

На правах рукописи

ГРЕБЕННИКОВА Светлана Викторовна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 И 6
ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, В ЛЕЧЕНИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

Ростов-на-Дону – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Макляков Юрий Степанович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Николаевский Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», профессор кафедры фармакологии

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по учебной и воспитательной работе, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии

Ведущая организация:

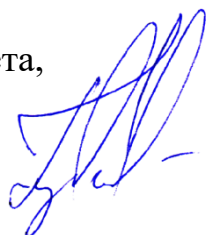
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 22 марта 2019 года в 10:00 на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.071.02 на базе ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» и на сайте организации: <http://www.bsu.edu.ru/bsu>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Гудырев Олег Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Совершенствование лечения заболеваний кожи с воспалительным компонентом патогенеза является важной задачей современной медицины. Рост аллергизации населения, снижение чувствительности к антибиотикам, чрезмерно широкое и продолжительное наружное применение при этой группе заболеваний кожи кортикостероидных препаратов, приводящее к целому ряду негативных проявлений – атрофии кожи и подкожной жировой ткани, телеангиоэктазиям, гипертрихозу, эритрозу, обосновывают поиск альтернативных средств лечения, лишенных отмеченных выше недостатков. Названная группа заболеваний кожи включает дерматит простой раздражительный контактный (ДПРК), аллергический контактный дерматит (АКД), атопический дерматит у детей (АтД), нейродермит диффузный и очаговый, псориаз, кожные формы мастоцитоза у детей (Кубанова А.А., Акимов В.Г., 2009; Самцов А.В., Аравийская Е.А., 2015).

Внимание исследователей относительно поиска альтернативных средств лечения, в том числе местной терапии воспалительных заболеваний кожи, привлекают в последние годы содержащие омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – линолевую, линоленовую, арахидоновую и их эфиры. Для них характерно противовоспалительное, антиоксидантное, стабилизирующее мембраны клеток действие (Гостищев В.К., Косинец В.А., 2012; Косинец В.А., Осочук С.С., Яроцкая Н.Н., 2012; Martin J.M., Stapleton R.D., 2010).

Степень разработанности темы. Мы не встретили в доступной литературе исследование в эксперименте на модели ДПРК влияния лекарственного средства системной терапии Омегавена, содержащего омега-3 и 6 ПНЖК, а также Крема «Витамин Ф 99» жирный, включающего аналогичные компоненты. Не освещен вопрос о сравнительном действии этих средств и официально рекомендуемой при ДПРК противовоспалительного действия Радевит мази на выраженность кожных воспалительных реакций. Лекарственный препарат Омегавен не достаточно изучен с позиции противовоспалительного действия на кожу, на фазы воспаления, на процессы регенерации и клеточный ответ. Не оценены состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в крови и пораженной коже, при том что ПОЛ и АОС тесно связаны с воспалением. Относительно клинического фрагмента работы по местной терапии ДПРК, АКД, АтД у детей, нейродермита очагового, псориаза, кожных форм мастоцитоза у детей (воспалительные заболевания кожи) средствами местной терапии, содержащими омега-3 и 6 ПНЖК (Прурисед крем, Ксемоз универсальный крем эмольтант), либо антиоксидантного, противовоспалительного и гидратирующего кожу действия Термальную воду Урьяж (Барьедерм крем, Прурисед гель, Купрум цинк крем, гель, спрей, Кератозан-15 молочко). Мы не встретили в отечественной литературе публикаций по оценке эффективности и безопасности приведенных выше средств местной терапии в лечении воспалительных заболеваний кожи.

Цель исследования: в эксперименте обосновать и клинически подтвердить целесообразность использования препаратов полиненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов при лечении воспалительных заболеваний кожи.

Задачи исследования:

1. Получить экспериментальную модель дерматита простого раздражительного контактного у белых крыс и оценить динамику выраженности кожных реакций при различных вариантах лечения: 1-й – без терапии, 2-й – Радевит мазь (официально рекомендуемая с противовоспалительным действием), 3-й – инъекции внутрь брюшной полости Омегавена и наружно – Крем «Витамин Ф 99» жирный, 4-й - наружно Крем «Витамин Ф 99» жирный.

2. Гистопатологическими методами сравнительно изучить влияние средств, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, на воспалительную реакцию кожи экспериментальных белых крыс с дерматитом простым раздражительным контактным.

3. Исследовать закономерности изменений основных параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови при различных методах лечения со средствами полиненасыщенных жирных кислот экспериментально вызванного дерматита простого раздражительного контактного.

4. Изучить изменения антиоксидантно – прооксидантного гомеостаза в пораженной коже экспериментальных животных на фоне применения лекарственных средств, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты.

5. Оценить эффективность средств местной терапии, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты и антиоксиданты, у пациентов с воспалительными заболеваниями кожи.

Научная новизна. Впервые при экспериментальном ДПРК у белых крыс по выраженности кожных реакций оценено сравнительно противовоспалительное действие содержащих омега-3 и 6 ПНЖК Омегавена (инъекции внутрь брюшной полости) и Крема «Витамин Ф 99» жирного, а также официально рекомендуемой Радевит мази противовоспалительного действия и показано преимущество средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК.

Впервые исследованы гистопатологические изменения пораженной кожи белых крыс с ДПРК при лечении с применением Омегавена, содержащего омега 3 и 6 ПНЖК, и установлено активное противовоспалительное его действие, а также меньшая толщина полоски грануляционной ткани под пролиферирующими клетками эпидермиса по сравнению с изменениями при лечении Радевит мазью.

В эксперименте с ДПРК впервые установлено более активное благоприятное действие на состояние ПОЛ и АОС крови сочетанного использования в терапии Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, по сравнению с официально рекомендуемой противовоспалительного действия Радевит мазью.

В коже белых крыс из очагов поражения с ДПРК впервые отмечена более благоприятная динамика малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы (КАТ) при лечении Кремом «Витамин Ф 99» жирный, содержащим омега-3 и 6 ПНЖК, чем противовоспалительного действия Радевит мазью; впервые показан наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса КАТ пораженной кожи.

