

# **РЕТИНОИДЫ**

Альманах

Выпуск 28

**МАЗЬ СТИЗАМЕТ®**

**ЗАО "Ретиноиды"**  
**Москва – 2009**

Альманах "Ретиноиды" – это неперiodическое тематическое издание, содержащее публикации об экспериментальных и клинических исследованиях отечественных лекарственных препаратов дерматотропного действия, материалы, отражающие жизнь ЗАО "Ретиноиды", а также сведения об истории медицины в сфере фармакологии, физиологии, гистологии. Альманах адресован врачам-дерматологам, специалистам, занимающимся изучением фармакологических свойств витамина А, ретиноидов и др. субстанций с дерматотропной активностью, аптечным работникам, а также студентам, аспирантам и преподавателям медицинских специальностей, гистологам.

Альманах финансирует и издает ЗАО "Ретиноиды". Точка зрения авторов публикаций не обязательно отражает точку зрения издателя. Все авторские права принадлежат ЗАО "Ретиноиды", без согласования с руководством которого не могут быть ни переведены на другие языки, ни депонированы, ни размножены любым из способов ни весь альманах, ни его отдельные работы, ни их фрагменты.

© – ЗАО "Ретиноиды",  
Фармацевтическое научно-производственное предприятие

**111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5. ЗАО "Ретиноиды"**  
тел./факс: (495) 234-61-18; 234-61-19;  
научный отдел: (495) 788-50-14

E-mail: [sales@retinoids.ru](mailto:sales@retinoids.ru) , [orelhistret@orl.ru](mailto:orelhistret@orl.ru)  
Интернет: [www.retinoids.ru](http://www.retinoids.ru), [www.orelhist.ru](http://www.orelhist.ru)

# **НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ УСКОРЕНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ – СТИЗАМЕТ®**

## **Глубокоуважаемые коллеги!**

Сотрудники научного и производственного отделов, отдела продаж ЗАО "Ретиноиды" и я как директор – все мы рады предложить Вам новый отечественный препарат для стимуляции заживления ран Стизамет®. Создание препарата тянулось долго, почти два десятка лет, но мы сумели преодолеть этот путь и довести разработку готовой лекарственной формы до пациента. Новый препарат по клинической эффективности превзошёл свой аналог (мазь метилурациловую 10 %), не препятствует контакту с кислородом воздуха грануляционной ткани при ожогах и хирургических ранах, содержит в 3 раза меньше субстанции, а значит, имеет меньшие побочные эффекты.

Создание Стизамета® пришлось на трудные годы реформирования управления фармацевтической промышленностью. Это было время, когда закрывались и формировались по-новому министерства, менялись руководители, а с ними – и требования к документации на лекарственные средства. Из 20 лет, потраченных на создание препарата, половина времени ушла на преодоление административных барьеров. Излишними, на наш взгляд, были ограниченные клинические испытания, неуступчивы и очень неторопливы чиновники. Поучительна хронология создания Стизамета®, которую мне здесь хочется привести:

1990 г. – начата работа по созданию лекарственной формы с улучшенными вспомогательными веществами и сниженной концентрацией субстанции (К.С. Гузев, автор идеи);

1999 г. – получен патент на изобретение нового лекарственного препарата (Патент № 2135180 от 15.02.99), завершены работы по созданию лекарственной формы и её доклиническому изучению;

2000 г. – необходимая документация по лекарственной форме и доклиническим испытаниям представлена в Фармакопейный и Фармакологический комитеты МЗ РФ, утверждено название препарата, получено свидетельство на товарный знак Стизамет®; проведена экспертиза научно-технической документации (НТД) и образцов препарата; рекомендованы клинические испытания препарата в Институте хирургии им. А.В. Вишневского и в НИИСП им. Н.В. Склифосовского;

2001 г. – завершены клинические испытания, которые подтвердили данные доклинических исследований, документация передана на регистрацию нового лекарственного средства;

2002 г. – создан промышленный регламент на Стизамет®;

2004 г. – субстанция Метилурацил, выпускаемая ОАО «Фармакон», прошла государственный контроль;

2005 г. – ОАО «Фармакон» прекратил своё существование. Смена поставщика субстанции, внесение изменений в НТД. Государственная регистрация Стизамета®;

2006 г. – пересмотр промышленного регламента в соответствии с изменённой ФСП.

2007 г. – начало выпуска Стизамета®.

Семнадцать лет для разработки такого препарата, как Стизамет® – это много. Это – почти жизнь целого поколения. Путь мог быть короче, если бы руководство отрасли быстрее рассматривало документы, не гналось за требованиями, принятыми в Европе и Америке, а допускало (хотя бы на период неустойчивой и непрогнозируемой экономики страны) введение в НТД ссылки на нескольких производителей субстанций и вспомогательных веществ. Было бы желательно, чтобы все эти правила не менялись по 1–2 раза в год. Даже сегодня мы продолжаем получать из Росздравнадзора НТД со ссылками на документацию ушедших с рынка поставщиков субстанций и вспомогательных веществ. И всю НТД нужно пересматривать заново.

Выпуская очередное наше детище на отечественный фармацевтический рынок, хочется надеяться, что у него будет более удачная судьба, что он понравится пациентам, врачам и займёт достойное место среди других наружных дерматотропных препаратов.

Директор ЗАО "Ретиноиды"  
докт. мед. наук, проф., акад. РАЕН

В.И. Ноздрин



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ  
REGISTRATION CERTIFICATE**

№ Р №003880/01

от 27.01.2005

Настоящее удостоверение выдано (This certificate has been issued to)

**ЗАО Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды", Россия**

в соответствии с Законом Российской Федерации «О лекарственных средствах»

(in accordance with the Law of the Russian Federation «On Medicines»)

**Стизамет<sup>®</sup> (Диоксометилтетрагидропиримидин)**

торговое название лекарственного средства/субстанции (международное непатентованное название /состав)

**Stisamet (Dioxomethyltetrahydropyrimidine)**

trade name of medicine (international nonproprietary name/active ingredients)

**мазь для наружного применения 3% (тубы) 10, 20, 35 г**

лекарственная форма, доза (упаковка) /комплектность/ (medicinal form, dose (package) / additional kit/)

Нормативная документация (technical documentation) № **ФСП 42-0066-1742-01**

зарегистрирован в Российской Федерации до **27.01.2010**

(is registered in the Russian Federation upto )

и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска.

**Руководитель Федеральной службы по надзору  
в сфере здравоохранения и социального развития**

*печать  
подпись*

**Р.У. Хабриев**

**СТИЗАМЕТ®**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**ПАТЕНТ**

**на изобретение № 2135180**

На основании Патентного закона Российской Федерации, введенного в действие 14 октября 1992 г., Российским агентством по патентам и товарным знакам выдан настоящий патент на изобретение

**МАЗЬ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН**

Патентообладатель(ли):

*Фармацевтическое научно-производственное предприятие*

*"Ретиноиды" (Акционерное общество закрытого типа)*

по заявке № 99102526, дата поступления 15.02.99

Приоритет от 15.02.99

*Автор(ы): Ноздрин В.И., Гузев К.С., Яцковский А.Н., Арханчев Ю.П., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И., Арханчева Л.Д., Володин П.В.*

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с **15 февраля 1999 г.** при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном Реестре изобретений Российской Федерации

*г. Москва, 27 августа 1999 г.*

*Генеральный директор*

Печать

Подпись

*А.Д. Корчагин*



(19) RU (11) 2135180 (13) C1

(51) 6 A 61 K 31/505, 9/06

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
**к патенту Российской Федерации**

---

1

2

(54) **МАЗЬ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН**

(57) Изобретение относится к медицине и фармации и касается лекарственной формы препарата, а именно мази для заживления ран. Изобретение заключается в том, что мазь для заживления ран содержит б-метилурацил и основу, включающую вазелиновое масло, эмульсионные воски, спирт этиловый 96%, глицерин и воду, очищенную при определённом соотношении компонентов. Изобретение отвечает биофармацевтическим требованиям и обеспечивает создание лекарственного препарата, обладающего более высокой биодоступностью и ранозаживляющей активностью, использование которого не сопровождается отрицательными побочными явлениями.

RU

2135180

C1

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

**на товарный знак (знак обслуживания)**

**№ 186738**

На основании Закона Российской Федерации “О товарных знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров”, введённого в действие 17 октября 1992 года, Российским агентством по патентам и товарным знакам выдано настоящее свидетельство на товарный знак (знак обслуживания)

Владелец:

***Фармацевтическое научно-производственное предприятие  
"Ретиноиды" /Акционерное общество закрытого типа /***

В отношении следующих товаров (услуг):

**05 – фармацевтические препараты для ухода за кожей; мази для лечения заболеваний кожи.**

**42 – медицинский уход за кожей; реализация медицинских препаратов.**

по заявке № 2000700082, дата поступления 18.01.2000

Приоритет от 18.01.2000

Регистрация товарного знака действует на всей территории Российской Федерации в течение 10 лет с 18 января 2000 г.

Зарегистрировано в Государственном Реестре товарных знаков и знаков обслуживания Российской Федерации

*г. Москва, 29 марта 2000 г.*

*Генеральный директор*

Печать

Подпись

*А.Д. Корчагин*

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

---

**ЗАО Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды"**

---

**СТИЗАМЕТ®**

**ФСП 42 0066174201**

Мазь для наружного применения 3 %

*Вводится впервые*

---

Срок введения установлен

С "27" \_\_\_ 01 \_\_\_ 2005 г.

Срок действия

до "27" \_\_\_ 01 \_\_\_ 2010 г.

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на препарат Стизамет® – мазь для наружного применения 3 %, применяемый в качестве лекарственного средства.

---

**ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ**

**ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Стизамет®

**Регистрационный номер Р №003880/1.**

**Лекарственная форма** – мазь для наружного применения 3 %.

**Состав:** метилурацила – 30 мг, эмульсионной основы до 1 г.

**Описание:** однородная мазь белого цвета.

**Фармакологическая группа** – регенерации тканей стимулятор.

**Код АТХ:** (L03AX).

## Фармакологические свойства

Стизамет® оказывает противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию кожи и уменьшает вероятность нагноения, усиливая синтез внутриклеточных белков и нуклеиновых кислот и активируя фибробластическую реакцию в дерме. Мазь обладает также фотозащитным действием. Благодаря эмульсионной основе Стизамет® легко проникает в кожу. При нанесении на кожу максимальная концентрация метилурацила в крови достигается через 2 часа, время полувыведения составляет 5,1 часа.

## Показания к применению

Воспалительные заболевания кожи (экзема, нейродермит, дерматиты), плохо заживающие раны, ожоги (в репаративной стадии), эрозии и язвы кожи (в том числе после лучевой терапии), трещины кожи заднего прохода и молочных желез. Применяется также как фотозащитное средство при фотодерматозах.

## Применение при беременности и лактации

Возможно.

## Противопоказания

Острые и хронические формы лейкозов и другие злокачественные заболевания системы органов кроветворения.

## Меры предосторожности

С осторожностью использовать при кожных заболеваниях, сопровождающихся образованием избыточных разрастаний ткани: вегетирующей пузырьчатке, вегетирующей пиодермии, веррукозной форме красного плоского лишая, веррукозной эпидермодисплазии и др. Препарат следует также применять с осторожностью при острых воспалительных заболеваниях кожи и в период обострения хронических, на большие по площади участки кожи – при нарушениях обмена холестерина и тяжелых заболеваниях печени.

### **Способ применения и дозы**

Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день, при эрозиях, язвах и ранах – после предварительной обработки антисептиками. Разовая доза из расчета площади обрабатываемой поверхности кожи составляет от 1 до 10 г мази. Срок лечения – до полного заживления. При хронических заболеваниях длительность курса – до 2 месяцев. Курсовая доза может составлять 60–80 г и более.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Можно назначать одновременно с другими дерматотропными средствами, в том числе с глюкокортикоидами.

### **Побочное действие**

Мазь хорошо переносится. Вероятность возникновения аллергических реакций крайне мала.

### **Форма выпуска**

Тубы по 10, 20 и 35 г в пачке из картона.

### **Условия хранения**

При температуре от 4 до 8 °С. Замораживания не допускать.  
В местах, недоступных детям.

### **Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

Без рецепта.

### **Наименование производителя**

**ЗАО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
"РЕТИНОИДЫ"**

111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5.

Тел.: (495) 234-6117 Факс: (495) 234-6118, 234-6119. Почтовый адрес: 111123, Москва 123, а/я № 52, ЗАО "Ретиноиды" E-mail: [sales@retinoids.ru](mailto:sales@retinoids.ru)

\*\*\*

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТИЛУРАЦИЛА** **Обзор литературы**

*Т.А. Белоусова*

ЗАО "Ретиноиды", Москва

На основании изучения опыта экспериментальной и клинической фармакологии, свидетельствующего об особой биологической активности

веществ, близких к природным метаболитам, Н.В. Лазарев в 1946 г. выдвинул идею поиска лекарственных средств в группе соединений, незначительно отличающихся в структурном отношении от естественных пиримидинов – тимина (5-метилурацил, мол. вес 126,1, предшественник ДНК), урацила (2,4-диоксипиримидин, мол. вес 112,1, предшественник РНК) и др. Из производных пиримидина, по результатам биологического изучения, самыми перспективными оказались 4-метилурацил (метацил, метилурацил, 6-метилурацил) и 5-окси-4-метилурацил (пентоксил).

*Метилурацил* (МУ) впервые был синтезирован во второй половине прошлого века Behrend R. [154] (цит. по Перельману Я.М. и Красулиной В.Н. [100]). Соединение было получено из мочевины и ацетоуксусного эфира через  $\beta$ -уреидкротоновый эфир. В Merck Index [162] приводится следующая характеристика данного вещества: 6-метилурацил; 6-метил-2,4(1Н,3Н)-пиримидиндион; 4-метилурацил;  $C_5H_6N_2O_2$ ; мол. вес 126,11; С 47,62 %, Н 4,80 %, N 22,21 %, О 25,37 %. МУ был предложен в качестве лекарственного средства, ускоряющего процессы регенерации, оказывающего противовоспалительное действие, стимулирующего клеточные и гуморальные факторы защиты, а также гемопоэз [88].

*Пентоксил*. 5-гидроксиметил-6-метил-2,4 (1Н,-3Н)-пиримидиндион; 5-гидроксиметил-6-метилурацил; 5-гидроксиметил-4-метилурацил; 4-метил-5-гидроксиметилурацил.  $C_6H_8N_2O_3$ ; мол. вес 156,14; С 46,15 %. Н 5,16 %. N 17,94 %, О 30, 74 % [162]. Препарат используют как стимулятор лейкопоэза, при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, протекающих с нейтропенией и угнетением фагоцитоза. Местно не применяют в связи с раздражающими свойствами [88]. В водном растворе пентоксил медленно превращается в МУ и муравьиный альдегид. При нагревании процесс ускоряется [78]. По-видимому, именно с выделением муравьиного альдегида связано раздражающее действие пентоксила на слизистые оболочки.

#### *Терминология*

**4-метилурацил** (4МУ). Под таким названием обсуждаемое соединение встречается в большинстве работ 1950–1980 гг.

**Метацил** – является синонимом 4МУ [18].

**6-метилурацил** (6МУ), **метилурацил** – также являются синонимами названия данного вещества [162].

**Бетамецил** – изомерная форма МУ, его  $\beta$ -форма [81, 82, 83, 108]. Биологически более активен, чем МУ, который авторы называют  $\alpha$ -формой.  $\alpha$ - и  $\beta$ - модификации МУ обладают разным строением в твёрдой

фазе и в растворах и различаются также физико-химическими характеристиками, мембранной проницаемостью и антиоксидантной активностью *in vitro* и *in vivo* [83].

**Псевдотимин** – бМУ в работах иностранных авторов [159]. Название вполне обосновано, так как МУ является структурным аналогом тимина.

Принимая во внимание тот факт, что в качестве лечебного средства использовали 4МУ, который позднее стали называть бМУ или МУ, другие производные пиримидина, их свойства, пути метаболизма и воздействия на организм, а также другие названия в данном обзоре не рассматриваются.

Основоположником направления по применению пуриновых и пиримидиновых производных для стимуляции жизненно важных процессов является Н.В. Лазарев [74, 75, 76, 77,]. Н.В. Хромов-Борисов и Р.С. Карлинская осуществили ряд синтезов и получили соединения, которые можно было использовать в лечебных целях [62, 137]. В 1955 г. эти авторы получили авторское свидетельство на способ получения МУ из дикетена и мочевины. В.И. Русаков и его ученики [109, 110, 112] внесли большой вклад во внедрение МУ в хирургию. М.Л. Гершанович [35, 36] создал направление по лечению с помощью МУ лучевых поражений, возникающих в процессе радио- и рентгенотерапии онкологических заболеваний.

Внимание отечественных исследователей к проблеме было так велико, что за относительно небольшой промежуток времени (1960–1981 гг.) в стране состоялся ряд конференций, посвящённых изучению свойств пуриновых и пиримидиновых производных в клинике и эксперименте, – в Горьком (1960), Ленинграде (1963 и 1966), Барнауле (1967), Ростове-на-Дону (1970, 1976), Йошкар-Оле (1979). В зарубежной литературе работы, посвящённые данному вопросу, практически не встречаются.

Многообразное *воздействие МУ на организм* человека и животных связано с прямым влиянием на важнейшую жизненную функцию – белковый синтез. При добавлении МУ в пищу в количестве 200 мг/кг корма в условиях 14-дневного эксперимента на крысах скорость роста животных возрастала на 12,9 % и 9,0 % у самцов и самок соответственно [158]. Эти данные согласуются с результатами, полученными М.А. Гейшиным [33], установившим, что добавление МУ в корм баранам вызывает увеличение общего белка сыворотки, количества сухого вещества и белка в мышечной ткани и усиление интенсивности роста животных; обнаруженные изменения не выходили за пределы физиологических норм, приближаясь к их верхним границам. На сегодняшний день достоверно продемонстрированы следующие позитивные влияния МУ на организм человека и эксперимен-

тальных животных: *анаболическое действие; стимуляция регенераторных процессов в органах и тканях*, проявляющаяся на разных уровнях организации живой материи – молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном; *способность стимулировать лейко- и эритропоэз; стимуляция механизмов иммунной защиты; противовоспалительная активность; стимуляция процессов фагоцитоза; болеутоляющее действие*, которое было выявлено В.И. Русаковым, в связи с чем им была получена приоритетная справка №10306 от 23.08.77 г.; *адаптогенное действие; усиление действия антибиотиков* (по-видимому, за счёт уменьшения их токсичности).

Широкий спектр воздействия на организм обуславливает разнообразные сферы применения препаратов МУ в клинике – в *офтальмологии* [50], *стоматологии*, (в основном, для лечения периодонтитов [7, 46, 115]), *акушерстве и гинекологии* (лечение трещин сосков у кормящих матерей [89], эрозии шейки матки [70]), *оториноларингологии* (лечение атрофических ринитов [17]). Лекарственные средства с МУ нашли применение и в *дерматологии*. Так, комбинирование МУ с антибиотиками дало положительный результат при лечении кожного лейшманиоза [134, 156]; при этом были отмечены быстрая редукция воспалительной реакции, скорое формирование рубца без существенных косметических дефектов. В.С. Смирнов [124] обнаружил у МУ фотозащитное свойство и считает целесообразным использовать его в виде мази и внутрь в комплексе с другими средствами при лечении фотодерматозов. Еще раньше Н. Иррен [157] установил, что пуриновые и пиримидиновые производные защищают кожные покровы от загара. Как средство неспецифической стимулирующей терапии Ю.К. Скрипкин, Б.А. Сомов и др. [122] назначали МУ внутрь для лечения больных красной волчанкой и другими дерматозами. Н.В. Лазарев [74] высказал мнение, что возможности МУ в дерматологии используются недостаточно. В *хирургии* МУ применяется, прежде всего, для лечения ожогов различного генеза (в том числе лучевых, являющихся следствием рентгено- и радиотерапии онкологических заболеваний), и ран – септических и асептических, травматических и операционных. Большой вклад в лечение с помощью МУ осложнений лучевой терапии злокачественных новообразований внес М.Л. Гершанович [34]. Автор получил хороший лечебный эффект при лечении 10 % мазью с МУ на вазелине и водном ланолине влажных эпителиитов, лучевых язв кожи, а также при применении МУ в составе свечей и микроклизм на крахмальном отваре или растительном масле у больных с лучевыми поражениями прямой кишки. Менее отчетливый ре-

зультат наблюдался при лечении пациентов с лучевыми эпителиитами полости рта. Т.В. Богданова [16] продемонстрировала хороший и быстрый (уже на 2–3 день лечения) эффект от применения МУ у больных раком гортани с лучевыми эпителиитами и дерматитами и отметила, что использование МУ позволяет провести полный курс рентгенотерапии. Таким образом, включением в комплекс лечения пиримидинов была доказана условность существовавших представлений о необратимости тяжёлых поздних лучевых повреждений. Положительную динамику в виде улучшения общего состояния и аппетита, эпителизации ожога, исчезновения стаза и отёка на фоне улучшения показателей крови (формулы и общего белка) отметил М.В. Казарезов [58], назначая МУ per os и в виде мази больным с ожоговой болезнью в стадии истощения. В.Г. Вальтер и Л.Х. Батчаева [22] сочли обнадеживающими результаты, полученные при лечении трофических язв и вялогранулирующих ран 10 % метилурациловой мазью, в которую иногда добавляли анестезин. В.Г. Вальтер и Н.М. Голощапов [23] наблюдали ускоренное заживление ран и язв с образованием нежного и стойкого рубца при лечении МУ трофических язв подошвы у больных лепрой, а также стимулирующее воздействие препарата на костные ткани. Ю.Ф. Слухай [123] рассматривал эффект от применения 10 % МУ мази для обработки вялогранулирующих инфицированных ран как очень благоприятный и отмечал, что при нормальном течении процесса регенерации МУ может способствовать появлению обильных грануляций, при которых регенерация соединительной ткани станет опережать эпителизацию. С этими данными перекликаются результаты, полученные Н.П. Тупаковым [131], наблюдавшим хороший эффект от использования эмульсии с МУ при ожогах II степени и предложившим при ожогах III степени во избежание обильных гипергрануляций чередовать МУ мазь с прижигающими средствами и индифферентными мазями. Эффективной оказалась 10 % МУ мазь при лечении больных с ожогами лица IIIА и IIIБ степени. Авторами [65] отмечены сокращение сроков заживления и ускорение процесса эпителизации; при этом был сделан вывод, что применение мази показано после отторжения некротизированных участков и очищения раны от гнойного отделяемого. Было отмечено, что ранозаживляющее свойство МУ проявляется как при местном, так и при общем воздействии. Эффект от резорбтивного действия МУ представляется особенно ценным, так как позволяет влиять на процессы регенерации в тканях и органах, не доступных аппликации; цитирование произведено по С.Н. Юнусовой [149]. Теоретические обоснования применения пиримидиновых производных в хирургии суммированы в об-

зорной статье В.И. Русакова [110]. Для применения МУ в *кардиологии* имеются экспериментальные предпосылки. Так, Е.Е. Беленький и др. [10, 11] на модели экспериментального инфаркта миокарда установили, что оротовой кислотой и МУ можно ускорять процессы регенерации в сердечной мышце при её повреждении. С помощью ЭКГ и морфологических методов положительный эффект от лечения МУ экспериментального инфаркта миокарда отметили В.И. Завражнов и З.И. Цурикова [54]. Экспериментальную терапию миокардитов МУ и сердечными гликозидами проводили В.И. Завражнов, В.Я. Кудрявцева и др. [53]. При применении препаратов МУ в *гастроэнтерологии* установили, что МУ повышает эффективность консервативного лечения различных форм язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [9, 31, 59, 60], продемонстрировали, что по своей противоязвенной активности МУ превосходит викалин [78]. Высокую эффективность лечения хронических эзофагитов внутрипищеводным введением МУ показала С.Н. Юнусова [149]. Применению пиримидиновых производных в гастроэнтерологии была посвящена конференция, состоявшаяся в Барнауле в 1967 году. При использовании МУ в *гематологии* подтверждена его способность стимулировать лейкопоз, эритропоз и синтез гемоглобина [13, 76]. Так, включение пиримидиновых производных в комплексную терапию постгеморрагических анемий способствует переходу гипорегенераторного типа костномозгового кроветворения в регенераторно-физиологический тип с умеренной гиперрегенерацией; цитирование проведено по В.А. Тхору [132]. В литературе о применении препаратов МУ в *пульмонологии* сообщается, что комбинированная терапия с использованием МУ и элеутерококка эффективнее при лечении пневмоний, чем комплексная, включающая алоэ, антибактериальные и симптоматические средства [49]; есть экспериментальные данные, демонстрирующие активизирующее влияние МУ на регенерацию оставшегося лёгкого после односторонней пульмонэктомии [15]. Встречаются работы, посвящённые возможности применения МУ в фтизиатрии при лечении туберкулёза лёгких [32, 52]. При применении МУ в *травматологии и ортопедии* рядом авторов отмечено положительное влияние МУ на рост и регенерацию костной ткани. Так, введение в эпифизарный хрящ 0,9 % раствора МУ детям, перенесшим острый гематогенный остеомиелит, позволило ускорить рост трубчатых костей в длину [129]. По поводу индуцирующего влияния МУ на остеогенез были получены и неожиданные результаты. Так, Я.Г. Бик [12], изучая стадии превращения кровяного сгустка в изолированной системе в обычных условиях и под влиянием фонофореза с МУ, обнаружил появление в опытных камерах

костных очагов, состоящих из остеобластов и основного вещества. Возможно применение МУ в *трансплантологии*. Так, установлено, что при включении МУ в комплексное лечение больных после аллотрансплантации трупной почки ускоряются темпы восстановления фильтрации, легче протекает иммунный конфликт, снижается летальность [132]. Есть сообщения о применении МУ с профилактической целью в качестве адаптогена для профилактики нежелательных последствий у работников вредных производств [98, 150]. Полезным оказалось использование МУ с целью предупреждения побочного действия некоторых антибиотиков на клетки [21]. Оказалось, что в условиях применения МУ токсичность противогрибковых и антибактериальных препаратов снижается [85].

Таким образом, уже более 40 лет назад МУ прочно вошел в арсенал средств, повышающих иммунобиологические защитные реакции, оказывающих противовоспалительное действие, ускоряющих регенерацию и не оказывающих вредного влияния на организм. По мнению Н.В. Лазарева и др. [78], аналогичных препаратов за рубежом нет.

*Механизм действия МУ* до сих пор остаётся недостаточно изученным [120]. Ещё в 1963 году основоположник обсуждаемого направления в медицине Н.В. Лазарев [77] отмечал, что механизмы действия препарата изучены слабо и высказывал в качестве предположения мнение, что МУ может выступать в роли аналогов метаболитов, параметаболитов, а также в роли агентов, экономящих метаболиты в местах «потери». Для проявления биологической активности данного препарата нужна клетка [78]. В неклеточной среде МУ не работает, и, будучи структурным аналогом естественного азотистого основания – тимина, сам он в качестве предшественника в синтез нуклеиновых кислот не включается.

