

## ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТАЦИОННОЙ РЕПАРАЦИИ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЖИРНЫХ МАСЕЛ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Зацепина Е.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: prk@pmedpharm.ru*

В статье изучена активность некоторых растительных масел с точки зрения патологии видоизменений кожных покровов, путем денервации, которая провоцирует нарушения кровоснабжения определенных участков кожи. Эксперимент поставлен на самцах белых крыс, возраст репродуктивный, вес 270–300 г. Перерезался большеберцовый нерв с дальнейшей перевязкой подколенной артерии. Наблюдения за состоянием прооперированных стоп животных производились с 1-го дня до 52-го дня. В течение этого времени наблюдался регресс посттравматического воспаления, которое завершилось окончательно на 50–52-й день эксперимента, кожа стопы была дистрофически изменена. При подсчете результатов критерием выступала площадь поражения кожного покрова, при этом индивидуальные значения были в допустимых пределах отклонений, т.е. не более 20%. Разнонаправленный патогенетический механизм действия жирных растительных масел как антиоксидантных реагентов позволяет рассматривать их элементом базисной системы терапии и профилактической терапии, направленным на предупреждение последствий ишемии. Высокую восстановительную активность проявили жирные масла облепихи, черного тмина, кедр, календулы, пальмы сабаль, ромашки, шиповника, отчасти тыквы. Биологическая активность растительных масел обусловлена их составом и способностью влиять на процессы ишемизации кожи.

Ключевые слова: репаративная регенерация, жирные растительные масла, деиннервации, нарушение кровоснабжения.

## STUDY OF ADAPTIVE REPAIR OF SOME VEGETABLE FATTY OILS IN THE MODELING OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE SKIN

Zatsepina E.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*The Pyatigorsky Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the FGBOU VO «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, e-mail: prk@pmedpharm.ru*

The article studies the activity of some vegetable oils from the point of view of the pathology of skin modifications, using denervation, which provokes disturbances in the blood supply to certain areas of the skin. The experiment was performed on male white rats, reproductive age, weight 270–300 grams. The tibial nerve was severed with further ligation of the popliteal artery. From the first day, observations were made on the condition of the operated feet of animals, up to 52 days. During that time, there was a regression of post-traumatic inflammation, which finally ended on the 50–52 day of the experiment, the skin of the foot was dystrophic changed. When calculating the results, the criterion was the area of the lesion of the skin, while the individual values were within the permissible limits of deviations, that is, no more than 20 percent. The multidirectional pathogenetic mechanism of action of fatty vegetable oils as antioxidant reagents allows us to consider them as an element of the basic system of therapy and preventive therapy aimed at preventing the consequences of ischemia. High recovery activity was shown by fatty oils of sea buckthorn, black cumin, cedar, calendula, sabal palm, chamomile, rosehip, and partly pumpkin. The biological activity of vegetable oils is due to their composition, and the ability to influence the processes of skin ischemization.

Keywords: reparative regeneration, fatty vegetable oils, deinnervation, blood supply disorders.

В отчете Американской ассоциации врачей за последние годы внимание мирового здравоохранения обращается на то, что около 10 млн американцев страдают от плохой циркуляции крови (чаще всего в нижних конечностях). Что касается статистических данных в России, здесь они варьируют 7–10% от общего числа патологий связанных с нарушением

циркуляции и этот процент называется в РФ высоким. Ситуацию осложняет и то, что с каждым годом происходит увеличение количества таких больных и уменьшение времени отдаленной смертности из-за осложнений в процессе прогрессирования патологии.

Peripheral artery disease (PAD) – нарушение периферического кровообращения, или, как говорят российские ангиологи и сосудистые хирурги, «критическая ишемия». Ее характерные проявления: боли покоя (чаще всего ночью), трофические язвы даже при небольших травмах (так как из-за измененного кровоснабжения нарушаются процессы репарации), появление перемежающейся хромоты [1–3].