Впервые в клинических условиях уточнены методики использования средств местной терапии, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК либо антиоксидантного действия, при заболеваниях кожи с существенным воспалительным компонентом патогенеза – ДПРК, АКД, АтД, нейродермит, псориаз, кожные формы мастоцитоза у детей; показана высокая эффективность и безопасность применения этих средств.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые установлен механизм реализации противовоспалительного действия (точка приложения) при ДПРК экспериментальном препаратов, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК (Омегавен, Крем «Витамин Ф 99» жирный), согласно нашим исследованиям, – антиоксидантное, то есть ослабление выраженности оксидативного стресса (декомпенсации в системе ПОЛ). Лекарственный препарат Омегавен, по нашим данным, впервые был нами применен в эксперименте по новым клиническим показаниям – при дерматите простом раздражительном контактом. Впервые показан наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса в пораженной коже повышения активности каталазы.

Целесообразно применение в лечении воспалительных заболеваний кожи парентерального введения Омегавена и средств местной терапии, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК. Установлен механизм противовоспалительного действия средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК – антиоксидантный. Обоснован период применения таких средств – от обострения до активного разрешения клинических проявлений.

Методология и методы диссертационного исследования. В работе использованы адекватные поставленным задачам и современные методы исследования – как в экспериментальном ее фрагменте, так и в клинической части. Материалы представлены в соответствующей главе. При этом подробно описаны оригинальные методы, а в ряде случаев – ссылки на публикации.

Положения, выносимые на защиту:

1. При экспериментально вызванном дерматите простом раздражительном контактом у белых крыс выраженность кожных воспалительных реакций в процессе лечения наиболее активно регрессирует при сочетанном применении инъекций Омегавена в брюшную полость и местно – Крема «Витамин Ф 99» жирного, чем только Крема «Витамин Ф 99» жирного либо официально рекомендуемой противовоспалительного действия Радевит мази, что подтверждается гистопатологическими исследованиями кожи. Механизм такого преимущества объясняется установленными в работе более благоприятными изменениями ПОЛ и АОС крови при экспериментальном дерматите простом раздражительном контактом под влиянием сочетанной терапии Омегавена и

Крема «Витамин Ф 99» жирного, чем официально рекомендуемой противовоспалительного действия Радевит мази.

2. Динамика МДА, СОД и КАТ пораженной кожи белых крыс при дерматите простом раздражительном контактном в процессе лечения более благоприятна от местного терапевтического воздействия содержащего омега-3 и 6 ПНЖК Crema «Витамин Ф 99» жирного, чем от противовоспалительного влияния Радевит мази, а наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса – в активации КАТ пораженной кожи.

3. При лечении кожных больных с воспалительными заболеваниями кожи (ДПРК, АКД, АтД, нейродермит, псориаз, кожные формы мастоцитоза у детей) эффективной является местная терапия содержащими омега-3 и 6 ПНЖК и антиоксидантного действия средствами, уточнены методики их применения, показаны высокая эффективность и безопасность.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов основана применением научно-методического подхода, который обеспечивает представительность и достоверность данных, использованием современных методик исследования и выполненных расчетов, аналитическими методами описания результатов. Полученные результаты исследований внедрены в практическую деятельность кафедры кожных и венерических болезней, а также кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС РостГМУ, они используются в учебном процессе при преподавании врачам-курсантам, интернам, клиническим ординаторам, аспирантам, студентам.

Основные положения диссертационной работы представлены и апробированы на научно-практических конференциях молодых ученых РостГМУ, на заседании Ростовского на Дону областного научного общества дерматовенерологов и косметологов 22.03.2017.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения и результаты диссертации соответствуют специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, отрасль науки – фармацевтические науки. Области исследований: исследование механизмов действия фармакологических веществ в эксперименте на животных; исследование взаимодействий между организмом и лекарственным средством; разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии; изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями; изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Проанализированы источники и написан обзор литературы. Самостоятельно выполнено экспериментальное исследование с получением ДПРК у белых крыс, оценено влияние системных и местных средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, на выраженность воспалительной реакции кожи, а также на информативные компоненты ПОЛ и АОС крови и пораженной кожи. Совместно с группой врачей-дерматологов проведены: диагностика воспалительных заболеваний кожи, выбор средств лечения, динамическое наблюдение и оценка результатов

лечения, в том числе и отдаленных. Проведена статистическая обработка, а также анализ полученных результатов экспериментальных, биохимических, клинических исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации, вытекающие из результатов выполненной работы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и обозначений. Указатель литературы содержит 296 источников, из них 158 работ отечественных и 138 – зарубежных. Текст иллюстрирован 31 рисунком, содержит 7 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальный раздел. Исследования выполнены на 224 инбредных конвенциональных белых крысах линии Wistar в возрасте 3 – 6 месяцев массой тела 300 – 350 г с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных с учетом норм и правил биомедицинской этики (с разрешения этического комитета РостГМУ – протокол № 16/13 от 14.11.2013 г.) (Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., 2010). Ожоговую травму наносили металлической пластиной круглой формы площадью 3,8 см квадратных при толщине 1,5 мм и контакте с кожей 3 сек. Нагревание пластины в 2-х режимах: на электрической плитке с закрытой спиралью при начальных признаках покраснения покрывающей спиралью металлической части (выраженная ожоговая травма – 200 градусов С) и после 20-секундного охлаждения на металлической пластине комнатной температуры (умеренная ожоговая травма – 120 градусов С) (Попов Н.С. и соавт., 2014).

Омегавен вводили белым крысам в виде эмульсии для инфузий внутрь брюшной полости в дозе 3,0 мл/кг/сут – ежедневно, а Радевит мазь и Крем «Витамин Ф 99» жирный наносили также ежедневно на очаги поражения с помощью тампонов. Для профилактики пиодермии один раз в 3 дня очаги смазывали Эритромициновой мазью. Постожоговые очаги ДПРК оценивали по модифицированным Рекомендациям Международной исследовательской группы по контактному дерматиту (Кацамбас А.Л., Лотти Т.М., 2008; Адаскевич В.П., 2014). Выделены группы животных: контрольная (без ДПРК), 1-я (ДПРК без лечения; 1.1 – 4 дн., и 1.2 – 11 дн.), 2-я – со вторых суток после ожога ежедневно на очаги наносили Радевит мазь противовоспалительного действия, официально рекомендована для лечения ДПРК. Животные 3-й группы в течение 11 дней ежедневно получали по 2 процедуры: инъекция в брюшную полость эмульсии Омегавена, а также нанесение на очаги Крема «Витамин Ф 99»

жирного, а 4-й группы – лишь Крем «Витамин Ф 99» жирный. Омегавен – эмульсия для инфузий, препарат для парентерального применения из активных ингредиентов включает высокоочищенный рыбий жир, содержащий ПНЖК; фармакологическое его действие – восполняющее дефицит ПНЖК.