Принципиальным является вопрос, может ли МУ действовать на одноклеточные организмы и отдельные клетки, или для проявления его активности нужны факторы многоклеточного организма. Так, В.Н. Чернов [144] на примере кишечной палочки, существующей в среде с тиминном и урацилом, не обнаружил увеличения синтеза нуклеиновых кислот при введении в среду МУ в дозе от 2 до 200 мкг/мл. В.Т. Кучкин [72], напротив, наблюдал в культуре клеток НEr-2 увеличение синтеза РНК через 48 часов инкубации в среде с МУ.

В опытах на крысах Вистар В.И. Русаковым с соавт. было показано, что меченный тритием МУ в больших, чем в других органах количествах накапливается в надпочечниках, головном мозге, печени и селезёнке, что в определённой степени расшифровывает адаптогенное действие препарата

(цит. по Н.В. Лазареву и др. [78]). Мнения об избирательном действии МУ на вышеназванные органы придерживается также В.Н. Чернов [146]. Более высокую в условиях применения МУ ответную реакцию надпочечников на операционную травму обнаружили В.И. Русаков и О.И. Волощенко [111]. Л.И. Винницкий и др. [25] также считают, что многообразные воздействия МУ на организм осуществляются при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Аппликация МУ в микродозах в структуры гипоталамуса, выполненная методом стереотаксиса, вызывала прирост массы животных, увеличение прочности послеоперационного рубца, возрастание уровня нуклеиновых кислот в печени, то есть полученный эффект оказался аналогичен тому, который имел место при внутрибрюшинном введении препарата [64]. При аппликации МУ в другие структуры мозга эти явления не наблюдались. У гипофизэктомированных крыс отмечали уменьшение прочности послеоперационного рубца, ухудшение гистологических характеристик регенерирующего органа [63]; при этом введение таким животным МУ не устраняло отмеченные особенности. Активизирующее действие МУ на кору надпочечников было показано О.И. Волощенко [28]; с ним автор связывает противовоспалительное действие препарата, считая, однако, что и сам МУ способен оказывать непосредственное воздействие на биохимическую динамику клеток.

Таким образом, механизм активации клеточных систем через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, по всей вероятности, может иметь место и является звеном общего мобилизующего действия МУ на организм; тем не менее, трудно допустить, что он является единственным.

Некоторые исследования указывают на существование механизма воздействия МУ на клетку без участия системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Так, Е.Б. Кричинская и др. [69] наблюдали выраженную активацию регенераторных процессов на всех уровнях вплоть до организменного на примере планарий при добавлении в среду 0,05–0,5 % МУ; регенераторные процессы при этом ускорялись в 2–2,6 раза, а эффект зависел от дозы. Исследованиями О.И. Волощенко [30] было продемонстрировано положительное влияние МУ на организм адреналэктомированных животных. Выявление возможности не опосредованного через надпочечники влияния МУ на клетку представляется важным ещё и потому, что в клинике МУ нередко назначается ослабленным больным с проявлениями надпочечниковой недостаточности. Следует отметить также, что не все эффекты от введения МУ могут быть объяснены с позиций активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. По-видимому, в качестве компромисс-

ного варианта на сегодняшний день можно принять обе точки зрения – и о прямом воздействии МУ на клетки (возможно, на все, так как понятие о клетках-мишенях для данного соединения в литературе не встречается), и о воздействии, опосредованном с помощью системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Такой вариант совпадает с мнением большинства авторов.

Принципиальным является положение о том, оказывает ли МУ свое поливалентное воздействие, в том числе анаболическое, на здоровый организм. На этот счёт существуют разные мнения. Так, Б.Я. Варшавский и др. [24], изучая влияние анаболических веществ на синтез белка и секреторный транспорт в почках, установили, что МУ не изменяет веса и функции здоровых органов. К аналогичному мнению пришла и О.И. Попова [104], согласно данным которой, у интактных животных МУ не вызывает возрастания уровня ДНК в печени и усиления митотической активности гепатоцитов. Исследование было выполнено с использованием  $H^3$ -тимидина и  $C^{14}$ -аланина, при помощи которых можно было достоверно судить об интенсивности синтеза ДНК и белка в эпителиоцитах печени. Согласно результатам, полученным О.И. Волощенко [27, 29], МУ, введённый интактным животным, увеличивает во всех исследованных органах количество белка, РНК и соотношение РНК/ДНК. А.К. Мулатова и С.В. Селескериди [93] показали, что при подкожном введении кроликам МУ все слои кожи содержат больше РНК, чем при введении других веществ. Анаболическое действие МУ в виде усиления синтеза нуклеиновых кислот и белка в клетках различных тканей было продемонстрировано разными методами, в частности, с помощью радиоактивных изотопов. Так, при введении в организм кроликов меченой по сере аминокислоты (метионина) наблюдалось значительное увеличение уровня включения метки в белки сыворотки крови и печени, особенно в белки  $\gamma$ -глобулиновой фракции [84]. Согласно исследованиям Е.Л. Перской [101], выполненным с использованием меченого по углероду лизина, при введении животным МУ перед резекцией желудка в послеоперационном периоде имела место тенденция к повышению скорости включения  $C^{14}$  лизина в белки органов и тканей.

В.И. Поролло и Л.Н. Жемкова [106] на примере различных типов РНК, полученных термическим фракционированием, показали, что МУ способствует возрастанию содержания низкополимерных фракций в цитоплазматической РНК печени крыс и отметили при этом, что во всех изученных регенерирующих тканях активация синтеза РНК предшествует усилению синтеза ДНК. Н.И. Яковлев [151, 152], Н.И. Яковлев и Н.И. Орещенко [153] обнаружили, что введение животным МУ приводит к

угнетению фермента уридинфосфорилазы, что способствует повышению концентрации в тканях уридина, предохраняет урацил от деградации до  $\alpha$ -аланина и направляет его по линии использования в синтезе нуклеиновых кислот. Авторы предполагают, что увеличению возможности синтеза нуклеиновых кислот способствует также вызываемое МУ увеличение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – фермента, направляющего метаболизм глюкозы по линии пентозного цикла. Один из возможных механизмов действия препарата на пролиферативные процессы рассматривается в работах, посвящённых изучению влияния МУ на количественный и качественный состав низкомолекулярных предшественников нуклеиновых кислот в нормальной и регенерирующей печени крыс [104, 105, 107]. Авторы отмечают, что больше известно об эффектах действия МУ, чем о причинах, вызывающих этот эффект. Было показано, что 6-дневное введение животным МУ перед частичной гепатэктомией приводит в послеоперационном периоде к более раннему и мощному, чем у контрольных животных вступлению гепатоцитов в синтез ДНК и митозы и к выраженной синхронизации всех процессов, организующих пролиферацию клеток печени. МУ при этом рассматривается не как инициатор, а как ускоритель клеточного деления.

Мнение, что в механизме действия МУ на организм лежит его влияние на ферментные системы клетки, высказывалось неоднократно [140, 144, проч.]. О.И. Попова [104] подробно описывает один из вариантов процесса, основываясь на результатах своих исследований. МУ, будучи структурным аналогом тимина, легко проникает через мембраны гепатоцитов и индуцирует в последних активность нуклеозидтрансфераз и синтез пиримидинкиназы, то есть ферментов «запасного пути». МУ угнетает активность уридинфосфорилазы, препятствуя тем самым превращению уридина в урацил. Накопление уридина инициирует синтез уридинкиназы с последующей выработкой по пиримидинкиназному пути моно- и дифосфатов уридина и МУ и фосфорилированием тимидина с образованием тимидинмонофосфата. Длительное введение больших доз препарата приводит к образованию избыточных количеств его не утилизируемых продуктов, способных вызвать аллостерическое торможение, по крайней мере, двух ферментов синтеза *de novo*: карбамоилфосфаткиназы и аспартаткарбамоилфосфаттрансферазы. Инициация транскрипции м-РНК пиримидинкиназы поддерживается активацией ферментативных путей катаболизма пуринов. Вся вышеописанная совокупность процессов имеет место в гепатоцитах интактного организма при введении в него МУ перед частичной гепатэк-

томией. Таким образом, регенераторные процессы в печени животных, получавших МУ до операции, протекают на фоне уже имеющихся сдвигов в активности ферментов, регулирующих нуклеотидный баланс органа. При этом, в отличие от интактной печени, после частичной гепатэктомии создаются условия для быстрой утилизации естественных продуктов киназных реакций, поскольку с первых же часов инициируется транскрипция, а затем и репликация ДНК. По мнению автора, в основе фармакологической эффективности МУ лежит мощная активация этим не утилизируемым пиримидиновым основанием индуцибельных ферментов «запасных путей» биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов. Индуцибельными называют ферменты, синтез которых в клетке стимулируется в среде с высоким содержанием субстратов этих ферментов [80]. Возникающая под влиянием МУ более ранняя и мощная активация ферментных путей биосинтеза пиримидинов обеспечивает и более ранний, чем в печени, регенерирующей без стимуляторов, переход гепатоцитов к синтезу ДНК и митозам. Описанный эффект достаточно хорошо выражен и при 2-кратном введении препарата – в момент операции и через 12 часов после неё.

По мнению А.И. Брауде и др. [20], МУ наряду с активизацией пролиферации различных клеток, отражающей его стимулирующее влияние на регенераторный процесс, усиливает резистентность клеток к различным повреждающим воздействиям, вызывая состояние повышенной неспецифической клеточной сопротивляемости, а также повышает устойчивость клеток к цитопатическому действию вируса.

Трудно предположить, что существенную активацию под воздействием МУ реакций синтеза не сопровождают соответствующие *изменения энергетического обмена*. Н. Laborit [73] отметил, что под влиянием пиримидинов повышается активность ферментов глицерофосфатного челнока и сукцинатдегидрогеназы. Е.А. Молодцов и Р.А. Молодцова [91], изучая пути превращения пировиноградной кислоты в печени крыс под влиянием пиримидиновых стимуляторов, отметили снижение включения  $P^{32}$  в состав АТФ и высказали предположение, что эти препараты вызывают частичное разобщение окисления с процессом синтеза АТФ, что обычно наблюдается в быстрорастущих тканях. Обнаруженный феномен вполне объясним, так как клетки таких тканей нуждаются в немедленном потреблении энергии для реакций синтеза и клеточного деления. М.В. Нацюк [96] при изучении особенностей окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов повреждённой дихлорэтаном печени установил, что МУ в этих условиях устраняет нарушения данного процесса, оказывает стабилизирующее

действие на морфологическое состояние митохондрий, стимулирует синтез никотинамидных коферментов, что в целом ведёт к улучшению окислительно-восстановительных процессов в органе. На сходной модели Ф.С. Чернуха [147] установил, что после введения животному с поражённой печенью МУ в дозе 200 мг/кг веса животного происходит увеличение содержания гликогена в клетках органа. На определённые гепатопротекторные свойства МУ в условиях поражения печени  $CCl_4$  указывают также С.А. Силаева и др. [118]. Цитохимически на примере лейкоцитов периферической крови было установлено, что под влиянием МУ имеет место повышение активности сукцинатдегидрогеназы,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы, пероксидазы, содержания фосфолипидов и снижение активности ферментов гидролиза [126].

Недостаточно изученным представляется вопрос о том, проявляют ли препараты МУ *антиоксидантные свойства*, так как известно, что многие патологические процессы (в частности ожоговая травма) сопровождаются усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так, по данным Ж.И. Абрамовой [1], МУ тормозит окислительные превращения ряда органических веществ, проявляя эффект, сходный с оказываемым  $\alpha$ -токоферолом. На ингибирующее влияние МУ на процессы ПОЛ указывают Д.Н. Лазарева и др. [79], В.А. Мышкин и др. [94, 95], С.А. Силаева и др. [118, 119], Ю.П. Таран и А.Н. Шишкина [130] и другие авторы. Есть мнение, что антиоксидантные свойства МУ нельзя оценивать однозначно, так как в некоторых условиях препарат способен оказывать прооксидантное действие [95]; при этом большое значение имеют условия окисления. В.И. Русаков и др. [113] на основании экспериментов, выполненных *in vitro*, пришли к заключению, что МУ при добавлении к гомогенатам ткани практически не изменяет интенсивность ПОЛ.

Некоторые авторы [148] отмечают при введении МУ *изменения в системе микроциркуляторного русла*, обеспечивающие усиленный приток крови к клеткам. Однако трудно определённо сказать, является отмеченный феномен результатом непосредственного воздействия МУ или это – реакция организма с целью сделать приток к клеткам питательных веществ и кислорода и удаление продуктов обмена адекватными возросшим потребностям клеточного метаболизма. Согласно данным Л.И. Винницкого и др. [26], МУ у животных вызывал увеличение тканевого кровотока, которое сопровождалось изменениями содержания катехоламинов, ацетилхолина и фибринолитической активности тканей, исходя из чего авторы сделали вывод, что МУ не только стимулирует регенераторные процессы, но и

создаёт условия для лучшего проникновения в патологический очаг лекарственного вещества. Интересным в этой связи представляется сообщение Н.Н. Каркищенко и В.В. Хоронько [61], которые изучали скорость диффузии препарата в тканях. Работая с 0,9 % раствором МУ (рН 7,0), авторы определили, что коэффициент диффузии МУ (выраженный в см/час) составляет 0,0256. Для сравнения можно привести аналогичный показатель для анальгина, коэффициент диффузии которого оказался равным 0,0157 см/час. Данное исследование представляется важным с точки зрения возможности судить о времени, необходимом для насыщения очага регенерации лекарственным препаратом.

По мнению И.П. Зелди [56], пиримидины не нарушают генетически детерминированное соотношение «строма-паренхима» в регенерирующей ткани, что обеспечивает возможность полноценного морфофункционального восстановления. При этом в ранах в условиях введения пиримидиновых стимуляторов интенсивнее происходит пролиферация фибробластов [119], накапливаются гликозаминогликаны, ответственные за фибрилlogenез и прочность рубца [55], повышается содержание гистамина и серотонина, стимулирующих заживление кожных ран [38], рано нормализуется количество сиаловых кислот и серомукоида [143]. Убедительные данные о влиянии перорального введения МУ кроликам на крепость рубца, сформированного после нанесённых в процессе эксперимента кожных и мышечных ран, продемонстрировали И.Ф. Грех и Н.Н. Самойлов [41]. Базируясь на данных гистохимического исследования, В.Н. Чернов [143] сделал вывод о противовоспалительном действии МУ, т. к. наблюдал в эксперименте на кроликах в условиях действия препарата более благоприятное течение раневого процесса и быстрое разрешение послеоперационной воспалительной реакции. М.В. Журавлёва и др. [51] на примере экспериментального термического ожога показали, что в условиях перорального поступления МУ в организм ускоряется активность процессов секвестрации и отторжения струпа, быстрее происходит эпителизация покрытой грануляциями ожоговой раны.

*Иммуномодулирующее действие МУ* в виде активации реакций иммунной защиты отмечено многими исследователями; при этом в основном данное свойство препарата доказано в отношении В-системы иммунитета, но не для Т-лимфоидных клеток [132]. Так, В.И. Курочкин и Т.Г. Данилова [71], изучая влияние МУ на плазмоцитарную реакцию в лимфатических узлах, пришли к выводу, что МУ стимулирует иммунную систему одновременно с системами организма, обеспечивающими неспецифическую рези-

стентность. Оба эти воздействия так или иначе связаны со стимулирующим воздействием на клетку, на продукцию ею белков. Реакция со стороны лимфатических узлов выражалась в усилении их плазматизации. И.Ю. Холупяк [136] также продемонстрировал ускорение и усиление плазматической реакции в лимфатических узлах и селезёнке на фоне приёма МУ при иммунизации экспериментальных животных. Увеличение числа антителообразующих клеток в селезёнке иммунизированных мышей при воздействии МУ обнаружила Д.Д. Хасанова [135].

МУ увеличивает как поглотительную функцию макрофагов [114], так и их переваривающую способность, обеспечивающую завершённость фагоцитоза [47].

Таким образом, существует по крайней мере два механизма, обеспечивающих многообразные воздействия МУ на организм – через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники и путём непосредственного влияния на клетку. В результате усиливается синтез нуклеиновых кислот и белка, проявляются антиоксидантные свойства, активизируются митозы, наступают соответствующие изменения в энергетическом обмене клеток, системе микроциркуляции и элементах стромы.

Исследования, посвящённые изучению влияния МУ на опухолевый рост, в доступной литературе немногочисленны. Ряд сообщений свидетельствует об угнетающем действии пиримидиновых стимуляторов регенерации на развитие опухолевого процесса и о возможности использовать эти вещества в онкологической практике. Так, И.Ф. Грех [39], работая с перевивными саркомами животных, установил, что МУ тормозит рост первичного узла и не способствует увеличению числа и веса отдалённых метастазов. Воздействие МУ на рост перевиваемых опухолей в эксперименте подробно изучал И.П. Сержанин [117]. На разных экспериментальных моделях (опухоль Эрлиха, саркома 180, саркома 45) им было обнаружено, что МУ в основном задерживал рост перевитых опухолей, хотя эффект не был постоянным по своей интенсивности, а в одной серии опытов было обнаружено даже некоторое ускорение роста. Автор считает, что механизм противоопухолевого действия препарата должен изучаться отдельно. М.В. Онуфриев и др. [99] обнаружили усиление в условиях стимуляции МУ цитостатической и фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, приводящее к торможению роста опухолевых клеток асцитной гепатомы. Воздействуя МУ на воспалительные и язвенные процессы в организме, рассматриваемые как предраковые состояния, можно уменьшить риск возникновения раковой опухоли. Это показала С.Н. Юнусова [149] на

примере эзофагитов, для лечения которых она применила метод аппликации на слизистую оболочку стенки пищевода 0,7 % водного раствора МУ. Л.П. Симбирцева и М.Л. Гершанович [121] считают, что лечение МУ может играть роль терапевтического теста для распознавания доброкачественных и злокачественных изъязвлений стенки желудка. М.Л. Гершанович [36], основываясь на данных эксперимента и клинических наблюдениях, пришел к выводу, что МУ не стимулирует злокачественный рост и метастазирование, малотоксичен и не оказывает местно-раздражающего действия. Механизм отдельных выявленных противоопухолевых свойств МУ объяснить трудно. Возможно, в этой связи уместно упомянуть мнение болгарского естествоиспытателя и медика М. Попова [103], считавшего, что можно попробовать затормозить рост злокачественных опухолей его «сверхстимуляцией» (цит. по Н.В. Лазареву [75]).

Особую сферу использования МУ в онкологии составляют, как было отмечено выше, лучевые поражения тканей и органов, в том числе гемопатических. Включением в комплекс лечения пиримидинов была доказана условность существовавших представлений о необратимости тяжёлых поздних лучевых повреждений. При этом М.Л. Гершанович [36] отмечает необходимость при использовании МУ в онкологии комбинировать его с другими препаратами. В этой связи И.Ф. Грех [40] рекомендует для достижения эффекта при лечении лучевых поражений сочетать применение МУ с этиотропным воздействием на аутоинфекцию, предполагая стимулирующее влияние препарата на развитие бактериемии. Последнее утверждение трудно расценивать однозначно, так как есть сообщения, что иммунотерапия МУ снижает частоту обострений хронических очагов инфекции и острых респираторных заболеваний [2], и что при приёме МУ значительно уменьшается продолжительность бактериурии у больных пиелонефритом [68].

Особую область эффективного применения МУ в онкологии представляют лучевые поражения кожи и слизистых оболочек.

*Токсичность.* По мнению ряда авторов, МУ практически нетоксичен [78]. Различные животные (мыши, кошки) хорошо переносят введение в желудок 1 г МУ на 1 кг массы. В 0,5 % растворе МУ нормально развивается икра лягушек и головастики. Отсутствие токсического влияния было установлено и в опытах с внутривенным вливанием МУ децеребрированным кошкам. Смертельные дозы препарата в эксперименте выявить не удалось [78]. Вместе с тем Т.И. Степанюк и Н.В. Корецкая [125], изучая влияние МУ на митозы в культуре ткани, установили, что при большом количестве

препарата в среде (50 мкг/мл) в клетках появляются патологические митозы (трёхгрупповые метафазы, распыление хромосом и т. п.). Б.В. Монахов и др. [92] не обнаружили повреждающего действия МУ на эмбрионы крыс при однократном и многократном введении препарата беременным самкам в дозе 50 мг/кг. Согласно данным Э.А. Космачевской и др. [66], введение МУ беременным самкам в обычных условиях в дозах от 600 до 2000 мг/кг не вызывает аномалии развития у крысиных зародышей. Эмбриотоксическое действие препарата проявляется, начиная с дозы 2000 мг/кг. Состояние стресса усугубляет эти свойства. И.Р. Барилляк [8], Н.А. Чеботарь [138], A.S. Goldman, W.C. Yakovak [155] указывали, что тератогенная и эмбриотоксическая активность повреждающих агентов может усиливаться или ослабляться при изменениях в материнском организме. Так, при иммобилизации беременных самок крыс и введении им МУ в вышеуказанной дозе у выживших зародышей при внешнем осмотре аномалии развития не обнаруживались; однако при микроанатомическом исследовании срезов у 58,9 % плодов были выявлены уродства развития мочеполовой системы. Гибель беременных самок вызывали дозы 2500–3000 мг/кг. Авторы считают преждевременным категорическое утверждение о полной безвредности препарата, отмечая его потенциальные тератогенные свойства, указывая, однако, что использованная ими доза была несомненно велика. В этой связи следует сказать, что общепризнанными дозами для экспериментальных животных считаются 100–300 мг/кг [86]. Ранее также Э.А. Космачевской [67] было установлено летальное и тератогенное действие МУ и оротовой кислоты на развитие куриных эмбрионов. Исследованиями F.V. Rottkay [159], посвящёнными тератоморфологическим, поведенческим и детородным параметрам мышей в условиях воздействия лекарственной комбинации амбазон/МУ, показано, что все наблюдаемые эффекты имели место благодаря амбазону, а не псевдотимину. Использованная доза МУ в этих экспериментах соответствовала общепринятой и составила 175–250 мг/кг.

Установлено, что *местно-раздражающее действие* МУ выражено слабо, поэтому препарат может применяться местно. Однако при введении в прямую кишку свечей с МУ иногда может возникать непродолжительное лёгкое жжение, сменяющееся длительной аналгезией [139].

Таким образом, МУ является малотоксичным препаратом. Его тератогенные свойства проявляются лишь при использовании доз, которые в 10 и более раз превышают обычные.

*Лекарственные формы МУ.* Первой лекарственной формой МУ был порошок, который с 1946 до 1973 года назначался больным по 0,2–0,5 г 2–3

раза в день при лечении ожоговых и хирургических ран. МУ применяли также в виде присыпок на раны, вдуваний и вдыханий (ингаляций) в лёгкие больных, реже (ввиду его плохой растворимости в воде) в виде примочек водных растворов. Позднее прямым прессованием получили таблетки препарата по 0,5 г. Применение МУ в форме порошка и таблеток вошло в клиническую практику. В дальнейшем возникла необходимость в разработке различных лекарственных форм, которые позволили бы более гибко и эффективно лечить поражения кожи.

Отсутствие у МУ раздражающих свойств определило возможность его применения непосредственно на раневую поверхность. Первые упоминания о мази с МУ датируются 1951 годом. Было установлено достоверное (до 20 %) ускорение заживления ран у крыс под действием 10 % мази с МУ [102]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены другими исследователями. В настоящее время МУ мазь является общепринятым средством, используемым при лечении ожогов, пролежней и некоторых дерматитов. Попытки применить эту мазь при заболеваниях слизистых оболочек были осложнены её низкими адгезивными свойствами. В связи с этим удовлетворительные результаты при лечении циститов, вагинитов и ректитов были получены лишь при использовании 10 % мази в виде тампонов [97]. Добавление в состав 10 % МУ мази антимикробных средств (2–10 % синтомицина) значительно улучшило результаты местной терапии [37, 48, 87]. Со временем стало очевидно, что мазевая основа, состоящая из равных частей вазелина и ланолина, не удовлетворяет современным биофармацевтическим требованиям. По мнению клиницистов, углеводородные носители плохо распределяются по покровным тканям, медленно и в незначительном количестве передают им лекарственные вещества. Поэтому углеводороды используют для приготовления мазей поверхностного действия, которые должны оставаться на месте нанесения длительное время, медленно высвобождая лекарственные вещества. Вскоре стало ясно, что вазелин оказывает неблагоприятное воздействие на протекающие в коже процессы, лишает её доступа воздуха, нарушает функции потоотделения, деятельности сальных желез, терморегуляции. В силу гидрофобного характера он не способен поглощать воду, в связи с чем на коже под вазелином образуется слой пота и/или экссудата, который препятствует контакту с ней носителя. Лекарственные вещества, инкорпорированные в такие мази, мало проникают в кожу, что снижает ожидаемое терапевтическое действие [42]. В практической медицине нашла применение мазь «Левомеколь», состоящая из левомицетина, МУ и полиэтиленоксида, оказывающая антимикробное и

противовоспалительное действие [88]. Фармацевтами неоднократно проводились исследования по замене низкоэффективного носителя на другой. Так, О.Л. Бондаренко [19] предложила состав и разработала технологию мази, названной «Метурагаллин», содержащей (%) МУ – 5,0, ионола – 0,05, тугоплавкой фракции куриного жира – до 100,0. Было установлено, что хотя МУ и не оказывает стабилизирующего действия на жир, введение его в концентрации 5–10 % с 0,05 % ионола обеспечивает стабильность мази в течение двух лет хранения. Тугоплавкая фракция куриного жира, используемая в этом случае в качестве носителя для мази, обеспечивает более полное высвобождение МУ по сравнению с вазелин-ланолиновой основой. Это позволило предположить, что 5 % концентрация МУ окажется достаточной для оказания лечебного эффекта. Разработанная мазь имеет оптимальные реологические параметры, легко наносится на кожу или раневую поверхность. Ранозаживляющий эффект мази «Метурагаллин» был в 1,5 раза выше, чем лечебный эффект мази на ланолин-вазелиновой основе. Мазь «Метурагаллин» была рекомендована для лечения ожогов и ран во второй фазе раневого процесса. В.Г. Гунько и др. [45] приводят результаты по исследованию высвобождения МУ из 10 % мази, приготовленной на бентонит-эсилоновой (10:90) основе, вазелиновой, ланолин-вазелиновой (6:4), эмульсионной основе типа вода/масло (в/м), состоящей из вазелина (38 г), пентола (2 г) и воды очищенной (до 100 г), полиэтиленгликолевой основе, состоящей из полиэтиленоксидного геля (ПЭГ) 400 (80 г), ПЭГ 1500 (20 г), и на эмульсионной основе типа масло/вода (м/в), состоящей из масла абрикосового (35 г), триэтанолбентонита (7 г) и воды очищенной (58 г). Равновесный диализ этих мазей через целлофановую мембрану выявил, что максимальное высвобождение МУ имеет место из ПЭГ, водо-эмульсионной основы, стабилизированной триэтанолбентонитом, и эмульсионной основы с пентолом. При этом минимальное количество МУ высвобождалось из бентонитовой основы, вазелина и ланолин-вазелиновой основы.

Г.Н. Сытник и др. [127, 128], изучая диффузию МУ из мазей, приготовленных на различных мазевых основах, установили, что максимальное высвобождение пиримидина наблюдается из 5 % метилцеллюлозного геля и эмульсионной мази, состоящей из моноглицерина (3 г), масла подсолнечного (60 г) и воды очищенной (37 г). Из этих данных очевидно, что мазевыми основами, наилучшим образом высвобождающими МУ, являются гидрофильные гели и эмульсионные композиции с большим содержанием воды.