Надо отметить, что не для всех пациентов, страдающих ишемией нижних конечностей, подходит консервативный подход в терапии, хотя он и сулит столь желаемое облегчение. Существует обширный перечень противопоказаний к хирургическому вмешательству. Даже если эта манипуляция и возможна, то нет абсолютной гарантии полного облегчения. Течение любой ишемии, а тем более ишемии нижних конечностей, опасно и коварно, подчас скрыто, но в моменты обострения пациенты называют боль невыносимой, терзающей [3, 4].

Такого рода операции, как правило, проводятся на достаточно крупных сосудах, а как же сосудистая сетка капилляров? Капилляры, несмотря на свой малый размер, распределены по всему организму человека, пронизывая и оплетая его, образуя сеть. И восстановить эту важную сеть хирургически невозможно [3].

На сегодняшний день перечень традиционных средств, используемых в терапии ишемических проявлений, достаточно обширен, но в основном все они применяются в фазу обострения, а в долгую, а именно хроническую фазу сложно достичь положительных результатов, используя только данные препараты [4, 5].

Любое повреждение клетки, даже минимальное, в условиях ишемии может закончиться гибелью клетки. Если рассматривать микроциркуляторное русло, то ишемизация конкретного участка этого русла приводит к дальнейшим изменениям, связанным с гемостазом крови и с ее реологическими свойствами, а именно: изменяются гидродинамика крови, осмос, снижается количество эритроцитов. Кровь перераспределяется, и вследствие этого происходит снижение числа работающих капилляров [6–8].

Возникшая ишемия лишает конкретный участок тела полноценной трофики за счет угнетения микроциркуляции и снижения образования тканевой жидкости, что отражается в целом и на лимфотокке [2, 3]. Таким образом, на замену репаративной адаптации с целью скорейшей регенерации приходит аутоальтерация, когда запускается цепной каскад внутреннего повреждения клеток. Поэтому, помимо применения препаратов с сильным

фармакологическим эффектом, но коротким курсом применения, необходимы препараты, которые могли бы использоваться длительно и при этом также показывать выраженную терапевтическую активность [9, 10].

Врачи-дерматологи на сегодняшний день называют популярными препаратами в борьбе с поражениями ишемизированной кожи не «тяжелые снаряды» в виде глюкокортикоидов, а скорее фитотерапию, бальнеотерапию либо ультрафиолетовое облучение крови. Безусловно, пристального внимания заслуживает также и иммунная система. Наружные лекарственные препараты, специальные кремы, мази, болтушки часто содержат в своем составе растительный компонент как один из основных действующих элементов. Знание возрастных индивидуальных особенностей состояния организма, конкретных условий окружающей среды, своевременное лечение возникших патологий помогают выбрать рациональную тактику терапии отклонений, которые способны наносить повреждение коже, а также позволяют добиться благоприятного течения процесса заживления ран [2, 3, 5, 11].

Анализируя современный фармацевтический рынок, можно отметить, что востребованность растительных препаратов увеличивается. Химический состав растительных компонентов – это универсальный и одновременно неповторимый комплекс. Этот комплекс способен воздействовать на каждый компонент звена патологии, корректировать и восполнять естественные потребности живой клетки ишемизированной зоны. При этом общая физиология организма не затрагивается, т.е. существует минимальный риск побочных реакций [12].

Ассортимент жирных растительных масел на данный момент достаточно обширен по происхождению, составу, произрастанию, производителю и многим другим факторам. Было решено выделить и сравнить лишь некоторые из них, чтобы еще раз показать и доказать уникальность природного мира жирных растительных масел и определить перспективу применения при лечении хронических дерматопатологий, а также возможность использования в адаптивно-репаративных целях [8, 12, 13, 14].