В доступной литературе мы не встретили сообщений о влиянии Омегавена на воспалительную реакцию кожи. Вместе с тем это единственный препарат, содержащий ПНЖК, для парентерального введения. Тем самым представляется новизна наших исследований.

Крем «Витамин Ф 99» жирный (ООО НИЛ «Стрелец», Россия) в составе включает витамин F - источник незаменимых ПНЖК, эфиры омега-3 жирных кислот. Применяемая во 2-й группе Радевит мазь (Ретиноиды, Россия) противовоспалительного действия усиливает защитную функцию кожи. Показания включают ожоги, АКД, воспалительные заболевания кожи.

Были выполнены гистопатологические исследования 18 фрагментов кожи экспериментальных белых крыс с приготовлением парафиновых блоков и последующей окраской срезов гематоксилином–эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Препараты консультированы доцентом кафедры патологической анатомии РостГМУ В.В.Волошиным. Содержание МДА в сыворотке крови и в гомогенатах кожи определяли методом И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977), активность СОД – по Н.Р. Mistra и I. Fridovich (1972), КАТ – по М.А. Королюку и соавт. (1988).

Клинический раздел. При клинических исследованиях с оценкой эффективности средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, либо антиоксидантного, противовоспалительного, гидратирующего кожу действия, наблюдали 146 пациентов с воспалительными заболеваниями кожи, лиц мужского пола 44% и лиц женского пола – 56% в возрасте от 2-х мес. до 83 лет. Среди них диагностировался ДПРК – у 22 человек, АКД – у 32 больных, АтД – у 28 детей, нейродермит (очаговый и диффузный) – у 13, псориаз – у 28 человек и кожные формы мастоцитоза – у 23 больных детей. Оценка тяжести АтД – SCORAD (Stadler J.F. et al., 1993), примененный нами индекс PASI – базовый стандарт для оценки тяжести псориаза (Соколова Т.В. и соавт., 2012). Семейный дерматологический индекс качества жизни (FDLQI) и исчисление индекса САН В.А. Доскина и соавт. (1973), используемого для оценки психологического состояния больных дерматозами.

Статистическая обработка полученных данных – методом вариационной статистики и вычислением средних арифметических значений (M), ошибки средних величин (m). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента (t), а различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% (P<0,05).

Результаты собственных исследований

Оценивали кожные реакции (ДПРК) после ожоговой травмы спустя 1 день, и далее – 4 дня, 7 дней, и 11 дней (таблица 1). После этого срока проявления ДПРК у большинства животных были незначительными.

При выраженной ожоговой травме у животных группы 1.2 после 4-х дней без лечения показатели составили $22,85 \pm 0,43$ ед.к.д. и $4,12 \pm 0,15$ ед.к.п. Наши наблюдения в группе 3-й с ДПРК, леченым сочетанием инъекций Омегавена и наружно Крема «Витамин Ф 99» жирного, выявили закономерную динамику с усилением воспалительной реакции кожи от 1-го дня до 4-го дня в 1,15 раза ($P < 0,05$ по показателю скорректированной площади). В последующем под влиянием лечения к 7-му дню реакции кожи становились слабее, чем после 4-х дней по среднему скорректированному диаметру и по скорректированной площади – в 1,5 раза ($P < 0,001$). Существенно ослабевали проявления ДПРК к 11-му дню лечения – были меньше, чем после 4-х дней в 2,5 раза ($P < 0,001$) и в 3 раза ($P < 0,001$) и в сравнении с показателями после 7 дней, соответственно, в 1,7 раза и в 2 раза ($P < 0,001$).

Таблица 1 – Сравнительные показатели кожных реакций при ДПРК (выраженная ожоговая травма) в единицах скорректированного диаметра.

Группы экспериментальных белых крыс (n=20)	Выраженность дерматита простого раздражительного контактного в разные сроки после ожога			
	После 1 дн., ед.к.д.	После 4-х дн., ед.к.д.	После 7 дн., ед. к. д.	После 11 дн., ед. к. д.
Группа 1.2 – без лечения	$21,30 \pm 0,39$	$22,85 \pm 0,43$ 2*	$22,20 \pm 0,61$ 4*	$19,70 \pm 0,52$ *, 4*
Группа 2 – Радевит мазь	$20,09 \pm 0,92$	$21,90 \pm 0,86$	$19,04 \pm 0,60$ *, 4*	$16,60 \pm 0,44$ *, 3*, 4*
Группа 3 – Омегавен и Крем «Витамин Ф 99» жирный	$22,42 \pm 0,92$	$23,20 \pm 0,22$	$15,59 \pm 0,49$ *, 3*	$9,20 \pm 0,56$ *, 3*
Группа 4 – Крем «Витамин Ф 99» жирный	$22,07 \pm 0,55$	$24,50 \pm 0,38$ *	$16,68 \pm 0,63$ *, 3*	$14,07 \pm 0,21$ *, 3*, 4*

Примечания: Различия существенные ($P < 0,05$): с гр. 1.2 (4 дн.) – *, с показателем «своей» гр. (1 д.) – 2*, с показателем «своей» гр. (4 дн.) – 3*, с показателями 3-й гр. после 7 либо 11 дн., – соответственно, – 4*. Достоверность иных сравнений дана по тексту.

Сравнение показателей группы 3 (7 дн.) и группы 3 (11 дн.) с таковыми в группах 2 (7 дн.) и 2 (11 дней) отметило в группе 3-й после 7 дней лечения менее выраженные воспалительные реакции кожи в 1,2 раза ($P < 0,05$) и в 1,25 раза ($P < 0,05$). В той же 3-й группе после 11 дней лечения выраженность воспалительных реакций кожи оказалась меньшей, чем в группе 2 (11 дн.), в 1,8 раза ($P < 0,001$) и в 2,5 раза ($P < 0,001$).

Тем самым демонстрируется преимущество комплексного противовоспалительного лечения Омегавеном и Кремом «Витамин Ф 99» жирным перед Радевит мазью, которое нарастало к 11-му дню.

