиологические аспекты детской черепно-мозговой травмы / С.М. Карпов. – Ставрополь: Изд-во СтГМА. – 2010. – С. 184.
7. Лукьяненко, А.В. Сочетанные и множественные повреждения челюстно-лицевой области, особенности их клинического течения, лечения и реабилитации: метод, рекомендации / А.В. Лукьяненко. – М., 1997. – 40 с.
8. Burnstine, M.A. Clinical recommendations for repair of isolated orbital floor fractures: an evidence-based analysis / M.A. Burnstine // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – N 7. – P. 1207–1210.
9. Granström, G. How to Cite Author Information Publication History. Craniofacial osseointegration. Oral Diseases, (2007), vol. 13, Issue 3, p. 261–269.

NEW APPROACHES TO ASSESSMENT OF CEREBRAL DYSFUNCTION AT CRANIOFACIAL TRAUMA

D.YU. CHRISTOFORANDO, S.M. KARPOV, YE.M. SHARIPOV

Stavropol Municipal Clinical Emergency Hospital, Department of Oral Surgery
Stavropol State Medical Academy, Chair of Neurology

46 patients with craniofacial trauma in acute period were surveyed. To assess brain dysfunction the method of the evoked potentials of brain was used, which allowed assessing the condition of special conducting structures and cortical centres. The results of research specify the fact of craniofacial trauma leading to brain dysfunction in all cases.

Key words: craniofacial a trauma, evoked potentials.

УДК 616.8-003.9-07:612.67:355(022)

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРЕНЕСЕННОГО БОЕВОГО СТРЕССА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.А. ЗУЙКОВА*, Т.Е. ПОТЕМИНА**

Статья посвящена изучению эффективности психофармакотерапии отдаленных последствий боевой психической травмы у ветеранов боевых действий на современном этапе.

Ключевые слова: психофармакотерапия, отдаленные последствия боевого стресса, коморбидные нарушения, посттравматические стрессовые расстройства.

С момента окончания контртеррористической операции на Северном Кавказе прошло 6 лет, боевые действия в Афганистане для русских воинов завершились более 20 лет назад, срок давности локальных конфликтов в Корее, Вьетнаме, Египте более 40 лет, но отдаленные последствия перенесенного боевого стрес-

са актуальны для ветеранов и на современном этапе. К длительным нарушениям адаптации после участия в боевых действиях относятся сложные экзогенно-органические или эндогенно-органические синдромокомплексы, которые состоят из более простых образований: аффективных, психосоматических, психоорганических, аддитивных нарушений, личностных и других расстройств. В настоящее время они объединяются в понятие – «большой травматический синдром». Проблема помощи ветеранам войн, несмотря на большое количество опубликованных работ, остается актуальной [3,8]. Психофармакологическая терапия боевой психической травмы имеет большое значение, так как устраняет наиболее острые симптомы постстрессовых расстройств, облегчает проведение психотерапии и способствует успеху реабилитационных мероприятий.

Цель исследования – разработать и исследовать варианты эффективной психофармакотерапии длительных нарушений адаптации у ветеранов боевых действий, после перенесенной боевой психической травмы; систематизировать использование различных психотропных препаратов в зависимости от доминирующей системы поражения и длительности адаптации.

Материалы и методы исследования. В Нижегородском неврологическом госпитале ветеранов войн в течение последних 3 лет проводилось обследование и наблюдение за участниками различных боевых действий. Для исследования было отобрано 332 ветерана локальных войн: участники войны в Афганистане – 116 человек – на момент обследования в возрасте от 43 до 67 лет, давность участия в боевых действиях от 23 до 30 лет; участники боевых действий в Чечне, в I и II Чеченскую войну 136 человек, в возрасте от 28 до 58 лет, давность участия в боевых действиях от 8 до 15 лет; участники локальных войн (во Вьетнаме, Алжире, Египте, на Кубе, в Армении, Абхазии и др.) 98 человек, в возрасте от 37 лет до 72 лет, давность участия в военных действиях от 19 до 47 лет.

Для оценки состояния здоровья ветеранов локальных войн использовались: клинический, патопсихологический, катamnестический, экспериментально-психологический и медико-статистический методы. Процедура обследования ветеранов проводилась с использованием специально разработанного клинического структурированного интервью. Клиническое обследование включало консультации: невролога, терапевта, психиатра, окулиста, отоларинголога, хирурга, уролога. Психометрическая оценка клинических данных и эффективности проводимой терапии осуществлялась с помощью следующих психометрических инструментов: шкалы общего клинического впечатления, краткой шкалы психиатрической оценки, шкалы для исследования уровня депрессии и тревоги Гамильтона, Бека, шкалы тревоги Спилбергера-Ханина, «Hand-тест», Миссисипский опросник боевого посттравматического стрессового расстройства. Для комплексной оценки длительных нарушений адаптации ветеранов боевых действий использовались современные клиничко-биохимические, иммуноферментные исследования, современные методы функциональной, рентгенологической и ультразвуковой диагностики.

В исследования включались пациенты с различным спектром коморбидных экзогенно-органически и эндогенно-органических расстройств, согласно критериям МКБ-10. В исследование не включались пациенты с острой патологией различного генеза, с выраженными атрофическими изменениями ЦНС, сопровождающиеся выраженными когнитивными нарушениями. Не включались пациенты в исследование, употребляющие наркотические препараты и алкоголь, не соблюдающие режим терапии.

Статистический анализ условно можно разделить на следующие части: анализ анамнестических данных, анализ показателей в динамике, анализ эффективности, анализ побочных действий. Анализ анамнестических данных проводился для доказательства однородности групп и состоял из следующих характеристик: пол, возраст, биографические данные, социальное положение, клинические данные. Анализ показателей в динамике: изменение психометрических данных оценивалось по сравнению с исходными значениями, при проведении дисперсионного анализа независимыми переменными выступали вид терапии и время с момента начала исследования; зависимыми величинами были показатели психометрических шкал и выраженность аффективных нарушений. Для оценки побочных эффектов анализировались качество и количество дней таких побочных эффектов. В исследовании были учтены этические моменты и конфиденциальность информации.

* Нижегородский областной неврологический госпиталь ветеранов войн, 603109, Н.Новгород, пер. Гоголя, д. 9.

** Нижегородская Государственная медицинская академия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.