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ влияния некоторых растительных масел в условиях нарушения кровоснабжения посредством денервации участка организма животного.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования изменений кожи при экспериментальной ишемии и денервации задних конечностей послужили самцы белых крыс репродуктивного возраста массой 270–300 г. К началу введения веществ возраст животных составлял 20–22 недели. Патологические изменения кожи ступни задних лап у крыс SD при деиннервации и нарушении кровоснабжения вызывали путем перерезки

большеберцового нерва и перевязки подколенной артерии. В каждой серии опытов использовалось 8 крыс. Хирургические операции выполняли под наркозом (кетамин + ксилозин (20 мг/мл) 1:1, 0,1мл на 100 г массы животного). Экспериментальное животное подвергалось фиксации на специальном хирургическом столе в положении на спине. Затем производился продольный разрез кожи в задней части бедра, далее раздвигали мягкие ткани под кожей, выделяли большеберцовый нерв и фиксировали его специальными зажимами. Хирургическими ножницами иссекали нерв и сшивали его хирургическими нитками Ethilon, оставшуюся часть нерва извлекали из зажимов. По завершении всех манипуляций выделяли подколенную артерию и стягивали ее лигатурой. Статистическую обработку результатов опыта проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов с поправкой Бонферрони для множественных рядов. Изменение исследуемых показателей считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

Со второго дня проведения операции денервации отмечался цианоз, вызванный проведенной манипуляцией. Спустя неделю отмечалось генерализованное посттравматическое воспаление, которое в последующие дни наблюдения привело к гиперкератозу. Кожа потеряла естественный физиологически здоровый вид, нарушилась эластичность, появились трещины. К окончанию третьей недели отмечалось максимально выраженное воспаление с существенной гиперемией. С конца четвертой недели процессы воспаления стали уменьшаться, проявились видоизменения кожного покрова стопы, очень четко наблюдалась дистрофия. Кожа приобрела тусклый, болезненный вид с ярко выраженным цианозом.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Репаративная регенерация всегда является стереотипным, адекватным процессом, который помогает приспособиться к различным условиям с целью защиты и выживания. Адаптационный синдром позволяет каждой клетке организма приспособиться к травмирующим, неблагоприятным воздействиям [6, 8].

Фаза пролиферации может рассматриваться и как начальный этап, когда только включается процесс репарации. Эти процессы взаимосвязаны, один перетекает в другой. Уже в первые несколько часов повреждения начинается миграция фибробластов, лейкоцитов к зоне травмирования [6, 10]. От активности этих систем и условий, в которых будет находиться поврежденная поверхность, зависит успех дальнейшего восстановления или дальнейшей адаптации при невозможности полноценного восстановления.

В контрольной группе животных к окончанию первой недели эксперимента были ясно выражены площадь поражения, активное посттравматическое воспаление. К окончанию эксперимента не удалось достичь полного восстановления, так как не применялось никакое

лечение. Можно лишь судить о способности организма животного к адаптации, при которой произошла трансформация кожи с частичным сохранением функций и деятельности с учетом патологии, при этом отсутствовала гангренозная пигментация, но внешний вид кожи, в частности дряблость и цианоз, в целом свидетельствовал о незавершенной, неполноценной репарации.

При использовании в качестве терапевтических агентов жирных масел наблюдалась другая картина. Благодаря ежедневным трехразовым аппликациям жирных масел в одно и то же время на пораженную ишемией поверхность наблюдались эффект стабилизации посттравматического воспаления и дальнейшее улучшение внешнего вида тканей кожного покрова. При этом достоверно уменьшалась площадь поражения конечности. Высокую восстановительную активность проявили жирные масла облепихи, черного тмина, кедр, календулы, пальмы сабаль, ромашки, шиповника, отчасти тыквы; это можно увидеть на диаграмме (рис. 1).