После 7 дней наблюдения (гр. 3–7 дн.) показатели были меньше в 1,5 раза таковых в группе 3 (4 дн.) – более убедительно, чем в группе 2 за тот же период – существенно (в 1,2 раза).

Выраженность ДПРК в группе 3 (7 дн.) была меньше, чем в группе 2 (7 дн.). После 11 дней лечения показатели группы 3 были меньше таковых по группе 2 (11 дн.) в 1,8 раза ($P < 0,001$) и в 2,15 раза ($P < 0,001$), то есть лечение к 7-дневному и 11-дневному срокам в группе 3 эффективнее, чем в группе 2.

Спустя 11 дней от развития ДПРК показатель группы без лечения (гр. 1.2) превышал ($P < 0,05$) таковой с оценкой по корригированному диаметру при лечении Радевитом (гр. 2) в 1,2 раза, леченных Омегавеном и Кремом «Витамин Ф 99» жирным (гр. 3) – в 2,1 раза и с группой 4 – в 1,4 раза. Аналогичная закономерность отмечена и при оценке в единицах корригированной площади.

После 11 дней лечения ДПРК у белых крыс показатели группы 3 оказались существенно меньше, чем в группах 3 (4 дн.) и 3 (7 дн.), а также чем в группе 2 (11 дней), леченных Радевит мазью, – в 1,8 раза ($P < 0,001$) и в 2,2 раза ($P < 0,001$). Аналогичная закономерность была выявлена и при сравнении показателей группы 3 (11 дн.) и 4 (11 дн.) – показатели группы 3 (11 дн.) оказались менее выраженными в 1,5 раза ($P < 0,001$) и в 1,7 раза ($P < 0,001$). Тем самым очевидна более высокая эффективность лечения ДПРК комплексом Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного, чем лечение Радевит мазью и лечение Кремом «Витамин Ф 99» жирным. При постановке эксперимента с ДПРК после умеренной ожоговой травмы все отмеченные закономерности динамики ДПРК под влиянием различных 3-х вариантов лечения – повторились.

Наши наблюдения показали более высокую эффективность средств, содержащих ПНЖК (Омегавен, Крем «Витамин Ф 99» жирный), чем Радевит мазь 2-й группы, при лечении ДПРК у экспериментальных белых крыс. Сочетание Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного по противовоспалительному влиянию на очаги ДПРК было более значительным, чем действие лишь только Крема «Витамин Ф 99» жирного.

Гистопатологическое исследование кожи белых крыс с ДПРК после 11-дневного лечения инъекциями внутрь брюшной полости Омегавена и наружно Кремом «Витамин Ф 99» жирным позволило отметить менее выраженные инфильтраты и иную по составу клеточную реакцию в очагах с преобладанием лимфоцитов и макрофагов, чем у леченных Радевит мазью (нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы – задержка острой фазы воспаления). Выявлена также меньшая толщина (до 1/3) полоски грануляционной ткани под пролиферирующими активно клетками эпидермиса. Это приведет, по-видимому, к формированию более нежного рубца. Отмечено более выраженное противовоспалительное действие при экспериментальном ДПРК лечения инъекциями внутрь брюшной полости Омегавена и наружно – Крем «Витамин Ф 99» жирный по сравнению с Радевит мазью.

Между ПНЖК и ПОЛ в организме имеется тесная связь. Установлено, что омега-3 ПНЖК проявляют антиоксидантный эффект (Кеца О.В, Швед Х.М., Петрик О.А., 2014). Согласно А.П. Шепелева и Л.А. Шовкун (2012), через стадию производных ПНЖК – биосинтез простагландинов (ПГ) и лейкотриенов (ЛТ).

Среди конечных продуктов ПОЛ МДА играет ведущую роль в образовании комплексов, а система антиоксидантной защиты в коже включает преимущественно антиоксидантные ферменты СОД, КАТ и др.

Мы оценивали в крови белых крыс с выраженной ожоговой травмой при разных методах лечения содержание МДА, активность СОД и КАТ (таблица 2).

Таблица 2 – Компоненты ПОЛ крови крыс с ДПРК при различных методах лечения (выраженная ожоговая травма).

Группы экспериментальных белых крыс (n=20)	МДА в нмоль/мл	СОД в усл.ед./мл	КАТ ЕД/мл x мин
Группа контрольные без ДПРК	6,23 ± 0,26	23,83±0,94	44,31±1,81
Группа 1.1 – 4 дня без лечения	7,06±0,26 *, 3*	11,81±0,57 *, 3*, 4*, 5*	33,55±0,75 *
Группа 1.2 – 11 дней без лечения	10,30±0,25 *, 2*, 4*, 5*	15,79±1,01 *, 2*, 4*, 5*	35,00±1,46 *, 5*
Группа 2 – Радевит мазь 11 дней	8,80±0,24 *, 2*, 3*	32,30± 3,18 2*, 3*	38,60±0,47 *, 2*, 5*
Группа 3 – Омегавен и Крем «Витамин Ф 99» жирный 11 дней	7,88±0,28 *, 3*	33,42± 3,11 2*, 3*	48,60± 1,17 *, 2*, 3*, 4*

Примечания: Различия существенные (P<0,05): с контрольной гр. – *, с гр. 1.1 – без лечения 4 дня – 2*, с гр. 1.2 – без лечения 11 дней – 3*, с гр. 2 – 4*, с гр. 3 – 5*. Достоверность иных сравнений дана по тексту.

В 3-й группе белых крыс (получали 2 средства, содержащие омега-3 и 6 ПНЖК) после 11 дней терапии показатель МДА был выше, чем в контрольной и 1.1 группах (во 2-й группе после лечения Радевит мазью показатель МДА превышал таковой в контрольной и 1.1 группах в 1,4 и 1,3 раза соответственно). Активность СОД крови была выше таковой группы 1.1 (ДПРК без лечения – 4 дня) в 2,8 раза, а КАТ – в 1,5 раза. Из таблиц видно, что сравнение показателей ПОЛ крови гр. 1.2 (без лечения 11 дней) и гр. 3 (Омегавен и Крем «Витамин Ф 99» жирный – 11 дней) выявило в гр. 3 менее выраженную активацию ПОЛ и, напротив, превалирование активности СОД и КАТ.