К.С. Гузевым и др. [44] также были проведены исследования по подбору мазевой основы для мази с МУ. Для изучения была взята мазевая композиция эмульсионного характера (м/в) следующего состава: эмульгатора № 1 – 10,0 г, вазелинового масла – 10,0 г, глицерина – 10,0 г, воды очищенной до 100 граммов. Экспериментально (равновесный диализ через полупроницаемую мембрану) было доказано, что замена ланолин-вазелиновой основы на эмульсионную позволяет более чем в 3 раза повысить биологическую доступность МУ.

Значительно усилить ранозаживляющую способность МУ и разработать совершенно новый класс лекарственных форм удалось Е.В. Истрановой [57]. Путём объединения МУ с биополимером коллагеном были созданы три новые лекарственные формы (плёнка и губка коллагеновые с 5 % МУ и порошок коллагеновый с 5 % МУ), значительно повышающие скорость заживления ран у экспериментальных животных. В работе С.Н. Нугманова и др. [97] приводятся сведения об использовании суппозиторий с МУ по 0,5 г, приготовленных на масле какао. Нижегородским химико-фармацевтическим заводом был освоен их выпуск на основе, состоящей из масла какао, фритюрного жира и парафина (30:60:10). Появились сообщения о магнитных мазях и ректальных магнитных суппозиториях с МУ [116, 141, 142,]. Известно, что магнитное поле обладает обезболивающим действием, способствует регенерации тканей (цит. по И.Г. Семёновой и др. [116]). Введение в суппозиторную основу магнитного наполнителя позволяет длительное время удерживать препарат на слизистой оболочке и значительно повышает эффективность лечения заболеваний прямой кишки. Одной из лекарственных форм МУ, воздействующей на течение репаративных процессов в коже, являются плёнообразующие перевязочные аэрозоли [14]. Установлено, что МУ способен образовывать полиморфные кристаллические модификации, от структуры которых в значительной степени зависит биологическая активность готового лекарственного средства [81, 83, 108]. Для современной технологии лекарств полиморфные превращения приобретают особое значение. Чаще всего они происходят под действием технологических факторов, связанных с изменением физического состояния субстанции (кристаллизация, гранулирование, прессование, увлажнение, сушка, ультразвуковая обработка, проч.). При биофармацевтическом изучении МУ как составного компонента препарата димоцифон [43] было отмечено изменение некоторых его физических свойств при обработке диметилсульфоксидом. С помощью методов световой микроскопии, дериватографии и ИК-спектроскопии была доказа-

на способность МУ к образованию новой модификации. В дальнейшем новые, биологически активные полиморфные модификации МУ подробно исследовал Н.Б. Леонидов [81].

Таким образом, МУ является эффективным, биологически активным веществом, разработка лекарственных форм которого актуальна до настоящего времени.

*Фармакокинетика препарата.* Количество работ, посвящённых фармакокинетике МУ, ограничено; основные публикации датированы 1960–1970 годами. И.А. Аксамитная и Л.А. Силина [6], в опытах по изучению распределения МУ в сыворотке крови нормальных и опухолевых животных при разных способах его введения, установили, что при внутрибрюшинном (в/б) введении (200 мг/кг) фармакокинетика МУ у животных обеих групп близка. Препарат быстро поступает в кровь. Значительное количество МУ в сыворотке (159–142 мкг/мл) определяется уже через 15 мин после введения. Концентрация вещества сохраняется высокой в течение 15 мин–1 часа, а затем падает; через 2 часа в сыворотке обнаруживаются только следы МУ. При пероральном способе введения МУ нормальным животным через 15 мин в сыворотке крови определяются лишь следы этого соединения, через 30 мин наблюдается резкий подъём содержания МУ и достижение максимума ( $131 \pm 10,0$  мкг/мл при дозе 200 мг/кг); через 1 час количество МУ незначительно снижается, и лишь спустя 2 часа после введения имеет место достоверное уменьшение концентрации препарата. Через 4 часа в сыворотке определяются следы лекарственного вещества. У крыс с перививными опухолями после перорального введения МУ быстрее поступает в кровь, чем у контрольных животных. В этих случаях уже через 15 мин после введения лекарственного средства в сыворотке крови обнаруживается значительное количество МУ (141 мкг/мл при опухоли Уокера), в течение 30 мин, 1–2 часов происходит уменьшение концентрации препарата, и через 4 часа остаются лишь его следы. Скорость всасывания препарата зависит от вида опухоли. Известно, что естественные пиримидины – тимин и урацил всасываются быстрее, чем можно было бы предположить, принимая во внимание их низкую жирорастворимость (путём простой диффузии и с помощью механизма активного всасывания), и что для всех пиримидинов существует одна система активного переноса [160, 161]. По-видимому, МУ также всасывается не только путем простой диффузии, но и путем активного транспорта, используя ту же транспортную систему, что и физиологические пиримидины. Согласно результатам Н.А. Федорова и М.Я. Богомазова [133], многие производные пурина и пиримидина выде-

ляются с мочой у нормальных людей в минимальных количествах, равных 1–7 мг/сутки. Методами хроматографии и спектрофотометрии установили, что при пероральном поступлении в организм животного МУ в значительной степени выводится с мочой в неизменённом состоянии; при этом в первые сутки после введения происходит экскреция 50 % вещества [3, 4, 5, 6]; при в/б введении этот процесс происходит, по-видимому, быстрее. Теми же авторами была изучена динамика выведения МУ с мочой при его однократном и многократном введении per os крысам. Оказалось, что при однократном введении за сутки выводится меньше препарата, а при многократном – больше, что рассматривается авторами как результат перенасыщения им организма. Интересными представляются данные В.А. Чернова [145], показавшего, что при в/б введении животным с частичной гепатэктомией МУ достоверно задерживается в организме в большом количестве, т. е. раневая поверхность печени его усваивает. При этом экскреция тимина у гепатэктомированных животных достоверно выше, чем в контроле, из чего автор делает вывод, что механизм действия тимина и его синтетического аналога – МУ – различен, и что МУ не включается в синтез нуклеиновых кислот. Фармакокинетика МУ у человека была исследована Ю.С. Митиным [90]. Автор провел количественное определение МУ с помощью спектрофотометрии в сыворотке крови и моче. Пять пациентов принимали препарат per os однократно (0,5 г/сут); другие пятеро – дважды в день по 0,5 г с интервалом между приёмами 3 часа. Концентрацию МУ определяли через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4 и 5 часов после введения. Установили, что максимальное количество МУ в крови после однократного приёма достигается через 2 час, затем постепенно снижается и уже через 5 часов препарат практически не обнаруживается. Основное количество МУ выводится из организма в течение 2,5 часов. После приёма второй дозы препарата в крови наблюдался второй максимум концентрации через 5 часов после первого приёма.

Таким образом, при внутрибрюшинном и пероральном способе введения МУ в организм экспериментальных животных и человека происходит быстрое поступление препарата в кровоток, а затем резкое снижение его концентрации в крови и экскреция с мочой (около 50 % в течение 24 часов).

### **Заключение**

МУ, являясь структурным аналогом естественного нуклеотида – тимина, представляет собой соединение, полученное синтетическим путём. Будучи стимулятором регенерации, он обладает анаболическим, иммуно-

модулирующим, противовоспалительным действием, в связи с чем нашёл широкое применение в различных отраслях клинической медицины, особенно в хирургии.

Существуют различные лекарственные формы, содержащие МУ, – для наружного применения (мази, эмульсии, аэрозоли, проч.), перорального (таблетки, порошки), ректального (суппозитории). Лекарственные средства с МУ оказывают выраженное позитивное воздействие на течение ряда патологических процессов (воспаление, язвы, ожоги, в том числе лучевые, угнетение гемопоэза и др.).

МУ представляется малотоксичным. Эмбриотоксичность и тератогенные свойства проявляются лишь в дозах, значительно превышающих лечебные.

Механизм действия МУ не расшифрован. Предполагается как прямое воздействие на клетку, так и воздействие, опосредованное через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Установлено, что препарат стимулирует синтез в клетках нуклеиновых кислот и белка, усиливает энергетический обмен, активизирует митозы, повышает общую неспецифическую резистентность организма. Как субстанция для приготовления лекарственных средств соединение было синтезировано и апробировано в экспериментальных и клинических условиях, в основном, в нашей стране. За рубежом аналогов на сегодняшний день нет, чем, по-видимому, и объясняется малое количество иностранных литературных источников, посвящённых обсуждаемому вопросу.

Основной мазью с МУ, применяемой в современной медицинской практике, является 10 % мазь на ланолин-вазелиновой основе, оказывающая положительное лечебное воздействие. Однако концентрация МУ в ней представляется высокой, что обуславливает значительный расход субстанции, а также более высокий шанс проявления возможных токсичных свойств. Высвобождение МУ из ланолин-вазелиновой основы происходит медленнее, чем из других мазевых основ, что снижает биодоступность препарата. Вазелин, являющийся компонентом мази, оказывает отрицательное влияние на физиологические функции кожи.

Принимая во внимание положительный опыт использования МУ в клинике и скромный опыт применения МУ в дерматологии, работу по созданию новых и совершенствованию существующих лекарственных форм с МУ для наружного применения можно считать актуальной и перспективной.

## Литература

1. *Абрамова Ж.И.* Об антиоксидантных свойствах пентоксила, метилурацила, цистамина и токоферола // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 3–4.
2. *Авер Г.М., Хотим Е.Н.* К характеристике влияния метилурацила на частоту острых и обострение хронических очаговых инфекций // Матер. междунауч. конф. (35-лет. Гродн. мед. инст.). – Гродно, 1993. – Ч.2. – С. 380–381.
3. *Аксамитная И.А.* Выделение 4-метилурацила с мочой у крыс после его введения // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 6–7.
4. *Аксамитная И.А.* Количественный метод определения 4-метилурацила в моче // Лабор. дело. – 1969. – №4. – С. 237–238.
5. *Аксамитная И.А.* Определение 4-метилурацила в чистых растворах и в сыворотке крови // Укр. биох. ж. – 1967. – №3. – С. 313–315.
6. *Аксамитная И.А., Силина Л.А.* Определение 4-метилурацила в сыворотке крови нормальных и опухолевых крыс // Вопр. онкол. – 1967. – Т. XIII, №11. – С. 75–78.
7. *Байгурина С.Ж., Кушербаев Б.С., Майжанова Р.А., Сембиева З.О.* Применение 1 % раствора метилурацила в комплексном лечении пародонтита // Здравоохран. Казахстана. – 1991. – №11. – С. 42–43.
8. *Барилляк И.Р.* Влияние гидрокарбоната натрия на тератогенную активность оранила (карбутамида) // Фармакол. и токсикол. – 1967. – Т. XXX, №5. – С. 631–633.
9. *Баркаган З.С., Свистунова И.А.* Опыт противорецидивного лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 18–20.
10. *Беленький Е.Е., Рунихин Ю.А., Туницкая Т.А.* Изыскание средств для терапии экспериментального инфаркта миокарда среди производных пиримидинового ряда // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 13–14.
11. *Беленький Е.Е., Рунихин Ю.А., Туницкая Т.А.* Стимулирующее влияние метилурацила на репаративные процессы при экспериментальном инфаркте миокарда // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 236–237.
12. *Бик Я.Г.* Морфофункциональные преобразования элементов периферической крови под влиянием индукции метилурацилом // Гематол. и трансфузиол. – 1994. – Т. 39, №5. – С. 25–27.
13. *Билич Г. Л.* Стимуляция регенерационных и защитных механизмов в детской хирургии. – М.: Медицина, 1976. – 223 с.
14. *Билич Г.Л., Колла В.Э., Эйдельштейн С.И., Галецкий Г.И.* Плёнкообразующие аэрозоли и их применение в медицине. – Йошкар-Ола: Марийское книжное изд-во, 1977. – 131 с.
15. *Билич Г.Л., Отмахов В.Н.* Влияние некоторых пуриновых и пиримидиновых производных на синтетические и пролиферативные процессы в регенерирующем лёгком после левосторонней пневмонэктомии // Пиримидиновые производные и их применение в биологии и медицине / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 33–77.

16. *Богданова Т.В.* О лечении метилурацилом лучевых эпителиитов и дерматитов у больных раком гортани // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер.конф. – Л., 1966. – С. 19–20.

17. *Богданова Т.В., Манюта А.И.* Применение метилурациловой мази для лечения атрофических ринитов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 360–365.

18. Большая медицинская энциклопедия (издание 2-е). Метацил. – М.: Изд-во «Советская энциклопедия», 1960. – Т. 18. – С. 70.

19. *Бондаренко О.Л.* Разработка новых мазевых основ и использование их в технологии мазей с фурацилином и метилурацилом для лечения ран и ожогов: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1987. – 22 с.

20. *Брауде А.И., Смертенко И.И., Щербакова Э.Г.* Экспериментально-цитологическое изучение стимулирующего влияния 1,8-меркаптоаденина и 4-метилурацила на клеточный метаболизм // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 41–48.

21. *Брауде А.И., Щербакова Э.Г.* Предупреждение побочного действия некоторых антибиотиков на тканевые клетки с помощью 4-метилурацила // Антибиотики. – 1967. – Т. 12, №4. – С. 333–338.

22. *Вальтер В.Г., Батчаева Л.Х.* К вопросу о лечении трофических язв и вяло-гранулирующих ран метилурацилом // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 24.

23. *Вальтер В.Г., Голощанов Н.П.* Хирургические методы лечения трофических язв подошв в комплексе с пиримидинами у больных лепрой // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 258–261.

24. *Варшавский Б.Я., Кувшинникова В.А.* Влияние анаболических веществ на синтез белка и секреторный транспорт в почках // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. – Л., 1978. – С. 14.

25. *Винницкий Л.И., Жидков И.Л., Тебенкова В.Ф.* Воздействие метилурацилом на печёночную и мышечную ткань крыс в условиях адреналэктомии // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 110–112.

26. *Винницкий Л.И., Соломин В.Г., Жидков И.Л.* Влияние оротата калия и экстракта Биберштейна на микроциркуляцию органов // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике: Сб. тр. Горьковского мед. института. – Горький, 1978. – С. 150–153.

27. *Волощенко О.И.* Влияние метилурацила на интенсивность анаболических процессов у интактных крыс // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 87–89.

28. *Волощенко О.И.* Влияние метилурацила на показатели функционального состояния коры надпочечников белых крыс // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 90–92.

29. *Волощенко О.И.* К механизму действия метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 68–69.
30. *Волощенко О.И.* Особенности анаболического действия метилурацила в условиях экспериментальной надпочечниковой недостаточности // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов на/Д., 1976. – С. 92–96.
31. *Гаджиев А.Ф.* Влияние метилурацила на морфологию периферической крови у больных язвенной болезнью // Матер. 35-й выездной научной сессии в г. Нахичевань. – Баку, 1968. – С. 44–46.
32. *Гарбуз В.М.* Опыт лечения метацилом больных туберкулёзом лёгких в сочетании с антибактериальной терапией // Матер. конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных при заболеваниях органов дыхания и некоторым общим вопросам терапевтического действия этих препаратов. – Горький, 1969. – С. 43–44.
33. *Гейшин М.А.* Влияние 4-метилурацила на течение анаболических процессов у животного: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 1970. – 23 с.
34. *Гершанович М.Л.* Лечебное действие метацила (4-метилурацила) при повреждениях слизистых оболочек у больных, подвергающихся лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 17–20.
35. *Гершанович М.Л.* О стимулирующем действии 4-метилурацила на репаративную регенерацию при кожных повреждениях, осложняющих лучевую терапию злокачественных опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы.: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 20–21.
36. *Гершанович М.Л.* Применение метилурацила в онкологии // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 26–28.
37. *Гетманский А.П.* О лечении лучевых дерматитов метилурацилом // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 28–29.
38. *Горбунов С.М.* Гистохимическое изучение тучных клеток в экспериментальных ранах при стимуляции раневого процесса пиримидиновыми производными // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 220–222.
39. *Грех И.Ф.* Влияние пиримидинов на метастазирование опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 27–28.
40. *Грех И.Ф.* Влияние пиримидинов на течение лучевых поражений // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 25–27.
41. *Грех И.Ф., Самойлов Н.Н.* К вопросу о влиянии метацила и цитозина на заживление ран // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 30–31.
42. *Грецкий В.М., Цагарейшвили Г.В.* Носители лекарственных веществ в мазях // Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 203 с.

43. *Гузев К.С.* Получение и исследование свойств дерматологической мази ди-моцифона: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1989. – 24 с.
44. *Гузев К.С., Грецкий В.М., Ноздрин В.И., Сахатов М.З.* Исследование фармацевтической доступности метилурацила из мази // Современные исследования технологии и использование лекарственных препаратов: Сб. научн. тр. – Ашхабад, 1993. – С.178–183.
45. *Гунько В.Г., Перцев И.М., Даценко Б.М.* Изучение кинетики высвобождения метилурацила из разных мазевых основ // Фармацевт. ж. – 1980. – №5. – С. 73–74.
46. *Дгебуадзе Н.В.* Применение брeфооcтeоплаcта c 5 % метилурацилом при лечении пародонтита // Тбилиси: Сабчота Сакартвелo, 1988. – 86 с.
47. *Джемухадзе Н.К., Эйдельштейн С.И., Брауде А.И.* Применение аэрозолей продигозана и метацила для стимуляции активности лёгочных макрофагов в эксперименте // Антибиотики. – 1969. – Т. 14, №11. – С. 1030–1034.
48. *Дисветова В.В., Бунто Т.В., Васильев П.Н.* Заживление лучевых язв под воздействием метацила и дибунoла. Экспериментальные исследования: Дис. канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1987. – 165 с.
49. *Домашенко О.Н., Сотник Ю.П.* Оценка катионно-лизосомального теста у больных пневмонией на фоне терапии // Лаб. дело. – 1989. – №5. – С. 15–17.
50. *Егоров Е.А.* Метилурацил и перспективы его применения в офтальмологии // Матер. научн. конф., посвящённой 90-летию со дня рожд. С.В. Очаковского. – Краснодар, 1968. – С. 154–155.
51. *Журавлёва М.В., Музыкант Л.И., Каем Р.И.* Влияние метилурацила на воспалительную реакцию и регенеративные процессы в ожоговой ране при экспериментальных термических ожогах // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 143–145.
52. *Заборовская Н.В.* Изучение влияния метилурацила на общую иммунологическую реактивность у больных туберкулёзом лёгких // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 45–46.
53. *Завражнов В.И., Кудрявцева В.Я., Китаева Р.И., Бергер Д.Я.* Вопросы экспериментальной терапии миокардита новыми сердечными гликозидами и метилурацилом // Матер. I-го всеросс. съезда кардиологов. – Воронеж, 1968. – С. 267–268.
54. *Завражнов В.И., Цурикова З.И.* О действии метилурацила при экспериментальном инфаркте миокарда // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 46–48.
55. *Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г., Горбунов С.М., Карандашова Л.И.* Гистохимические исследования мукополисахаридов в экспериментальной ране при введении пиримидиновых стимуляторов регенерации // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 219–200.
56. *Зелди И.П.* Характеристика метаболизма некоторых биополимеров и сравнительная оценка эффективности совместного влияния оротата калия и рибоксина на регенераторные процессы в коже и лёгком крыс // Пиримидиновые производные и их применение в биологии и медицине / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 95–20.
57. *Истранова Е.В.* Технологические аспекты изучения лекарственных форм метилурацила на основе коллагена: Дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1977. – 134 с.

58. *Казарезов М.В.* Применение метацила при лечении ожоговой болезни // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. Всесоюз. конф. – Барнаул, 1967. – С. 42.

59. *Капитаненко А.М.* Применение метилурацила в комплексном лечении язвенной болезни // Военно-мед. журн. – 1970. – №4. – С. 48–50.

60. *Капитаненко А.М.* Результаты пятнадцатилетнего клинического изучения и применения пиримидиновых производных в гастроэнтерологии // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 151–152.

61. *Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В.* Фармакокинетика как инструмент оценки и регуляции патологических процессов. 1. Фармакокинетика в процессе регенерации // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 81–85.

62. *Карлинская Р.С., Хромов-Борисов Н.В.* Производные пиримидина и их биологическое действие // В кн.: Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия ран. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1966. – С. 91–114.

63. *Касаткин В.Ф., Гульянц Э.С., Василенко Н.С. и др.* Влияние метилурацила на динамику веса, на характеристики послеоперационного рубца и уровень нуклеиновых кислот печени белых крыс в условиях гипофизэктомии // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 262–264.

64. *Касаткин В.Ф., Ефремова О.А., Глуценко В.А.* Влияние аппликации метилурацила в гипоталамус на динамику веса, характеристики послеоперационного рубца и уровень нуклеиновых кислот печени белых крыс // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 251–252.

65. *Кольцова Л.А., Широков В.Н., Шерпутовская К.Е., Амиров И.М.* Применение метилурациловой мази в комплексном лечении ожогов лица // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 212.

66. *Космачевская Э.А., Чеботарь Н.А.* Повреждающее действие 4-метилурацила на эмбриогенез крыс в условиях напряжения (стресса) материнского организма // БЭБиМ. – 1968. – Т. 66, №12. – С. 89–92.

67. *Космачевская Э.А.* Летальное и тератогенное действие 4-метилурацила и оротовой кислоты на ранних стадиях эмбриогенеза цыпленка // Матер. конф. студ. и аспирантов морф. каф. и лаб. Ленингр. вузов и НИИ. – Л., 1966. – С. 24–25.

68. *Красильникова М.В., Учугина А.Ф.* Влияние метилурацила на продолжительность бактериурии при пиелонефрите // Матер. конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных при заболеваниях органов дыхания и некоторым общим вопросам терапевтического действия этих препаратов. – Горький, 1969. – С. 57–58.

69. *Кричинская Е.Б., Рябенская Е.М., Вершилова Е.Ю.* Влияние метацила и оротата калия на восстановительные процессы у планарии *Dugesia tigrina* // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 100.

70. *Кудрин А.Н., Беленький Е.Е., Князев Е.Н., Смирнова Л.М.* Краткий справочник по фармакотерапии. Изд. 2-е, переработанное и доп. – Ташкент: Медицина, 1976. – С. 323, 336.

71. Курочкин В.И., Данилова Т.Г. Влияние метилурацила на плазмочитарную реакцию в лимфатических узлах, на уровень пропердина и сиаловых кислот в сыворотке крови облучённых кроликов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и других областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 133–137.
72. Кучкин В.Т. Экспериментально-цитологические обоснования к применению метилурацила в хирургии // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 80–84.
73. Лабори А. Регуляция обменных процессов. Теоретические, экспериментальные, фармакологические и терапевтические аспекты. Пер. с франц. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.
74. Лазарев Н.В. Возможности для применения пиримидиновых и пуриновых производных в медицине // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 61–64.
75. Лазарев Н.В. Значение пиримидинов и пуринов для хирургии // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и других областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 4.
76. Лазарев Н.В. Лекции по фармакологии системы крови. – Л.: Медгиз, 1960. – 83 с.
77. Лазарев Н.В. Пиримидины и медицина // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 54–56.
78. Лазарев Н.В., Хромов-Борисов Н.В., Русаков В.И. и др. Отечественные пиримидиновые производные и их применение в медицине (синтез, экспериментальное изучение и внедрение в практику здравоохранения) // Пиримидиновые производные и их применение в биологии и медицине / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 3–32.
79. Лазарева Д.Н., Сарманаев С.Х. Сравнительное изучение влияния некоторых производных пиримидина на гуморальный иммунный ответ // Биоантиоксидант: Тез. 2-й Всесоюзн. конф. (14–16 мая 1986 г.). – Черноголовка, 1986. – Т. 1. – С. 138.
80. Ленинджер А. Биохимия. – М.: Мир, 1976. – С. 775.
81. Леонидов Н.Б. Новые аспекты теории полиморфизма биологически активных веществ и проблема создания лекарственных средств нового поколения: Автореф. дис. докт. фармацевт. наук в виде научн. докл. – Купавна, 1996. – 71 с.
82. Леонидов Н.Б., Селезнев Н.Г. Патент № 2007997 Россия, МКИ<sup>5</sup> А61К 9/06, А61К 31/505 Линимент метилурацила. – Заявл. 08.07.92; опубл. 28.02.94.
83. Леонидов Н.Б., Романенко Е.Б., Лебедев А.В. Влияние полиморфизма метилурацила на состав липидов и антиоксидантов в тканях крыс // Вопр. мед. хим. – 1995. – Т. 41, №2. – С. 32–35.
84. Лифшиц Р.И. Пиримидиновые производные как анаболизаторы // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 62–64.
85. Логинов А.В., Полосова Р.Г. Функциональное состояние гипофизадреналовой системы при антибиотикотерапии // Тез. докл. Всес. научн. конф. Биологически активные вещества природного и синтетического происхождения. – Л., 1977. – С. 151–152.

86. *Лурье М.И., Дадашева Л.Э., Хаин В.Я.* Применение метилурацила для стимуляции иммунной реактивности организма // *Азерб. мед. ж.* – 1972. – №6. – С. 70–73.
87. *Малюта А.И.* Лечение эпителиитов метацилом и мерадином // *Мед. радиол.* – 1971. – Т. 16, №8. – С. 32–36.
88. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства (пособие для врачей). Ч. II. – М.: Медицина. – 1996. – С. 161–163.
89. *Мирсагатова Р.С., Смирнова З.А.* Результаты лечения трещин сосков с применением метацила // *Матер. заседаний науч. общества.* – Киев, 1966. – С. 165–166.
90. *Митин Ю.С.* Физико-химические методы исследования диуцифона и 4-метилурацила в лекарственных формах и биологических жидкостях (фотометрия, хроматография, денситометрия): Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1974. – 14 с.
91. *Молодцов Е.А., Молодцова Р.А.* Влияние пиримидиновых стимуляторов иммуногенеза на пути превращения пировиноградной кислоты в печени белых крыс // *Актуальные вопросы аллергии, иммунитета и защитных механизмов организма: Матер. научн. конф.* – Уфа, 1973. – С. 71–73.
92. *Монахов Б.В., Мюллер Н.Р., Яременко К.В.* Результаты опытов с воздействием метилурацила на беременных крыс и эмбрионы // *Вопр. онкол.* – 1967. – Т. 13, №2. – С. 111.
93. *Мулатова А.К., Селескериди С.В.* Реакция тканей на введение некоторых стимуляторов регенерации // *Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф.* – Л., 1966. – С. 74–75.
94. *Мышкин В.А., Гизатулин А.Г., Вакарица А.В., Башкатов С.А.* Антиоксиданты в профилактике и терапии отравлений // *Тез. докл. Патологическая физиология экстремальных состояний.* – Пермь, 1986. – С. 40–41.
95. *Мышкин В.А., Хайбуллина З.Г., Башкатов С.А. и др.* Влияние метилурацила и оксиметацила на свободнорадикальное окисление в модельных системах // *БЭБиМ.* – 1995. – Т. 120, №8. – С. 142–144.
96. *Нацюк М.В.* Окислительное фосфорилирование в митохондриях и регенерация поврежденной печени под влиянием метилурацила // *Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича, В.Э. Коллы: Матер. конф.* – Йошкар-Ола, 1979. – С. 60–62.
97. *Нугманов С.Н., Воронкина Н.Г., Досъембетова Г.К. С.* Опыт применения метилурацила при лучевых ректитах // *Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф.* – Барнаул, 1967. – С. 94.
98. *Омельянчик М.С., Макшанова Е.И.* Биогенные амины: метаболические эффекты метилурацила // *Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств: Матер. конф.* – Каунас, 1985. – С. 277–278.
99. *Онуфриев М.В., Потапова Г.И., Силаева С.А., Николаев А.Я.* Карнозин как стимулятор цитостатической и фагоцитарной функции перитонеальных макрофагов // *Биохимия.* – 1992. – Т. 57, №9. – С. 1352–1359.
100. *Перельман Я.М., Красулина В.Н.* Аналитические исследования 4-метилурацила // *Методы анализа лекарственных веществ.* – Л., 1959. – С. 69–75.
101. *Перская Е.Л.* Влияние метилурацила, вводимого в предоперационной подготовке, на скорость включения лизина- $C^{14}$  в белки различных органов и тканей белых крыс в ближайший послеоперационный период после резекции желудка // *Тез. секц. сообщ. 2-го Всесоюз. биох. съезда (секц. 15).* – Ташкент: ФАН, 1969. – С. 201–202.

102. Пономарева-Астраханцева Л.З. Фармакология раневого процесса // Фармакология патологических процессов: М. – Л., 1951. – С. 171–226.
103. Попов М. А. Клетъчната стимуляция и нейното приложение в растениевъдството и медицината. – София, 1957.
104. Попова О.И. Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.
105. Попова О.И., Билич Г.Л., Тогузов Р.Т. Метилурацил – синхронизатор пролиферативных процессов в печени крыс // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 77–82.
106. Поролло В.И., Жемкова Л.Н. Действие оротата калия и метилурацила на различные типы РНК, полученные термическим фракционированием // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 153–157.
107. Ревич Г.Г., Попова О.И., Тихонов Ю.В. Экспериментально-биохимические аспекты изучения некоторых сторон механизма действия 6-метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – 1979, Йошкар-Ола. – С. 43–45.
108. Романенко Е.Б., Леонидов Н.Б. Влияние полиморфизма 6-метилурацила на ферменты нуклеиновых кислот // Тез. докл. 4-го Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”. – М., 1997. – С. 288.
109. Русаков В.И. К обоснованию применения метилурацила и пентоксила в хирургии // Вестн. хир. им. Грекова. – 1971. – Т. 106, №3. – С. 9–13.
110. Русаков В.И. Теоретические обоснования к применению пиримидиновых производных в хирургии // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 10–20.
111. Русаков В.И., Волощенко О.И. О влиянии 4-метилурацила на некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников // Клин. хир. – 1976. – №6. – С. 51–53.
112. Русаков В.И., Кучкин В.Т. Экспериментально-цитологические аспекты изучения некоторых сторон механизма действия метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 15–20.
113. Русаков В.И., Лукаш Н.А., Можарова И.Н., Митусов В.В. Роль перекисного окисления липидов в процессе регенерации // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 208–211.
114. Рябчинская Л.А. Сравнительная характеристика иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств продигозана, левамизола и метилурацила: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Челябинск, 1985. – 19 с.
115. Свистун О.П., Кухта С.И., Зубачик В.М. Эффективность применения метилурациловой мази при лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта // В сб. ст.: Методики диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний. – Киев, 1990. – С. 168–169.

116. Семёнова И.Г., Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я. Мягкие магнитные лекарственные формы с метилурацилом // Науч. конф. мол. ученых России к 50-летию АМН. – М., 1994. – С. 419–420.
117. Сержанин И.П. К вопросу о влиянии метацила на рост перевиваемых опухолей // Вопр. онкол. – 1963. – Т. 9, №7. – С. 33–35.
118. Силаева С.А., Голенченко В.А., Гаврильчак А.В. и др. Влияние карнозина и 4-метилурацила на развитие экспериментального гепатита у крыс // Биохимия. – 1992. – Т. 57, №9. – С. 1366–1372.
119. Силаева С.А., Гуляев Н.В., Хацернава Б.Я. Влияние 4-метилурацила и карнозина на заживление кожных ран у крыс // БЭБиМ. – 1990. – Т. 109, №2. – С. 180–182.
120. Силаева С.А., Хацернава Б.Я., Голенченко В.А. и др. Синтез нуклеиновых кислот и динамика морфологических показателей грануляционной ткани кожных ран у крыс, леченных 4-метилурацилом // Вопр. мед. хим. – 1990. – Т. 36, №1. – С. 82–84.
121. Симбирцева Л.П., Гершанович М.Л. Некоторые возможности распознавания доброкачественных и злокачественных изъязвлений желудка при помощи краткого лечения 4-метилурацилом // Труды III Всес. конф. онкологов. – М., 1967. – С. 220–221.
122. Скрипкин Ю.К., Сомов Б.А., Бутов Ю.С. Перспективы повышения эффективности терапии больных аллергическими дерматозами // Тез. докл. 3-го Всероссийского съезда дермато-венерологов. – М., 1971. – С. 38–39.
123. Слухай Ю.Ф. Применение метилурацила для лечения инфицированных ран // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 115–116.
124. Смирнов В.С. О применении метилурацила как фотозащитного средства // Вестн. дерматол. – 1973. – №9. – С. 68–71.
125. Степанюк Т.И., Корецкая Н.В. Влияние интерферона и метацила на процесс деления клеток ФЛ в культуре ткани // Микробиология, эпидемиология, клиника инфекционных болезней. – Харьков, 1978. – Т. 9. – С. 69–72.
126. Сунгурова Е.В. Цитохимические критерии оценки эффективности пиримидиновых препаратов // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 323–325.
127. Сытник Г.Н., Бабиян Л.К. Влияние вида основы на высвобождение метилурацила из мазей // Пермь, 1988. – 5 с. (Деп. Перм. гос. фарм. инст., дата депонирования 26.09.88. – Док. №022363).
128. Сытник Г.Н., Бабиян Л.К., Чекрышкина Л.А. Изучение высвобождения метилурацила из мазей методом диализа // Пермь, 1989. – 5 с. (Деп. Перм. Гос. фарм. инст., дата депонирования 04.01.90).
129. Сягайло П.Т., Бондарюк Л.Н., Величко С.Д., Антошкина З.П. Стимуляция роста длинных трубчатых костей метилурацилом // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1989. – Т. 143, №9. – С. 98.
130. Таран Ю.П., Шишкина А.Н. Влияние 6-метилурацила на различные показатели системы регуляции перекисного окисления липидов в организме // Вопр. мед. хим. – 1993. – Т. 39, №1. – С. 37–41.
131. Тупаков Н.П. Применение метилурацила для лечения ожогов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 130–131.
132. Тхор В.А. Метилурацил в комплексном лечении больных после аллотрансплантации трупной почки (клин.-эксп. иссл.): Дис. докт. мед. наук. – Киев, 1987. – 210 с.

133. *Фёдоров Н.А., Богомазов М.Я.* Метод одновременного выделения всех пиримидиновых и пуриновых веществ из мочи человека // Труды Центр. инстит. усоверш. врачей. – 1966. – Т. 87. – С. 317–323.
134. *Хайрулин Ф.Я., Ерешов М.Е., Хусейнова Х.Х. и др.* Терапия кожного лейшманиоза метациклином и доксициклином (вибрамицином) // Вестн. дерматол. венерол. – 1989. – №3. – С. 62–66.
135. *Хасанова Д.Д.* Первичный иммунный ответ при сочетанном применении метилурацила с левамизолом // Возрастные проблемы патологии: Тез. докл. 53-й научн. конф. мол. уч. БГМП. – Уфа, 1988. – С. 135.
136. *Холупяк И.Ю.* Влияние метилурацила на развитие плазмоцитарной реакции у животных, иммунизированных вакциной ТАВте // Неспецифическая резистентность организма в клинике, лечении и профилактике важнейших инфекционных заболеваний: Тез. докл. I респ. съезда инфекц. УССР. – Харьков, 1978. – С. 50–51.
137. *Хромов-Борисов Н.В., Карлинская Р.С.* Способ получения метилурацила из дикетена и мочевины // Авторское свидетельство №101690: Медицинская промышленность СССР. – 1955. – С. 10.
138. *Чеботарь Н.А.* Особенности действия салициловокислого натрия на разных стадиях эмбриогенеза крыс и влияние на его тератогенную активность некоторых сдвигов в организме самки // Фармакол. и токсикол. – 1967. – Т. XXX, №2. – С. 221–225.
139. *Чекман И.С., Пелещук А.П., Пятак О.А. и др.* Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. – Киев: Здоров'я, 1987. – С. 471.
140. *Четинога О.П.* Пиримидины и их значение в обмене нуклеиновых кислот // Применение пиримидиновых производных в онкологии и др. областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 100–101.
141. *Черкасова О.Г., Гонием А.А., Кондратьева Т.С. и др.* Технология и изучение магнитных мазей с метилурацилом и диоксидином // Фармация. – 1992. – Т. 41, №6. – С. 16–20.
142. *Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я., Николаев В.И. и др.* Физико-химические исследования магнитного наполнителя мазей на вазелин-ланолиновой основе с метилурацилом и диоксидином // Хим.-фармац. ж. – 1992. – Т. 26, №5. – С. 83–86.
143. *Чернов В.Н.* Противоспаечное действие метилурацила // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д, 1970. – С. 84–88.
144. *Чернов В.Н.* Изучение возможности прямого участия метилурацила в синтезе нуклеиновых кислот // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 104–107.
145. *Чернов В.Н.* Исследование экскреции пиримидиновых оснований // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 129–136.
146. *Чернов В.Н.* Схема клинического действия метилурацила на организм больного // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 124–126.
147. *Чернуха Ф.С.* Влияние метилурацила на содержание гликогена в печени при остром отравлении дихлорэтаном // Фармакол. и токсикол. – 1977. – №2. – С. 103–104.
148. *Шафиков И.З., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. и др.* Применение ксимедона в лечении обожжённых // Хирургия. – 1993. – №4. – С. 62–66.

149. Юнусова С.Н. Эффективность лечения хронических эзофагитов как предопухолевых заболеваний внутрипищеводным введением метилурацила: Дис. канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1987. – 165 с.
150. Юрченко В.П., Сивакова С.П., Макишанова Е.И. Некоторые новые аспекты действия метилурацила на организм // Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств: Матер. конф. – Каунас, 1985. – С. 331–332.
151. Яковлев Н.Н. Влияние 4-метилурацила на содержание нуклеозидов в мышцах и печени и активность уридинкиназы в печени белых крыс // Укр. біохім. ж. – 1970. – Т. 42, №3. – С. 317–321.
152. Яковлев Н.Н. Влияние 4-метилурацила на содержание нуклеотидов и деградацию урацила в печени белых крыс // Укр. біохім. ж. – 1970. – Т. 42, №6. – С. 731–735.
153. Яковлев Н.И., Орещенко Н.И. К анализу механизма анаболизирующего действия 4-метилурацила // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 34–40.
154. Behrend R. // Ann. Chem. – 1875. – 17. – 229.
155. Goldman A. S., Yakovac W. C. Prevention of Salicylate Teratogenicity in Immobilized Rats by Certain Central Nervous System Depressants // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1964. – Vol. 115, №3. – P. 693–696.
156. Hossain M.Z. Combination therapy (monomycine and methyluracil) in leishmaniasis cutis // Int. J. Dermatol. – 1988. – Vol. 27, №10. – P. 720–722. Comment in: Int. J. Dermatol. – 1990. – Vol. 29, №3. – P. 232.
157. Ippen H. Untersuchungen zur Lichtphysiologie der Haut II. Erythemschutz durch externe Anwendung von Pyrimidin und Purin Derivaten // Arch. Klin. exp. Derm. – 1969. – Bd. 235, H.1. – S. 25–31.
158. Raave W., Rambacher P. (Diamalt A-G). Use of pseudothymine as a fodder additive // Ger. Offen 2 437155 (Cl A23K) 12 Feb, 1976, Appl P 2437 155.9 01 Aug. 1974.
159. Rottkay F.V. Prenatal toxicity of ambazone // St.Bioph. – 1987. – Vol. 117, №1–3. – P. 193–198.
160. Schanker L.S., Tocco D. J. Some characteristics of the pyrimidine transport process of the small intestine // Biochim. et biophys. acta. – 1962. – Vol. 56, №3. – P. 469–473.
161. Schanker L.S., Tocco D.J. Active transport of some pyrimidines across the rat intestinal epithelium // Pharmacol. and exper. Therap. – 1960. – Vol. 128, №2. – P. 115–121.
162. The Merck Index. Twelfth Edition. An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals // Merck and Co., 1996. – P. 1046.

\*\*\*

## **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОТРОПНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ СТИЗАМЕТ®**

*А.Н. Яцковский, Т.А. Белоусова, С.А. Жучков, В.И. Ноздрин*  
ЗАО "Ретиноиды", Москва

Синтетическое пиримидиновое производное метилурацил (МУ) активизирует внутриклеточные биосинтетические процессы, в особенности

синтез нуклеиновых кислот и белков [4, 7, 10, 11], стимулирует пролиферацию в клеточных популяциях [12], влияет на систему гуморального иммунитета [14], вызывает изменения клеточного состава периферической крови [9] и оказывает ряд других воздействий на организм. Лекарственные формы с МУ для перорального и наружного употребления нашли широкое применение в различных областях клинической медицины, в частности, в дерматологии и хирургии. Так, МУ хорошо зарекомендовал себя как средство, способствующее восстановлению целостности кожи при ожогах [8, 13], в том числе лучевых [5], язвах, включая лепрозные [2, 3] и лейшманиозные [15], операционных ранах [1]. Однако несмотря на актуальность обсуждаемого вопроса, экспериментальные морфологические исследования дерматотропных, в том числе ранозаживляющих, свойств МУ немногочисленны [6]. \*

Учитывая, что предлагаемая мазь с МУ 3 % на водоэмульсионной основе (Стизамет®) предназначена прежде всего для стимуляции заживления повреждений кожи, изучение её специфической дерматотропной фармакологической активности выполняли на модели кожных ожоговых ран.

### **Материал и методы**

Исследование проводили на крысах-самках Вистар со средней массой  $189,4 \pm 3,3$  г. Термические ожоги вызывали путём наложения на 30 сек на кожу межлопаточной области спины, лишённой волосяного покрова, нагретого в течение 1 мин в кипящей воде ( $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) медного куба массой 50 г с площадью соприкосновения  $4\text{ см}^2$ . Все манипуляции проводили под гексеналовым наркозом (80 мг/кг, в/б). Через сутки на месте ожогов возникали раны в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами. К концу 1-й недели у всех животных на поверхности ран формировался первичный струп, который удаляли на 9-е сутки эксперимента.

Начиная со второго дня эксперимента и до момента заживления ран, на раневую поверхность ежедневно наносили 0,5 г мази с МУ (3 %) на водоэмульсионной основе (ВЭО); ежедневная разовая доза МУ при этом составляла около 80 мг/кг. Препаратом сравнения служила метилурациловая мазь 10 % на ланолин-вазелиновой основе (ЛВО), наносившаяся на ране-

---

\* В период прохождения препаратом Стизамет® экспертизы, клинических испытаний и регистрации полученные нами данные о различных аспектах его дерматотропной активности частично публиковались. Однако в этом альманахе мы на эти публикации не ссылаемся, а приводим основные результаты исследования специфической фармакологической активности мази Стизамет®.

вую поверхность в том же количестве. В качестве контроля использовали крыс с ожоговыми ранами, не получавших мазь (без воздействия), и животных, которым на раны наносили мазевую ВЭО. Каждая из экспериментальных и контрольных групп включала по 12 животных.

В ходе эксперимента с интервалом 3–6 дней измеряли площадь раневой поверхности путём зарисовки краёв раны на приложенном к ней стерильном предметном стекле и последующей морфометрии с использованием полуавтоматической системы анализа изображений MOP-Videoplan (фирма Reichert).

Характер течения репаративного процесса оценивали визуально в дни измерений площади ран, а также по результатам гистологического исследования кожи, иссечённой из краёв раны в конце 3-й недели и по окончании эксперимента. На аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф» (Россия) оценивали толщину росткового слоя эпидермиса в краях эпителизации ран по результатам не менее чем 150 измерений для каждой группы животных. В направлении от края эпителизации к центру раны в 3 полях зрения при увеличении 40 x 1,1 подсчитывали клеточную плотность дермы (суммарное число клеточных элементов в поле зрения), а также соотношение клеток воспалительного инфильтрата (полиморфноядерных, мононуклеарных) и фибробластов. О принадлежности клеток к соответствующим популяциям судили путём определения фактора формы, значения которого, по результатам предварительно проведённого исследования, варьируют для клеток фибробластического ряда в пределах 0,10–0,60, а для моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов – 0,61–1,0.

Статистическую обработку результатов всех исследований проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия средних считали значимыми с уровнем вероятности не менее 95 % (в таблицах отмечены звездочками: \* – 95 %, \*\* – 99 %, \*\*\* – 99,9 %).

### **Результаты исследования**

При аппликациях мазей с МУ уже в начале 2-й недели после нанесения ожоговых ран имела место более выраженная, в сравнении с контрольной группой животных без воздействия, тенденция к уменьшению площади раневой поверхности. В группе животных, получавших мазь с МУ 3% на ВЭО, эти различия приобретали статистически значимый характер в течение первой недели наблюдения, а в группе препарата сравнения – к 12-му дню эксперимента (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменений площади ожоговых ран (в см<sup>2</sup>) при использовании мазей с МУ (n=12)

Экспериментальные группы	Дни наблюдений после начала аппликации мазей				
	до аппликац.	3-й	12-й	18-й	28-й
без воздействия	5,78±0,23	5,45±0,30	2,52±0,25	1,32±0,07	0,85±0,12
ВЭО	6,01±0,20	5,48±0,19	2,07±0,20	1,18±0,08	1,00±0,21
мазь с МУ 10 % на ЛВО	6,07±0,25	5,00±0,27	1,75±0,12*	0,91±0,5*	0,80±0,32
мазь с МУ 3 % на ВЭО	6,46±0,26	4,79±0,24*	1,52±0,11**	0,66±0,05***	0,27±0,10**

Определение доли раневой поверхности по отношению к исходной площади раны позволило сопоставить скорости течения раневого процесса в экспериментальных группах животных. Установлено, что метилурациловая мазь 10 % на ЛВО обладает достаточно выраженным действием на этот показатель. Однако наибольшее влияние на скорость заживления ожоговых ран оказывает мазь с МУ 3 % на ВЭО (Стизамет®). На 28-е сутки эксперимента доля раневой поверхности для данной группы составила 4,2 % от исходной площади ран против 13 % – при аппликации препарата сравнения, 14,7 % – у животных без воздействия и 16,6 % – у животных, получавших мазевую основу, которая сама по себе практически не влияет на скорость репаративного процесса.

В прямой зависимости от скорости течения раневого процесса находятся сроки полного заживления ожоговых ран. В целом, на соответствующих этапах наблюдения процент животных с полной эпителизацией раневой поверхности был выше при использовании обеих мазей с МУ (табл. 2).

Таблица 2. Сроки заживления ожоговых ран при использовании мазей с МУ доля животных (в %) с полной эпителизацией раны по отношению к числу животных в группе, n=8

Экспериментальные группы	Дни наблюдений после нанесения раны				
	29-й	33-й	36-й	40-й	44-й
без воздействия	–	–	–	25,0	37,5
ВЭО	–	–	12,5	37,5	50,0
мазь с МУ 10% на ЛВО	12,5	25,0	50,0	62,5	62,5
мазь с МУ 3% на ВЭО	12,5	37,5	62,5	75,0	100

Ранее всего полная эпителизация раневой поверхности наблюдалась у отдельных животных при аппликации метилурациловой мази 10 % на ЛВО и мази с МУ 3 % на ВЭО (Стизамет®). Однако в последнем случае полное заживление ран у всех животных зарегистрировано значительно раньше, чем в остальных экспериментальных группах и у контрольных животных (рис. 1).

Одной из причин более быстрого заживления ожоговых ран при использовании мазей с МУ, вероятно, является его стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в эпителии кожи, на что косвенно указывают результаты измерения толщины росткового слоя эпидермиса. Так, через 3 недели после начала эксперимента у животных без воздействия и при аппликации мазевой основы этот показатель составил соответственно  $25,8 \pm 0,8$  мкм и  $24,2 \pm 0,8$  мкм. Толщина росткового слоя эпидермиса после использования мази Стизамет® в этот же период наблюдения составила  $35,6 \pm 1,0$  мкм, а при аппликации метилурациловой мази 10 % на ЛВО –  $42,3 \pm 1,3$  мкм. Вероятность различий с показателями в контрольных группах животных составила 99,9 %. Полученные данные свидетельствуют также о дозозависимом влиянии МУ на пролиферацию клеток эпидермиса в участках повреждения кожи. Характер течения раневого процесса варьировал в различных экспериментальных группах. Визуально нагноение ран в конце 1-й недели наблюдения отмечено у 25 % животных в группе без воздействия, у 16,7 % крыс при аппликации ВЭО и у 8,3 % животных при аппликации метилурациловой мази 10 % на ЛВО. Признаки нагноения ран при аппликации мази с МУ, приготовленной на ВЭО, в эти сроки визуально не наблюдались.

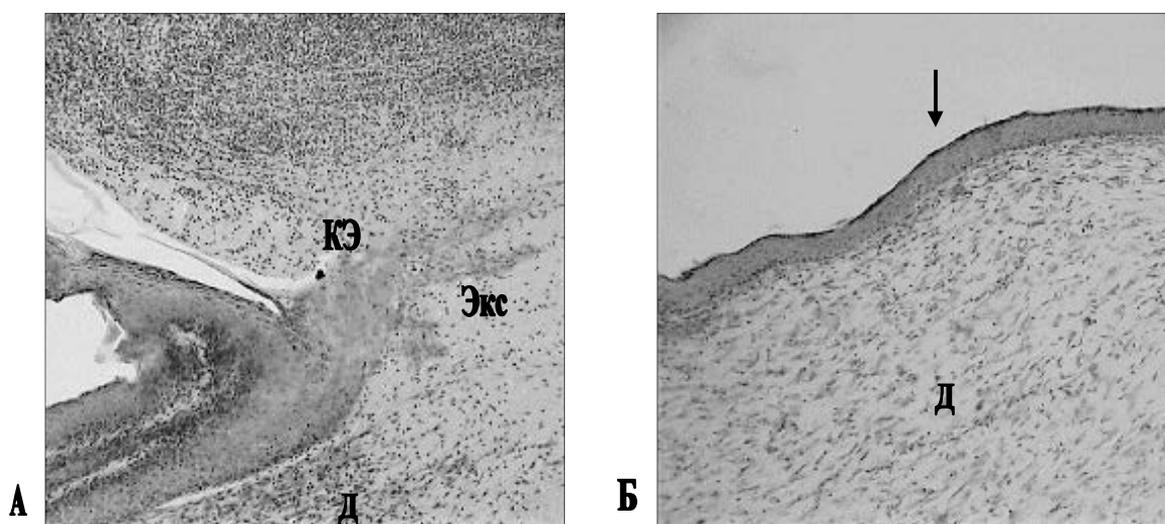


Рис. 1. Область ожоговой раны кожи у контрольного (без аппликаций) животного (А) и у крысы, получавшей аппликацию мази Стизамет® (Б) на 46-й день эксперимента: А – край эпителизации (КЭ), в дерме (Д) присутствует серозно-гнойный экссудат (Экс); Б – полная эпителизация раневой поверхности (стрелка), дерма (Д) образована волокнистой соединительной тканью. Об.: 10.

Результаты макроскопического наблюдения нашли подтверждение при гистологическом исследовании образцов кожи, иссечённых из краёв

ран в конце 3-й недели эксперимента. Во всех случаях в зоне раны отмечены признаки воспаления: гиперемия сосудов дермы под раневой поверхностью и её клеточная инфильтрация, выраженные, однако, неодинаково в различных группах. У контрольных животных часто наблюдался диапедез эритроцитов. В обеих контрольных группах и у животных, получавших метилурациловую мазь 10 % на ЛВО, отмечалось большое количество серозно-гнойного экссудата, содержащего преимущественно нейтрофильные лейкоциты и локализованного под поверхностными некротическими массами и вблизи края эпителизации. При использовании 3 % мази с МУ на ВЭО полнокровие сосудов было менее выражено, гнойный экссудат отсутствовал (рис. 2).

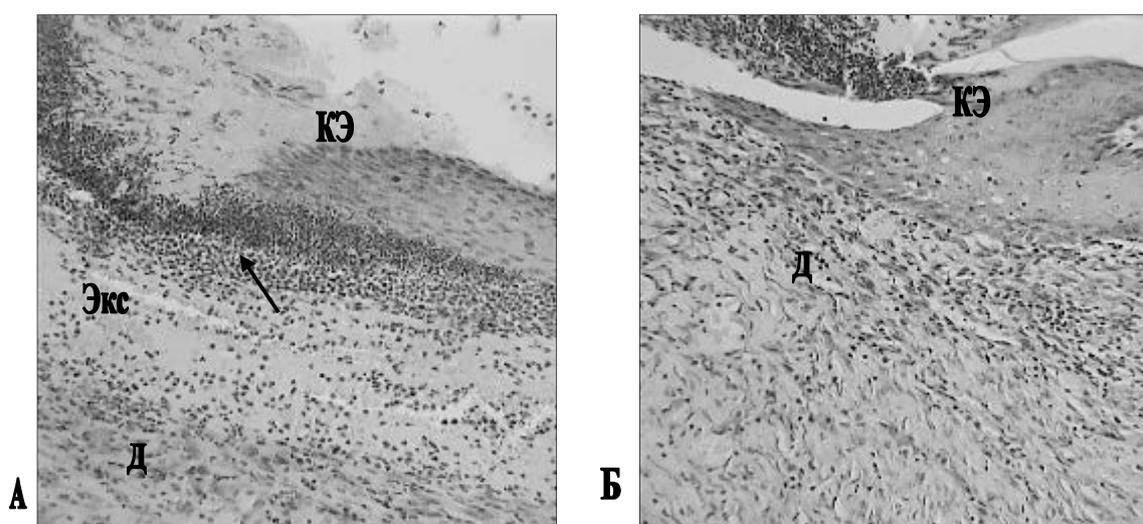


Рис. 2. Ожоговые раны кожи у крыс через 20 дней аппликаций мази с МУ 10 % на ЛВО (А) и мази Стизамет® (Б): А – под утолщенным краем эпителизации (КЭ) в дерме (Д) присутствуют скопления разрушенных полиморфноядерных лейкоцитов (стрелка) и серозный экссудат (Экс); Б – край эпителизации над грануляционной тканью дермы (Д), умеренно инфильтрированной лейкоцитами. Об.: 20.

Результаты анализа клеточного состава дермы под раневой поверхностью через 3 недели после нанесения ран (табл. 3) коррелируют с указанными выше особенностями течения раневого процесса при использовании разных мазей с МУ. Так, в сравнении с животными контрольных групп, суммарное число клеточных элементов в дерме, подсчитанное на поле зрения микроскопа, значительно снижается при аппликациях мази Стизамет®. При этом наблюдается отчётливо выраженный сдвиг в сторону клеток фибробластического ряда, что в совокупности свидетельствует о более быстром разрешении в этих условиях воспалительного процесса, развивающегося в месте ожога (рис. 3).

Таблица 3. Клеточная плотность ( $M \pm m$ ) и соотношение различных типов клеток (в %) в единице площади дермы через 3 недели после нанесения ожоговой раны и использования мазей с МУ ( $n=6$ )

Экспериментальные группы	Клеточная плотность	Доля клеток	
		воспалительного инфильтрата	фибробластического ряда
без воздействия	78,9±3,3	72,9 %	27,1 %
ВЭО	87,3±6,3	67,5 %	32,5 %
мазь с МУ 10 % на ЛВО	83,3±5,7	60,9 %	39,1 %
мазь с МУ 3 % на ВЭО	47,4±3,5*	48,4 %	51,6 %

Примечание: \* – вероятность различий с группой животных без воздействия составляет 95 %.

Таким образом, в качестве возможных причин ранозаживляющего эффекта препарата Стизамет<sup>®</sup>, наряду со стимуляцией пролиферативных процессов в эпидермисе, являются модификация воспалительного процесса в сторону активации фибробластической реакции дермы, а, возможно, и модулирующее влияние МУ на иммунокомпетентные клетки кожи.

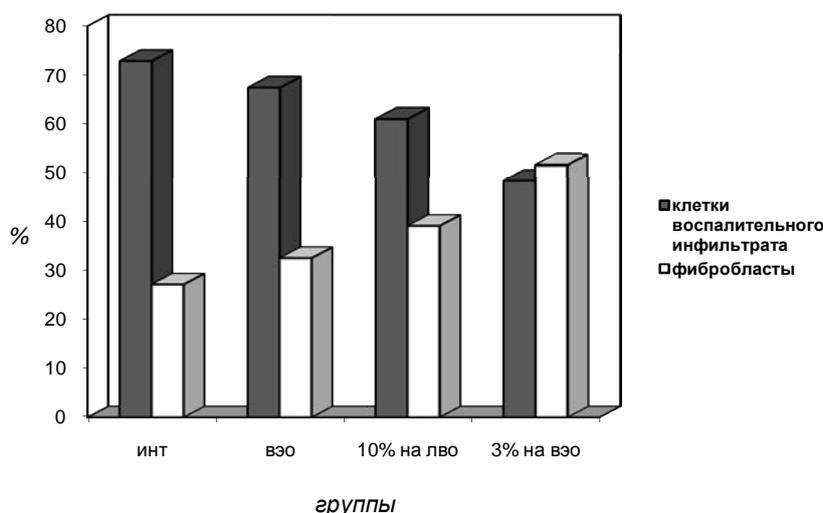


Рис. 3. Соотношение различных типов клеток (в %) в единице площади дермы через 3 недели после нанесения ожоговой раны и использования мазей с МУ.

### Заключение

Мази, содержащие метилурацил, оказывают стимулирующее влияние на процессы репаративной регенерации кожи, независимо от состава использованной для их приготовления основы.

Мазь метилурациловая 3 % на водоземulsionной основе (препарат Стизамет<sup>®</sup>) стимулирует пролиферацию эпителия кожи в зоне повреждения. В сравнении с 10 % мазью с МУ на ЛВО, она отчётливо подавляет воспалительную и активирует фибробластическую реакцию дермы, что определяет её более выраженное стимулирующее влияние на заживление ожоговых ран.

## Литература

1. Билич Г.Л., Колла В.Э., Эйдельштейн С.И., Галецкий Г.И. Плёнкообразующие аэрозоли и их применение в медицине – Йошкар-Ола: Марийское книжное издательство, 1977. – С. 131.
2. Вальтер В.Г., Батчаева Л.Х. К вопросу о лечении трофических язв и вялогранулирующих ран метилурацилом // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 24.
3. Вальтер В.Г., Голощанов Н.П. Хирургические методы лечения трофических язв подошв в комплексе с пиримидинами у больных лепрой // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины: Матер. конф. – Ростов н/Д.: Мин. здравоохран. СССР, Рост. гос. мед. инст., 1970. – С. 258–261.
4. Волощенко О.И. Влияние метилурацила на интенсивность анаболических процессов у интактных крыс // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 87–89.
5. Гершанович М.Л. Лечебное действие метацила (4-метилурацила) при повреждениях слизистых оболочек у больных, подвергающихся лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 17–20.
6. Журавлёва М.В., Музыкант Л.И., Каем Р.И. Влияние метилурацила на воспалительную реакцию и регенеративные процессы в ожоговой ране при экспериментальных термических ожогах // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии: – Матер. Всесоюз. Симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 143–145.
7. Касаткин В.Ф., Ефремова О.А., Глуценко В.А. Влияние аппликации метилурацила в гипоталамус на динамику веса, характеристики послеоперационного рубца и уровень нуклеиновых кислот печени белых крыс // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Матер. конф. – Йошкар-Ола: Мин. высш. и средн. спец. обр. РСФСР, Марийский гос. универс., 1979. – С. 251–252.
8. Кольцова Л.А., Широков В.Н., Шерпутовская К.Е., Амиров И.М. Применение метилурациловой мази в комплексном лечении ожогов лица // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Матер. конф. – Йошкар-Ола: Мин. высш. и средн. спец. обр. РСФСР, Марийский гос. универс., 1979. – С. 212.
9. Лазарев Н.В. Лекции по фармакологии системы крови. – Л.: Медгиз, 1960. – 83 с.
10. Лифшиц Р.И. Пиримидиновые производные как анаболизаторы // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 62–64.
11. Перская Е.Л. Влияние метилурацила, вводимого в предоперационной подготовке, на скорость включения лизина-С<sup>14</sup> в белки различных органов и тканей белых крыс в ближайший послеоперационный период после резекции желудка // Тез. секц. сообщ. 2-го Всесоюз. биох. съезда (секц. 15). – Ташкент: Фан, 1969. – С. 201–202.
12. Попова О.И. Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.
13. Тунаков Н.П. Применение метилурацила для лечения ожогов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 130–131.

14. *Хасанова Д.Д.* Первичный иммунный ответ при сочетанном применении метилурацила с левамизолом // Возрастные проблемы патологии: Тез. докл. 53-й научн. конф. мол. уч. БГМП. – Уфа, 1988. – С. 135.

15. *Hossain M.Z.* Combination therapy (monomycine and methyluracil) in leishmaniasis cutis // Int. J. Dermatol. – 1988. – Vol. 27, №10. – P. 720–722.

\*\*\*

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕТИЛУРАЦИЛА ПОСЛЕ АППЛИКАЦИЙ СОДЕРЖАЩИХ ЕГО МАЗЕЙ**

*В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.П. Арханчев*  
ЗАО "Ретиноиды", Москва

Метилурацил (6-метилурацил, 6-метил-2,4-пиримидиндион, 6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин - 2, 4-дион, диоксометилтетрагидропиримидин) – известная субстанция, применяемая в лечении заболеваний человека самой разной этиологии. Из лекарственных форм с метилурацилом (МУ) наиболее широкое распространение получили таблетки, суппозитории, аэрозоли и мази [6].

На протяжении нескольких десятилетий 10 % мазь с МУ используется в хирургии при лечении ран, ожогов и обморожений. В качестве носителя при её изготовлении применяется смесь ланолина и вазелина, которая давно уже не соответствует ряду биофармацевтических требований: углеводородные носители трудно распределяются по раневой поверхности, медленно и в незначительном количестве передают тканям лекарственное вещество [4, 5]. Кроме того, основы, содержащие эти компоненты, имея выраженный гидрофобный характер, не способны поглощать воду, поэтому на коже образуется слой кожного экссудата или пота, который препятствует контакту носителя с эпидермисом. Субстанции из таких мазей трудно проникают в кожу, что снижает ожидаемое терапевтическое действие [3]. Для увеличения биодоступности МУ из мази проводились исследования по замене низкоэффективного носителя на другой [1, 7], но отечественная фармацевтическая промышленность продолжает выпускать мазь с МУ на ланолин-вазелиновой основе. Нами также был проведён эксперимент по изучению фармацевтической доступности МУ из эмульсионной мази в сравнении с традиционным препаратом [3]. Однако лишь по прошествии ряда лет, при работе над мазью Стизамет<sup>®</sup> нам удалось вновь вернуться к изучению этой проблемы.

Цель исследования – изучить в эксперименте на животных фармако-

кинетику МУ после аппликации различных мазей.

### **Объекты и методы исследования**

*Объекты исследования.* Мазь Стизамет<sup>®</sup>, содержащая 3,0 % МУ и приготовленная на эмульсионной основе (патент RU 2135180 с приоритетом от 15.02.99, ФСП 42-0066-1742-01), 10 % мазь с МУ (10% МУ) (ФС 42-1993-96) и субстанция 6-метилурацила (ФС 42-2255-95).

*Экспериментальные животные.* Исследование проводили на половозрелых аутбредных крысах-самках, в каждую группу входило по 6–7 животных массой 180–220 г. Животных содержали в условиях вивария ЗАО "Ретиноиды" при свободном доступе к корму и воде. Корм животных представлял собой гранулированный концентрат с добавлением мяса и овощей. За 18 часов до забора крови корм у животных изымался. Эксперимент проводили с 8 часов утра. В течение этого времени животные получали только воду.

*При исследовании всасывания и элиминации метилурацила из кровотока* животные были разделены на 3 группы и помещены в зажимные клетки. Первой группе в/в (хвостовая вена) вводили около 1 мл 0,4 % раствора МУ (20 мг на кг массы тела), 2-й и 3-й группе на выстриженные участки межлопаточной области спины размером 4x4 см наносили в количестве 0,5 г 10 % МУ и мазь Стизамет<sup>®</sup> соответственно. Мази втирали в течение 5 мин. Содержание МУ в сыворотке крови определяли через 0,25, 0,5, 1, 2, 6, 12, 24 и 48 часов. Декапитацию животных осуществляли в условиях лёгкого эфирного наркоза. Кровь собирали в центрифужные пробирки, отстаивали в течение 30 мин (в темноте при комнатной температуре) и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре минус 20 °С до проведения анализа.

*Аналитическое оборудование.* Определение МУ в сыворотке крови осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Использовали систему для ВЭЖХ фирмы Jilson (Франция): ультрафиолетовый детектор с переменной длиной волны Holochrom, персональный компьютер с программой «Мультихром» для обработки хроматограмм («Амперсанд», Москва), стальная аналитическая колонка (8,0 x 12,0 мм), заполненная сорбентом Ultrasep-C<sub>18</sub>, размер частиц 5 мкм. Элюирующая система метанол – вода, скорость потока 0,5 мл/мин. Детектирование при 260 нм, чувствительность 0,010 адсорбционных единиц полной шкалы. В качестве стандартного образца при определении 6-метилурацила использовали 6-methyluracil (2,4-Dihydroxy-6-methylpyrimidine) фирмы Sigma

(Германия).

*Методика количественного определения МУ в сыворотке крови.* 0,1 мл сыворотки крови смешивали с 0,9 мл метилового спирта, встряхивали на вихревом смесителе в течение 30 сек и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут. 50 мкл надосадочной жидкости вкалывали в жидкостной хроматограф. Параллельно в хроматограф вводили 25, 50, 100 и 200 нг стандарта МУ для построения калибровочного графика и расчёта его содержания в образцах сыворотки крови.

*Расчёт фармакокинетических параметров* проводили с помощью специальной компьютерной программы ASKID (Дорохов В.В., Холодов Л.Е., 1996).

### **Полученные результаты**

Результаты определения МУ в сыворотке крови и фармакокинетические параметры представлены в табл. 1, 2 и на рис. 1 и 2.

После в/в введения раствора МУ его концентрация в сыворотке крови экспериментальных животных начинает сразу снижаться. В течение 12 часов этот процесс продолжается, концентрация падает с  $318 \pm 28$  мкг/мл до  $15 \pm 1,5$  мкг/мл, что соответствует логарифмическому уравнению. Через 24 и 48 часов МУ не обнаруживается в сыворотке крови. Это может указывать на то, что при таком способе поступления МУ не аккумулируется в организме животных, а быстро выводится.

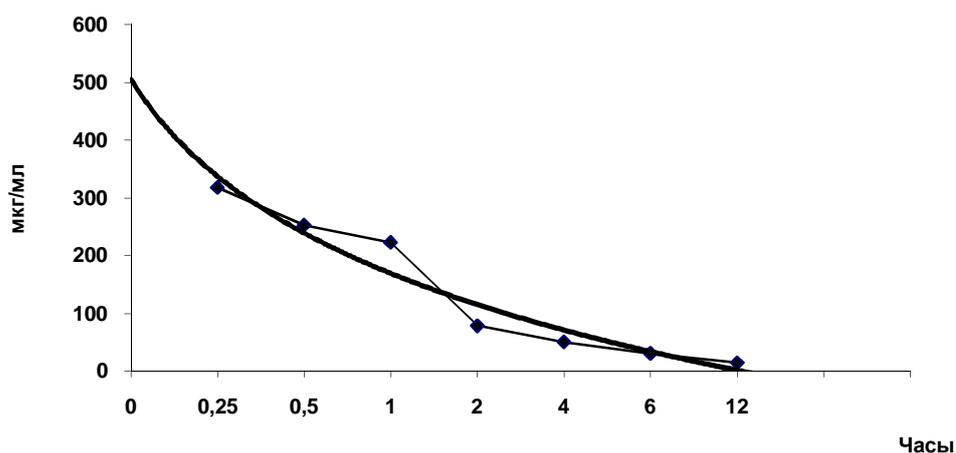


Рис. 1. Концентрация метилурацила в сыворотке крови крыс после его внутривенного введения (40 мг/кг массы).

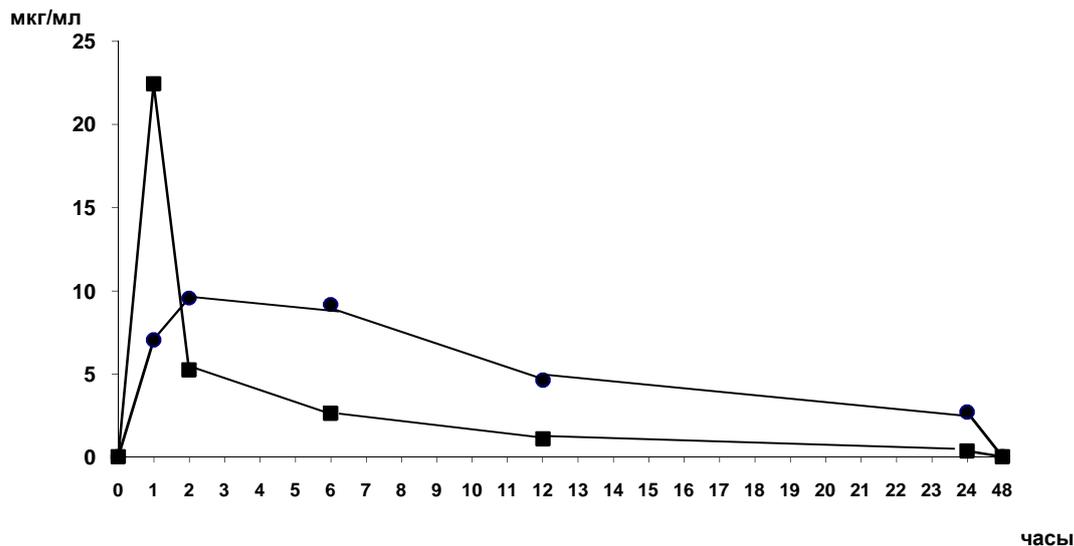


Рис. 2. Содержание метилурацила в сыворотке крови крыс после аппликаций мази 10 % МУ (■) и мази Стизамет® (●).

Содержание МУ в сыворотке крови после аппликации мази 10 % МУ (табл. 1) увеличивается на протяжении первого часа, достигая максимума  $22,4 \pm 1,1$  мкг/мл. Однако уже через 2 часа этот показатель резко снижается до  $5,25 \pm 0,54$  мкг/мл, а через 12 и 24 часа составляет  $1,1 \pm 0,15$  мкг/мл и  $0,35 \pm 0,03$  мкг/мл соответственно. При аппликации мази Стизамет® максимальное содержание МУ в сыворотке крови достигается только через 2 часа ( $9,56 \pm 0,47$  мкг/мл). Однако на протяжении последующих 12 и 24 часов концентрация МУ в сыворотке крови почти в 4,2 и 7,5 раз выше по сравнению с показателями 10 % мази МУ.

Такое различие между всасыванием субстанции из мази 10 % МУ и мази Стизамет® может быть объяснено липофильным характером мазевой основы 10 % МУ. При нанесении 10 % мази, имеющей ланолин-вазелиновую основу, происходит быстрое всасывание МУ из прилежащих к коже слоёв мази. 10 % концентрация МУ в мази обуславливает быстрый рост его содержания в крови. В дальнейшем ланолин-вазелиновая основа, нарушая нормальное испарение выделенной кожей влаги, ведёт к её отпотеванию и образованию на коже тонкой водной плёнки, препятствующей адгезии препарата и диффузии МУ из липофильного носителя. Кроме того, вязкая мазевая основа и суспензионный характер субстанции препятствует равномерному распределению МУ в мази.

Таким образом, применение 10 % мази МУ на ланолин-вазелиновой основе обеспечивает высокое, но кратковременное поступление МУ в кровоток. Поступление МУ из мази Стизамет® начинается также с момента нанесения и только через 2 часа достигает максимального значения. В

дальнейшем уровень лекарственного вещества в крови сохраняется высоким даже через 24 часа. Следует отметить, что субстанция в этой мази находится в кристаллическом состоянии, так как вводится в мазевую основу по типу суспензии. Это делает её похожей на 10 % МУ. Однако замена ланолин-вазелиновой основы на эмульсионную способствует более полному поступлению лекарственного вещества из мази через кожу.

На основании полученных данных с помощью одночастевой модели со всасыванием были определены основные фармакокинетические параметры МУ после аппликаций 10 % мази с МУ и мази Стизамет®.

Величины констант элиминации и времени полувыведения МУ при использовании обеих мазей не имеют достоверного различия; скорость выведения МУ из кровотока (общий клиренс) в случае с мазью 10 % МУ почти в 3 раза выше, чем при аппликации мази Стизамет®. Результаты эксперимента позволяют предположить, что мазь 3 % МУ на эмульсионной основе может оказывать биологический эффект более длительное время, чем мазь 10 % МУ. Об этом свидетельствует рост относительной биологической доступности МУ из мази, приготовленной на эмульсионной основе. Относительная биодоступность МУ из мази Стизамет® почти в 3 раза выше, чем этот показатель из 10 % МУ. Расчет абсолютной биодоступности МУ из мазей относительно в/в введения лекарственного вещества показал, что при аппликации 10 % МУ этот показатель составил 0,65 %, а при использовании мази Стизамет® – 1,8 %. Установленные факты позволяют заключить, что мазь Стизамет® обладает более высокой биологической доступностью.

Таким образом, поступление МУ из 10 % МУ в кровоток через кожу экспериментальных животных происходит менее эффективно, чем из мази Стизамет®, что свидетельствует о более высокой биологической доступности МУ из мази на эмульсионной основе.

#### **Выводы:**

1. При внутривенном введении МУ он не аккумулируется в организме, а быстро выводится.
2. Замена ланолин-вазелиновой основы на эмульсионную способствует более полному поступлению МУ из мази через кожу.
3. Относительная биодоступность МУ из мази Стизамет® почти в 3 раза выше по сравнению с таковой из мази с 10 % МУ.
4. Замена ланолин-вазелиновой основы на эмульсионную позволяет снизить содержание МУ в мази до 3%.

Таблица 1. Концентрация МУ в сыворотке крови (мкг/мл) после в/в введения и аппликации мазей

Группа животных	Время взятия крови (час)								
	0,25	0,5	1	2	4	6	12	24	48
в/в	318±28	253±19	243±21	79±3,8	51±2,4	31 ±1,9	15±1,5	не опред.	не опред.
10 % МУ	0,66±0,08	15,87±1,24	22,44±1,1	5,25±0,54	не опред.	2,64±0,31	1,1±0,15	0,35±0,03	0,007±0,001
Мазь Сти-замет®	1,56±0,11	3,31±0,26	7,06±0,31	9,56±0,47	не опред.	8,27±0,52	4,62±0,61	2,69±0,27	0,006±0,001

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры МУ после в/в введения и аппликации мазей

Параметр	Обозначение	Ед. измерения	в/в	Стизамет®	10 % МУ
Константа элиминации	$k_{el}$	ч <sup>-1</sup>	0,43	0,135	0,145
Константа скорости всасывания	$k_{abs}$	ч <sup>-1</sup>	1,05	0,501	0,489
Время полувыведения	$T_{1/2}$	ч <sup>-1</sup>	1,61	5,15	4,79
Максимальная концентрация	$C_{max}$	мкг/мл	2612	9,45	3,52
Время достижения $C_{max}$	$T_{max}$	ч	0,0527	3,59	3,54
Общий клиренс	$Cl_t$	мл/мин	0,107	73,2	206
Объём распределения	$V_1$	л	0,015	32,6	85,2
Площадь под кривой	AUC	мкг*ч/мл	6220	114	40,5
Относительная биодоступность	ОБД	%	–	281 %	100 %
Абсолютная биодоступность	АБД	%	100	1,8 %	0,65 %

## Литература

1. *Бондаренко О.Л.* Разработка новых мазевых основ и использование их в технологии мазей с фурациллином и метилурацилом для лечения ран и ожогов: Дис. канд. фарм. наук. – 1995.
2. *Грецкий В.М., Цагарейшвили Г.В.* Носители лекарственных веществ в мазях // Тбилиси: Изд. МЕЦНИЕРЕБА, 1979. – С. 203.
3. *Гузев К.С., Сахатов М.З., Грецкий В.М., Ноздрин В.И.* Исследование фармацевтической доступности метилурацила из мази // В сб.: Современные исследования технологии и использование лекарственных препаратов. – Ашхабад, 1993. – С. 178–183.
4. *Ли В.Н.* Ланолин и его производные в фармацевтической практике // Аптечное дело за рубежом. – 1972. – Вып.6. – С. 56–62.
5. *Петрунь Н.М., Алюшин М.Т.* Влияние некоторых веществ, применяемых в качестве основ для приготовления мазей, на газообмен и теплообмен через кожу человека // Вестник дерматол. и венерол. – 1964. – №8. – С. 15–20.
6. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств, 16-й выпуск / Гл. ред. *Г.Л. Вышковский*. – М.: «РЛС-2008», 2007. – С. 551.
7. *Сытник Г.Н., Бабиян Л.К.* Влияние вида основы на высвобождение метилурацила из мазей // Перм. фарм. ин-т. – Пермь, 1988. – 5 с. – Рукопись деп. в НПО СОЮЗМЕДИНФОРМ 26.09.88, № 16257. МРЖ, раздел 22, 1989, № 2, реф. 317.

\*\*\*

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИЗАМЕТ®

*В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, Т.А. Белоусова, К.С. Гузев*  
ЗАО "Ретиноиды", Москва

*Острая токсичность.* Для определения параметров острой токсичности исследуемой мази использовали крыс популяции Вистар и аутбредных мышей обоего пола. Препарат Стизамет® наносили на выстриженный участок кожи межлопаточной области спины однократно в дозе 2,0 г, что соответствовало 364 мг метилурацила (МУ) на кг массы тела. После нанесения препарата животных в течение 2 часов выдерживали в индивидуальных клетках. О токсичности препарата судили по 15-дневной выживаемости. Все животные дожили до конца эксперимента, что свидетельствует об отсутствии острой токсичности у препарата Стизамет®.

*Подострая и хроническая токсичность.* Для изучения подострой и хронической токсичности препарата Стизамет® использовали крыс популяции Вистар в возрасте 1,5–2 месяцев. Изучение подострой и хрониче-

ской токсичности проводили на 6 группах крыс по 8–10 животных в каждой. Основные группы животных: 1-я – интактный контроль (животные без мазевых аппликаций ежедневно высаживались на 1 час в индивидуальные зажимные клетки); 2-я – водоэмульсионная основа (ВЭО); 3-я – мазь с 0,5 % содержанием МУ на ВЭО; 4-я – препарат Стизамет®; 5-я – мазь с 10 % содержанием МУ на ВЭО; 6-я – мазь с 10 % содержанием МУ на ланолин-вазелиновой основе (ЛВО), аналог испытываемого препарата. Препарат наносили на кожу корневой части хвоста (2 см<sup>2</sup>) ежедневно 5 раз в неделю в течение 1 месяца при исследовании подострой токсичности и в течение 6 месяцев при изучении хронической токсичности. Оценку токсического эффекта проводили по динамике изменения средней массы животных и потребления ими корма, клеточному составу крови и её биохимическим показателям, характеризующим состояние белкового, углеводного, липидного и минерального обмена веществ, по функциональному состоянию печени и почек, абсолютной и относительной массе внутренних органов, их гистоструктуре и морфометрическим показателям.

*Подострая токсичность.* Анализ результатов исследования подострой токсичности препарата Стизамет® и мазей, приготовленных на ВЭО и содержащих различные концентрации МУ, выявил ряд эффектов влияния этого вещества на изучавшиеся показатели состояния организма экспериментальных животных. Большинство выявленных эффектов, в частности, увеличение абсолютной массы печени и гипертрофия гепатоцитов, изменение толщины росткового слоя эпидермиса кожи, увеличение площади белой пульпы селезёнки, тенденция к росту числа лейкоцитов в периферической крови, соответствуют известным данным об адаптогенном действии МУ и его стимулирующем влиянии на процессы пролиферации, роста и белкового синтеза [1–8]. Вместе с тем, обнаружены сдвиги, которые частично могут рассматриваться как следствие отрицательного воздействия МУ на организм (снижение абсолютной массы тела животных и снижение показателей потребления ими корма в сравнении с интактными крысами, рост в периферической крови биохимических параметров системы детоксикации). Однако принципиальным является то, что эти эффекты проявляют отчётливую зависимость от дозы субстанции и значимо выражены лишь после аппликаций мази на ВЭО, содержащей 10 % МУ.

*Хроническая токсичность.* Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что длительное, в течение 6 месяцев, применение препарата Стизамет® и других мазей с МУ может вызывать дозозависимые изменения некоторых показателей состояния организма животных. Так, в

течение примерно первых трёх месяцев эксперимента имеет место снижение среднего потребления корма, причём по мере увеличения срока наблюдения проявляется дозозависимый характер этого эффекта. В конце опыта отклонения данного показателя от группы интактных животных отмечены лишь после аппликаций мазей, содержащих 10 % МУ. Среднее потребление корма животными основной испытуемой группы (препарат Стизамет®) не отличается значимо от величины абсолютного показателя у интактных крыс. Последнее позволяет допустить, что реакция животных на введение в организм МУ в виде дозозависимого снижения объёма потребляемого корма, наблюдаемая в течение первых трёх месяцев эксперимента, в более поздние сроки сменяется адаптацией организма к имевшему место воздействию препаратов. Анализ периферической крови животных, получавших в течение месяца накожные аппликации препарата Стизамет®, позволяет сделать вывод об отсутствии у него выраженного влияния на количество эритроцитов и лейкоцитов, а также на большинство биохимических показателей сыворотки крови.

Морфометрический анализ толщины росткового слоя эпидермиса в зоне аппликаций выявил статистически значимое уменьшение величины данного показателя в группе животных, получавших накожные аппликации препарата Стизамет® и мазей, содержащих 10 % МУ. Можно полагать, что длительное применение МУ в составе вышеназванных мазей в результате своего специфического стимулирующего эффекта на клеточную пролиферацию ведёт к истощению популяции стволовых клеток эпителия кожи и как следствие – к уменьшению толщины его ростковой зоны.

Таким образом, обнаруженные изменения носят преимущественно характер реактивных и не отражают цитопатогенного воздействия препарата Стизамет® и исследованных мазей, содержащих МУ.

*Местно-раздражающее действие.* Оценку местно-раздражающего действия препарата Стизамет® проводили в сравнении с препаратом мазь метилурациловая 10 %, приготовленная на ЛВО. Для этих целей использовали пятнистых морских свинок массой 300–350 г. На боковой поверхности туловища животных выстригали волосяной покров площадью 4x4 см, на этот участок ежедневно в течение 14 дней наносили исследуемые препараты в количестве 0,2 г. В качестве контрольных групп использовали интактных животных и свинок, получавших ВЭО или ЛВО. В обеих экспериментальных группах исследовано по 8 животных, в контрольных группах – по 6 морских свинок. Возможное местно-раздражающее действие препаратов оценивали в условных баллах по гиперемии сосудов

и наличие отёка соединительной ткани дермы, по наличию скоплений эозинофилов и тучных клеток в дерме, а также нейтрофильных и мононуклеарных лейкоцитов в эпидермисе и дерме.

Установлено, что длительное накожное нанесение препаратов, содержащих разные концентрации МУ и приготовленных на различных мазевых основах, сопровождается незначительным расширением сосудов микроциркуляторного русла сосочкового слоя дермы. Немногочисленные периваскулярные скопления мононуклеарных клеток обнаружены не только у экспериментальных, но и у контрольных животных. Небольшая инфильтрация дермы мононуклеарными лейкоцитами, отмеченная после аппликаций метилурациловой мази 10 % на ЛВО, скорее всего, является реакцией клеточных структур на длительное воздействие основы, нежели эффектом содержащейся в препарате субстанции. Полученные результаты исследования местно-раздражающего действия препарата Стизамет<sup>®</sup> свидетельствуют об отсутствии такового.

*Аллергизирующие свойства.* Оценку аллергизирующего действия препарата Стизамет<sup>®</sup> проводили в сравнении с препаратом мазь метилурациловая 10 %, приготовленной на ЛВО, и интактными животными. В исследованиях использовали беспородных морских свинок-самок альбиносов массой 300–350 г. На боковой поверхности туловища животных выстригали волосяной покров на участке площадью 4x4 см. На этот участок кожи наносили 0,5 г исследуемых препаратов, после чего животных помещали на 4 часа в индивидуальные клетки для предотвращения слизывания препарата. Аппликацию мазей проводили через день в течение 10 дней – всего 5 аппликаций. Сенсibilизацию животных выявляли через 5 дней после окончания нанесения препаратов. С этой целью на кожу уха однократно наносили 0,3 г мази в разрешающей дозе (концентрация МУ 0,3 %). Местную аллергическую реакцию учитывали через 6, 12 и 24 часа. Интенсивность реакции оценивали по наличию и величине отёка уха. Измерение толщины уха проводили с помощью микрометра. У всех исследованных животных получен отрицательный результат.

Таким образом, препарат Стизамет<sup>®</sup>, содержащий метилурацил в концентрации 3 % и приготовленный на водоземulsionной основе, в данных условиях эксперимента не обладает аллергизирующим действием.

### Литература

1. Билич Г.Л. Стимуляция регенерационных и защитных механизмов в детской хирургии. – М.: Медицина, 1976. – 223 с.

2. Брауде А.И., Смертенко И.И., Щербакова Э.Г. Экспериментально-цитологическое изучение стимулирующего влияния 1,8-меркаптоаденина и 4-метилурацила на клеточный метаболизм // Матер. конф. Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины. – Ростов н/Д, 1970. – С. 41–48.

3. Винницкий Л.И., Жидков И.Л., Тебенкова В.Ф. Воздействие метилурацилом на печёночную и мышечную ткань крыс в условиях адреналэктомии // Матер. Всесоюз. симп. Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. – Ростов н/Д, 1976. – С. 110–112.

4. Волощенко О.И. К механизму действия метилурацила // Матер. конф. Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 68–69.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). Ч. II // М., 1996. – С. 161–163.

6. Омелянчик М.С., Макшанова Е.И. Биогенные амины: метаболические эффекты метилурацила // Матер. конф. Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств. – Каунас, 1985. – С. 277–278.

7. Попова О.И. Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.

8. Русаков В.И., Волощенко О.И. О влиянии 4-метилурацила на некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников // Клин. хир. – 1976. – №6. – С. 51–53.

\*\*\*

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МАЗИ СТИЗАМЕТ® В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ И ПСОРИАЗА**

*В.И. Альбанова*

ЗАО "Ретиноиды", Москва

Как показал опыт экспериментальных и клинических исследований, вещества, структурно близкие к естественным метаболитам, нередко сами обладают биологической активностью. Одним из таких веществ является метилурацил (МУ) – биологически активное соединение, представляющее собой структурный аналог тимина. Попадая в клетку, МУ стимулирует реакции пластического обмена, вызывая увеличение количества синтезируемых РНК, ДНК и белка. Данное воздействие, по всей вероятности, неспецифично, и касается различных клеток и разных нуклеиновых кислот и

белков, что и объясняет многообразие проявлений воздействия препарата в организме.

МУ обладает следующими фармакологическими свойствами: анаболическим, противовоспалительным, способностью стимулировать регенераторные процессы, иммуномодулирующим, свойством стимулировать лейкопоз и эритропоз, болеутоляющим, адаптогенным и др. [3, 11]. Обладая столь широким спектром биологической активности, МУ в виде различных лекарственных форм нашёл применение во многих областях клинической медицины: офтальмологии (кератиты), оториноларингологии (атрофический ринит), стоматологии (периодонтиты), гематологии (лейкопения, анемия), хирургии (ожоги, раны), онкологии (осложнения лучевой терапии злокачественных новообразований), фтизиатрии, пульмонологии.

Для дерматологии особенно важными оказались следующие свойства МУ: способность усиливать регенерацию кожи и уменьшать вероятность нагноения, снижать болевую реакцию, улучшать обменные процессы, уменьшать микроциркуляторные нарушения и отёк в очаге воспаления, замедлять дистрофические процессы в ткани, оказывать противовоспалительное и фотозащитное действие, Многие годы МУ широко применялся в дерматологии для лечения алергодерматозов, псориаза, красного плоского лишая, эрозивных и язвенных процессов, ожогов, кожного лейшманиоза, фотодерматозов [6, 7, 8].

Известны различные лекарственные формы, в которые МУ входит в качестве активного вещества, – таблетки для приёма внутрь, ректальные суппозитории, мази для наружного применения на ланолин-вазелиновой основе (Метилурациловая, Левомеколь, Левосин), губки с коллагеном (Метуракол), плёнчатые аэрозоли.

Новый препарат Стизамет<sup>®</sup> для наружного применения представляет собой мазь на эмульсионной основе, содержащую в качестве активного вещества МУ. Препарат разработан Фармацевтическим научно-производственным предприятием "Ретиноиды". Основа позволяет МУ легко проникать через роговой слой, одновременно смягчая и увлажняя его. Изучение фармакологической активности препарата показало, что мазь специфически стимулирует пролиферативную активность клеток базального и супрабазального слоёв эпидермиса, омолаживая популяцию кератиноцитов, дозозависимо стимулирует процессы физиологической и репаративной регенерации эпидермиса: ускоряет заживление ран, способствует восстановлению эпителиально-клеточного пласта при атрофии ко-

жи, обладает противовоспалительным действием, снижает болевую реакцию, улучшает обменные процессы, уменьшает в очаге воспаления микроциркуляторные нарушения и отёк [2, 9, 10]. Экспериментально доказано, что мазь не обладает острой и хронической токсичностью, раздражающим, аллергизирующим действием [4, 5]. Исследование фармакокинетики мази свидетельствует, что максимальный уровень МУ в крови при нанесении на кожу достигается через 2 часа, время полувыведения составляет 5,1 часа [1].

С целью определения эффективности мази Стизамет<sup>®</sup>, а также возможности сочетания её в терапии с различными другими лекарственными средствами в Научном дерматологическом центре "Ретиноиды" было проведено клиническое изучение использования этой мази при кожных болезнях.

Под наблюдением находилось 83 больных различными кожными заболеваниями, получавших амбулаторное лечение. Среди больных 52 женского пола и 31 – мужского в возрасте от 1 мес. до 61 года. Распределение больных по нозологическому признаку представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных, лечившихся мазью Стизамет<sup>®</sup>, по нозологическому признаку.

Заболевание	Количество пациентов
Атопический дерматит	21
Экзема	44
Аллергический дерматит	9
Псориаз	9

**Способ применения.** Мазь Стизамет<sup>®</sup> наносили тонким слоем на поражённую кожу 1–2 раза в день, чередуя в течение дня с другими наружными лекарственными препаратами. Срок лечения – до полного регрессирования высыпаний, при хронических заболеваниях длительность курса – до 2 месяцев. Кроме того, мазь Стизамет<sup>®</sup> рекомендовалось наносить на участки кожи, где высыпания уже разрешились, в течение 1 мес. 1 раз в день для изучения возможности использования в качестве противорецидивного препарата. Поскольку МУ не обладает антибактериальными свойствами, в случаях, если на коже были царапины, раны, эрозии, язвы, ссадины и т. д., мазь применяли вместе с антисептиками (обычно Фука-септолом<sup>®</sup>).

*Атопический дерматит.* Среди пациентов было 13 детей и 8 взрослых с типичными проявлениями заболевания для соответствующего воз-

раста. Возраст детей – от 7 мес. до 12 лет, взрослых – от 16 до 40 лет. Давность заболевания от 1 мес. у детей до 39 лет у взрослых. Сопутствующие заболевания: ихтиоз, дисбиоз кишечника, кандидоз кожи, частые простудные заболевания у детей, аллергические реакции на лекарственные препараты, поллиноз, аллергический ринит, вегето-сосудистая дистония – у взрослых. У 5 детей и 4 взрослых никакой сопутствующей патологии не выявлено.

Препарат в составе комплексной терапии был эффективен у всех пациентов. Он улучшал заживление экскориаций, обладал противовоспалительным действием, снижал болевые ощущения, уменьшал отёк в экссудативных очагах. Ни в одном случае не наблюдалось вторичного инфицирования высыпаний в процессе лечения. У 7 детей, применявших препарат, после окончания курса лечения в течение 1 мес. рецидивов не наблюдалось.

*Экзема.* Мазь Стизамет® применяли у 44 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 73 лет с давностью заболевания от 1 мес. до 30 лет. Истинная экзема наблюдалась у 38 человек, себорейная – у одного, гипостатическая – у 1, дисгидротическая – у 1, микробная – у 1, роговая – у 2. Локализация – преимущественно кисти, реже – стопы и голени, значительно реже – лицо и другие участки, распространённый процесс – у 8. Препарат в составе комплексной терапии был эффективен у всех пациентов, и его действие при экземе не отличалось от такового при атопическом дерматите. У 15 больных он применялся в качестве противорецидивного средства и оказался эффективен, – даже если высыпания появлялись в других участках, на местах нанесения препарата их не было.

*Аллергический дерматит.* Среди пациентов было 2 детей и 7 взрослых с проявлениями заболевания в виде пятнисто-папулёзных распространённых высыпаний. Возраст детей – 2 года 7 мес. и 10 лет, взрослых – от 35 до 75 лет. Давность заболевания от 1 мес. до 10 лет. Препарат в составе комплексной терапии был эффективен у всех пациентов.

*Псориаз.* Мазью Стизамет® наружно лечили 9 больных прогрессирующим псориазом в возрасте 22–55 лет, из них у 5 были ограниченные, у 4 – распространённые высыпания. Положительный эффект достигнут во всех случаях – псориатические бляшки и папулы становились мягче, кожа в области очагов эластичнее, уменьшались зуд и воспаление при экссудативных высыпаниях.

Установлено, что в составе комплексной терапии мазь Стизамет® служит хорошим подспорьем в получении положительного эффекта. Не

являясь ведущей в противовоспалительной терапии, она позволяет устранить такие симптомы, как сухость, болезненная чувствительность кожи, предотвращает развитие атрофии от применения кортикостероидных препаратов, а также обеспечивает постепенный переход к нестероидным наружным средствам по мере достижения улучшения состояния кожи.

### **Сочетание с другими лекарственными средствами**

Мазь Стизамет<sup>®</sup> применялась в сочетании с другими как системными, так и наружными препаратами.

Системная терапия включала препараты следующих групп (в скобках указано количество лечившихся пациентов):

антигистаминные – цетиризин (зиртек и аналоги) (14), фенкарол (13), семпрекс (12), лоратадин (klarитин и аналоги) (7), кестин (4), супрастин (3), ксизал (1), эриус (1), телфаст (1), тавегил (1), перитол (1), диазолин (1);

мембраностабилизирующие препараты – кетотифен (34);

витамины – А (ретинола пальмитат) (11), пентовит (4), компливит (5), аскорутин (4), ундевит (2), ревалид (1);

энтеросорбенты – полифепан (20), энтеросгель (6);

ферменты – мезим (2), панкреатин (1);

макро- и микроэлементы – кальция глюконат (19), кальция пантотенат (4), кальция глицерофосфат (2), кальций Д3 (2), кальция лактат (1), натрия тиосульфат (1), цинктерал (1);

глюкокортикоиды – дипроспан (5);

противоаллергические – рузам (5), тимодепрессин (1), полиоксидоний (1);

седативные – успокоительный сбор (7), беллатаминал (2), новопассит (1), седальгин (1), настойка валерианы (1).

Среди средств других групп были антигипоксанты и антиоксиданты, гепатопротекторы, противоглистные, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), антибиотики тетрациклиновой группы, сердечно-сосудистые, гипотензивные, желчегонные, нестероидные противовоспалительные, гистаминэргические, эстрогены, гестагены.

Наружная терапия включала препараты (мази и растворы) следующих групп:

глюкокортикоиды – элоком (14), адвантан (13), гидрокортизоновая мазь (12), локоид (5), преднизолоновая мазь (2), белодерм (1);

комбинированные – гиоксизон (1), тридерм (1);

витамины (ретинола пальмитат) – Видестим<sup>®</sup> (11), Редecil<sup>®</sup> (6);

смягчающие – мазь с мочевиной 5 % (18);

противовоспалительные – паста АСД фр.3 5 % (35), мазь АСД фр.3 2,5 % (13), Нафтадерм<sup>®</sup> (16), примочки с резорцином (3), цинковая паста (2), нафталанская нефть рафинированная (2);

антисептические – Фукасептол<sup>®</sup> или фукорцин (12), дёготь березовый (2), хлоргексидин (1);

кератолитические – мазь с мочевиной 30 % (3);

антибиотики – фуцидин (1);

Одновременно с мазью Стизамет<sup>®</sup> назначали также физиотерапевтические процедуры: ванны с крахмалом (6), валерианой (1), геркулесом (1), криомассаж (1), гирудотерапию (1).

Таким образом, мазь Стизамет<sup>®</sup> хорошо сочетается со многими наружными и системными лекарственными препаратами, физиотерапевтическими процедурами.

### **Безопасность, нежелательные эффекты**

Во время лечения 1 раз в неделю во время очередного визита следили за состоянием кожи и общим самочувствием пациентов. До начала лечения и через 2–4 недели выполняли клинические анализы крови и мочи. Непереносимости мази не было ни в одном случае. Отклонений в лабораторных показателях в процессе лечения не отмечалось. Случаев возникновения нежелательных явлений в результате взаимодействия с другими лекарственными препаратами, а также средствами ухода за кожей не наблюдалось. По окончании лечения «синдрома отмены» не выявлено.

Анализ отношения больных к препарату показал, что положительно относятся к новому лекарственному средству все пациенты, отмечая такие его достоинства, как отсутствие в составе кортикостероидов, запаха, лёгкость нанесения, хорошее впитывание в кожу, возможность наносить несколько раз в день. О недостатках не сообщалось. В периоде наблюдения за больными, применявшими мазь длительно (до 2 лет), а также после окончания её применения нежелательных явлений не регистрировалось.

Таким образом, клинические исследования показали, что мазь Стизамет<sup>®</sup>, содержащая 3 % метилурацила на эмульсионной основе, является эффективным и безопасным средством лечения различных хронических аллергических заболеваний кожи и псориаза у детей и взрослых. Мазь назначают в составе комплексного лечения алергодерматозов и псориаза как в виде самостоятельного наружного средства, так и в сочетании с другими средствами и методами лечения. Стизамет<sup>®</sup> пригоден для длительного применения на участки кожи, где высыпания разрешились, с целью

противорецидивной терапии. Мазь Стизамет® хорошо переносится, не вызывает каких-либо нежелательных явлений и отклонений в лабораторных показателях, что свидетельствует о безопасности терапии. Побочных эффектов при длительном наблюдении не зарегистрировано. Мазь легко наносится на кожу, смягчая и увлажняя её, хорошо впитывается, не имеет запаха, не пачкает белье.

### Литература

1. *Арханчев Ю.П., Гузев К.С.* Экспериментальное исследование фармакокинетики метилурацила из препарата Стизамет // Тез. докл. VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. – М., 10–14 апр. 2000. – С. 470.
2. *Белюсова Т.А., Жучков С.А., Яцковский А.Н.* Влияние препарата Стизамет на процессы репаративной регенерации кожи // Тез. докл. VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. – М., 10–14 апр. 2000. – С. 470–471.
3. *Белюсова Т.А., Яцковский А.Н.* Морфологические показатели состояния белой пульпы селезёнки при воздействии 6-метилурацила на организм // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 22.
4. *Гузев К.С., Ноздрин В.И., Бобылев В.П.* Исследование возможного местно-раздражающего и алергизирующего действия препарата Стизамет // Тез. докл. VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. – М., 10–14 апр. 2000. – С. 489–490.
5. *Жучков С.А.* Морфофункциональные проявления воздействия мази с метилурацилом 3 % на водозмульсионной основе на органы и ткани лабораторных животных // ММА им. И.М.Сеченова – Федеральная целевая программа «Интеграция». В сб.: Тез. работ участников открытого Российского конкурса на лучшую работу студентов 2001 года по разделу «Медицинские науки». М. – 2002. – С. 64–65.
6. *Ноздрин В.И., Белюсова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И.* Гистофармакологические исследования кожи // М.: изд. ЗАО “Ретиноиды”, 2006. – 376 с.
7. *Ноздрин В.И., Белюсова Т.А., Яцковский А.Н.* Морфологические аспекты дерматотропного действия метилурацила в условиях накожного применения // Морфология. 2002. – Т.121, № 5. – С. 74–78.
8. *Ноздрин В.И., Белюсова Т.А., Яцковский А.Н.* Морфометрическая характеристика эпидермиса крыс в условиях длительного воздействия 6-метилурацила // Морфология. – 2000. – Т.117, № 3. – С. 90–91.
9. *Ноздрин В.И., Гузев К.С., Яцковский А.Н., Арханчев Ю.П., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И., Арханчева Л.Д., Володин П.В.* Патент 2135180 (РФ) от 27 августа 1999 г. Мазь для заживления ран.
10. *Яцковский А.Н., Белюсова Т.А., Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Действие мази с метилурацилом 3 % на заживление ожоговых ран // Сб. науч. трудов ММА им. И.М.Сеченова (к 100-летию со дня рожд. засл. деятеля науки РСФСР, проф. В.Г. Елисеева). – М., 1999. – С. 219–220.

11. Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Жучков С.А. Количественные параметры реактивных изменений гепатоцитов крыс при длительном воздействии 6-метиурацила // Морфология. – 2000. – Т.117, № 3. – С. 145.

\*\*\*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ СТИЗАМЕТ® ПРИ ОЖОГАХ**

*С. В. Смирнов, Л.П. Логинов, М.В. Шахламов*

Отделение острых термических поражений НИИ скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского, Москва

По данным доклинического изучения мазь Стизамет®, содержащая 3% метилурацила на эмульсионной основе, оказывает противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию кожи, ускоряет процессы заживления хирургических и ожоговых ран и уменьшает вероятность нагноения, усиливая синтез внутриклеточных белков и нуклеиновых кислот и активируя фибробластическую реакцию в дерме. При нанесении на кожу максимальная концентрация метилурацила в крови достигается через 2 часа и остается высокой в течение последующих 12 часов. Около половины лекарственного вещества задерживается в коже, что способствует проявлению его местного дерматотропного действия. Время полувыведения составляет 5,1 часа.

**Цель исследования:** установить эффективность и переносимость препарата Стизамет® при лечении больных с ожогами.

### **Материалы и методы**

Мазь Стизамет® представляет собой однородную массу сметанообразной консистенции белого цвета без запаха. Мазь упакована в алюминиевые тубы по 35 г.

Мазью пролечено 22 больных с ожогами в возрасте от 15 до 67 лет (11 мужчин и 11 женщин). Ожоги кожных покровов II–IV степени занимали площадь от 2 до 20 % поверхности тела и располагались в области верхних (у 10 больных) и нижних (у 11 больных) конечностей, грудной клетки (у 7 больных), живота (у 5 больных), спины (у 3 больных). Лечению подвергались раны сочетанной локализации у одного и того же больного. Контрольная группа – 10 человек, соотносимых по возрасту, полу, локализации, площади и глубине ожогов с основной группой. У 5 больных

в качестве контроля использовали симметричные участки на конечностях (в основном на верхних), сопоставимые по локализации и глубине ожогов с той лишь разницей, что раны на одной руке лечили мазью Стизамет<sup>®</sup>, а на другой – метилурациловой мазью 10 %, что позволяло более объективно сравнивать эффективность препаратов. Таким образом, 5 больных вошли в клинический анализ как основной, так и контрольной групп. Лечение больных осуществлялось закрытым методом под повязкой, перед наложением выполняли обычный туалет ожоговой раны. Повязки фиксировали марлевым или трубчатым бинтом, их смена осуществлялась через 1–2 дня. Одновременно препарат накладывали на ожоговые поверхности площадью не более 10 % поверхности тела. Эффективность действия оценивали по динамике течения раневого процесса, срокам свободной пересадки кожи и эпителизации, динамике раневой микрофлоры в процессе лечения, данным цитологических исследований.

### **Результаты**

Перевязки хорошо переносились больными, не вызывали побочных реакций, не было выявлено токсических или аллергических осложнений. У 3 больных с ожогами II степени мазь Стизамет<sup>®</sup> начали применять с первых-вторых суток с момента травмы. Полноценная эпителизация ожоговых ран достигалась в сроки от 8 до 10 суток после 3-кратной смены повязок. 11 больным с ожогами III степени препарат применяли в более поздние сроки (10–12-е сутки с момента травмы) после очищения ран от нежизнеспособных тканей в репаративной фазе раневого процесса (что подтверждалось данными цитологических исследований). Заживление наблюдали к 21–22-м суткам с момента травмы на верхних конечностях, 26–28-м – на нижних. У одного больного этой группы препарат оказался малоэффективным, что послужило основанием для его замены на мазь Левомеколь. Это не отразилось на сроках заживления. При лечении 5 больных контрольной группы сроки заживления ожогов III A степени составили 22–23 суток на верхних конечностях и 27–29 – на нижних. У 4 больных препарат Стизамет<sup>®</sup> был использован при лечении вялогранулирующих ран после глубоких ожогов в сроки 28–30 суток с момента травмы в целях подготовки их к свободной пересадке кожи. У 3 из 4 пациентов через 5–7 дней применения мази удалось значительно улучшить состояние грануляционной ткани и выполнить пересадку кожи с хорошим приживлением аутотрансплантантов. Подобный же результат был получен при лечении 2 больных метилурациловой мазью 10 %. Вместе с тем, у 1 больного из 4 лечение мазью Стизамет<sup>®</sup> длительно существующих ран (60-е сутки с мо-

мента поступления в клинику) оказалось малоэффективным. У 4 больных мазь Стизамет® была использована с целью улучшения репаративных способностей донорских ран: марлевые салфетки с препаратом накладывали на донорские раны непосредственно после срезания кожных лоскутов прямо на операционном столе. У 3 из 4 – заживление ран происходило под первично наложенной повязкой в сроки 9–10 суток после операции, что на 1–2 дня меньше, чем при лечении традиционными средствами. Необходимо отметить, что у одного больного наложение мази метилурациловой 10 % и мази Стизамет® на симметричные донорские участки правого и левого бедра сопровождалось нагноением, и дальнейшее лечение проводилось 2 % фурацилиновой мазью.

Проведённые бактериологические исследования не позволили выявить какие-либо характерные особенности динамики раневой микрофлоры при лечении мазью Стизамет® и метилурациловой 10 %. Как и при применении других средств, в посевах отделяемого из ран в начале лечения имели место ассоциации из 3–4 и более видов микробов. Постоянными микробами в этих ассоциациях являлись золотистый стафилококк, псевдомонас аеругиноза, энтеробактерии, протей. Смена микробного пейзажа наблюдалась после заживления большей части ожоговых ран, при этом имела место элиминация протей и энтеробактерий, чаще выделялась монофлора, а количество видов микробов в ассоциациях уменьшалось до 2–3, что, по-видимому, связано с закономерностями процесса заживления, когда сокращение самой площади ран (за счет островковой и краевой эпителизации) приводит к уменьшению «субстрата» обитания бактерий. В 2 случаях пришлось чередовать применение мази Стизамет® с наложением отечественного антисептика Мирамистин через день, в связи с нагноением раны, возникшем после 2-кратного нанесения мази. Это позволило избежать дальнейшего развития нагноения.

### **Заключение**

Исследование клинической эффективности мази Стизамет® показало, что несмотря на меньшее содержание метилурацила, изучаемая мазь по своей эффективности не уступает метилурациловой мази 10 %. В отдельных случаях препарат Стизамет® ускорял заживление ожогов III А степени на конечностях на 1–2 дня. Следует также отметить, что изучаемый препарат улучшал репаративные способности донорских ран, сокращая сроки их лечения на 1–2 дня по сравнению с применением традиционных средств. Среди 22 пациентов Стизамет® был неэффективен или малоэффективен у 3 больных (в контрольной группе – у 2 из 10). Мазь Сти-

замет<sup>®</sup> является эффективным средством для местного лечения больных с ожогами II– III А степени в репаративной фазе течения раневого процесса, не вызывает токсических и аллергических реакций и может найти широкое применение в практической комбустиологии.

\*\*\*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СТИЗАМЕТ<sup>®</sup> ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

*О.А. Крастин, А.М. Светухин, Л.А. Блатун,*

*В.А. Агафонов, Л.С. Пучкова*

Отделение гнойной хирургии Института хирургии

им. А.В. Вишневского РАМН, Москва

Лечение больных с дефектами кожи различной локализации и происхождения остаётся одной из сложных проблем хирургии. В комплексном лечении таких ран, наряду с хирургическими методами лечения, важное место занимают правильная оценка течения процесса регенерации и эпителизации, а также своевременная замена препаратов, направленно влияющих на стимуляцию регенераторного процесса.

В арсенале врачей, занимающихся лечением таких ран, высокоактивных современных препаратов мало. В подобных случаях общепринято использовать мазь Вишневского, мазь Солкосерил, масло облепихи, масло шиповника.

В отделении гнойной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН проведено клиническое изучение эффективности препарата мазь Стизамет<sup>®</sup>, произведенного ЗАО "Ретиноиды" (Россия).

### **Клинический материал и методы исследования**

Мазь Стизамет<sup>®</sup> применяли при лечении 20 больных с ранами мягких тканей различной локализации и генеза. В изучаемую группу вошли 12 мужчин и 8 женщин. Самый младший из пациентов был в возрасте 21 года, старший – 75 лет.

Длительность заболевания в 11 случаях не превышала 20 дней, в 6 случаях – 2 месяцев, и в 3 наблюдениях заболевание было хроническим, часто рецидивирующим на протяжении 1 года. Распределение больных по нозологическим формам заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам

Диагноз	Группы больных	
	Основная (Стизамет®)	Контрольная (метилурациловая мазь 10%)
Поверхностные послеоперационные раны мягких тканей	9	4
Трофические язвы	5	3
Посттравматические поверхностные раны	3	2
Послеоперационные поверхностные раны после взятия лоскута для аутодермопластики	3	1
<b>Всего:</b>	20	10

Все больные до поступления в отделение института наблюдались либо в поликлинике по месту жительства, либо в различных хирургических стационарах, где им проводилось лечение, направленное на ликвидацию раневого процесса. Помимо выполнения общеклинических анализов крови и мочи, у больных проводили бактериологические и цитологические исследования методом раневых отпечатков. В процессе лечения проводили исследования по переносимости препарата с целью раннего выявления возможного развития сенсibilизации. Длительность лечения у всех больных не превышала 10–14 суток. Во всех наблюдениях лечение под повязками с исследуемым препаратом начинали только после выявления клинических признаков начальной стадии регенераторного процесса и эпителизации, а также при подтверждении цитологическими и бактериологическими исследованиями отсутствия превышения «критического уровня» патогенной микрофлоры –  $10^5$  микробных тел в 1 г ткани раны или в расчёте на  $1 \text{ см}^2$ . Перевязки первоначально проводили ежедневно, а затем по мере активизации процесса эпителизации через сутки или двое. Ни в одном случае не ставилась задача добиться окончательного заживления раны под повязками с мазью Стизамет®. Лечение прекращалось после выявления отчетливой каймы эпителия, что позволяло выполнить следующий этап хирургического лечения: закрыть рану швами, местными тканями методом дозированного тканевого растяжения или выполнить аутодермопластику перфорированным свободным кожным лоскутом. Общий объём выполненных лабораторных исследований приведён в табл. 2.

Таблица 2. Объем лабораторных исследований.

Материал	Количество
Общее число обследованных больных	30
Количество бактериологических исследований (качественный и количественный состав микрофлоры)	90
Количество цитологических исследований (метод раневых отпечатков)	90 (отпечатков)

Бактериологический и цитологический контроль раневого процесса проводили до начала лечения, в процессе – на 5-е сутки, и по окончании лечения, если сохранялась возможность взятия патологического материала.

Критериями бактериологической эффективности лечения считали:

- элиминацию – исчезновение первичного возбудителя после лечения или невозможность взятия материала для проведения бактериологического исследования;
- элиминацию с суперинфекцией – элиминацию первичного возбудителя с появлением новых патогенных микроорганизмов во время лечения;
- рецидив – элиминацию первичного возбудителя с последующим его появлением во время терапии;
- персистенцию – сохранение первичного возбудителя к концу лечения.

Все случаи с выявленной элиминацией или элиминацией с суперинфекцией были отнесены в группу с положительным результатом, случаи с персистенцией или рецидивом – в группу с отрицательным результатом.

Критерии клинической эффективности лечения (оценивалась в баллах): клиническое излечение – 5 баллов; улучшение – 4 балла (отсутствие активного роста грануляционной ткани, краевая эпителизация); отсутствие эффекта – 1 балл (сохранение в ране малого количества грануляционной ткани, отсутствие краевой эпителизации).

### **Результаты исследования**

Как видно из табл. 3, в начале лечения в 15 случаях из ран высеивались *S. aureus* и *S. epidermidis*. В 5 случаях рост микрофлоры до лечения не обнаружен. На 5-е сутки лечения в 3 случаях обнаружено реинфицирование поверхности ран госпитальной микрофлорой (*Ps. aeruginosa* – у 2 больных, *P. mirabilis* – у 1 больной). Дальнейшее лечение этих больных

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования до и после лечения препаратом Стизамет®

Микроорганизмы	Общее количество наблюдений		
	Первичные посе­вы	На 5-е сутки лечения	Окончание лечения (10–12-е сутки)
<i>S. aureus</i>	9 (4)	5 (3)	5 (3)
<i>S. epidermidis</i>	6 (2)	5 (2)	3 (2)
Роста нет	5 (4)	7 (3)	9 (3)
Реинфицирование		3 (2)	
Лечение не проводилось			3 (2)
<b>Число положительных посевов</b>	15 (75%)	13 (65%)	8 (40%)

**Примечание:** в скобках указаны результаты в группе сравнения.

препаратом Стизамет® проводили под повязками с 5 % диоксидиновой мазью. Лечение ран повязками с мазью Стизамет® было продолжено до 10–12 суток в 17 наблюдениях. Число положительных посевов к концу лечения составило 40 % (8 больных). Практически такая же динамика качественного и количественного состава микрофлоры наблюдалась в ранах контрольной группы, где лечение проводили под повязками с 10 % метилурациловой мазью. Реинфицирование в контрольной группе выявлено в 2 случаях также на 3–5-е сутки лечения. Из ран выделены *Ps. aeruginosa*, и *S. aureus*. Как видно из таблицы 4, до начала лечения мазью Стизамет® подавляющего большинства больных число микробов в тканях было ниже «критического», т.е. менее  $10^5$ .

Таблица 4. Исследование количественного состава микрофлоры

Количество микробов в 1 г ткани раны	Сроки исследования		
	до начала лечения	5-е сутки	10–14-е сутки
$10^1$ – $10^3$	11 (3)	6 (6)	4 (7)
Менее $10^1$	4 (3)	7 (1)	4 (0)
Роста нет	5 (4)	7 (3)	8 (3)

**Примечание:** в скобках указаны результаты в группе сравнения.

Данные динамики качественного и количественного состава микрофлоры ран полностью коррелировали с динамикой показателей цитологического исследования раневых отпечатков.

Как представлено в таблице 5, у 20 больных до начала лечения тип цитограммы был регенераторный, у 13 – воспалительно-регенераторный,

характеризующийся очищением раны от разрушенных нейтрофилов путём фагоцитоза. В препаратах наблюдали полибласты, выявляли единичные фибробласты. К 5–7-м суткам лечения число нейтрофилов снижалось с 40–50 % до 10–20 %. В эти сроки было отчётливое нарастание числа полибластов до 12 %, фибробластов – до 60 %. Количество макрофагов оставалось на одном уровне (8–10 %) или снижалось в некоторых наблюдениях до 3–5 %. На 10–14-е сутки лечения в препаратах наблюдали снижение количества клеток

Таблица 5. Результаты цитологического исследования ран

Тип цитограммы	Сроки исследования		
	До начала лечения	5-е сутки	Окончание лечения
Воспалительно-регенераторный	13 (4)	6 (4)	2 (4)
Регенераторный	7 (6)	11 (2)	15 (2)
Воспалительный	0	3 (4) У этих больных лечение препаратами не продолжали	

**Примечание:** в скобках указаны результаты в группе сравнения.

продуктивного воспаления в результате активного процесса эпителизации, что подтверждалось появлением молодых кератиноцитов. Во всех наблюдениях фагоцитоз флоры был завершённым, с внутриклеточным содержанием поглощённых микробов, что указывало на неосложнённое течение процесса заживления. Ни в одном отпечатке не было признаков развития иммунной реакции на применение препарата. В группе сравнения клинически и цитологически на ранних сроках отмечался более активный рост грануляций. Однако, как и в основной группе, отсутствие антимикробного компонента в мази привело к реинфицированию раневой поверхности в 3 случаях. Исходный воспалительно-регенераторный тип цитограмм сменился на воспалительный.

#### **Клиническое течение раневого процесса**

Все больные отмечали хорошую переносимость мази Стизамет®. Каких-либо побочных явлений сразу после наложения повязки или в отдалённый период, когда смену повязок выполняли через 2 суток, не было ни в одном случае. На первых двух-трёх перевязках отмечали умеренное пропитывание марлевой повязки раневым отделяемым. Как правило, повязка не прилипала к раневой поверхности, не пересыхала, не повреждала грануляционную ткань или эпителий. Клинически уже на 5–7-е сутки лечения у большинства больных вся раневая поверхность покрывалась очень тонким слоем зрелых, кровоточащих, красного

цвета грануляций. В эти же сроки наблюдали интенсивный рост краевого эпителия. Такое течение раневого процесса позволяло на 10–12 сутки назначать очередной этап хирургического лечения раны. В 3-х наблюдениях выявлено ухудшение течения заболевания. На очередной перевязке (3–5-е сутки лечения) отмечали обильное пропитывание повязок гнойным отделяемым. Раневая поверхность была покрыта тусклыми, не кровоточащими грануляциями. Ткани вокруг раны были несколько отёчны. Такая клиническая картина указывала на начало воспалительного процесса в ране, что подтверждалось цитологическими и бактериологическими исследованиями. Лечение этих больных было продолжено под повязками с 5 % диоксидиновою мазью.

### **Заключение**

Комплексное клинико-лабораторное исследование эффективности препарата Стизамет® при лечении различных групп больных с гранулирующими ранами мягких тканей показало, что данный препарат относится к группе ранозаживляющих, стимулирующих процесс эпителизации. Стизамет® хорошо переносился всеми больными, ни в одном случае не отмечено каких-либо местных или общих аллергических осложнений. Клинический успех достигнут у 17 больных (85 %), бактериологический – у 15 (75 %).

\*\*\*

## **НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ В 2007–2008 гг.**

- Выведен на рынок новый препарат – Стизамет®.
- Научными сотрудниками ЗАО "Ретиноиды" защищены кандидатские диссертации:
  - «Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов крыс» (С.А. Жучков);
  - «Особенности строения кожи крыс в условиях воздействия дёгтя берёзового» (Е.Г. Крутых);
  - «Оптимизация методов контроля и совершенствование качества препарата ретинола пальмитат» (К.В. Ноздрин).
- Получены патенты:
  - на изобретение № 2310439 «Мазевая акарицидная композиция и способ лечения демодекоза и сопутствующих ему заболеваний»;

- на изобретение № 2292879 «Мазь с мочевиной» (Лекарственное средство для лечения гиперкератозов, вросшего ногтя, а также для гигиенической обработки ногтей, деформированных в результате травмы и/или возрастных изменений).

- на промышленные образцы «Упаковка для лекарственных средств» (упаковка для ретиноевой мази – № 66117 и бензилбензоата – № 68290);

- Получены свидетельства на товарный знак (название новых лекарственных средств):

- Дакарцид<sup>®</sup> – № 359141;

- Дерморетин<sup>®</sup> – № 363900.

- Выпущены в свет методические рекомендации «Технологии системной ретинолотерапии в педиатрической практике», утверждённые Департаментом здравоохранения г. Москвы. Авт: В.Ф. Коколина, А.В. Картелишев, **В.И. Альбанова**, Г.М. Родионова, **К.В. Ноздрин**.

- Издана монография «Псориаз и псориатический артрит», М., Товарищество научных изданий КМК, 2007, 300 с. Авт.: В.А. Молочков, В.В. Бадокин, **В.И. Альбанова**, В.А. Волнухин.

- Издана книга «Бабухинъ», М.: Изд. ЗАО "Ретиноиды", 2007. – 97 с. Авт: **Ноздрин В.И.**, Самарин В., Тучнин Л...

- Издано учебное пособие «Экспресс-гистология» (ред. проф. **В.И. Ноздрин**), 4-е изд., 2008, «Медицинское информационное агентство», 208 с. Авт.: **Т.А. Белоусова**, **В.П. Бобылёв**, **С.А. Жучков**, **Е.Г. Крутых**, **В.И. Ноздрин**. Книга рекомендована Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

- Издано 2 альманаха "Ретиноиды": № 26 – Бабухин А.И. Электрические органы у рыб. (Ред. проф. В.И. Ноздрин В.И., перевод с немецкого); № 27 – Ретиноиды – дерматологу.

- Состоялись VI Бабухинские чтения в Орле, посвящённые 180-летию со дня рождения Корифея (А.И. Бабухина).

- В г. Орле приступил к работе виварий, отвечающий всем требованиям GLP и аттестованный Росздравнадзором для проведения доклинических исследований лекарственных препаратов.

- Алексеев А.Г. – кружковец кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Орловского государственного университета, Бабухинский стипендиат ЗАО "Ретиноиды", выступил с научным докладом на XV Московском международном ветеринарном конгрессе

се и был награждён дипломом «За активное участие в научно-исследовательской работе».

– А.Г. Алексеев награждён почетной грамотой открытого конкурса проектов "Распространение инновационного опыта студентов: модели и технологии", состоявшегося в Орловском государственном университете.

– В.И. Ноздрин награждён Медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

– Медалями «За трудовые заслуги» награждены сотрудники ЗАО "Ретиноиды": Л.Л. Зайцева, Р.И. Захарова, Л.Н.Сазыкина, О.Е.Богданов, С.М. Когут, С.В. Миронов, Е.И. Парневова.

– Трудовой коллектив ЗАО "Ретиноиды" награжден «Золотой грамотой мецената» за вклад в развитие института благотворительности, за сохранение и приумножение традиций меценатства в России.

– В.И. Ноздрин награждён международной общественной премией «Профессия – жизнь».

– В анатомическом корпусе ММА им. И.М.Сеченова состоялось открытие бюста известному анатому, декану медицинского факультета, ректору Императорского медицинского университета, профессору Д.Н. Зёрнову, ученику профессора А.И. Бабухина. Памятник создал скульптор Д.А. Юнаковский на средства В.И. Ноздрина.

– В.И. Ноздрин из личных средств выделил деньги на издание книг: «Орловская область» Тучнин Л. и др. (Москва, 2008); «Незванные гости Кремля» Самарин В. (Орёл, 2008); «Время сиротское» Самарин В. (Орёл, 2007); «Вехи в спорте и не только» Ерёмкина А. (Орёл, 2007); «Археология Орловской области» Краснощекова С.Д., Красницкий Л.Н. (Орёл, 2006); «Орловские краеведы» Ерёмин В.П. (Орел, 2005) и на нужды орловского Свято-Троицкого храма.

– В г. Орле перед зданием Медицинского института открыт памятный знак «Фонтан "Чаша знаний"» (см. фото на стр. 4 обложки, слева направо – председатель городского Совета народных депутатов В.И. Уваров, директор ЗАО "Ретиноиды", зав. каф. гистологии МИ ОГУ В.И. Ноздрин, ректор ОГУ Ф.С. Авдеев).

\*\*\*

## ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО "РЕТИНОИДЫ"

ЗА 2007–2008 гг.

*Алексеев А.Г., Жучков С.А.* Методические подходы к оценке воздействия депигментирующих средств // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 25. – С. 37–39.

*Алексеев А.Г., Жучков С.А.* Способ оценки содержания меланина в эпидермисе // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып.25. – С. 75–76.

*Алексеев А.Г., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Горелова М.В., Бобылев В.П.* Новые методы оценки эффективности депигментирующих средств // Тез. докл. XV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство", М., 14–18 апреля 2008 г. – С. 576.

*Альбанова В.И.* Буллёзный эпидермолиз: дифференциальная диагностика и лечение в первые месяцы жизни // Матер. науч. трудов I международного форума медицины и красоты. – 17–19 ноября 2008, М.: Национальный альянс дерматологов и венерологов. – С. 39–40.

*Альбанова В.И.* Избыточное потоотделение: проблемы и решения // Современная микология в России (тез. док. второго съезда микологов России, 16–18 апр. 2008). – М.: Национальная академия микологии, 2008. – Т. 2. – С. 406–407.

*Альбанова В.И.* Применение чистого дёгтя в дерматологической практике // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 27. – С. 10–19.

*Альбанова В.И.* Проблема повышенной потливости и пути её решения // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 27. – С. 3–10.

*Альбанова В.И., Белоусова Т.А.* Нафталанская нефть и её применение в медицине // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 27. – С. 19–35.

*Альбанова В.И., Белоусова Т.А., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И.* Влияние на структуру сальных желёз наружных лекарственных препаратов // Тез. науч. работ II Всероссийского конгр. дерматовенерол., СПб, 25–28 сентября 2007. – С. 159.

*Альбанова В.И., Гузев К.С., Ноздрин К.В.* "Ретиноиды": наука и производство // Фармация. – 2007, №7. – С. 36–37.

*Альбанова В.И., Ключникова А.К.* Результаты применения мази с мочевиной в эксперименте и клинике // Матер. Международной научно-практич. конф. "Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании". – Белгород, 20–21 ноября 2008. — С. 292–295.

*Альбанова В.И., Ноздрин В.И., Сазыкина Л.Н.* Компьютерные программы – дерматологам // Матер. науч. тр. I Форума национального альянса дерматологов и косметологов (26–28 апреля 2007, Ростов-на-Дону): Национальный альянс дерматологов и косметологов, 2007. – С. 20.

*Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Тактика угрей в детском возрасте // Матер. науч. трудов I международного форума медицины и красоты. – 17–19 ноября 2008, М.: Национальный альянс дерматологов и венерологов. – С. 40–41.

*Белоусова Т.А.* Владимир Иванович Ноздрин (к 60-летию со дня рождения) // Морфология. – 2007. – Т. 131, №1. – С. 105–106; то же // В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып.27. – С. 81–84.

- Белоусова Т.А.* Читая Бабухина // В сб.: Ретиноиды. – М.: изд. ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 25. – С. 3–7.
- Белоусова Т.А.* Шестые Бабухинские чтения в Орле // Морфологические ведомости. Москва–Берлин, 2007, №1–2. – С. 310–311.
- Белоусова Т.А., Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Ноздрин В.И.* Экспресс-гистология: Учебное пособие / Под ред. проф. В.И. Ноздрина. – 4-е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 208 с.
- Белоусова Т.А., Кинзирский А.С.* Пятые «Бабухинские чтения» в Орле (Всероссийская научная конференция, 4–8 июня 2006 г.) // Морфология, 2007. – Т.131, № 2. – С. 90–91.
- Володин П.В., Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Арханчева Л.Д., Володин К.В., Ноздрин К.В., Гузев К.С.* Упаковка для лекарственных средств // Патент на промышленный образец № 66117. Опубл. 16.04.2008. Бюл. № 8.
- Горпинич И.В., Ноздрин В.И.* Морфофункциональные изменения волос при их смене // Морфология, 2007. – Т.132, № 5. – С. 7–17.
- Гузев К.С., Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И.* Влияние мазевой основы на фармакокинетику метилурацила // Фармация, 2008. – №6. – С. 47–51.
- Гузев К.С., Гузев Е.К., Харитонов Ю.Я.* Выбор коагулянта для обработки сточных вод, содержащих компоненты мазей и эмульсий // Матер. международной научно-практич. конф. «Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании». – Белгород, 20–21 ноября 2008 г. – С. 166–169.
- Гузев К.С., Сапожников Д.В.* Исследование полициклических ароматических углеводов в берёзовом дёгте // Матер. международной научно-практич. конф. «Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании», Белгород, 20–21 ноября 2008 г. – С. 216–219.
- Гузев К.С., Харитонов Ю.Я., Гузев Е.К.* Выбор коагулянта для обработки сточных вод фармацевтического предприятия // Тез. докл. XV Российский нац. конгр. «Человек и лекарство», М., 14–18 апреля 2008 г. – С. 534–535.
- Жучков С.А.* Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов крыс: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
- Жучков С.А.* Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуноцитохимический анализ) // Морфология. – 2007. – Т. 132, №4. – С. 68–72.
- Жучков С.А., Крутых Е.Г., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И., Альбанова В.И.* Использование моноклональных антител в экспериментальном исследовании эффективности воздействия на кожу раствора изотретиноина при наружном применении // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тез. науч. работ, СПб, 25–28 сентября 2007. – С. 159.
- Жучков С.А., Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Крутых Е.Г.* Количественная оценка влияния препарата Ретасол® на экспрессию цитокератина-10 кератиноцитами интерфолликулярного эпидермиса // XIV Российский нац. конгр. «Человек и лекарство». Тез. докл., М., 16–20 апреля 2007. – С. 823.

*Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Ноздрин К.В.* Системная ретинолотерапия в педиатрической практике // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (матер. конгр. 23–25 октября 2007). М.: Оверлей, 2007. – С. 200.

*Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Родионова Г.М., Ноздрин К.В.* Технологии системной ретинолотерапии в педиатрической практике. Методические рекомендации / Под ред. А.Г. Румянцева. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – 44 с.

*Крутых Е.Г.* Особенности строения кожи крыс в условиях воздействия дёгтя берёзового: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 27 с.

*Крутых Е.Г., Ноздрин К.В., Арханчев Ю.П., Гузев К.С.* Изучение основных фармакокинетических параметров лекарственного препарата Берестин® // Тез. докл. XV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство", М., 14–18 апреля 2008 г. – С. 545.

*Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А.* Псориаз и псориазический артрит / М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 300 с.

*Ноздрин В.И.* VIII Конгресс международной ассоциации морфологов (г. Орёл, 15 сентября 2006 г.) // Морфология, 2007. – Т. 131, № 2. – С. 93–94.

*Ноздрин В.И.* Письмо в редакцию. Может ли гистолог стать успешным предпринимателем? // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 97.

*Ноздрин В.И., Алексеев А.Г., Жучков С.А.* Региональные и половые пигментации кожи морских свинок // Морфология, 2008. – №4 (Т. 133). – С. 85.

*Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Жучков С.А.* Гистофармакологические исследования в области терапии юношеских угрей // Астраханский мед. журнал. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 135.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г.* О пользе новых форм учебных пособий // Морфология, 2007. – Т. 131, № 3. – С. 83.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Алексеев А.Г., Горелова М.В.* Изучение влияния препарата Ретасол® на пролиферативную активность кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса // XIV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". Тез. докл., М., 16–20 апреля 2007. – С. 857–858.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик А.И., Алексеев А.Г., Горелова М.В., Горпинич И.В., Крутых Е.Г., Ноздрин К.В., Сапожников Д.В., Жучков С.А.* От описательной гистологии к контролируемым параметрам действия дерматотропных субстанций // Морфология, 2008. – Т. 133, №2. – С. 97.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик А.И., Алексеев А.Г., Горелова М.В., Горпинич И.В., Крутых Е.Г., Ноздрин К.В., Сапожников Д.В., Жучков С.А.* Морфогенез кожи и её производных в свете данных доказательной морфологии // Морфология, 2008. – Т. 133, №3. – С. 80.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик А.И., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Альбанова В.И.* Морфологические изменения кожи у экспериментальных животных под воздействием мочевины // Росс. журнал кожных и венерических болезней, 2008. – №3. – С. 63–68.

*Ноздрин В.И., Горпинич И.В.* Смена волос // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 27. – С. 35–53.

*Ноздрин В.И., Гузев К.С., Альбанова В.И., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Остапчук Н.В., Ноздрин К.В., Арханчева Л.Д., Володин П.В., Володин К.В.* Мазевая акарицидная композиция и способ лечения демодекоза и сопутствующих ему заболеваний // Патент № 2310439. Опубл. 20.11.2007. Бюл. № 32.

*Ноздрин В.И., Жучков С.А.* Состояние популяции кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса в условиях экспериментально модифицированного морфогенеза // В сб.: Ретиноиды. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 25. – С. 47–56.

*Ноздрин В.И., Крутых Е.Г., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Жучков С.А., Алексеев А.Г., Горелова М.В.* Влияние дёгтя берёзового на экспрессию маркёров пролиферации // XIV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". Тез. докл., М., 16–20 апреля 2007. – С. 858.

*Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Гузев К.С., Альбанова В.И., Кинзирский А.С., Лаврик О.И., Остапчук Н.В., Белоусова Т.А., Гузева А.К., Жучков С.А., Мартынова Г.В., Крутых Е.Г., Володин П.В., Арханчева Л.Д., Володин К.В.* Лекарственное средство для лечения гиперкератозов, вросшего ногтя, а также для гигиенической обработки ногтей, деформированных в результате травмы и/или возрастных изменений // Патент № 2292879. Опубл. 10.02.2007. Бюл. № 4.

*Ноздрин В.И., Первушина Л.В., Белоусова Т.А., Кузнецов С.Л. Елисеев.* – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2008. – 167 с.

*Ноздрин В.И., Самарин В.И., Тучнин Л.М. Бабухинь.* – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – 97 с.

*Ноздрин К.В.* Оптимизация методов контроля и совершенствование качества препарата ретинола пальмитат: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 2008. – 26 с.

*Ноздрин К.В., Нечаева Е.Б., Осипов А.С.* Применение монолитной колонки CHROMOLITH SPEED ROD для анализа антиоксидантов в лекарственных препаратах // XIV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". Тез. докл., М., 16–20 апреля 2007. – С. 859.

*Ноздрин К.В., Осипов А.С.* Анализ бутилгидроксианизола и бутилгидрокситолуола в условиях изократической хроматографии // В сб.: Ретиноиды. М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 25. – С. 56–62.

*Ноздрин К.В., Осипов А.С.* Идентификация примесей в субстанции ретинола пальмитата // Тез. докл. XV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство", М., 14–18 апреля 2008 г. – С. 677–678.

*Ноздрин К.В., Осипов А.С., Нечаева Е.Б.* Применение колонок с новыми типами сорбентов для анализа бутилгидроксианизола и бутилгидрокситолуола методом ВЭЖХ // Тез. докл. XV Российский нац. конгр. "Человек и лекарство", М., 14–18 апреля 2008 г. – С. 678.

*Ноздрин К.В., Осипов А.С., Родионова Г.М.* Применение метода ВЭЖХ с использованием монолитной колонки в анализе антиоксидантов // Фармация, 2008. – №5. – С. 29–31.

*Сапожников Д.В., Гузев К.С.* Исследование физико-химических свойств берёзового дёгтя // В сб.: Ретиноиды. М.: ЗАО "Ретиноиды", 2007. – Вып. 25. – С. 65–70.

*Сапожников Д.В., Гузев К.С.* Исследование физико-химических свойств дёгтя берёзового // XIV Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. Тез. докл., М., 16–20 апреля 2007. – С. 873–874.

*Сапожников Д.В., Гузев К.С.* Разработка методики определения показателя «кислотность» в субстанции Дёготь берёзовый // Тез. докл. XV Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”, М., 14–18 апреля 2008 г. – С. 697–698.

*Сапожников Д.В., Гузев К.С.* Разработка условий определения показателя «кислотность» в берёзовом дёгте // Матер. Международной научно-практич. конф. «Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании», Белгород, 20–21 ноября 2008 г. – С. 204–207.

\*\*\*

## Ю Б И Л Е Й

### НЕМНОГО О СЕБЕ

*Константин Сергеевич Гузев* \*

Я родился 21 апреля 1957 г. третьим ребенком в семье. Семья – ниже среднего по тем временам достатка. Отец, выучившись на электрика, работал на железной дороге, мама, в юности получив педагогическое образование, окончила свой трудовой путь на инженерной должности. Жили более чем скромно, прошли через съёмные квартиры, коммуналку и, наконец, в 1968 году получили отдельную квартиру, в которой я проживаю по сей день. Брат и сестра закончили биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова. Оба – научные работники. Брат – докт. биол. наук, профессор МГУ, сестра – канд. биол. наук, научный сотрудник отдела микробных сообществ Института микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН. Оба оказали на моё будущее сильное влияние.

В школе любил химию, биологию. Наверное, это и оказалось решающим при выборе ВУЗа. После окончания средней школы (1974 г.) поступил на фармацевтический факультет 1 Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. С первого курса стал заниматься в студенческом кружке на кафедре ботаники под руководством проф. Евгения Ивановича Барабанова, на втором курсе – на кафедре органической химии под руководством доц. Александра Петровича Лузина. С третьего курса и до

---

\* Фотопортрет на 2 стр. обложки.

окончания института работал на кафедре фармакологии, где под руководством Николая Ивановича Капитонова занимался скринингом психотропных соединений. За эти годы научился работать с микроскопом, делать микропрепараты, фотографировать с микроскопа, перегонять и очищать органические растворители, кристаллизовать чистые вещества и измерять их температуру плавления. На кафедре фармакологии привык к работе с экспериментальными животными и стал понимать их, освоил ряд специфических методик, делал инъекции, брал кровь, работал с ней. Разработал методики определения в крови некоторых перспективных субстанций. В результате на 5-м курсе защитил дипломную работу, посвящённую изучению фармакологических свойств производных фенилциклопропанкарбоновой кислоты.

После окончания института остаться на кафедре не удалось. В то время был большой конкурс. Поэтому был распределён в Московское аптечное управление. Полтора года работал инспектором Межрайонной конторы, под наблюдением которой находилось 43 аптеки г. Москвы. За время работы на должности инспектора глубже узнал работу аптеки, её специфику, правила, законы. Познакомился с большим числом профессионалов, которые не только выполняли свои трудовые обязанности, они любили свою работу, гордились ею и, несмотря на то, что аптеки были в собственности государства, говорили: «моя» аптека. И таких людей было много. У них было чему поучиться. Через полтора года я перешёл работать в аптеку ассистентом. Готовил экстемпоральные препараты. Особое внимание уделял мазям. Оставался на вторую смену, чтобы делать мази с дёгтем, ихтиолом, АСД 3 фр.

Никогда не оставлял мечты вернуться в институт и заняться научной работой. И вот как-то на улице встретился с Валерием Михайловичем Грециком. Он предложил перейти на работу к нему на вновь организованную кафедру – технологии лекарств факультета усовершенствования провизоров 1 ММИ им. И.М. Сеченова. Так невероятно просто исполнилась моя мечта. За 8 лет работы на кафедре приходилось вести практические занятия со слушателями, заниматься хозяйственными делами (я был хозлаборантом), планировать и ставить эксперимент. Надо сказать, что мой руководитель предоставлял некоторую свободу как в выборе темы, так и в путях её решения. Нельзя не сказать о других сотрудниках кафедры. С Татьяной Николаевной Сидорович мы вместе вели работу по разработке мазей, а Александр Николаевич Бузовский посвятил меня в секреты технологии суппозиторий. Я благодарен им за полученный опыт и навыки. Я

почувствовал тягу к экспериментальной работе и в итоге в 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию «Получение и исследование свойств дерматологической мази димоцифона». Вторым руководителем по этой работе был директор Загорского лепрозория, широко известный дерматолог Николай Михайлович Голощапов, волевой и целеустремлённый человек. Благодаря его усилиям был синтезирован ряд пиримидинсульфонов (димоцифон, диуцифон и др.), которые оказались высокоэффективными средствами при лечении лепры. Мазь с димоцифоном, которую мы разработали, Николай Михайлович широко применял у себя в клинике при терапии больных лепрой. Жаль, что все его начинания ничем не закончились. Пришла «перестройка», финансирование клиники было прекращено, больных разогнали, клинику передали в подчинение другому институту, а лабораторию закрыли. Сегодня патенты на синтез и способы применения этих соединений проданы за рубеж. Россия потеряла свой приоритет в лечении больных лепрой.

В том же 1989 г. произошло событие, которое в корне перевернуло мою жизнь. В коридорах фармацевтического факультета с подачи Александра Павловича Арзамасцева я познакомился с Владимиром Ивановичем Ноздриным. Вначале было сотрудничество кафедр на хоздоговорной основе. Потом я решил уволиться с кафедры и пойти за В.И. Ноздриным в Центральный кожно-венерологический институт. Надо отметить, что вначале, имея степень кандидата фармацевтических наук, я работал врачом-лаборантом, затем младшим научным сотрудником отдела наследственных заболеваний кожи, которым руководил проф. Владимир Николаевич Мордовцев. Как же было интересно работать в этом отделе! Он был специально организован с целью создания лекарственных препаратов с ретиноидами для нужд отечественной дерматологии. В отделе кроме дерматологов работали гистологи, фармакологи и фармацевты. Между нами была особая обстановка дружбы и взаимопомощи. Вскоре ситуация в стране и наша деятельность изменились до того, что появилась возможность организовать малое предприятие, занимающееся коммерческой фармацевтической деятельностью. Мы производили некоторые лекарственные препараты, поставляя их на пустые прилавки московских аптек, проводили исследовательские работы по договорам с 1 ММИ им. И.М. Сеченова, Нижегородским химико-фармацевтическим заводом и быстрыми темпами вели исследования по разработке лекарственных средств с ретиноидами. Вскоре наша деятельность достигла «таких масштабов», что нам было предложено покинуть стены ЦКВИ, и мы были вынуждены выйти в самостоятель-

ное плавание. Арендовали помещение и организовали в нём небольшое производство. Работать пришлось и заведующим производством, и заместителем директора по производству. Налаживали производство, учили новых людей и учились сами у более опытных сотрудников, продумывали и изготавливали оборудование, писали промышленные регламенты и производственные инструкции. И это всё – на фоне увеличения объёмов производства. Кроме того, постоянно вели исследовательскую работу по новым составам, технологии приготовления, методикам качественного и количественного анализа новых лекарственных средств, изучению их токсичности и специфической активности. Особое место занимала работа по подготовке материалов для патентования этих препаратов.

Не останавливая этой работы, в 1997 г. защитил докторскую диссертацию «Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование лекарственных форм, содержащих 13-цис-ретиноевую кислоту и ретинола пальмитат», по специальности «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». К настоящему времени являюсь автором 175 научных работ и 18 патентов Российской Федерации. Большинство работ посвящено изучению фармакологических свойств и технологических особенностей приготовления препаратов с биологически активными формами витамина А, их фармакокинетики и биодоступности. При моем участии разработаны ФСП на 15 лекарственных препаратов, которые ЗАО "Ретиноиды" в настоящее время выпускает, и ещё 5 ФСП находятся на различных этапах внедрения. Особое место занимают работы, посвящённые изучению показателя «дисперсность гетерогенных систем». В последнее время пристальное внимание обращаю на исследование сложных, биологически активных субстанций: нафталанская нефть, дёготь берёзовый, антисептик стимулятор Дорогова (АСД 3 фр.) и препаратов на их основе, разрабатываю методы очистки сточных вод для нового производственного корпуса. В настоящий момент занимаюсь созданием системы обеспечения качества. Разрабатываем стандартные операционные процедуры, валидируем производственные процессы и оборудование, перерегистрируем по новым правилам лекарственные средства и субстанции, осваиваем декларирование. Являюсь членом Диссертационного совета Российского университета дружбы народов.

Женат вот уже 30 лет. Вместе с женой вырастили дочь и сына. Дочь подарила нам внука, которого невозможно не любить. Дети стали провизорами, работают в ЗАО "Ретиноиды". Кроме работы и дома есть ещё хобби. Это – разведение кактусов, которыми я занимаюсь более 25 лет, это –

коллекционирование старых монет России, это – подстаканники, которые мы собираем вместе с В.И. Ноздриным. Последнее время увлёкся собиранием всякого «аптечного хлама»: весы, разновесы, гири, аптечный инвентарь, малая механизация, приборы и аптечная посуда. Иногда выставляю это для узкого круга друзей. Есть еще одно хобби – учёба. Учился и учусь постоянно – в школе, в институте, аспирантуре, курсах по повышению квалификации. Сейчас по 2–3 раза в год посещаю различные курсы.

Считаю, что имею много друзей. Есть друзья одноклассники, однокурсники, особая группа друзей во дворе дома, где живу вот уже 40 лет, каждого сотрудника ЗАО "Ретиноиды" считаю своим другом. Надеюсь, что и они считают меня таковым. Мне с ними хорошо.

Я родился в день Пасхи. Вероятно, люди, родившиеся в такие дни, находятся под защитой Бога. Здорово, если бы это было так.

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РАБОТЫ И ПАТЕНТЫ К.С. ГУЗЕВА

Первая публикация – весной 1979 года (студент 5 курса фармацевтического факультета ММА им. И.М. Сеченова). Всего 175 научных публикаций.

1. *Грецкий В.М., Гузев К.С., Голощапов Н.М.* Изучение фармакокинетики и биологической доступности димоцифона из мазей // Фармация. – 1990. – № 3. – С. 35–37.

2. *Гузев К.С., Грецкий М.М., Голощапов Н.М.* Определение биологической доступности димоцифона в форме суппозиториев // Фармация. – 1990. – № 2. – С. 38–40.

3. *Гузев К.С., Грецкий В.М., Конь И.Я., Якушкина Л.М.* Выбор носителя для суппозиториев с 13-цис-ретиноевой кислотой // Фармация. – 1992. – № 5. – С. 25–29.

4. *Гузев К.С.* Количественное определение 13-цис-ретиноевой кислоты в мази // Фармация. – 1993. – № 1. – С. 54–55.

5. *Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Прохоров А.Ю., Ноздрин В.И., Старков И.В., Гузев К.С.* Клинические проблемы наследственной патологии кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 7. – С. 11–17.

6. *Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Ноздрин В.И., Гузев К.С.* Ретинола пальмитат в желатиновых капсулах для приёма внутрь (методические рекомендации по клиническому применению) // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1993. – С. 20–23.

7. *Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т.* Специфическая и общая фармакологическая активность ретинола пальмитата // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1993. – С. 36–57.

8. *Гузев К.С., Арханчев Ю.П.* Биодоступность ретинола пальмитата в различных лекарственных формах // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1993. – С. 58–63.

9. *Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Масюлис А.В.-К.* Фармакокинетика ретинола пальмитата // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1993. – С. 64–71.
10. *Гузев К.С.* Получение и исследование свойств дерматологической мази ди-моцифона: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1989. – 24 с.
11. *Гузев К.С.* Лекарственные препараты с ретиноидами (Обзор) // Скорая помощь. – 1994. – № 3. – С. 38–39.
12. *Вавилов А.М., Торлина В.Е., Старостина Н.В., Гузев К.С.* Применение ретинола пальмитата при мастопатиях // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1995. – С. 41–43.
13. *Умеров Д.Г., Гузев К.С., Масюлис А.В.-К.* Изучение местнораздражающего и аллергизирующего действия ретинола пальмитата // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1995. – С. 44–45.
14. *Ноздрин В.И., Гузев К.С., Волков Ю.Т., Арханчев Ю.П., Поляченко Л.Н.* Изучение специфической активности и безвредности мази «Радевит» // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1996. – С. 11–17.
15. *Арханчев Ю.П., Гузев К.С.* Поступление витаминов А, D<sub>2</sub> и Е из мази «Радевит» в кровотоки и расчёт их фармакокинетических показателей у крыс // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1996. – С. 23–29.
16. *Волков Ю.Т., Гузев К.С., Масюлис А.В.-К., Поляченко Л.Н., Ноздрин В.И.* Специфическая активность мази с 13-цис-ретиноевой кислотой (13цРК) // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1997. – С. 9–14.
17. *Гузев К.С., Волков Ю.Т., Поляченко Л.Н., Масюлис А.В.-К. и др.* Изучение безвредности ретиноевой мази // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1997. – С. 27–26.
18. *Гузев К.С.* Стабилизация лекарственных препаратов с ретиноидами // Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: Науч. тр. – М., 1997. – Т. XXXVI, ч. 1. – С. 182–188.
19. *Гузев К.С.* Стабилизация суппозитория с 13-цис-ретиноевой кислотой // Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: Науч. тр. – М., 1997. – Т. XXXVI, ч. 1. – С. 188–195.
20. *Гузев К.С.* Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование лекарственных форм, содержащих 13-цис-ретиноевую кислоту и ретинола пальмитат: Автореф. дис. докт. фармацевт. наук. – М., 1997. – 50 с.
21. *Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Гузев К.С., Арханчев Ю.П., Гмошинский И.В.* Гипергидроз и его коррекция препаратами формальдегида (обзор литературы) // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1997. – С. 22.
22. *Волков Ю.Т., Ноздрин В.И., Гузев К.С., Арханчев Ю.П.* Изучение безвредности препарата Формгель // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1997. – С. 24–31.
23. *Гузев К.С., Поляченко Л.Н.* Лекарственные формы с ретиноидами // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. АО "Ретиноиды", 1997. – С. 53–54.

24. *Гузев К.С., Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И.* Экспериментальные подходы к выбору лекарственной формы ретиноидов // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 1997. – С. 54–57.

25. *Гузев К.С., Волков Ю.Т., Масюлис А.В.-К., Ноздрин В.И.* Действие лекарственных препаратов, содержащих биологические активные формы витамина А, на заживление ожоговых и хирургических ран в эксперименте // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 1997. – С. 70–72.

26. *Гузев К.С., Арханчев Ю.П.* Исследование биоэквивалентности мази Радевит // Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения: Науч. тр. – М., 1998. – Т. XXXVII, ч. 1. – С. 165–169.

27. *Астраханова М.М., Гузев К.С., Насыбуллина Н.М., Елагина И.А.* Исследование реологических свойств эмульсионных мазевых основ, содержащих Эмульгатор №1 и Эмульсионный воск // Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения: Науч. тр. – М., 1998. – Т. XXXVII, ч. 1. – С. 260–265.

28. *Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И., Евтушенко Н.С.* Применение ВЭЖХ при фармакокинетических исследованиях 13-цис-ретиноевой кислоты, входящей в состав лекарственных форм // Фармация, 1999. – № 1. – С. 13–15.

29. *Гузев К.С.* Технологические особенности приготовления эмульсии бензилбензоата 20 % // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 1999. – С. 28–30.

30. *Гузев К.С.* Сравнительное исследование дисперсности эмульсии бензилбензоата // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Науч. тр. – М., 1999. – Т. XXXVIII, ч. 1. – С. 200–203.

31. *Гузев К.С., Поляченко Л.Н.* Сравнительное исследование дисперсности пасты цинковой и входящих в неё ингредиентов // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Науч. тр. – М., 1999. – Т. XXXVIII, ч. 1. – С. 204–206.

32. *Гузев К.С.* Сравнительная характеристика дисперсности салициловых мазей // Фармация, 1999. – № 3. – С. 20–22.

33. *Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Маркина Н.А.* Исследование показателя «рН водного извлечения» препарата мазь салициловая 2 % и 10 % // Фармация. – 1999. – № 4. – С. 29–30.

34. *Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И., Гузев К.С.* Исследование фармакокинетики изобутилового эфира ретиноевой кислоты в эксперименте // Фармация. – 2000. – № 1. – С. 39–40.

35. *Гузев К.С., Поляченко Л.Н.* Исследование устойчивости масляного раствора ретинола пальмитата при высокой температуре // Фармация. – 2000. – № 5–6. – С. 21–23.

36. *Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Становление фармацевтического научно-производственного предприятия "Ретиноиды" на фармрынке РФ // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 2000. – С. 66–71.

37. *Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Арханчев Ю.П.* Экспериментальное исследование специфической фармакологической активности мази Видестим // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2000. – С. 11–16.

38. *Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Поляченко Л.Н., Волков Ю.Т., Гузев К.С., Субботин Е.В., Федотов Е.В.* Изучение специфических видов токсичности мази Видестим в эксперименте // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2000. – С. 23–36.
39. *Гузев К.С., Арханчев Ю.П.* Особенности состава готовых лекарственных средств ФНПП Ретиноиды и контроль их качества // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2000. – С. 5–6.
40. *Гузев К.С., Голощанов Н.М., Грецкий В.М., Голощанова Е.Н., Мичурина Е.Н.* Экспериментальное исследование фармакокинетики мази димочифона // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения: Науч. тр. – М., 2000. – Т. XXXIX, ч. I. – С. 193–197.
41. *Гузев К.С., Володин П.В., Ноздрин В.И.* Юбилей ФНПП "Ретиноиды" // Ремедиум. – 2001. – № 3. – С. 82.
42. *Гузев К.С., Альбанова В.И.* Почему так важно взбалтывать эмульсию бензилбензоата // Фармация. – 2001. – № 5. – С. 22.
43. *Гузев К.С., Сапожников Д.В.* Техническая резина в фармацевтическом производстве // Ремедиум. – 2002. – № 5 (май). – С. 71–72.
44. *Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами // М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – 112 с.
45. *Гузев К.С., Осипов А.С., Сапожников Д.В.* Исследование процесса гомогенизации мази «Радевит» при её изготовлении // Фармация. – 2003. – № 2. – С. 22–26.
46. *Гузев К.С., Гузева А.К.* Валидация процесса очистки производственного оборудования // Ремедиум. – 2003. – № 5 (май). – С. 65–68.
47. *Гузев К.С., Поляченко Л.Н.* Новый подход к обнаружению фальсифицированных мазевых препаратов // Ремедиум. – 2004. – № 4 (апрель). – С. 76–78.
48. *Гузев К.С., Гузева А.К.* Ситуационный анализ производства и реализации мазей в России (часть 1) // Ремедиум. – 2004. – № 12 (декабрь). – С. 85–87.
49. *Гузев К.С., Гузева А.К.* Ситуационный анализ производства и реализации мазей в России (часть 2) // Ремедиум. – 2005. – № 1 (январь–февраль). – С. 111–115.
50. *Ноздрин К.В., Родионова Г.М., Гузев К.С., Осипов А.С., Поляченко Л.Н.* Способ повышения стабильности ретинола пальмитата в масляном растворе // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2005. – С. 23–28.
51. *Багирова В.Л., Нечаева Е.Б., Осипов А.С., Гузев К.С.* Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа лекарственного препарата АСД Ф-3 // Матер. IX Международного съезда ФИТОФАРМ 2005 и конф. молодых ученых Европейского Фитохимического Общества «Растения и Здоровье». – Санкт-Петербург, 22–25 июня 2005. – С. 517–519.
52. *Багирова В.Л., Нечаева Е.Б., Осипов А.С., Гузев К.С., Ноздрин К.В.* Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для идентификации фенолов препарата АСД-3 // X Международный Съезд ФИТОФАРМ (27–30 июня 2006). «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – С.-Пб., 2006. – С. 26–28.

53. Сапожников Д.В., Гузев К.С. Исследование физико-химических свойств берёзового дёгтя // В сб. Ретиноиды. – М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2007. – Вып. 25. – С. 65–70.

54. Гузев К.С., Ключникова А.К., Кинзирский А.С. Исследование фармакокинетики мочевины из мази Уродерм // Фармация, 2007. – № 5. – С. 31–33.

55. Альбанова В.И., Гузев К.С., Ноздрин К.В. "Ретиноиды": наука и производство // Фармация. – 2007. – № 7. – С. 36–37.

56. Гузев К.С., Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И. Влияние мазовой основы на фармакокинетику метилурацила // Фармация, 2008. – № 6. – С. 47–51.

57. Гузев К.С., Сапожников Д.В. Исследование полициклических ароматических углеводородов в берёзовом дёгте // Матер. международной научно-практич. конф. «Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании», Белгород, 20–21 ноября 2008 г. – С. 216–219.

58. Гузев К.С., Гузев Е.К., Харитонов Ю.Я. Выбор коагулянта для обработки сточных вод, содержащих компоненты мазей и эмульсий // Матер. международной научно-практич. конф. «Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании», Белгород, 20–21 ноября 2008 г. – С. 166–169.

59. Сапожников Д.В., Гузев К.С. Разработка условий определения показателя «кислотность» в берёзовом дёгте // Матер. международной научно-практич. конф. «Кластерные подходы в современной фармации и фармацевтическом образовании», Белгород, 20–21 ноября 2008 г. – С. 204–207.

#### ПАТЕНТЫ

1. Патент 2004234 (RU) от 15.04.93. Композиция, стимулирующая регенерацию эпителия. Соавт.: Ноздрин В.И. Оpubл. 15.12.93; Бюл. № 45–46.

2. Патент 2004239 (RU) от 24.12.1992. Препарат для заживления бактериально загрязнённых ран. Соавт.: Ноздрин В.И. Оpubл. 15.12.93, Бюл. № 45–46.

3. Патент 2004240 (RU) от 24. 12.1992. Препарат для лечения конглобатной формы угревой болезни и заболеваний кожи, связанных с нарушением кератинизации. Соавт.: Ноздрин В.И. Оpubл. 15.12.93, Бюл. № 45–46.

4. Патент 2004241 (RU) от 24.12. 1992. Препарат для лечения акне. Соавт. Ноздрин В.И., Самохвалов Г.И., Поляченко Л.Н. Оpubл. 15.12.93, Бюл. № 45–46.

5. Патент RU 2024252 с приоритетом от 20.04.94. Акарицидное средство. Соавт.: Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. Оpubл. 15.12.94; Бюл. № 23.

6. Патент RU 2036640 с приоритетом от 12.05.93. Мазь для лечения заболеваний кожи с нарушением кератинизации и целостности кожи. Соавт.: Ноздрин В.И. Оpubл. 10.06.95; Бюл. № 16.

7. Патент RU 2031649 с приоритетом от 04.08.94. Средство для лечения гипергидроза. Соавт.: Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Волков Ю.Т. Оpubл. 30.03.95; Бюл. № 9.

8. Патент RU 2135180 с приоритетом от 15.02.99. Мазь для заживления ран. Соавт.: Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 27.08.99; Бюл. № 24.

9. Патент RU 2135189 с приоритетом от 19.01.99. Мягкая лекарственная форма, содержащая нафталанскую рафинированную нефть, и способ ее получения. Соавт.: Ноздрин В.И., Селезнев А.С., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 27.08.99; Бюл. № 24.

10. Патент RU 2168996 с приоритетом от 19 сентября 2001 г. Стабильный раствор ретинола пальмитата и способ лечения заболеваний кожи. Соавт.: Ноздрин В.И., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 20.06.2001; Бюл. № 17.

11. Патент № RU 2173141 с приоритетом от 3 января 2001 г. Лекарственное средство для удаления бородавок, папиллом, остроконечных кондилом кожи, кератом, сухих мозолей и способ его получения. Соавт.: Архапчев Ю.П., Ноздрин В.И., Белоусова Т.А. и др. Оpubл. 10.09.2001; Бюл. № 25.

12. Патент № RU 2197235 от 27 января 2003 г. Раствор для лечения заболеваний кожи, способ его получения и способ лечения заболеваний кожи. Соавт.: Ноздрин В.И., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 27.01.2003; Бюл. № 3.

13. Патент № RU 2221587 от 06 февраля 2003 г. Лекарственное средство для лечения дерматозов, способ его получения (варианты) способ лечения заболеваний кожи. Соавт.: Архапчев Ю.П., Альбанова В.И., Белоусова Т.А. и др. Оpubл. 20.01.2004; Бюл. № 2.

14. Патент на полезную модель № 58498 от 20 июня 2006 г. Упаковка для Фукасптола. Соавт.: Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 27.11.2006; Бюл. № 33.

15. Патент на полезную модель № 58504 от 20 июня 2006 г. Упаковка для Веррукацида. Соавт.: Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 27.11.2006; Бюл. № 33.

16. Патент на полезную модель № 58916 от 21 июня 2006 г. Упаковка для ретинола пальмитата. Соавт.: Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 10.12.2006; Бюл. № 34.

17. Патент на изобретение № 2292879 с приоритетом от 5 апреля 2005 г. Лекарственное средство для лечения гиперкератозов, вросшего ногтя, а также для гигиенической обработки ногтей, деформированных в результате травмы и/или возрастных изменений. Соавт.: Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 10.02.2007; Бюл. № 4.

18. Патент на изобретение № 2310439 с приоритетом от 5 октября 2006 г. Мазевая акарицидная композиция и способ лечения демодекоза и сопутствующих ему заболеваний. Соавт.: Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Кинзирский А.С. и др. Оpubл. 20.11.2007; Бюл. № 32.

19. Патент на промышленный образец № 66117. Упаковка для лекарственных средств. Соавт.: Володин П.В., Ноздрин В.И., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 16.04.2008.

20. Патент на промышленный образец № 68290. Упаковка для лекарственных средств. Соавт.: Ноздрин К.В., Ноздрин В.И., Альбанова В.И. и др. Оpubл. 16.11.2008.

\*\*\*

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Ноздрин В.И.</i> Новый отечественный препарат для ускорения заживления – Стизамет® .....	3
<i>Белоусова Т.А.</i> Фармакологические свойства метилурацила (Обзор литературы)...	11
<i>Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Ноздрин В.И.</i> Специфическая дерматотропная фармакологическая актив- ность мази Стизамет® .....	43
<i>Ноздрин В.И., Гузев К.С., Арханчев Ю.П.</i> Фармакокинетика метилурацила после аппликаций содержащих его мазей .....	51
<i>Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Гузев К.С.</i> Изучение безвредности препарата Стизамет® .....	57
<i>Альбанова В.И.</i> Опыт применения новой отечественной мази Стизамет® в лече- нии аллергодерматозов и псориаза .....	61
<i>Смирнов С.В., Логинов Л.П., Шахламов М.В.</i> Результаты клинического изучения эффективности мази Стиза- мет® при ожогах .....	68
<i>Крастин О.А., Светухин А.М., Блатун Л.А., Агафонов В.А., Пучкова Л.С.</i> Эффективность препарата Стизамет® при лечении ран мягких тканей .....	71
Наиболее важные события в жизни Предприятия в 2007–2008 гг.	76
Публикации сотрудников ЗАО "Ретиноиды" за 2007–2008 гг. ...	79

## ЮБИЛЕЙ

<i>Гузев К.С.</i> Немного о себе .....	83
Основные научные работы и патенты К.С. Гузева .....	87

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф.  
*Ноздрин В.И.* – гистология, фармакология  
**главный редактор**

чл.-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф.  
*Банин В.В.* – гистология  
**заместитель главного редактора**

д-р мед. наук, проф.  
*Альбанова В.И.* – дерматология  
**ответственный редактор**

канд. мед. наук, доц., с.н.с.  
*Белоусова Т.А.* – **научный редактор**

Компьютерный набор – *Нестерина Т.В.*  
Печать – *Прибылов С.В.*  
Дизайн обложки – *Далин Д.В.*  
Фото – *Крутых Е.Г., Гузева Т.М.*

ISBN – 978-5-93118-039-7

Издательско-редакционная подготовка и печать текста  
выполнены в ЗАО "Ретиноиды"

111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5;  
тел: (495) 234-61-17; (495) 788-50-14

Сдано в набор 10.11.2008 г. Подписано в печать 23.01.2009 г.

Формат 60 x 90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Гарнитура Times New Roman. Бумага тип. Печать ризограф.

Печ. л. 6. Тираж 600 экз.