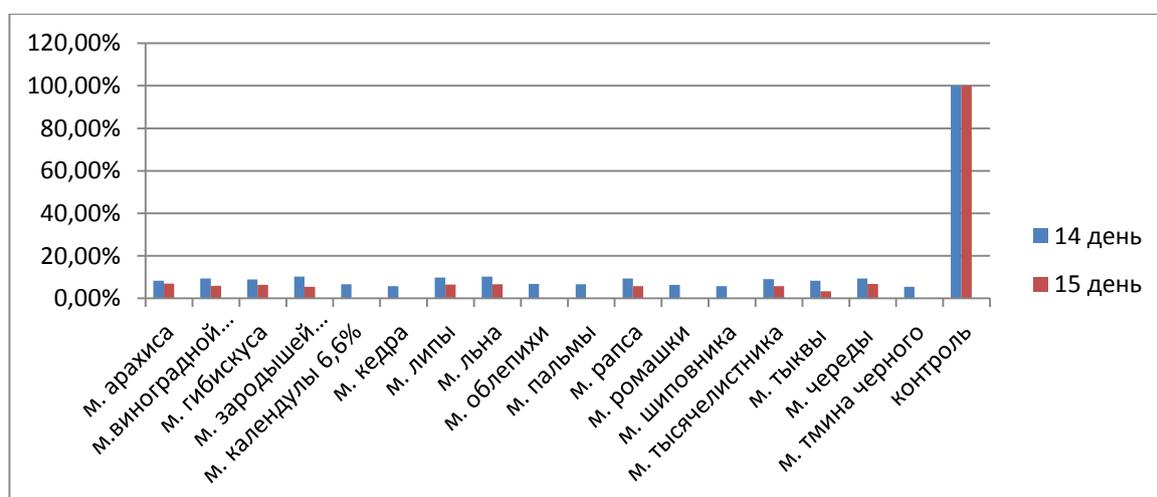


Рис. 1. Диаграмма изменения площади поражения нижних конечностей животных (в %) на 14-й и 15-й дни эксперимента

На 14-й экспериментальный день при 100%-ном поражении нижней конечности опытного животного в группе контроля жирные масла достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшали ишемию и ее клинические проявления, площадь повреждения составила при лечении жирным маслом: арахиса – 8,3%; виноградной косточки – 9,4%; гибискуса – 8,9%; зародышей пшеницы – 10,2%; календулы – 6,6%; кедр – 5,7%; липы – 9,8%; льна – 10,3%; облепихи – 6,8%; пальмы – 6,6%; рапса – 9,4%; ромашки – 6,4%; шиповника – 5,8%; тысячелистника – 9,0%; тыквы – 8,3%; череды – 9,4%; тмина черного – 5,5%.

На 15-й экспериментальный день также площадь поражения конечности опытного животного в контрольной группе принималась (составила) 100%. При использовании жирных масел календулы, кедр, облепихи, пальмы, ромашки, шиповника, тмина черного

составила 0%; при использовании жирного масла: арахиса – 6,9%; виноградной косточки 5,9%; гибискуса – 6,4%; зародышей пшеницы – 5,5%; липы – 6,5%; льна – 6,7%; тысячелистника и рапса – 5,7%; тыквы – 3,4%; череды 6,8%.

На 16-й экспериментальный день показатели ишемического поражения нижней конечности опытного животного оставшихся жирных масел (арахиса, виноградной косточки, гибискуса, зародышей пшеницы, липы, льна, тысячелистника, тыквы, череды) составили 0%.

Ишемический стаз всегда запускает негативную интенсификацию свободного радикального окисления. Активную роль в этом играют эйкосаноиды, так как именно они служат медиаторами необратимых ишемических нарушений в микроциркуляторном русле [11]. Ишемический стаз – это не моноявление, он может быть представлен в комбинации истинной ишемии как нарушение микроциркуляции крови в капиллярах, а может быть связан с нарушением артериального притока и оттока венозной крови. В этом заключена сложность патологии. Воспаление, вызванное травмой, приводит к повышению температуры, нарушению обменных процессов, накоплению продуктов метаболизма, смещению рН крови в сторону ацидоза и изменению реологических свойств крови. Поврежденный эндотелий сосуда выбрасывает в кровь проагреганты, которые лишают нетравмированные клетки поверхностного заряда. В результате наблюдаются повышенная агрегация эритроцитов в виде «монетных столбиков», изменение скорости кровотока, и такие слипшиеся биоконгломераты крепятся к стенке сосуда. Если вовремя не вмешаться в патофизиологию этого процесса, то его прогрессирование вначале замедлит, а потом и остановит кровоток. Такая крайняя форма адгезии, агрегация и агглютинация приводят к сладж-феномену – необратимости ишемического стаза. Этот процесс, как правило, заканчивается некрозом тканей.