Особое внимание обращает на себя превышение активности КАТ в 3-й группе по сравнению со 2-й группой (лечение Радевит мазью) – в 1,3 раза. По всем 3-м исследованным компонентам ПОЛ и АОС показатели 3-й группы были

более благоприятны, чем во 2-й группе. Тем самым лечение ДПРК препаратами, содержащими омега-3 и 6 ПНЖК (Омегавен, Крем «Витамин Ф 99» жирный), оказалось эффективнее, чем противовоспалительной активности Радевит мазью.

При экспериментальном ДПРК у белых крыс отмечен оксидативный стресс, то есть декомпенсация ПОЛ, сохранившийся до существенной клинической стабилизации в очагах выраженной ожоговой травмы. Наиболее эффективным в отношении состояния ПОЛ и АОС оказалось сочетание Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного. Так удалось продемонстрировать превосходство относительно активности ПОЛ средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, над таковыми противовоспалительного действия (Радевит мазь).

Мы сочли целесообразным оценить в пораженной коже из очагов воспаления содержание МДА, а также активность СОД и КАТ в процессе местного лечения с использованием средств: Радевит мази противовоспалительного действия, а также Крема «Витамин Ф 99» жирного, содержащего омега-3 и 6 ПНЖК (наиболее выраженное благоприятное влияние на состояние ПОЛ крови сочетания инъекций Омегавена и наружно – Крема «Витамин Ф 99» жирного уже убедительно продемонстрировано выше).

Исследования провели параллельно при выраженной ожоговой травме (эксперимент 1), а также при умеренной ожоговой травме (эксперимент 2). Полученные показатели представлены в таблицах 3 и 4.

По МДА – его содержание спустя 4 дня после выраженной ожоговой травмы (без лечения) резко нарастало ($147,9 \pm 4,4$ нмоль/г – в 2,3 раза; $P < 0,01$). Различия между этими показателями экспериментов 1 и 2 с превалированием 1-го в 1,4 раза ($P < 0,05$). Причина – в различии выраженности ожоговой травмы.

Ясную динамику по всем 3-м группам лечения при обоих вариантах эксперимента проявила активность КАТ пораженной кожи, которая оказалась достоверно повышенной. При выраженной ожоговой травме повышение активности КАТ в группе 1.1 в 1,5 раза ($P < 0,001$), во 2-й группе – в 1,5 раза ($P < 0,001$), в 4-й группе – в 1,7 раза ($P < 0,001$). Соответственно, при умеренной ожоговой травме повышение активности КАТ в группе 1.1 – в 1,7 раза ($P < 0,001$), во 2-й и 4-й группах – в 1,5 раза ($P < 0,001$).

Значительно менее определено при обоих вариантах эксперимента проявлялась активность СОД. В группах 1.1 в обоих вариантах эксперимента по показателям МДА и СОД установлена декомпенсация систем ПОЛ и АОС (оксидативный стресс); по показателям КАТ пораженной кожи выявлены признаки компенсации этих систем.

При обоих вариантах эксперимента в 4-х группах по сравнению с группами 1.1 соответственно активность СОД выше в 1,3 раза и выше в 1,5 раза. Так установлена достоверная компенсация АОС вследствие относительного возрастания активности СОД в 4-х группах в дополнение к повышенной активности КАТ пораженной кожи в группе выраженной ожоговой травмы в 1,7 раза и во втором варианте эксперимента – в 1,5 раза. Такой благоприятной динамики ведущих компонентов ПОЛ не наступило во 2-й группе. Сравнение показателей ПОЛ в пораженной коже в гр. 1.2 (11 дней без лечения) и гр. 4

(лечение Крем «Витамин Ф 99» жирный) выявило в 4-й группе при выраженной и умеренной ожоговых травмах превалирование активности СОД и КАТ.

Таблица 3 – Показатели ПОЛ пораженной кожи белых крыс при различных методах лечения ДПРК («выраженная ожоговая травма», эксперимент 1).

Группы белых крыс (n = 20)	МДА нмоль/г	СОД усл.ед./г	КАТ ЕД x 10 ² /г x мин
Группа контрольные – без ДПРК	63,15±4,44	589,6±26,7	20,50±1,26
Группа 1.1 – 4 дня без лечения	147,9±4,4 *, 3*	453,0±32,1 *	30,84±0,86 *, 3*
Группа 1.2 – 11 дней без лечения	171,3±4,0 *, 2*	459,9±15,3 *, 6*	25,30±0,54 *, 2*, 4*, 6*
Группа 2 – Радевит мазь 11 дней	164,1±6,3 *	470,1 ±41,8	30,49±0,97 *, 3*
Группа 4 – Крем «Витамин Ф 99» жирный 11 дней	142,6±8,0 *	597,6±14,6 2*, 3*	33,92±0,67 *, 3*

Примечания: Существенные различия (P<0,05): с контрольной гр. – *, с гр. 1.1 без лечения 4 дня – 2*, с гр. 1.2 без лечения 11 дней – 3*, с гр. 2 – 4*, с гр. 4 – 6*. Достоверность иных сравнений дана по тексту.

Анализ во взаимосвязи ПОЛ и АОС в крови и пораженной коже при ДПРК экспериментальных белых крыс при различных методах лечения выявил определенные закономерности. При исследовании крови наиболее эффективным в отношении состояния ПОЛ и АОС оказалось лечение сочетанием Омегавена и Крома «Витамин Ф 99» жирный.

Отмечена к 4-му дню после выраженной ожоговой травмы (без лечения) декомпенсация в системе ПОЛ крови – оксидативный стресс. При сохраняющейся в очагах ДПРК воспалительной реакции кожи, хотя и существенно уменьшавшейся после 11 дней лечения, наряду с признаками оксидативного стресса (повышение содержания МДА), наблюдаются выраженные проявления компенсации системы ПОЛ (относительное возрастание активности СОД и КАТ крови).

В пораженной коже содержание МДА в опытных группах существенно повышено в сочетании с усиленной активностью КАТ. Показано преимущество влияния на систему ПОЛ в пораженной коже наружного средства, содержащего омега-3 и 6 ПНЖК (Крем «Витамин Ф 99» жирный), над таковыми противовоспалительного действия (Радевит мазь).

Таблица 4 – Показатели ПОЛ пораженной кожи белых крыс при различных методах лечения ДПРК («умеренная ожоговая травма»).

Группы белых крыс (n = 20)	МДА нмоль/г	СОД усл.ед./г	КАТ ЕД x 10 ² /г x мин
Группа контрольные – без ДПРК	63,15±4,4	589,6±26,7	20,50±1,26
Группа 1.1 – 4 дня без лечения	107,4±6,2 *, 3*	468,2±31,7	33,78±0,78 *, 3*
Группа 1.2 – 11 дней без лечения	148,8±7,7 *, 2*	493,3±16,8	24,75±0,88 2*
Группа 2 – Радевит мазь 11 дней	113,2±10,3	531,6±40,0	30,92±0,43 *, 3*
Группа 4 – Крем «Витамин Ф 99» жирный 11 дней	139,6±8,9 *	682,2±18,8 2*, 3*	29,90±0,99 *

Примечания: Различия существенны (P<0,05): с контрольной гр. - *, с гр. 1.1 без лечения 4 дня после ожоговой травмы – 2*, с гр. 1.2 без лечения 11 дней – 3*. Достоверность иных сравнений дана по тексту.

Полученные данные обосновывают применение в лечении заболеваний кожи с воспалительным компонентом патогенеза – при ДПРК, АКД, АтД, нейродермите, псориазе, кожной форме мастоцитоза у детей – наружных и системных средств, содержащие омега-3 и 6 ПНЖК, а также антиоксидантов. Период их использования – при обострении кожных заболеваний и далее до значительного разрешения высыпаний с ослаблением признаков воспалительной реакции пораженной кожи – эритемы, отечности, инфильтрации, зуда.

Мы участвовали совместно с группой врачей дерматовенерологов в лечении, оценке тяжести заболеваний, анализе динамики симптомов, результатов лечения, включая отдаленные, применяя в комплексе местные терапевтические средства омега-3 и 6 ПНЖК, а также Термальную воду Урьяж антиоксидантного, противовоспалительного, гидратирующего кожу действия. Системное лечение было традиционным; омега-3 и 6 ПНЖК мы назначали местно в составе Прурисед крема и Ксемоза универсального крема эмолянта, а термальную воду Урьяж – Барьедерм крема, Прурисед геля, Купрум-Цинк крема, геля, спрея, Кератозан-15 молочка (фирма Урьяж, Франция).

Выделено 2 группы пациентов с кожными заболеваниями. Пациенты 1-й группы применили в лечении заболеваний кожи Барьедерм крем, содержащий Термальную воду Урьяж. В 1-й подгруппе (1-й гр.) 22 человека – молодые женщины, у которых в зимний сезон отмечался ДПРК лица от воздействия ветра и холода (сухость кожи, эритема, шелушение, трещины). По утрам через 15 мин после использования косметического крема они наносили на очаги раздражения

Барьедерм крем, при необходимости это повторяли во 2-й половине дня. Выздоровление наступило у всех женщин этой подгруппы.

В подгруппе 2-й (1-й гр.) было 32 пациента с АКД (12 – медработники, 7 парикмахеры, 4 домохозяйки с негативным влиянием средств бытовой химии, у 9 больных – другие профессии). АКД от воздействия косметических средств, выявлен у 5 человек, реакция на окрашенную ткань в области соприкосновения с колготками, джинсами – у 4 пациентов, на металлические молнии и пряжки – у 3-х лиц. Отмечались преимущественно эритематозные очаги с некоторой отечностью, инфильтрацией кожи, шелушением, иногда везикулезными и корочковыми элементами с зудом. Продолжительность заболевания от 4-х нед. до 6 месяцев. При лечении АКД назначали Адвантан, а через 15 мин после его аппликации наносили Барьедерм крем. Спустя 10 дней Адвантан отменяли, и в дальнейшем применяли только Барьедерм крем 2–4 раза в день. У пациентов наблюдали выздоровление, а нежелательных явлений от лечения не было. От 2 до 12 мес. рецидива АКД не было отмечено у 28 (88%) человек, и заболевание протекало в более легкой форме – у 4 лиц.

В подгруппе 3-й (1-й гр.) наблюдали 23 ребенка до 5 лет с кожными формами мастоцитоза. Буллёзная форма – у 13 детей, папулезная – у 5 и пятнистая – у 5 пациентов. Чаще отмечены мелкие округлые красновато-буроватые пятна, либо несколько возвышающиеся папулы желтовато-коричневой окраски с симметричным расположением; при потирании – симптом Унны–Дарье. Системную терапию для купирования активации кожных форм мастоцитоза дополняли местно нестероидным препаратом Пимекролимусом кремом 1%, селективно ингибирующим синтез и высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками. Наносили Пимекролимус при первых признаках «возбуждения» элементов. Такое лечение быстро уменьшало или приводило к полному регрессу реакцию воспаления. Для профилактики активации мастоцитоза от экзогенных триггерных факторов (трение, атмосферные влияния, купание) в фазе вне обострения детям 2 раза в сутки на участки высыпаний наносили Барьедерм крем, защищающий кожу от агрессивных факторов внешней среды. Проводимое лечение сократило частоту активации элементов мастоцитоза (по наблюдениям родителей в 7–8 раз). За период от 4 нед. до 14 мес. не выявлено нежелательных побочных действий. Результаты лечения были расценены как улучшение (что весьма существенно при этом заболевании). Статистически значимо улучшение качества жизни матерей больных детей с $28,00 \pm 0,38$ до $10,00 \pm 0,50$ баллов ($P < 0,001$; FDLQI).

Во 2-ю группу включены пациенты с воспалительными дерматозами, которым наряду со стандартной системной терапией применяли наружные средства, содержащие омега-3 и 6 ПНЖК либо Термальную воду Урьяж.

В подгруппу 1-ю (2-й гр.) вошли 13 пациентов с нейродермитом (очаговым и диффузным), ведущим симптомом у которых был некупирующийся интенсивный зуд. Нейродермит очаговый чаще локализовался на задней и боковых поверхностях шеи, в областях голеностопных суставов с 3 характерными зонами. При диффузном нейродермите – множественные

милиарные слабо розовые зудящие папулы, эритема, отечность, инфильтрация, лихенификация в локтевых и коленных сгибах, на шее, лучезапястных суставах и др. Кожные покровы сухие, сероватого оттенка. Стандартную системную терапию назначали всем пациентам, а местно – крем или гель Прурисед в зависимости от локализации очагов на коже или волосистой части головы, а также от остроты воспаления. В первые же сутки положительный в той или иной степени эффект отмечен у 12 (94%) человек. Через 2 нед. зуд полностью купировался у 6 пациентов, значительно уменьшился у 4-х и уменьшился у 3-х человека. Наблюдение за пациентами в течение 6 мес. показало, что в связи с исчезновением зуда 9 человек прекратили применение Пруриседа, а остальные продолжали его использовать значительно реже. Так отмечен высокий противозудный эффект при нейродермите (очаговом и диффузном) средств Прурисед без применения топических глюкокортикостероидов.