Стандартная схема лечения включает в себя обязательный прием антиагрегантов, антикоагулянтов с целью восстановления гемодинамики кровеносных сосудов. Спазмолитические и анальгезирующие препараты применяются для снятия пульсирующей боли и спазма. Необходимо запустить процессы компенсации за счет раскрытия «обходных» путей и включения в работу максимально возможного количества капилляров. Помимо традиционных схем профилактики и лечения, можно рассматривать и эндоваскулярную ангиопластику, а также и открытые оперативные сосудистые вмешательства (шунтирование), если выраженность ишемического стаза может привести к гангрене и ампутации (частичной или полной) нижних конечностей. Степень ишемии определяет тактику лечения. В самом начале развития ишемии нижних конечностей, когда есть шанс повернуть вспять патологический процесс, есть смысл применять в качестве препаратов, улучшающих кровоснабжение нижних конечностей, жирные растительные масла, которые

отлично комбинируются с основными терапевтическими средствами. Для многих страдающих или склонных к данной патологии пациентов это может быть достаточным.

В составе жирных растительных масел – лидеров по активности снижения площади поражения вследствие ишемической денервации – присутствуют такие биологические вещества, как витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, Е, Д, РР, F. Данные витамины обладают способностью встраиваться в ишемическую патологию воспалительного процесса и снижать синтез эйкозаноидов (медиаторов воспаления) [12–14].

Также не секрет, что кератиноциты регулируют собственную митотическую активность аутокринным путем, т.е. они синтезируют трансформирующий фактор роста, таким способом запуская и стимулируя митотическую активность других кератиноцитов. К сожалению, в состоянии ишемизации митотическая активность теряется, но есть предположение, что вернуть эту функциональную особенность кератиноцитам способны именно витамины, причем не каждый витамин по отдельности, а именно такой уникальный и одновременно универсальный комплекс [8, 11].

Если рассматривать витамины с точки зрения «ловушки антиоксидантов», то, безусловно, они слишком слабы, но вот как посредники, мессенджеры, активирующие митотическую активность, а конкретно – фибробластов дермы как фактора роста кератиноцитов, жирные растительные масла идеальны. Сложно представить что-то другое им на замену. Здесь хотелось бы сделать акцент на то, что основная цель в терапии хронической фазы ишемизации участка организма не скорость, а скорее эффективность и продолжительность с целью пролонгирования перманентной ремиссии. Жирные растительные масла, а именно составляющие их жирные полиненасыщенные кислоты, способны регулировать концентрацию циклического аденозинмонофосфата внутри клетки, тем самым предотвращая увеличение ее до критической отметки, что тоже активирует митотическую активность [13, 14]. Добиться полноценной реваскуляризации посредством применения жирных растительных масел в комбинации с традиционными схемами терапии представляется возможным. Лекарственный препарат из конкретной фармакологической группы оказывает терапевтический эффект лишь в конкретных рамках своей активности. Растительные жирные масла задействуют всевозможные эффекты полимодальности, исправляя патологические видоизменения на всех этапах ишемического процесса, что создает благоприятный фон для восстановления кожных покровов с максимальным сохранением функций и внешнего вида травмированной части органа. Своевременное последовательное лечение облегчает состояние пациента и дает высокую вероятность благоприятного прогноза течения данной патологии.