Во 2-й подгруппе (2-й гр.) – 28 детей с АД (легкая и умеренно выраженная формы), в лечении которых применили антиоксидантные, противовоспалительные, антисептические средства – Купрум-цинк крем, гель, либо спрей. Возраст больных детей варьировался от 2 до 16 лет. Купрум-цинк крем либо спрей (на мокнущие зоны; гель – для гигиенических процедур) ежедневно 2 раза в сутки на очаги в дополнение к стандартной системной терапии назначали 17 детям (индекс SCORAD $49 \pm 1,5$ баллов), еще 11 человек (индекс SCORAD $50,0 \pm 2,3$ баллов) получали традиционное лечение без включения средств Купрум–цинк. Эффективность терапии оценивали через 2 нед. и 6 мес. После 2-х нед. лечения у получивших средства Купрум-цинк индекс SCORAD снизился ($P < 0,01$) до $23,0 \pm 1,4$ баллов, а в подгруппе сравнения – до $29,0 \pm 1,6$ баллов (выше в 1,3 раза; $P < 0,05$). Среди получавших Купрум-цинк кожные высыпания полностью разрешились у 4 (24%) пациентов, у остальных – значительное улучшение. В подгруппе сравнения значительное улучшение – у 5 (46%), у остальных детей – только улучшение. Отдаленные результаты благоприятнее среди получавших в лечении Купрум-цинк средства.

Пациенты 3-й подгруппы (2-й гр.) – 19 больных псориазом с частыми рецидивами. У большинства обострения дерматоза 3 раза в год и более (индекс PASI в среднем – $29,7 \pm 1,1$). Кроме стандартного лечения, включавшего наружно топические глюкокортикостероиды, больные получали Кератозан-15 молочко по 2-3 аппликации в день, содержащее Термальную воду Урьяж. Спустя 2 нед. терапии улучшение проявилось в снижении PASI на 50%. Через 4 нед. лечения клиническая ремиссия достигнута у 70% пациентов, значительное улучшение – у 12%, а среднее значение PASI составило $5,8 \pm 0,9$ (снижение в 5,1 раза).

В 4-й подгруппе (2-й гр.) было 6 больных псориазом, которым проводили местное лечение средством Ксемоз универсальный крем эмольтант в составе комплексной терапии. Крем этот содержит омега-3 и 6 ПНЖК, Термальную воду Урьяж и др. Пациенты с давностью заболевания от 1 года до 26 лет. Использовали наружно Ксемоз универсальный крем эмольтант – на высыпания левой половины тела, а симметричные очаги правой половины тела обрабатывали индифферентным кремом на основе ланолина. Лечение начинали

в стационарной стадии (индекс PASI в среднем $13,0 \pm 3,1$). У 5 больных поражение составило более 10% кожного покрова, у 1-го – 5%. В результате лечения – значительное уменьшение индекса PASI до $3,0 \pm 0,6$ (в 4,3 раза). Существенно регрессировали зуд (на 93%), инфильтрация пораженной кожи (на 83%), эритема (на 62%), шелушение (на 60%). По тесту САН повышение показателей самочувствия с 4,5 до 5,3 баллов, активности – с 5,1 до 5,6 баллов, настроения – с 5,6 до 5,7 баллов. По завершении курса лечения установлена хорошая субъективная переносимость Ксемоза универсального крема эмолянта, удобство его нанесения – при хорошей впитываемости, мягкой текстуре, быстром увлажняющем эффекте, отмечающихся в течение 12 часов; отсутствие чувства «жирной пленки», характерного для индифферентного крема. На участках кожи, на которые наносили Ксемоз универсальный крем эмолянт (левая половина тела), отмечена менее яркая окраска высыпных элементов, меньшая инфильтрация и шелушение, а кожа оказалась эластичнее, менее сухой, чем на правой половине тела (использовали индифферентный крем).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

В результате проведенного исследования впервые установлен механизм реализации противовоспалительного действия при ДПК экспериментальном препаратов, содержащих омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты (Омегавен, Крем «Витамин Ф 99» жирный), – антиоксидантное, то есть ослабление выраженности оксидативного стресса (декомпенсации в системе перекисного окисления липидов). Впервые показан наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса в пораженной коже повышения активности каталазы. Обоснована целесообразность применения при воспалительных заболеваниях кожи парентерально Омегавена и средств местной терапии с омега-3 и 6 ПНЖК. Лекарственный препарат Омегавен был применен нами в эксперименте по новым клиническим показаниям – при дерматите простом раздражительном контактом.

Практические рекомендации

Терапию средствами местного и системного лечения, содержащими омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты, целесообразно проводить при заболеваниях кожи с воспалительным компонентом патогенеза от острой фазы до значительного ослабления выраженности воспалительной реакции кожи.

Содержащие омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты средства местной терапии (Прурисед крем, Ксемоз универсальный крем эмолянт) успешно применимы при дерматозах со значительным зудом – нейродермите (очаговом и диффузном), либо при псориазе.

Антиоксидантного действия препараты, содержащие Термальную воду Урьяж, эффективны как средство местной терапии при комплексном лечении

дерматита простого раздражительного контактного (Барьедерм крем), атопического дерматита (Купрум-цинк крем, гель, сперей), а также в сочетании с кортикостероидными мазями – аллергического контактного дерматита (Барьедерм крем дерматологический с Адвантаном), псориаза вульгарного (Кератозан-15 молочко в сочетании с топическими глюкокортикостероидами), кожных форм мастоцитоза у детей (Барьедерм крем дерматологический с Пимекролимусом кремом 1%). Включение этих средств как компонента местной терапии либо самостоятельно в составе комплекса (дерматит простой раздражительный контактный, атопический дерматит) повышает эффективность лечения воспалительных заболеваний кожи.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Применение в условиях клиники при воспалительных заболеваниях кожи Омегавена, исследование в эксперименте и клинике при воспалительных заболеваниях кожи действия других вновь разработанных лекарственных средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, – системного и местного действия.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном дерматите простом раздражительном контактном у белых крыс установлено преимущество противовоспалительного действия содержащих омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты Омегавена (инъекции внутрь брюшной полости) и Крема «Витамин Ф 99» жирного над противовоспалительной Радевит мазью в 1,8 раза ($P < 0,05$) и лишь Крема «Витамин Ф 99» жирного – в 1,2 раза ($P < 0,05$).