Хотелось бы еще отметить, что естественные резервные возможности организма всегда имеют предел для противодействия различным неблагоприятным факторам, особенно в периоды пандемий и смен сезонов. Для расширения возможностей организма помогают растительные жирные масла, если их применять вовремя и в правильном сочетании с традиционными лекарственными препаратами [13, 14].

**Заключение.** В процессе проведенного исследования выраженную терапевтическую активность проявили масла календулы, кедр, облепихи, пальмы, ромашки, шиповника и черного тмина. Резюмируя все вышесказанное, хотелось бы отметить разнонаправленный патогенетический механизм действия жирных растительных масел как антиоксидантных реагентов, что позволяет рассматривать их в качестве элемента базисной системы терапии и профилактической терапии, направленных на предупреждение последствий ишемии. Еще раз делается акцент, что данная группа изучаемых растительных жирных масел не рассматривается для мототерапии или быстрого излечения в острый период. Но живая клетка растения очень близка живой клетке организма, и это позволяет ей адекватно включить интегрированные механизмы патогенетической терапии, направленные не на мгновенное временное облегчение, а долгосрочную перспективу излечения [12–14].

### Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018. № 12 (3). С. 146-240. DOI: 10.17116/flebo20187031146.
2. Долгушина А.И., Кузнецова А.С., Селянина А.А., Кузнецова А.С., Генкель В.В. Клинические проявления хронической мезентериальной ишемии у пациентов пожилого и старческого возраста // Терапевтический архив. 2020. № 2. С. 74-80.
3. Лебедев С.В., Карасев А.В., Кунгурцев В.В., Лохонина А.В., Клейменова Е.Б. Клеточная терапия критической ишемии нижних конечностей (проблемы и перспективы) // Вестник РАМН. 2013. № 3. С. 33-44.
4. Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И., Воробьева О.Н., Левицкий И.В. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. № 3. С. 89-98.
5. Шабунин А.В., Матвеев Д.В., Кузнецов М.Р., Федоров Е.Е., Матвеев А.Д. Объективная оценка степени ишемии и эффективности лечения при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2018. № 4. С. 177-182.

6. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Цомартова Д.А., Иванова М.Ю., Карташкина Н.Л., Черешнева Е.В. Органогенез кожи и дисморфогенетические основы патогенеза ее заболеваний (обзор) // Современные технологии в медицине. 2018. № 4. С. 195-202.
7. Пронина Е.А., Степанова Т.В., Кириязи Т.С, Масляное В.В., Иванов А.Н. Особенности ангиогенеза при регенерации тканей кожи // Физиология и патофизиология. 2019. № 1. С. 104-107.
8. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) // Аллергология и иммунология. 2015. № 1. С. 127-137.
9. Григорьева И., Сергеев А., Манина И., Кудрявцева Е. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний // Врач. 2012. № 4. С. 86-91.
10. Довгилева О.М., Хомулло Г.В., Петрова М.Б. Основные особенности репаративной регенерации кожи в условиях применения хитозана // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. № 11. С. 30-37.
11. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Ямамото Т., Новиков А.С., Маломан Н.Ю., Гиря О.Ю., Лемешко Т.Н., Терехов С.М., Даниленко М.В., Недобыльская Ю.П., Усов В.В., Митряшов К.В., Мартыненко Е.Е. Взаимодействие иммуноцитов в репаративной регенерации кожи // Фундаментальные исследования. 2013. № 9, С. 453-459.
12. Неумывакин И.П. Энциклопедия растительных масел. СПб.: Диля, 2018. 272 с.
13. Зацепина Е.Е., Ивашев М.Н., Задорожная Е.Э. Адаптирующий эффект экстракта масла чернушки дамасской // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 1. С. 114-115.
14. Зацепина Е.Е., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В. Исследование репаративной активности экстракта жирного масла шиповника // Успехи современного естествознания. 2013. № 3. С. 122-123.