2. Гистопатологическое изучение кожи белых крыс с дерматитом простым раздражительным контактным показало преимущество применения инъекций Омегавена в сочетании с Кремом «Витамин Ф 99» жирным относительно противовоспалительного действия, что проявляется иной по составу и выраженности клеточной реакцией в очагах (лимфоциты и макрофаги), а также меньшей толщиной (до 1/3) полоски грануляционной ткани под активно пролиферирующими клетками эпидермиса (приведет к формированию более нежного рубца), по сравнению с Радевит мазью.

3. Оценка состояния перекисного окисления липидов крови при экспериментальном дерматите простом раздражительном контактном выявила более благоприятное влияние в терапии сочетания Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного, показатель каталазы выше в 1,3 раза ($P < 0,05$), по сравнению с противовоспалительного действия Радевит мазью.

4. В пораженной коже белых крыс динамика малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы при дерматите простом раздражительном контактном позволяет отметить более выраженное ослабление оксидативного стресса при лечении Кремом «Витамин Ф 99» жирным, содержащим омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты (активность супероксиддисмутазы по сравнению с показателем 4-х дней без лечения выше в 1,3 раза ($P < 0,05$), а при лечении Радевит мазью этого не отмечено). чем противовоспалительной Радевит

мазью, наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса характерен для каталазы пораженной кожи.

5. Содержащие омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты местного применения средства (Прурисед крем, Ксемоз универсальный крем эмольтант) либо антиоксидантного действия (как компонент – термальная вода Урьяж) эффективны и безопасны в комплексном лечении воспалительных заболеваний кожи – дерматит простой раздражительный контактный, аллергический контактный дерматит, атопический дерматит – легкая и умеренно выраженная формы (индекс SCORAD благоприятнее в 1,3 раза, $P < 0,05$, чем в подгруппе сравнения), нейродермит (очаговый и диффузный), псориаз (снижение PASI в 5,1 раза), кожные формы мастоцитоза у детей. Выявлено улучшение качества жизни матерей больных с кожными формами мастоцитоза детей с $28,00 \pm 0,38$ до $10,00 \pm 0,50$ баллов ($P < 0,05$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузина, З.А. Новые подходы в специализированном уходе за кожей при мастоцитозе у детей / З.А. Кузина, Е.В. Родаченко, С.В. Гребенникова // Здоровье семьи – XXI век: международная научная конференция, Римини – Пермь, 2010. – Ч. 1. – С. 239-240.

2. Солонченко, Я.Ю. Опыт применения общей (системной) воздушной криотерапии при псориазе / Я.Ю. Солонченко, Б.Е. Евтушенко, С.В. Гребенникова // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 2. – С. 64-66.

3. Средства лечебного и базового ухода в комплексной терапии дерматозов с нарушением кератинизации / Л.А. Анисимова, З.А. Кузина, С.В. Гребенникова, О.А. Сидоренко, В.А. Гребенников // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 104-107.

4. Изучение эффективности изолирующего крема Барьердерм при дерматозах / З.А. Кузина, Л.А. Анисимова, О.А. Сидоренко, С.В. Гребенникова, В.А. Гребенников // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 89-92.

5. Местная терапия в дерматологии: фармакологический справочник / В.А. Гребенников, Л.А. Анисимова, В.Е. Темников, С.В. Гребенникова. – Ростов-н/Д: изд-во РостГМУ, 2014. – 131 с.

6. Гребенникова, С.В. Наружные средства с полиненасыщенными жирными кислотами омега 3,6 в лечении заболеваний кожи / С.В. Гребенникова // 2-я итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ: сборник материалов. – Ростов н/Д, 2015. – С. 31-32.

7. Экспериментальное исследование влияния препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, на воспалительную реакцию кожи белых крыс с дерматитом простым раздражительным / С.В. Гребенникова, Ю.С. Макляков, А.О. Котьянков, П. Руденко // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 2. – С. 24-28.

8. Экспериментальное исследование влияния препаратов, содержащих омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, на показатели перекисного окисления липидов крови при дерматите простом раздражительном контактном (электронный ресурс) / С.В. Гребенникова, О.С. Оксенюк, О.Б. Смирнова, Ю.А. Калмыкова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 5. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27181731>

9. Перекисное окисление липидов в пораженной коже белых крыс с дерматитом простым раздражительным контактным при разных методах лечения (электронный ресурс) / С.В. Гребенникова, Ю.С. Макляков, О.С. Оксенюк, Ю.А. Калмыкова, О.Б. Смирнова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 6. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27694751>

10. Фармакологический справочник дерматолога и косметолога / В.А. Гребенников, В.Е. Темников, Л.А. Анисимова, О.А. Сидоренко, С.В. Гребенникова. – Ростов н/Д: Феникс, 2017. – 346 с.

11. Гребенникова, С.В. Гистопатологическое исследование в эксперименте влияния средств, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, при дерматите простом раздражительном контактном (электронный ресурс) / С.В. Гребенникова, Ю.С. Макляков, В.В. Волошин // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 3. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29452319>

12. Гребенникова, С.В. Получение у белых крыс дерматита простого раздражительного контактного, вызванного стандартизированной ожоговой травмой / С.В. Гребенникова // 4-я итоговая сессия молодых ученых РостГМУ: сборник материалов. – Ростов н/Д, 2017. – С. 16-17.

13. Grebennikova, S.V. Experimental and clinical study of the efficacy of medicines containing omega-3 and 6 polyunsaturated fatty acids, in the treatment of inflammatory skin diseases / S.V. Grebennikova, Y.S. Maklyakov // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4(2). – P. 85-93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКД – аллергический контактный дерматит

АОС – антиоксидантная система

АтД – атопический дерматит

ДПРК – дерматит простой раздражительный контактный

ед.к.д. – единицы корригированного диаметра

ед.к.п. – единицы корригированной площади

ИЛ – интерлейкин

КАТ – каталаза

ЛТ – лейкотриен

МДА – малоновый диальдегид

ПГ – простагландин

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза