

# **РЕТИНОИДЫ**

Альманах

Выпуск 31

**РЕТАСОЛ®**

**Современный препарат для лечения угрей**

**ЗАО "Ретиноиды"**  
**Москва – 2011**

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) 648-29-65

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)

## НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ РАБОТЫ НАУЧНОГО ОТДЕЛА ЗАО «Ретиноиды» ЗА 20 ЛЕТ

*В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Т.А. Белоусова*

*ЗАО «Ретиноиды», Москва*

Для сотрудников ЗАО Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» 2011-й год – юбилейный. 20 лет назад инициативная группа Отдела наследственных заболеваний кожи Центрального Научно-исследовательского кожно-венерологического института (Москва) организовала малое научно-производственное предприятие. Принятое с самого начала решение ориентировать производство на собственные научные разработки предполагало наличие в структуре Предприятия научного отдела. На первых порах приоритетными субстанциями для создания лекарственных препаратов являлись ретиноиды (синтетические аналоги витамина А, имеющие близкую к оригиналу химическую структуру и обладающие сходными фармакологическими свойствами). Эти вещества с присущей им сильной дерматотропной активностью эффективны при лечении заболеваний кожи. В связи с этим к работе в научном отделе Предприятия были привлечены лучшие на тот момент специалисты по химии ретиноидов, их фармакологии и фармацевтической технологии. Приоритетный объект исследования дал название самому Предприятию.

Результатом деятельности в этом направлении стало создание, регистрация и промышленный выпуск препарата Ретинола пальмитат (в форме масляного раствора в капсулах и во флаконе – для перорального применения) и мазей для наружного применения, содержащих ретинола пальмитат и получивших названия Радевит<sup>®</sup>, Видестим<sup>®</sup>, Редецил<sup>®</sup>. Изучение ретиноида изотретиноин позволило создать мазь и раствор для наружного применения, содержащие эту высокоактивную фармацевтическую субстанцию (Ретиноевая мазь 0,05 % и 0,1 %, Ретасол<sup>®</sup>).

Сотрудники отдела участвовали также в изучении токсичности и фармакологических свойств метилового и изобутилового эфиров ретиноевой кислоты, ацитретина и некоторых других веществ, близких по структуре к ретиноидам. К сожалению, попытки использовать для создания лекарственных средств новые синтезированные соединения, принадлежащие к этой химической группе, не дали практических результатов по причине их высокой токсичности. Поэтому в качестве лекарственных субстанций из ретиноидов в настоящее время мы используем только пальмитиновый

эфир ретинола и изотретиноин. Наша работа в этой области получила высокую оценку: в 2002 году Предприятие было удостоено профессиональной награды «Платиновая унция» (фармацевтический «Оскар») в номинации «Лучший Российский препарат».

Параллельно проводилось изучение фармакологических и фармацевтических свойств и безопасности субстанции природного происхождения – Нафталанской нефти и субстанции Дёготь берёзовый, получаемой из природного сырья – бересты. Эти исследования позволили понять механизмы их терапевтического действия, предложить улучшенные лекарственные формы и усовершенствовать способы применения.

Лекарственные средства, создаваемые силами научного отдела ЗАО «Ретиноиды», предназначены для решения кожных проблем различного генеза. Выведенные на рынок Формагель® (средство для устранения повышенного потоотделения), Эмульсия бензилбензоата 20 % (средство от чесотки) и Веррукацид® (средство для удаления бородавок, папиллом, кондилом) помогают людям справиться с соответствующими заболеваниями.

Разработка новых лекарственных средств является приоритетной в деятельности научного отдела. Так, в настоящее время на разных стадиях готовности находится работа над шестью проектами.

Представим итоги работы научного отдела ЗАО «Ретиноиды» в цифрах.

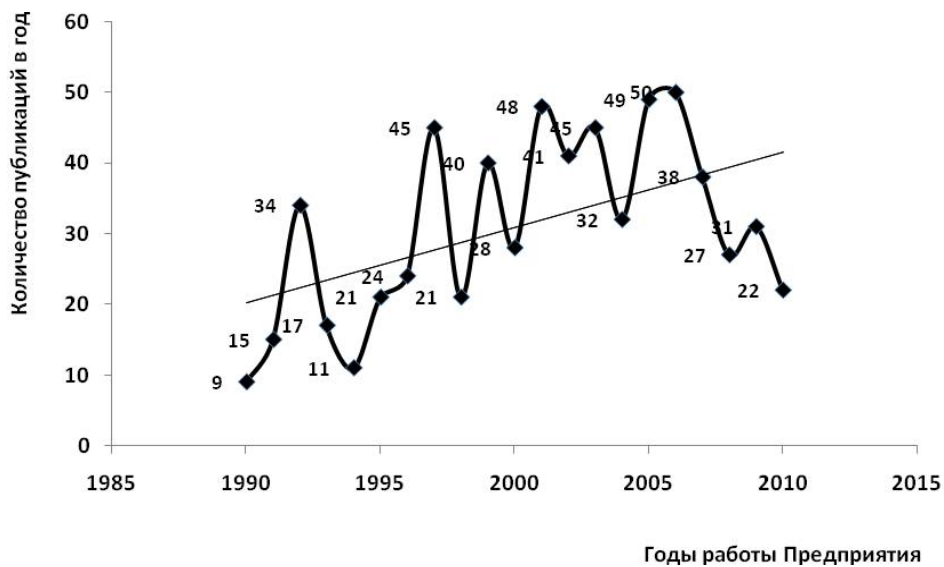
За двадцать лет работы его сотрудниками

- защищено 2 докторских и 6 кандидатских диссертаций;
- изучено и зарегистрировано 15 оригинальных лекарственных средств; в настоящее время выпускается 12 лекарственных препаратов и 8 фармацевтических субстанций;
- опубликовано 649 научных работ [в среднем более 30 публикаций в год, в некоторые периоды эта цифра достигала 50 (Рис.)].

На приведённом графике видно, что, в целом, в количестве публикаций прослеживается тенденция к росту. Некоторое снижение показателя в 2009–2010 гг. объясняется сворачиванием части научных проектов, ранее запланированных. Кризисная ситуация в экономике России коснулась и нас.

Детальный анализ публикаций свидетельствует, что за указанный срок вышли в свет:

- 13 монографий,
- 103 статьи в рецензируемых журналах,



**Рис.** Количество публикаций сотрудников Предприятия в 1990–2010 гг.

- 44 оригинальные статьи в научных сборниках,
- 28 статей в газетах,
- 235 тезисов в сборниках научных и научно-практических конференций, симпозиумов и съездов различного уровня,
- несколько методических рекомендаций,
- 178 статей в Альманахе ЗАО «Ретиноиды».

22 процента всех публикаций посвящены фармации с учётом технологических, аналитических, биофармацевтических и организационных аспектов этой науки. Остальные 78 процентов приходятся на долю научных работ, относящихся к сфере других медицинских специальностей – дерматологии, гистологии, фармакологии, токсикологии, истории медицины и др. Это соотношение, колеблясь в незначительных пределах, сохраняется на протяжении всех 20 лет работы Предприятия.

Попробуем проанализировать, за счёт чего удалось добиться такой высокой результативности. ЗАО «Ретиноиды» организовал и возглавил не просто предприниматель, а врач-гистолог, учёный и педагог – доктор медицинских наук В.И. Ноздрин (его кандидатская и докторская диссертации посвящены гистофармакологии ретиноидов). В научном отделе всегда работали высококвалифицированные кадры. Его руководителями в разное время были профессор-гистолог А.Н. Яцковский, профессор-фармаколог А.С. Кинзирский, доктор медицинских наук, врач-дерматолог В.И. Альбанова, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, анатом и гистолог В.В. Банин. Штат сотрудников претерпевал изменения, но в составе немногочисленного научного отдела всегда работали преимущественно специалисты с докторской или кандидатской учёной степенью – фармакологи, фармацевты-технологи, гистоло-

ги, химики-аналитики, пользующиеся авторитетом в профессиональной среде. У ряда сотрудников есть не только учёные степени, но и учёные звания; они имеют опыт преподавания своей специальности в Высших учебных заведениях и продолжают этот вид деятельности в настоящее время.

Научная работа не делается голыми руками. Необходима адекватная поставленным задачам современная база – виварий, оборудование, реактивы, и нужно сказать, что вопросы снабжения на Предприятии всегда решаются оперативно. В виварии ЗАО «Ретиноиды» все параметры содержания животных (температура, влажность, освещённость, корм, вода и др.) стандартизированы в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (1973). Виварий оснащён всем необходимым для проведения доклинических исследований – индивидуальными зажимными клетками (для предупреждения слизывания наносимых на кожу веществ), различными весами (для мониторинга массы животных, количества потребляемого ими корма и определения массы органов при забое), электрокардиографом, индивидуальными клетками для сбора суточной мочи, др. Приобретены комплексы для изучения поведенческих реакций лабораторных животных [системы *LABORAS* и *SONOTRACK (Metris)*, Нидерланды]. Система *LABORAS* определяет движение (его время), среднюю и максимальную скорость передвижения животного, число стоек и умываний, суммарное время стоек и умываний, продолжительность стойки и умывания, пройденное расстояние, неподвижность (время и частота). Система *SONOTRACK* позволяет проводить измерение и анализ ультразвука, издаваемого животными в диапазоне частот от 20 до 100 кГц.

ЗАО «Ретиноиды» имеет хорошо оборудованную гистологическую лабораторию, в которой есть все реактивы для приготовления традиционных гистологических препаратов и для проведения иммуногистохимических исследований с использованием моноклональных антител. Лаборатория оснащена автоматической системой для проводки гистологического материала, современными санными и ротационными микротомами, микроскопами и аппаратно-программным комплексом «Диаморф», позволяющим использовать для морфометрических исследований компьютерные технологии. Оригинальные методики подсчёта применяются в отношении не только биологических объектов (срезы кожи и внутренних органов), но и для небиологических объектов (капли в эмульсии, кристаллы в мазах). Оснащение лаборатории позволяет помимо гистологических препаратов для научных исследований изготавливать учебные препараты, ко-

торые пользуются широким спросом со стороны высших и средних учебных учреждений медицинского и биологического профиля. Фармакокинетические исследования, качественный и количественный анализ разрабатываемых лекарственных препаратов выполняются, как правило, с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сотрудники научного отдела имеют все средства современных электронных коммуникаций.

В повседневную практику научных исследований внедрена работа по стандартным операционным процедурам, тщательно разработанным для каждого этапа доклинических исследований. Повышение квалификации сотрудников происходит постоянно – путём прохождения обучения на разнообразных семинарах и школах, на факультетах постдипломного образования, а также посредством прямых контактов с коллегами, работающими в других учреждениях. Отслеживание научной литературы осуществляется с помощью интернета и в процессе работы в библиотеках; ЗАО «Ретиноиды» является многолетним пользователем абонемента Центральной научной медицинской библиотеки. Отдел имеет и свою библиотеку, фонд которой регулярно пополняется. Коллектив научного отдела отличается постоянным повышением методического уровня исследований, стремление приблизиться в работе к требованиям GLP (Good laboratory practice), потребность в максимальной объективизации результатов, получаемых в процессе изучения специфической активности и безопасности новых лекарственных средств; таким образом, работа в отделе строится в соответствии с принципами доказательной медицины. ЗАО «Ретиноиды» включено в перечень учреждений, которым разрешено проведение доклинических исследований. Полученные результаты сотрудники научного отдела регулярно докладывают на заседаниях научных обществ, конференциях, съездах.

Особое внимание уделяется на Предприятии защите интеллектуальной собственности. За 20-летний период оформлены и поддерживаются в силе 16 патентов на изобретения, 5 патентов на полезные модели и промышленные образцы, 19 свидетельств на товарный знак, 2 компьютерные программы.

Отдельный раздел работы составляет издательская деятельность. Предприятие выпускает альманах «Ретиноиды». За 20 лет вышел 31 выпуск, в настоящее время идёт подготовка 32-го номера. Собственное печатное издание даёт возможность оперативно представлять сведения о новых препаратах, о достижениях Предприятия, списки публикаций сотрудников, др. Редактирование, корректура и правка макетов альманаха и других печатных изданий

(монографии, учебник) осуществляются преимущественно собственными силами.

Работа научного отдела проходит в тесном контакте с Научным дерматологическим центром «Ретиноиды», где накоплен и систематизирован большой опыт лечения кожных болезней с применением лекарственных средств, разработанных и выпускаемых на Предприятии.

Возглавив ЗАО «Ретиноиды», профессор В.И. Ноздрин не оставил научную и педагогическую деятельность. В новом, открытом в 1999 г. Медицинском институте Орловского государственного университета (МИ ОГУ) он создал кафедру гистологии, цитологии и эмбриологии и стал её заведующим. В.И. Ноздрин является членом редколлегии журнала «Морфология», экспертом ВАК по биологическим наукам, оппонирует на заседаниях диссертационных советов, рецензирует статьи и диссертации. Нужно отметить, что и другие доктора наук, работающие на Предприятии, выполняют функции руководителей диссертационных исследований, членов учёных советов, оппонентов.

За прошедшие 11 лет четверо способных студентов МИ ОГУ, проявивших интерес к гистологии, прошли путь студентов-кружковцев и были распределены в аспирантуру. Двое из них уже защитили кандидатские диссертации, выполненные под руководством В.И. Ноздрина, и в настоящее время успешно совмещают преподавание на кафедре с научной работой на Предприятии. Два человека являются аспирантами 2-го и 3-го года обучения и выполняют диссертационные исследования, лежащие в русле интересов ЗАО «Ретиноиды». Таким образом, в научном отделе Предприятия постоянно идёт работа с молодыми кадрами, происходит передача опыта и формирование новой смены, воспитанной в соответствии со сложившимися требованиями и традициями.

Многолетний опыт изучения фундаментальных и прикладных проблем, связанных со строением кожи и её изменениями под воздействием дерматотропных веществ, позволил сформулировать научное направление «Гистофармакологические исследования кожи». А общее направление исследований и преемственность поколений, существующие в рамках ЗАО «Ретиноиды» и кафедры гистологии МИ ОГУ, позволяют говорить о зарождении научной школы.

В.И. Ноздрин и сотрудники Предприятия и кафедры с большим уважением относятся к своим учителям и предшественникам и поэтому значительное внимание уделяют изучению вопросов, связанных с историей медицины. Так, уроженцу Орловской области, основателю московской школы гистологов



А.И. Бабухину на средства директора и учредителей ЗАО «Ретиноиды» поставлен памятник перед зданием МИ ОГУ, на Троицком кладбище в Орле воссоздано надгробие учёного; имя его носит Всероссийская конференция «Бабухинские чтения в Орле», которая в 2011 г. состоится в 8-й раз.

Такое отношение производственного предприятия к науке стало возможным исключительно потому, что руководство компании, понимает, что без постоянного вложения финансовых средств в научные исследования, оно не сможет существовать на отечественном фармацевтическом рынке. Предприятие постоянно увеличивает отчисления в науку. За последние 3–5 лет эти отчисления возросли с 30 до 35 % от чистой прибыли. Деньги расходуются на:

- содержание Научного дерматологического центра, специалисты которого проводят исследования по расширению показаний к применению выпускаемых Предприятием лекарственных средств, разрабатывают новые методы лечения заболеваний кожи и осуществляют мониторинг побочных действий наших препаратов; недавно в Центре был проведён капитальный ремонт, позволивший увеличить количество принимаемых больных;

- организацию работы вивария, в котором проводятся исследования фармакологических свойств и безопасности фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств;

- совершенствование работы контрольно-аналитической лаборатории Предприятия, призванной, кроме каждодневной работы по контролю качества закупаемого сырья, полупродукта и готового лекарственного средства, разрабатывать и внедрять новые, современные методы и методики качественного и количественного контроля производимых препаратов: обновлено хроматографическое оборудование, закуплены ИК-спектрометр и лазерный счётчик частиц;

- закупку нового технологического оборудования, благодаря которому стало возможно отрабатывать лабораторную и пусковую технологии приготовления лекарственных препаратов, разрабатывать новые и совершенствовать действующие технологические приёмы. Так, технологи Предприятия давно мечтали о лабораторном реакторе и реакторе для производства малых серий лекарственных средств, оптимально моделирующих технологические процессы; в 2010 году их мечта сбылась – реакторы закуплены.

ЗАО «Ретиноиды», согласно уставным документам, имеет статус фармацевтического **научно-производственного** предприятия. Всё сказан-

ное выше даёт, на наш взгляд, основания полагать, что такое название вполне оправдано: руководство Предприятия заинтересовано в развитии фундаментальных и прикладных исследований в разных областях медицинской науки, научный отдел укомплектован квалифицированными кадрами, работа его сотрудников имеет реальный практический выход. За плечами долгий путь длиной в 20 лет. В будущее мы смотрим с оптимизмом.

\*\*\*

## **РЕТАСОЛ® – НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ**

### **Глубокоуважаемые врачи-дерматологи и врачи-косметологи!**

Предлагаем Вашему вниманию новый отечественный лекарственный препарат – Ретасол® (раствор для наружного применения). Действующим началом Ретасола®, как и Ретиноевой мази, является изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – субстанция, обладающая сильным себостатическим действием; таким образом, Ретасол® является патогенетическим средством для лечения угрей. В отличие от Ретиноевой мази, этот препарат приготовлен на спирто-гликолевой основе, усиливающей эффект снижения жирности кожи, в связи с чем юноши с угрями на лице нередко отдают ему предпочтение.


Этот препарат мы начали создавать в 1997 г. Доклинические исследования длились 4 года, а вот бюрократические проволочки чиновников различных подразделений Министерства здравоохранения Российской Федерации заняли 9 лет. Так, на регистрацию препарата Ретасол® ушло 15 месяцев, на снятие с предварительного государственного контроля – 17 месяцев. В 2004 г. прекратила своё действие и не была перерегистрирована Временная фармакопейная статья на 13-цис-ретиноевую кислоту, в результате чего мы были вынуждены до 2009 г. регистрировать эту фармацевтическую субстанцию на наше Предприятие. Год ушёл на повторное снятие препарата с предварительного государственного контроля, и только в сентябре 2010 г. мы получили право представить этот препарат на отечественный фармацевтический рынок. Но и тут всё оказывается не просто. На пути между производителем и пациентом встали оптовые склады и аптеки, которые требуют с предприятия многие сотни тысяч рублей за внесение нового препарата в свой прайс-лист и за то, что этот препарат будет выставлен на аптечной витрине.

И всё же хочется надеяться, что очередные барьеры на пути нового отечественного препарата Ретасол® нам удастся преодолеть, и наша молодёжь будет жить с чистыми лицами и без комплексов.

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

# НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

## Изотретиноин (субстанция)

	
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации	Номер ЛСР-004118/09
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития	Дата регистрации: 26.05.2009
<b>РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ</b> лекарственного средства	Дата оформления регистрационного удостоверения 26.05.2009
<b>1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение</b>	
ЗАО "Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5	
<b>2. Название лекарственного средства (оригинальное название, если имеется)</b>	Изотретиноин
<b>3. Международное непатентованное название или другое (если имеется)</b>	Изотретиноин
<b>4. Код АТХ</b>	~
<b>5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)</b>	
изотретиноин	
<b>6. Лекарственная форма</b>	
субстанция-порошок	
<b>7. Форма выпуска</b>	
Дозировка (содержание действующего вещества)	Первичная упаковка, количество доз в упаковке, комплектность упаковки ампулы 1 г N1; ампулы 50 г N1
<b>8. Ограничения использования лекарственного средства</b>	
<i>Условия отпуска</i>	<i>Особенности применения</i>
~	Для производства нестерильных лекарственных средств
<b>9. Сведения о местах производства лекарственного средства:</b>	

1. Название, адрес юридического лица, осуществляющего завершающие стадии производства и серийный выпуск лекарственного средства	ЗАО "Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 56, стр. 10
Стадия производства:	Производитель
2. Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	ЗАО "Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5
Стадия производства:	Фасовка и (или) упаковка
3. Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	ЗАО "Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5

**10. Реквизиты нормативной документации**

ЛСР-004118/09-260509

Указанное в настоящем регистрационном удостоверении лекарственное средство зарегистрировано в установленном законодательством Российской Федерации порядке. Срок действия регистрационного удостоверения не ограничен при условии сохранения в неизменности всех указанных сведений (за исключением раздела 10). В случае появления каких-либо изменений, юридическое лицо, указанное в разделе 1 настоящего регистрационного удостоверения, должно своевременно представить информацию о таких изменениях в федеральный орган исполнительной власти Российской Федерации, осуществляющий контроль и надзор в сфере обращения лекарственных средств. Действие настоящего регистрационного удостоверения может быть приостановлено, либо настоящее регистрационное удостоверение может быть отозвано в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Возмещение ущерба, связанного с вредом, нанесенным здоровью человека вследствие применения лекарственных средств и противоправных действий субъектов обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации

Руководитель




И.В.Юргель

0006339

Ретасол®

(раствор изотретиноина для наружного применения 0,025 %)

	
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации	Номер Р N001836/01
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития	Дата регистрации: 06.10.2008
<b>РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ</b> лекарственного средства	Дата оформления регистрационного удостоверения 19.02.2010
<b>1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение</b>	
Закрытое акционерное общество "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д.2/46, стр. 5	
<b>2. Название лекарственного средства (оригинальное название, если имеется)</b>	Ретасол®
<b>3. Международное непатентованное название или другое (если имеется)</b>	Изотретиноин
<b>4. Код АТХ</b>	D10A01
<b>5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)</b>	
изотретиноин 0.25 мг, вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол 0.25 мг, бутилгидроксанизол 0.25 мг, пропиленгликоль 600 мг, этанол (спирт этиловый) 95% до 1 мл	
<b>6. Лекарственная форма</b>	
раствор для наружного применения	
<b>7. Форма выпуска</b>	
Дозировка (содержание действующего вещества)	Первичная упаковка, количество доз в упаковке, комплектность упаковки
0.025%	флаконы темного стекла 10 мл N1, флаконы темного стекла 15 мл N1, флаконы темного стекла 20 мл N1, флаконы темного стекла 30 мл N1, флаконы темного стекла 50 мл N1
<b>8. Ограничения использования лекарственного средства</b>	
<i>Условия отпуска</i>	<i>Особенности применения</i>
Без рецепта	-
<b>9. Сведения о местах производства лекарственного средства:</b>	

1.	Название, адрес юридического лица, осуществляющего завершающие стадии производства и серийный выпуск лекарственного средства	Закрытое акционерное общество "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 56
	Стадия производства:	Производитель
2.	Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	Закрытое акционерное общество "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д.2/46, стр. 5
	Стадия производства:	Фасовка и (или) упаковка
3.	Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	Закрытое акционерное общество "Ретиноиды" (ЗАО "Ретиноиды"), Россия 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д.2/46, стр. 5

**10. Реквизиты нормативной документации**

P N001836/01-190210

Указанное в настоящем регистрационном удостоверении лекарственное средство зарегистрировано в установленном законодательством Российской Федерации порядке. Срок действия регистрационного удостоверения не ограничен при условии сохранения в неизменности всех указанных сведений (за исключением раздела 10). В случае появления каких-либо изменений, юридическое лицо, указанное в разделе 1 настоящего регистрационного удостоверения, должно своевременно представить информацию о таких изменениях в федеральный орган исполнительной власти Российской Федерации, осуществляющий контроль и надзор в сфере обращения лекарственных средств. Действие настоящего регистрационного удостоверения может быть приостановлено, либо настоящее регистрационное удостоверение может быть отозвано в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Возмещение ущерба, связанного с вредом, нанесенным здоровью человека вследствие применения лекарственных средств и противоправных действий субъектов обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации

Врио руководителя



Е.А.Тельнова

0010106

**ИНСТРУКЦИЯ****по медицинскому применению препарата  
РЕТАСОЛ®****Регистрационный номер****Торговое название:** Ретасол®**МНН или группировочное название:** изотретиноин.**Лекарственная форма:** раствор для наружного применения.**Состав:** *Активное вещество:* изотретиноин 0,25 мг*Вспомогательные вещества:* бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, пропиленгликоль, этанол (спирт этиловый) 95 % до 1 мл.**Описание:** прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до желтого цвета со слабым специфическим запахом этанола.**Фармакологическая группа:** средство лечения угревой сыпи**Код АТХ (D10A01)****Фармакологические свойства**

Изотретиноин представляет собой одну из биологически активных форм витамина А. Он тормозит терминальную дифференцировку себоцитов, гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, нормализует состав их секрета и облегчает его эвакуацию. За счет этого уменьшается выработка кожного сала, облегчается его выделение, нормализуется состав, снижается воспалительная реакция вокруг желез. Раствор оказывает антисеборейное, противовоспалительное, кератолитическое действие; усиливает процессы регенерации в коже.

**Показания к применению**

У взрослых и подростков старше 11 лет папуло-пустулезная и комедональная формы угрей обыкновенных, розацеа (при небольшом количестве высыпаний), периоральный дерматит, нерезко выраженный себорейный дерматит. После отмены ретиноидов, применявшихся внутрь или ректально, возможно использование препарата Ретасол® с целью поддержания достигнутого клинического эффекта.

**Противопоказания**

Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. Применять с осторожностью при хронических заболеваниях печени, почек, хроническом панкреатите, декомпенсации сердечной деятельности.

4 7 7 4 9



**Беременность и период лактации**

Противопоказан во время беременности, кормлении грудью и женщинам, планирующим беременность.

**Способ применения и дозы**

Раствор наносят ватным тампоном на предварительно очищенную кожу (после умывания или протирания тоником, не содержащим алкоголя) 2 раза в день. Продолжительность лечения – 4-12 недель. Повторный курс лечения возможен после консультации с врачом.

**Побочные эффекты**

На первой неделе лечения возможно возникновение реакции обострения – появление новых высыпаний, зуда, отечности, покраснения и шелушения кожи. При резко выраженной реакции рекомендуется прекратить лечение на несколько дней до ее стихания. В отдельных случаях наблюдается непереносимость препарата – в первый-второй день применения появляются пятнисто-папулезные высыпания, зуд и отечность. В таких случаях следует отменить препарат и обратиться к врачу.

**Передозировка**

При длительном применении возможны явления передозировки: покраснение и шелушение кожи в местах нанесения препарата, хейлит. Явления передозировки быстро проходят после отмены препарата и применения местных глюкокортикостероидов.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Раствор не следует назначать больным, получающим другие препараты из группы ретиноидов, чтобы уменьшить риск возникновения гипervитаминоза А. Действие раствора ослабляется при одновременном назначении антибиотиков тетрациклиновой группы, а также при местном применении глюкокортикостероидов.

**Особые указания**

Не рекомендуется наносить раствор на кожу вокруг глаз, а также при выраженном остром воспалении. Нельзя наносить на слизистые оболочки.

**Форма выпуска**

Раствор для наружного применения 0,025% по 10, 15, 20, 30 и 50 мл во флаконах оранжевого стекла. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 22 °С, недоступном для детей.

**Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

4 7 7 4 9


**Условия отпуска из аптек**

Без рецепта.

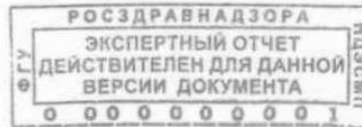
**Производитель:**

ЗАО «Ретиноиды», 111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46 стр.5.  
Тел/факс: (495) 684-2187, 234-6118, 234-6119, www.retinoids.ru  
Претензии потребителей направлять в адрес производителя.

Представитель ЗАО «Ретиноиды»,  
д-р мед. наук



В.И. Альбанова



47749

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

**№ 2197235**

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

**РАСТВОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**

Патентообладатель(ли):

*Фармацевтическое научно-производственное предприятие  
"Ретинонды" (Акционерное общество закрытого типа)*

по заявке № 2002108674, дата поступления: 05.04.2002

Приоритет от 05.04.2002

Автор(ы) изобретения:

*см. на обороте*

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с **5 апреля 2002 г.** при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

*г. Москва, 27 января 2003 г.*

*Генеральный директор*

*А.Д. Корсакин*





# СВИДЕТЕЛЬСТВО

на товарный знак (знак обслуживания)

№ 208871

На основании Закона Российской Федерации "О товарных знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров", введенного 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 "Резионды"*  
(Акционерное общество закрытого типа)  
111123, Москва, ул. Плеханова, 2 (RU)

В отношении следующих товаров (услуг):

**05 - фармацевтические препараты, (см. на обороте)**

по заявке № 2001720474, дата поступления 09.07.2001

Приоритет от 09.07.2001

Регистрация товарного знака действует на всей территории Российской Федерации в течение 10 лет с 09 июля 2001 г.

Зарегистрировано в Государственном Реестре товарных знаков и знаков обслуживания Российской Федерации

г. Москва 08 февраля 2002 г.

Генеральный Директор

A.D. Корвин



# РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

*К.С. Гузев*

*ЗАО "Ретиноиды", Москва*

Лекарственная форма – это симбиоз лекарственного и вспомогательных веществ, призванный служить, с одной стороны, эффективным, а с другой стороны, – безопасным и удобным для применения лекарственным средством. Именно поэтому подбор оптимального состава лекарственной формы является наиболее важным этапом в разработке нового препарата.

Анализ литературы, посвящённой вспомогательным веществам, используемым для приготовления растворов (лосьонов) с ретиноидами, позволил установить, что чаще других в этом качестве применяются гликоли различного строения и молекулярной массы [2]. Так, при анализе 36 патентов, содержащих 74 состава этой лекарственной формы, самую большую группу лечебных и лечебно-профилактических растворов с ретиноидами составляют спирто-гликолевые композиции (94 %). 78,4 % всех составов содержат этиловый спирт. Пропиленгликоль встречается в 30 патентах, что составляет 40,5 % от всех представленных составов лекарственных форм. 12 составов (16,2 %) включают в себя полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ 400), 4 композиции (5,5 %) – глицерин и одна (1,4 %) – полипропиленгликоль. Этиловый спирт является обязательным компонентом лосьона с ретиноидом; его количество колеблется от 10 до 95 % от общей массы. Однако большое количество спирта оказывает раздражающее и прижигающее действие. Для снижения этих эффектов его разбавляют веществами, близкими по строению, но не обладающими нежелательными свойствами.

На наш взгляд, к недостаткам гликолей, с точки зрения их воздействия на здоровую или воспалённую кожу, можно считать их высокие осмотические свойства. Поглощение даже незначительных количеств воды из дермы ведёт к снижению биологической доступности лекарственного вещества, искажению фармакологического эффекта, появлению неприятных субъективных ощущений (лёгкий зуд, жжение и др.), что делает применение препарата некомфортным. В связи с вышеизложенным был предпринят поиск гликолей, разрешённых к применению в фармации и обладающих минимальными осмотическими свойствами.

Ранее, при работе с литературой мы обратили особое внимание на публикации, в которых исследовались мази с высокими осмотическими свойствами, применяемые для лечения гнойных ран и ожогов. В этих случаях их осмотическая активность расценивалась положительно, т. к. должна была способствовать поверхностному очищению ран. Так, И.М. Перцев с сотрудниками исследовал осмотическую активность полиэтиленоксида 400, пропиленгликоля, этиленгликоля, диэтиленгликоля, триэтиленгликоля и глицерина с целью разработки мазей для лечения воспалительных процессов в коже. Было установлено, что все исследуемые вещества обладают осмотической активностью. Авторы проследили связь этих свойств с величиной молекул исследованных веществ, особенно для производных этиленгликоля [4]. По данным О.Л. Бондаренко, осмотические свойства зависят от природы и концентрации компонентов основы. С увеличением молекулярной массы в ряду пропиленгликоль–глицерин–ПЭГ-400–ПЭГ-1500 повышалась и осмотическая активность гликолей. Глицерин и пропиленгликоль обладают низкой осмотической активностью [1]. Аналогичные результаты по исследованию осмотических свойств некоторых гликолей приведены в работе Н.А. Ляпунова [3].

Таким образом, целью исследований цитированных выше авторов был поиск составов с максимальными осмотическими свойствами, а наша задача состояла в нахождении состава с противоположным осмотическим эффектом.

**Цель исследования:** изучить осмотические свойства некоторых жидких гликолей для обоснования включения их в состав раствора для наружного применения – препарата Ретасол<sup>®</sup> (раствор изотретиноина 0,025 %).

#### **Объекты и методы исследования**

Объектами исследования служили глицерин (ФСП 42-2202-99), ПЭГ-400 (Eu.Ph.), пропиленгликоль (ФСП 42-0541-00) и полипропиленгликоль (хим. реактив).

Осмотические свойства исследовали с помощью методики равновесного диализа через целлофановую мембрану [5]. В качестве полупроницаемой мембраны использовали целлофан толщиной 40 мкм; диализной жидкостью служила вода очищенная в объёме 30 мл, температура инкубации составила 32 °С. Объём поглощённой гликолями воды определяли гравиметрически через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч. На основе полученных данных рассчитывали количество поглощённой гликолем воды на 1 г в процентах.

## Результаты

В таблице приведены значения средних арифметических трёх параллельных измерений.

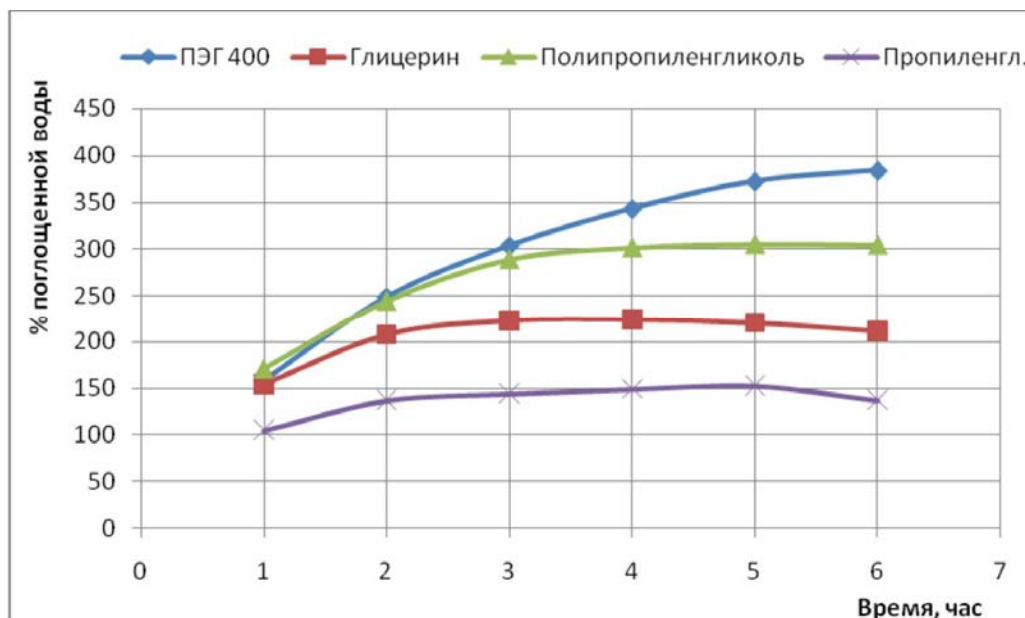
Таблица.

Динамика поглощения воды некоторыми гликолями

Гликоли	Время определения массы						
	0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
	Масса поглощённой воды, %						
ПЭГ-400	103,48	158,78	248,92	303,70	343,26	372,58	384,20
Глицерин	106,71	154,5	207,80	222,82	223,99	220,29	211,50
ППГ	122,76	170,99	244,18	288,80	301,37	304,90	304,10
ПГ	62,48	104,54	136,69	143,78	148,91	152,50	136,70

Как видно из представленных экспериментальных данных, ПЭГ-400 обладает максимальными осмотическими свойствами. Поглощение им воды продолжается на протяжении 6 часов. При этом за это время поглощается чуть менее 400 % от массы. Следующим гликолем, поглощающим воду в довольно значительных количествах, является полипропиленгликоль (ППГ). За 6 часов он поглощает 300 % воды. В первые 3 часа эксперимента этот процесс идёт довольно активно, но к 4 часам практически заканчивается. Глицерин обладает меньшими осмотическими свойствами; за время эксперимента с его использованием поглощается чуть более 200 %. Анализ данных таблицы и рисунка позволяет сказать, что осмотический процесс наиболее активно протекает в первые 2 часа. В дальнейшем осмос воды снижается и к 3 часам практически прекращается. Минимальной осмотической активностью обладает пропиленгликоль (ПГ). За время эксперимента этот гликоль смог поглотить через полупроницаемую мембрану лишь 140 % воды. Причём этот процесс, так же как у глицерина, продолжается 3 часа. Впоследствии масса поглощённой им жидкости не меняется, что свидетельствует об отсутствии у ПГ осмотической активности.

Таким образом, установлено, что из всех изученных гликолей ПГ обладает минимальными осмотическими свойствами, что, как мы считаем, и служит основанием для его частого использования при изготовлении растворов с ретиноидами. Известно, что сами ретиноиды при местном применении могут оказывать раздражающее действие на кожу, а совместное их использование с гликолями способно лишь усилить неприятные субъективные ощущения пациента при использовании препарата и привести к раздражению кожи.



**Рис.** Динамика поглощения воды гликолями.

На основании полученных результатов пропиленгликоль был рекомендован нами в качестве одного из растворителей для приготовления лекарственного препарата Ретасол®.

### Литература

1. *Бондаренко О.Л.* Разработка новых мазевых основ и использование их в технологии мазей с фурациллином и метилурацилом для лечения ран и ожогов: Автореферат дисс. канд. фармацевт. наук. – М. – 1987. – 22 с.
2. *Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами. – Москва: Изд. ФНПП «Ретиноиды», 2003. – С. 27–31.
3. *Ляпунов Н.А., Куликовский В.Ф., Безуглая Е.П. и др.* Основы для мазей и пенных препаратов в аэрозольной упаковке с заданной осмотической активностью // Реализация научных достижений в практической фармации / Тезисы докладов республиканской научной конференции. – Харьков, 1991. – С. 93–94.
4. *Перцев И.М., Даценко Б.М., Дмитриевский Д.И. и др.* Осмотические активные лекарственные гели для лечения воспалительных процессов // Технологические аспекты создания лекарственных форм / Научные труды. – Т. XXIV. – М., 1986. – С. 94–98.
5. Теория и практика местного лечения гнойных ран: проблемы лекарственной терапии / Под ред. Б.М. Даценко: Київ: «Здоров'я», 1995. – С. 174–175.

\*\*\*



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 13-ЦИС-РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ – СУБСТАНЦИИ ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

(Обзор литературы)

*В.И. Ноздрин, А.С. Кинзирский*

*ЗАО «Ретиноиды», Москва*

## **Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты на эпидермис и сальные железы**

Эпителий протоков и концевых отделов сальных желёз гистогенетически связан с эпидермисом и эпителием волосяных влагалищ и является их производным. Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК) на эпидермис изучено более подробно, чем её воздействие на себоциты. Поскольку реактивные свойства клеток одного гистогенетического ряда по многим параметрам являются сходными, рассмотрение литературных сведений о влиянии 13цРК на эпидермис может по аналогии способствовать пониманию действия этого вещества на морфогенез сальных желёз.

При системном введении 13цРК частично изомеризуется до полностью транс-ретиноевой кислоты; изомеры в связанном с транспортными белками состоянии доставляются к коже и накапливаются в эпидермисе [59]. Механизм поступления 13цРК в кератиноциты неясен. Этот процесс не коррелирует с уровнем содержания в клетках белков, связывающих ретиноевую кислоту [56], а накопление этого вещества в эпидермисе при его местном нанесении не является дозозависимым [33].

Действие 13цРК на неизменённую кожу сопровождается слущиванием рогового слоя эпидермиса и эритемой. Это указывает на требующие детального рассмотрения изменения как со стороны кожного эпителия, так и дермы.

По данным Breiner et al. [12], 13цРК способствует отделению сквамозитов от подлежащих слоёв эпидермиса. Воздействие 13цРК приводит к гиперплазии базального и супрабазального слоёв эпидермиса, увеличению численности клеток шиповатого слоя, глубокому врастанию эпидермальных гребешков и удлинению дермальных сосочков [18]. Вопрос о стимулирующем влиянии 13цРК на пролиферацию кератиноцитов изучен во многих работах. В частности, показано, что введение 13цРК безволосым мышам приводит к увеличению толщины эпидермиса и стимуляции его репаративной регенерации [13]. В опытах *in vitro* с использованием деэпителизированной дермы 13цРК стимулировала пролиферацию высеянных на дермальную подложку кератиноцитов. Это, как и в условиях *in vivo*,

сопровождалось увеличением количества эпителиально-клеточных слоёв, признаками подавления клеточной дифференцировки [16, 50]; были представлены доказательства, что гиперплазия эпидермиса является проявлением специфического, а не токсического действия 13цРК. На ультраструктурном уровне эпидермальная гиперплазия, вызванная 13цРК, сопровождается дезорганизацией рогового слоя, ослаблением десмосомальных связей, расширением межклеточных промежутков с накоплением в них матрикса средней электронной плотности, уменьшением содержания в кератиноцитах тонофибрилл и депонированием гликогена [37, 57]. По данным Tammi et al. [64], в расширенных межклеточных промежутках могут накапливаться производные гиалуроновой кислоты. Не исключено, что в состав образуемого матрикса входят гликопротеины и гликолипиды, поскольку 13цРК контролирует их синтез и влияет на стабильность клеточных мембран [18]. По данным Ю.И. Афанасьева и др. [1, 3, 4], ретиноевая кислота и её производные, стимулирующие процессы пролиферации эпидермиса и волосяных влагалищ, приводят к накоплению в популяции низкоплоидных малодифференцированных клеток. Процессы кератинизации при этом снижаются, истончается роговой слой, выпадают волосы.

Tsamboas, Orfanos [65] проанализировали литературные данные, касающиеся специфических эффектов 13цРК на пролиферацию и дифференцировку эпителия, и пришли к заключению, что они могут быть связаны со способностью 13цРК активизировать РНК-полимеразу, синтез ДНК и РНК. Имеются указания на способность ретиноевой кислоты контролировать синтез определённых видов кератинов [67]. Изучение в условиях культуры ткани изменений цитокератинового профиля кератиноцитов под воздействием неароматических (полностью транс-РК и 13цРК) и полиароматических ретиноидов позволило Korge et al. [28] предположить, что обе группы ретиноидов способны индуцировать близкий к эмбриональному тип дифференцировки кератиноцитов, так как под их воздействием увеличивается содержание К13, К15 и К19, совместная экспрессия которых характерна для развития эпидермиса в эмбриогенезе.

Zouboulis et al. [68] определяли эффекты 13цРК, полностью транс-РК и ацитретина на пролиферацию, синтез липидов и кератиновую экспрессию в человеческих себоцитах *in vitro* с целью раскрытия возможных механизмов действия ретиноидов на сальные железы на клеточном уровне. Было найдено, что 13цРК и полностью транс-РК уменьшают пролиферацию себоцитов в дозо- и время-зависимой манере. Ретиноиды уменьшают размеры сальных желёз и подавляют продукцию сала, т. е. проявляют се-

бостатические свойства. Исследование синтеза липидов в себоцитах проводили с помощью радиоактивного предшественника. Установили, что ретиноиды уменьшают инкорпорацию меченого предшественника в липиды, т. е. подавляют их синтез *in vitro*; при этом 13цРК – в большей степени, чем другие. Подавлять синтез липидов в себоцитах ретиноиды могут либо путём прямого ингибирования энзимов липогенеза, либо непрямым путём, уменьшая скорость деления себоцитов.

Ретиноиды влияют на экспрессию кератинов в сальных железах; при этом новые кератины не появлялись и не исчезали старые. Снижалось количество К5, К14, К6, К16. Увеличивался уровень К17 и К19. К4 и К13 не изменялись. К17, который, по-видимому, играет основную роль в аппарате волос–сальная железа, под действием ретиноидов в себоцитах возрастает.

Количественные изменения экспрессии кератинов отражают индивидуальные потенции ретиноидов.

Giguere et al. [21], Petkovich et al. [47] обнаружили у кератиноцитов специфический для ретиноевой кислоты клеточный рецептор, которому соответствует ген LKIR. На клетках острого промиелоцитарного лейкоза показана возможность 13цРК взаимодействовать с рецепторами локуса g-21 17-й хромосомы. Существенно, что в локусах g-21 и g-22 локализуются гены, ответственные за процессы морфогенеза [39]. Следствием влияния 13цРК на транскрипцию и трансляцию может быть способность этого вещества контролировать синтез гликозилированных молекул, связанных с процессами межклеточных взаимодействий. Имеются сообщения о способности 13цРК влиять на размножение клеток эпидермиса за счёт изменения активности  $Ca^{2+}$ -зависимой протеинкиназы С и связывающей способности рецепторов для эпидермального фактора роста [29, 44, 51].

Ретиноиды способны влиять на структурные компоненты дермы, изменяя проницаемость сосудов, способствуя формированию скоплений гранулоцитов, моноцитов, макрофагов, лимфоцитов. Это отражается на процессах пролиферации и дифференцировки клеток покровного эпителия [65]. Подобными свойствами обладает, в частности, 13цРК. Так, совместное культивирование эпидермоцитов и жизнеспособных фибробластов в среде с 13цРК приводило к подавлению размножения эпителия. Если же фибробласты были инактивированы, эпителиальные клетки интенсивно разрастались [55]. *In vitro* 13цРК стимулирует прикрепление моноцитов к эндотелию [10], в дерме лабораторных грызунов повышает содержание и фагоцитарную активность макрофагов [3, 4]. По нашим сведениям и дан-

ным литературы, ретиноиды могут быть рассмотрены в качестве регуляторов функций моноцитов и макрофагов через аутоэритроцитарные антигены [2]. В.И. Щербаков, обобщив довольно обширный круг работ, пришёл к заключению, что макрофаги, в том числе клетки Лангерганса, обладают по отношению к кератиноцитам ростстимулирующей функцией [9]. Эффект достигается за счёт выделения макрофагами интерлейкинов 1 и 6, которые активируют размножение клеток эпителия кожи.

Гиповитаминоз А сопровождается снижением содержания в лимфоузлах мышей Т-хелперов [15]. У человека 13цРК способна изменять количество и функциональную активность ЕК-клеток и соотношение хелперно-супрессорных форм лимфоцитов [22, 40, 61]. По данным В.И. Сергеева и др. [7], 13цРК в смешанной культуре лимфоцитов способна дозозависимо стимулировать образование Т-киллеров. Т-лимфоциты селезёнки мышей могут пассивно переносить способность 13цРК активизировать размножение клеток эпидермиса [1].

О влиянии 13цРК на неизменённые сальные железы имеются лишь единичные сообщения. Так, в опыте на боковом органе хомяков-самцов обнаружено, что под действием 13цРК уменьшаются размеры сальных желёз бокового органа и снижается выработка сала [23]. Относительно подробное изучение влияния 13цРК на сальные железы было проведено при обследовании кожи пациентов-мужчин с различными формами угревой сыпи [31]. Установлено, что под действием 13цРК уменьшаются размеры сальных желёз, изменяется соотношение дифференцированных и недифференцированных себоцитов в сторону увеличения пула клеток-предшественников и снижения терминально дифференцированных, превращающихся в детрит клеток. В наших опытах [5], проведённых на лабораторных мышах и крысах, 13цРК дозозависимо уменьшала размеры сальных желёз кожи, повышала пролиферативную активность себоцитов и уменьшала в популяции содержание высокодифференцированных клеток, способных превращаться в кожное сало.

### **Влияние 13цРК на акне**

Термин «акне» (угри) объединяет клинические проявления поражения сально-волосяных комплексов различного генеза. Наиболее частыми среди них являются юношеские угри. Эта форма заболевания характеризуется себореей с типичными изменениями железисто-волосяных комплексов (комедоны, папулы, пустулы, нередко – рубцы). Очаги поражения локализуются, в основном, на лице, спине, груди. Начало заболевания связано с периодом становления половой функции. В лёгкой форме заболевание об-

наруживается у 100 % юношей и 95 % девушек, в средней тяжести форме – у 90 % юношей и 80 % девушек. Тяжёлые формы акне встречаются у 19,5 % юношей и 18,2 % девушек [6].

В основе патогенеза акне, по данным А.Н. Студницына [8], лежат:

- усиление выработки кожного сала, обусловленное стимуляцией андрогенами терминальной дифференцировки себоцитов;
- затруднение оттока сала за счет кератинизации эпителия и сужения просвета выводных протоков;
- бактериальная инфекция;
- полиморфноклеточное воспаление вокруг железы или сально-волосяного комплекса.

Изучению влияния 13цРК на течение акне посвящено относительно много работ, поэтому здесь будут приведены лишь наиболее полные и известные из них. Одно из первых сообщений на эту тему было сделано Resch et al. [46]. Авторы лечили 13цРК 8 мужчин и 6 женщин с распространёнными, устойчивыми к антибиотикам формами угрей. Вещество назначали по 0,5–1 мг/кг/сут в течение 4 мес. У 13 больных наступило полное излечение, у 1 пациента исчезло около 75 % очагов поражения. Назначение 13цРК 14 пациентам-мужчинам в возрасте от 16 до 31 года с тяжёлыми формами по 0,1–1 мг/кг/сут оказывало лечебное действие более чем в 90 % случаев. Эффект нарастал с дозой и продолжительностью приёма и был максимальным при 3-хмесячном курсе лечения по 1 мг/кг/сут. Терапевтическое действие сопровождалось уменьшением воспаления кожи; очаги поражения замещались рубцами [19]. Близкие данные приводятся в исследованиях Jones et al. – 10 наблюдений [25], Ott, Geiger – 15 наблюдений [43]. Пациенты получали 13цРК в дозе 0,5–2 мг/кг/сут в течение 12–24 недель. Вещество проявляло отчётливое лечебное действие: снижалось секретообразование желёз, нормализовалась протоковая кератинизация, облегчалось отделение сала, угасала воспалительная реакция. По данным Jones et al. [25], 13цРК в дозе 0,1–1 мг/кг/сут в течение 16 недель оказывала лечебное действие на 22 больных угревой сыпью, устойчивой к действию антибиотиков. Эффект сопровождался снижением салообразования и был дозозависимым. Сходные результаты от перорального применения изотретиноина (международное непатентованное название 13цРК) фирмы Hoffman-La Roche приводят Strauss et al. [63] и Landthaler et al. [31]. Сравнительное исследование лечения различных форм угрей 13цРК и эритромицином, проведённое на 77 пациентах, показало, что по эффективности 13цРК является более предпочтительным

средством, и что антибиотик не улучшает терапевтического эффекта 13цРК [26]. Mack et al. [36] опубликовали результаты лечения изотретиноином (0,05–0,2 мг/кг/сут) в течение 20 недель 174 пациентов обоего пола в возрасте от 14 до 24 лет с папулёзно-пустулёзными формами акне. Положительный эффект лечения достигался у 84 % больных и сопровождался снижением салообразования и обратным развитием очагов воспаления. Детальное исследование процесса салообразования, проведённое Blake и др. [11] у больных акне, которые получали изотретиноин, показало: в течение первых 4 недель от начала лечения происходит значительное снижение уровня экскреции сала. К концу курса этот показатель был снижен по сравнению с исходным уровнем в 4–5 раз и оставался пониженным вплоть до 4 лет после отмены препарата. При этом более половины больных не нуждались в проведении повторных курсов лечения. По мнению Shalita [58] и Cunningham [17], лечебный эффект 13цРК достигается за счёт концентрации вещества в сальных железах. При этом происходит задержка дифференцировки себоцитов и снижение салообразования. Противовоспалительное действие препарата может быть обусловлено его иммуномодулирующими свойствами.

Побочные эффекты 13цРК (хейлиты, изменения кератинизации, дерматиты, кровоточивость из носа, конъюнктивиты) отмечались уже в первых сообщениях [19, 46]. Peck et al. [45] проанализировали частоту встречаемости осложнений у 26 пациентов, получавших 13цРК по 0,1–1 мг/кг/сут от 2 до 6 мес. У всех больных развились хейлиты, у 20 – изменения со стороны эпителия глазного яблока, у 16 – дерматиты, у 15 – ксероз, у 13 – насморк и носовые кровотечения, у 4 – выпадение волос, у 4 мужчин – уретриты, у 3 – артралгии, кожный зуд. В высоких дозах и при длительном применении 13цРК может угнетать функцию мейбомиевых желёз [30], вызывать слезотечение, блефариты, конъюнктивиты, кератиты, изменения темновой адаптации [32, 52].

В дозе 2 мг/кг/сут и более 13цРК провоцирует гиперостоз позвоночника и пяточной кости [14].

Имеются сообщения, что применение 13цРК может оказывать гепатотоксическое действие [38, 53], угнетать выработку андрогенов [60], вызывать гиперхолестеринемию [41], нейтропению и лёгкую степень анемии [20]. Следует отметить, что перечисленные осложнения являются, в основном, обратимыми и претерпевают обратное развитие после отмены препарата.

Наиболее настораживающим эффектом применения 13цРК является тератогенность. 13цРК при назначении беременным может вызвать у плода нарушение формирования лицевого скелета, пороки развития сердца и крупных сосудов, аномалии центральной нервной системы, сетчатой оболочки, зрительного нерва [54]. В связи с этим основным условием назначения препарата женщинам детородного возраста является применение контрацептивов – до 2-х лет после применения препарата. Наступившую на фоне применения 13цРК беременность необходимо прервать [34]. Strauss и др. [62] обратились к пациенткам с призывом строго соблюдать показания к применению препарата и предохраняться от беременности (токсического действия на сперматогенез 13цРК в лечебных дозах не оказывает). Несоблюдение этих условий может привести к увеличению частоты рождаемости детей с врождёнными аномалиями развития и, в конечном итоге, – к запрету использования вещества как вредного для человека. Сходным образом побочные эффекты изотретиноина описывают Cunningham [17] и Orfanos [42].

В связи с возможными осложнениями возникает вопрос о дозировке и продолжительности курса лечения. По данным Plewig и др. [48], проанализировавших 136 наблюдений с акне конглобата, лечебный эффект нарастает с повышением дозы изотретиноина. Однако при прогрессивном увеличении дозы препарата положительный эффект возрастает не более, чем в 3 раза. При этом вещество в дозе 0,2 мг/кг/сут вызывает меньше осложнений, чем доза 1 мг/кг/сут. Близкие результаты получены в работах Farrel и др. [19] и Jones и др. [24]. В этих исследованиях препарат назначался в течение 12 недель. Лечебный эффект проявлялся со 2–3-й недели, продолжал нарастать в течение 3 недель и сохранялся до 3 недель после отмены препарата. По данным Wokaren и др. [66], после 12-недельного курса лечения у большинства больных ремиссия длилась не менее трёх месяцев.

Имеются сообщения, что 13цРК может быть эффективна при лечении также грибовидного микоза (кожная Т-клеточная лимфома) [27], пустулёзного псориаза [35], склеродермии [22], гидроаденита.

Таким образом, действие 13цРК на эпидермис сопровождается усилением пролиферации кератиноцитов, приводящей к гиперплазии эпидермиса, накоплением в популяции низкоплоидных малодифференцированных клеток, снижением прочности межклеточных соединений, уменьшением процессов кератинизации, облегчением слущивания сквамозитов. Эффект может быть прямым и опосредованным через клетки дермы. Дей-

ствие этого вещества на морфогенез популяций кератиноцитов и себоцитов принципиально сходно. Оно выражается в усилении пролиферации и снижении дифференцировки клеток. Отображением этого процесса является снижение салообразования и угнетение протоковой кератинизации. 13цРК может оказывать устойчивое лечебное действие при угревой сыпи различной степени тяжести. Действие вещества сопровождается побочными эффектами, наиболее значимым из которых является тератогенность. Оптимальными дозами препарата в зависимости от тяжести заболевания являются 0,2–1 мг/кг/сут, а продолжительность лечения – до 12 недель. Назначение 13цРК (изотретиноина, роаккутана, акутана и др.) женщинам детородного возраста требует применения контрацептивов как в процессе лечения, так и длительное время (до 2-х лет) после отмены препарата; возникающую беременность необходимо прервать по медицинским показаниям. Предсуществующая или планируемая беременность является абсолютным противопоказанием для назначения 13цРК.

### Литература

1. *Афанасьев Ю.И., Волков Ю.Т.* Участие лимфоцитов селезёнки в регуляции пролиферативной активности эпидермиса 13-цис-ретиноевой кислотой // Тез.докл. V Закавказской конф. морфологов. – Баку, 1989. – С. 37–38.
2. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Горячкина В.Л., Бахшиян М.З.* Структура и функции макрофагов // Успехи совр. биол. – 1982. – № 3. – С. 421–432.
3. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И.* Популяционно-клеточные аспекты механизма действия витамина А // Успехи совр. биол. – 1983. – № 3. – С. 368–372.
4. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др.* Функции витамина А // Успехи совр. биол. – 1986. – № 2. – С. 215–227.
5. *Ноздрин В.И., Волков Ю.Т.* Изменения сальных желёз под действием 13-цис-ретиноевой кислоты // Тез. докл. V Закавказской конф. морфологов. – Баку, 1989. – С. 202–203.
6. *Попхристов П.* Кожные болезни в детском возрасте. – София: Медицина и физкультура, 1963. – 822 с.
7. *Сергеев А.В., Самохвалов Г.И., Еникеев В.Р.* Влияние природных метаболитов витамина А и их 4-оксопроизводных на образование специфических цитотоксических Т-лимфоцитов // Вопросы мед. химии. – 1983. – № 1. – С. 76–81.



8. *Студницын А.Н.* (ред.) Дифференциальная диагностика кожных болезней. – М.: Медицина, 1983. – 224 с.
9. *Щербаков В.И.* Макрофаги: новая функция – росторегулирующая // *Успехи совр. биол.* – 1990. – № 1. – С. 106–119.
10. *Barkley A.S.J., Bather P.C., Allen B.R.* Retinoids enhance monocyte (endothelium interaction) // *J. Invest. Dermatol.* – 1987. – Vol. 69. – P. 320.
11. *Blake J.L., Hughes B.R., Cunliffe W.J.* The effect of isotretinoin on sebum excretion in acne: a 4-year study // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, No 4. – P. 413.
12. *Breiner W., Scheuber E., Plewig G.* Effects of isotretinoin (13-cis-retinoic acid, Ro 4-3780) treatment on exfoliative cytology // *Stratum corneum*, Berlin: Springer-Verlag, 1983. – P. 222–226.
13. *Bryce G.F., Bogdan N.J., Brawn C.C.* Retinoic acid promotes the repair of dermal damage and the effacement of wrinkles in the UMB-irradiated hairless mouse // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, No 2. – P. 175–180.
14. *Carey B.M., Parkin G.J.S., Cunliffe W.J., Pritlove J.* Skeletal toxicity with isotretinoin therapy: clinico-radiological evaluation // *Brit. J. Dermatol.* – 1988. – Vol. 119, No 5. – P. 609–614.
15. *Carman J.A., Smith S.M., Hayes C.E.* Characterization of a helper T-lymphocyte defect in vitamin A-deficient mice // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 142, No 2. – P. 338–393.
16. *Connor M.J., Lome N.J.* Retinoid stimulation of epidermal cell growth in vivo // *Retinoids: new trends in research and therapy.* – Basel: Karger, 1985. – P. 198–201.
17. *Cunningham W.J.* The overall USA experience of retinoids in acne // *Retinoid therapy.* – Lancaster: MTP Press, 1984. – P. 223–228.
18. *Elias P.M., Williams M.J.* Retinoid effects on epidermal differentiation // *Retinoids: new trends in research and therapy.* – Basel: Karger, 1985. – P. 138–158.
19. *Farrel L.H., Strauss J.S., Stranieri A.N.* The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1980. – Vol. 1. – P. 602–611.
20. *Freidman S.L.* Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Vol. 123. – P. 293–295.
21. *Giguere V., Ong E.S., Sequi P., Evans R.M.* Identification of a receptor for the morphagen retinoic acid // *Nature.* – 1987. – Vol. 330. – P. 624.

22. *Greaves M.W., Dowd P.M., Hawk J.L.M.* Dermatopharmacology: drugs around the corner // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 2 (part 1). – P. 323–329.
23. *Gomez E.C.* Effects of retinoids on the sebaceous glands of the hamster flank organ // *Retinoids: advanced in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 213–216.
24. *Jones D.H., Blake D., Cunliffe W.J.* 13-cis-retinoic acid and acne // *Lancet.* – 1980. – Vol. 2. – P. 1048–1049.
25. *Jones D.H., Cunliffe W.J., Gove J.H.* 13-cis-retinoic acid in acne. (A double-blind study of dose response) // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 255–265.
26. *Jones D.H., Cunliffe W.J., Loffler A.* A comparative study of 13-cis-retinoic acid and erythromycin therapy in severe acne // *Retinoic therapy.* Lancaster: MTP Press, 1984. – P. 293–302.
27. *Kessler J.F., Jones S.E., Levine N. et al.* Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides) // *Arch. Pathol.* – 1987. – Vol. 123, No 2. – P. 201–208.
28. *Korge B., Staidler R., Mischke D.* Effect of retinoids on hyperproliferation-associated keratins K6 and K16 in cultured human keratinocytes: A quantitative analysis // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol. 95, No 4. – P. 450–455.
29. *Kumar R., Holian O.* Retinoid effect on calcium, phospholipid-dependent protein kinase from mouse skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1986. – Vol. 86, No 3. – P. 316–320.
30. *Lambert R.W., Smith R.E.* Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland // *J. Invest. Dermatol.* – 1989. – Vol. 92, No 3. – P. 321–325.
31. *Landthaler M., Kummermehr J., Wagner A. et al.* Effects of 13-cis-retinoic acid on sebaceous glands in humans // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 259–266.
32. *Leborwitz M.A., Berson D.S.* Ocular effects of oral retinoids // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 1 (part 2). – P. 209–211.
33. *Lehman P.A., Slattery J.T., Franz T.J.* Percutaneous absorption of retinoids: influences of vehicle, light exposure and dose // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, No 1. – P. 56–61.
34. *Leyden J.J.* Retinoids and acne // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 1 (part 2). – P. 164–168.
35. *Lowe N.J., Lazarus V., Matt L.* Systematic retinoid therapy for psoriasis // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 1 (part 2). – P. 186–191.

36. *Mack A., Wokalek H., Maas B., Carlin R.* Use of isotretinoin in severe cases with papular pustular acne // *Retinoid therapy.* – Lancaster: MTP Press, 1984. – P. 303–311.
37. *Marks R., Finlay A., Nicholls S., Barton S.* The effects of retinoids on stratum corneum // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 77–83.
38. *Marsden J.R.* Effect of isotretinoin on carbamazepine pharmacokinetics // *Brit. J. Dermatol.* – 1988. – Vol. 118. – P. 403–404.
39. *Mattei M., Petkovich M., Mattei J.* Mapping of the human retinoic acid receptor to the g21 band of chromosome 17 // *Hum. Genet.* – 1988. – Vol. 80, No 2. – P. 186–188.
40. *McKerrow K.J., Mackie R.M., Lesko M.J., Pearsan C.* The effect of oral retinoid therapy on the normal human immune system // *Brit. J. Dermatol.* – 1988. – Vol. 119, No 3. – P. 313–320.
41. *Melnik B.C., Bros U., Plewig G.* Evaluation of the atherogenic risk of isotretinoin-induced alterations of lipoprotein cholesterol metabolism // *J. Invest. Dermatol.* – 1987. – Vol. 87, No 3 (suppl.). – P. 39–43.
42. *Orfanos C.E.* Retinoids in clinical dermatology: on update // *Retinoids: new trends in research and therapy.* – Basel: Karger, 1985. – P. 314–334.
43. *Ott F., Geiger J.M.* Long-term treatment of severe nodulocystic acne with 13-cis retinoic acid // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1982. – Vol. 109. – P. 849–853.
44. *Peck G.L., Digiovanna J.J., Sarnaff D.S. et al.* Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 1 (part 2). – P. 176–185.
45. *Peck G.L., Gross E.G., Butkus D.* Comparative analysis of two retinoids in the treatment of disorders of keratinization // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 279–286.
46. *Peck G.L., Olson T.G., Yoder F.W. et al.* Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid // *New Engl. J. Med.* – 1979. – Vol. 300, No 7. – P. 329–333.
47. *Petkovich M., Brand N.J., Krust A., Chambon P.* A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors // *Nature.* – 1987. – Vol. 330. – P. 444.
48. *Plewig G., Gollinick H., Meigel W. et al.* 13-cis-retinsäure zur oralen Behandlung der Acne conglobata // *Hautarzt.* – 1981. – H. 32. – S. 634–646.
49. *Plewig G., Wagner A., Nikolowski J., Landthaler M.* Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients: 13-

cis-retinoic acid Ro-4-37800 and aromatic retinoid Ro 10-9359 // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 219–236.

50. *Ponec M., Kempensar J., Weerheim A., Van Muijen G.N.P.* Modulating effects of retinoic acid on keratin expression and lipid composition of normal keratinocytes cultured on air-liquid interface // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, No 4. – P. 389.

51. *Ponec M., Weerheim A., Bonstra J.* Effects of retinoids and hydrocortisone of differentiation, lipid metabolism, epidermal growth factor (EGF)-binding in squamous carcinoma cells // *J. Invest. Dermatol.* – 1987. – Vol. 89, No 3. – P. 311.

52. *Riamondo V., Ubels J.L., Osgood T.B.* Tear secretion and lacrimal gland function of rabbits treated with isotretinoin // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 2 (part 2). – P. 280–285.

53. *Roenigk H.H.* Liver toxicity of retinoid therapy // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No. 1 (part 2). – P. 199–208.

54. *Rothman K.F., Pochi P.E.* Use of oral and topical agents for acne in pregnancy // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1988. – Vol. 16, No 3. – P. 421–423.

55. *Sanquer S., Coulomb B., Lebreton C., Dubertret L.* Retinoid modulate the dermo-epidermal interactions on the skin equivalent culture model // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, No 4. – P. 379.

56. *Saurat J.H., Hirschel-Scholz S.* Isotretinoin differs from other synthetic retinoids in its modulation of cellular retinoic acid binding protein (CRABP) after oral but not after topical administration // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, No 4. – P. 389.

57. *Schultz-Ehrenburg U., Orfanos C.E.* Light and electron microscopic changes of human epidermis under oral retinoid treatment // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 85–92.

58. *Shalita A.R.* Isotretinoin in the treatment of acne // *Retinoid Therapy.* – Lancaster: MTP Press, 1984. – P. 215–221.

59. *Siegenthaller G., Saurat J.H., Hotz R., Jauin F.* Plasma transport of retinoids used in human therapy // *J. Invest. Dermatol.* – 1987. – Vol. 89, No 3. – P. 311.

60. *Simpson N., Brown-Douglas D., Hodgins M.B.* Isotretinoin and androgen metabolism in human back skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1987. – Vol. 89, No 3. – P. 326.

61. *Shuttleworth D., Holt P.J.A., Mathews N.* Hyperimmunoglobulin E syndrome: treatment with isotretinoin // *Brit. J. Dermatol.* – 1988. – Vol. 119, No 1. – P. 93–99.
62. *Strauss J.S., Cunningham W.J., Leyden J.J. et al.* Isotretinoin and teratogenicity // *J. Amer. Dermatol.* – 1988. – Vol. 19, No 2 (part 1). – P. 237–243.
63. *Strauss J.S., Thamsen R.J., Farrel L.M., Straniery A.* Oral retinoids: effects of human sebaceous glands and nodulocystic acne // *Retinoids: advances in basic research and therapy.* – Berlin Springer-Verlag, 1981. – P. 237–243.
64. *Tammi R., Ripelino J.A., Mergolis R.U. et al.* Hyaluronate accumulation in human epidermis treated with retinoic acid in skin organ culture // *J. Invest. Dermatol.* – 1989. Vol. 92, No 3. – P. 99–108.
65. *Tsamboas D., Orfanos C.E.* Chemotherapy of psoriasis and other skin disorders with oral retinoids // *The chemotherapy of psoriasis.* – Oxford: Pergamon Press, 1984. – P. 287–306.
66. *Wokalek H., Hennes R., Schell H., Vogt H.J.* Relapse of acne conglobata after stopping isotretinoin // *Retinoid Therapy.* – Lancaster: MTP Press, 1984. – P. 231–38.
67. *Wolf G.* Multiple functions of vitamin A // *Physiol. Reviews.* – 1984. – Vol. 64. – P. 873–937.
68. *Zouboulis C.C., Korge B., Akamatsu H. et al.* Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, No 5. – P. 792–797.

\*\*\*

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

*В.И. Ноздрин, Т.А. Белоусова, О.И. Лаврик, Л.Н. Сазыкина, С.А. Жучков  
ЗАО «Ретиноиды», Москва*

Предлагаемый лекарственный препарат Ретасол®, представляющий собой раствор для наружного применения, содержащий 0,025% изотретиноина (13-цис-ретиноевой кислоты), предназначен для лечения папулопустулёзной и комедональной форм угрей обыкновенных, розацеа (при небольшом количестве высыпаний), периорального дерматита, нерезко выраженного себорейного дерматита. Раствор рекомендуется также для поддержания клинического эффекта, полученного при применении ретиноидов внутрь или ректально, после отмены препарата. Раствор наносят ватным тампоном на предварительно очищенную кожу 2 раза в день. Продолжительность лечения – 4–12 недель. Повторный курс лечения возможен после консультации с врачом.

### Материалы и методы исследований

Изучение специфической фармакологической активности препарата Ретасол® выполнено на интактной коже лабораторных животных (крысы). Оценка фармакологического действия препарата проведена на основании морфологических и морфометрических показателей изменений кожи и её производных, особенно сальных желёз, возникающих в результате воздействия Ретасола®.

Опыты проводили на крысах-самцах популяции Вистар со средней массой 170 г.

В каждую группу входило по 7 животных.

1. Интактные животные – контрольная.
2. Основа раствора – контрольная.
3. Мазевая основа – контрольная.
4. Препарат Ретасол® [раствор 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК) 0,025 %] – опытная.
5. Раствор 13цРК 0,05 % – опытная.
6. Ретиноевая мазь 0,05 % – препарат сравнения.
7. Ретиноевая мазь 0,1 % – препарат сравнения.

На выстриженную поверхность кожи межлопаточной области спины площадью 6 см<sup>2</sup>, ежедневно 5 раз в неделю в течение двух недель наносили исследуемые препараты в количестве: 0,3 г основы раствора, препарата

Ретасол<sup>®</sup> (раствора 13цРК 0,025 %) и раствора 13цРК 0,05 %; 0,45–0,5 г Ретиноевой мази 0,05 %, 0,1 % и мазевой основы. Суточная доза 13цРК составила: для Ретасола<sup>®</sup> (раствора 13цРК 0,025 %) – 0,075 мг (0,45 мг/кг); раствора 13цРК 0,05 % – 0,15 мг (0,9 мг/кг); Ретиноевой мази 0,05 % – 0,225 мг (1,5 мг/кг) и Ретиноевой мази 0,1 % – 0,45 мг (3 мг/кг).

Забой животных и взятие исследуемого материала проводили с учётом достижения максимальной концентрации 13цРК в крови. Согласно данным фармакокинетики изучаемых препаратов, пик концентрации 13цРК в крови наступает через 45–50 мин после аппликации растворов и через 1 час после нанесения мазей [1].

Животных забивали декапитацией, после чего из шейных вен брали кровь для определения в ней концентрации 13цРК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Кусочки кожи для гистологического исследования иссекали из зоны аппликаций и в расправленном виде фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Парафиновые гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и изучали с помощью световых микроскопов БИММ Р-13-1 (ЛОМО) и Axioscop 2 (Zeiss); при этом были проведены следующие морфометрические исследования.

- Определение средней площади встречающихся в срезе профилей сальных желёз, площади, занимаемой недифференцированными себоцитами, площади, приходящейся на долю себоцитов, находящихся на разных стадиях дифференцировки, а также соотношения между вышеуказанными параметрами. Измерения проводили на аппаратно-программном комплексе ДиаМорф (Россия). От каждого животного исследовали 1 срез, в котором измеряли до 30 профилей сальных желёз.

- Определение количества рядов кератиноцитов по вертикали от базальной мембраны до рогового слоя с учётом того, в клетках скольких рядов содержатся гранулы кератогиалина. Подсчёты производили на одном срезе от каждого животного (об. 40) во всех полях зрения (всего в срезе, как правило, насчитывалось 20–23 поля зрения); при этом в каждом из них было сделано 3 измерения.

- Определение толщины эпидермиса (до рогового слоя). Измерения были выполнены с помощью аппаратно-программного комплекса ДиаМорф. У каждого животного исследовали один срез, но все поля зрения – в среднем 20–23. В каждом поле зрения было сделано по три измерения перпендикулярно базальной мембране (об. 40).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием наименьших квадратов разностей и t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты с уровнем вероятности не менее 95 % (в таблицах отмечены звездочкой).

### Результаты исследований

В течение всего эксперимента поведение животных контрольных и опытных групп, а также крыс, получавших аппликации препаратов сравнения, не отличались друг от друга. Визуально макроскопических признаков местно-раздражающего действия отмечено не было.

Методом ВЭЖХ было установлено, что на момент взятия материала для гистологического исследования уровень концентрации 13цРК в обеих опытных группах и группах сравнения превышал контрольные показатели (табл. 1).

Таблица 1.

Количество 13-цис-ретиноевой кислоты ( $M \pm m$ ) в сыворотке крови животных (нг/мл) в момент эвтаназии ( $n=7$ )

Интактные	Основа раствора	Ретасол®	Р-р 13цРК 0,05 %	Мазевая основа	Ретиноевая мазь 0,05 %	Ретиноевая мазь 0,1 %
12,1±5,2	24,3±6,3	183,2±48,4*	220,9±79,0*	15,6±4,6	464,2±240,0	218,6±38,0*

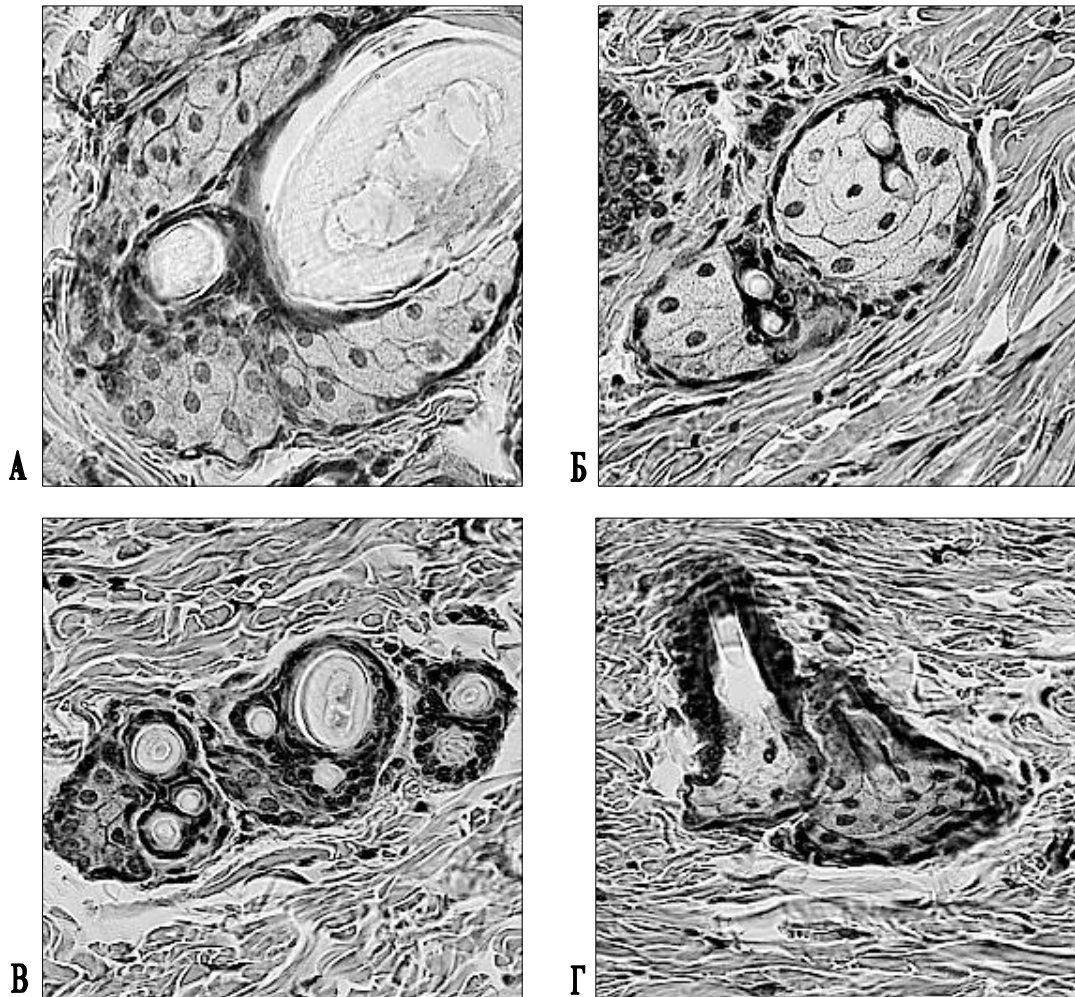
\* вероятность различий с интактной группой составляет 95%.

При изучении окрашенных гематоксилин-эозином срезов кожи выявлено, что под воздействием 13цРК, входящей в состав препарата Ретасол® (раствор 13цРК 0,025 %), происходит ряд изменений.

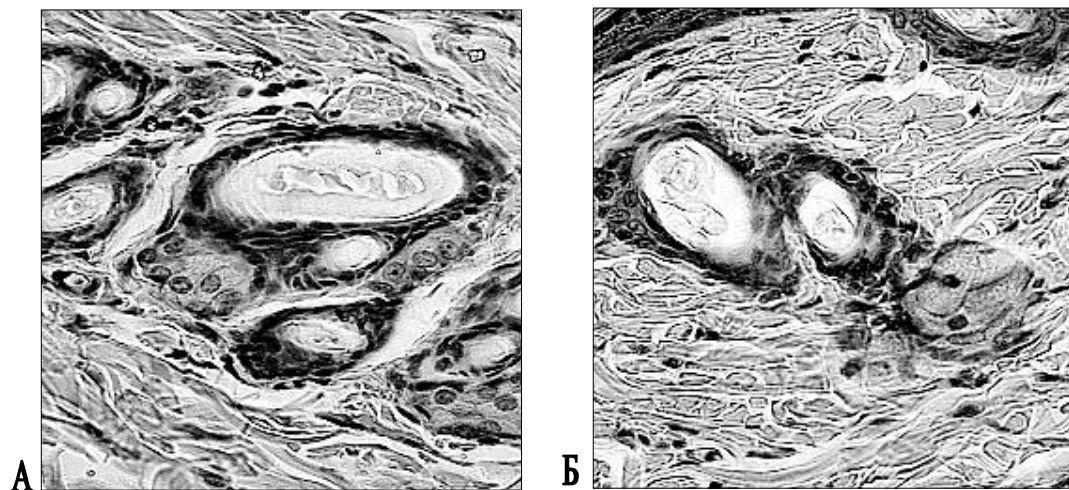
Гистоструктура *сальных желёз* у животных опытных групп отличается полиморфизмом. Площади профилей желёз визуальнo неравномерно уменьшены, размеры отдельных себоцитов и количество клеток в срезах ряда желёз также представляются сниженными (рис. 1).

Около некоторых волосяных фолликулов обнаруживаются редуцированные остатки секреторных отделов, состоящие из нескольких деформированных себоцитов; сами клетки при этом сморщены; их цитоплазма между липидными включениями умеренно базофильна, иногда теряет ячеистую структуру. Некоторые сальные железы представляются деструктивно изменёнными, сморщиваются и выглядят как скопление недифференцированных себоцитов. При этом клеточные границы теряют отчётливые очертания, и контуры отдельных секреторных отделов представляются размытыми (рис. 2).





**Рис. 1.** Сальные железы кожи крыс: А – intactных животных, Б – в условиях воздействия основы раствора, В – в условиях воздействия препарата Ретасол (0,025 % р-р 13цРК), Г – при воздействии раствора 13цРК 0,05 %. Ув.: 600.



**Рис. 2.** Сальные железы кожи крыс в условиях воздействия препарата Ретасол® (0,025% р-р 13цРК). А – редуцированные секреторные отделы. Б – остатки дольки сальной железы со «смазанными» контурами. Ув.: 600.

Ядра себоцитов выглядят более часто расположенными, чем у интактных животных, что свидетельствует об уменьшении объёма клеток. Для базальных себоцитов характерна интенсивная базофилия цитоплазмы. Не синтезирующие липиды себоциты становятся похожими на другие клетки эпидермального происхождения и иногда могут быть неотличимы от клеток наружного корневого влагалища. Визуально соотношение базальных и дифференцирующихся себоцитов изменяется в сторону уменьшения доли последних. После аппликаций 0,05 % раствора 13цРК отдельные сальные железы редуцированы до такой степени, что представлены скоплением недифференцированных эпителиоцитов.

Морфометрические исследования подтвердили результаты визуальной оценки (табл. 2).

Таблица 2.

Средняя площадь (мкм<sup>2</sup>) сальных желёз (Sсж), абсолютная (абс., мкм<sup>2</sup>) и относительная (отн., %) площади, занимаемые базальными себоцитами (Sбс) и дифференцирующимися себоцитами (Sдс) крыс через 2 недели аппликаций мазей и растворов, содержащих 13-цис-ретиноевую кислоту (n=7)

Группы	Sсж	Sбс		Sдс		Sбс/Sдс
		абс.	отн.	абс.	отн.	
Интактные	3940,19±120,97	671,76±26,87	17,5±0,5	3268,43±106,49	82,5±0,5	0,2±0,01
Основа раствора	3575,93±82,06*	796,61±25,79*	22,7±0,6*	2779,33±0,47*	77,3±0,6*	0,3±0,01*
Препарат Ретасол®	3333,82±81,69*	1214,88±34,08*	36,8±0,6*	2118,94±59,82*	63,2±0,6*	0,6±0,02*
Р-р 13цРК 0,05 %	3410,43±108,50*	955,96±31,58*	29,0±0,6*	2454,48±90,25*	71,0±0,6*	0,4±0,01*
Мазевая основа	3678,62±81,67	873,35±5,44*	24,2±0,5*	2805,27±68,65*	75,8±0,5*	0,3±0,01*
Ретиноевая мазь 0,05 %	2453,84±67,49*	869,05±27,94*	36,3±0,9*	1584,79±51,01*	63,6±0,9*	0,7±0,06*
Ретиноевая мазь 0,1 %	3242,10±90,77*	1177,47±42,09*	37,0±1,0*	2064,64±66,74*	63,0±0,9*	0,8±0,17*

\* вероятность различий с интактной группой составляет 95 %.

Из данных таблицы следует, что препарат Ретасол® (0,025 % раствор 13цРК), 0,05 % раствор 13цРК и основа раствора достоверно снижают среднюю площадь профилей сальных желёз в срезе по сравнению с интактным контролем. Достоверно увеличивается доля, приходящаяся в площади сальных желёз на недифференцированные (базальные) себоциты, и соответственно уменьшается площадь, занимаемая клетками, находящимися на разных стадиях дифференцировки. При этом данные показате-

ли животных, получавших аппликации растворов с 13цРК, в свою очередь, достоверно отличаются от соответствующих параметров сальных желёз крыс, находившихся в условиях воздействия основы раствора.

Таким образом, в результате воздействия растворов 13цРК обеих концентраций имеет место достоверный сдвиг соотношения площадей, занимаемых недифференцированными себоцитами и клетками, находящимися на разных стадиях дифференцировки, в сторону увеличения доли недифференцированных форм; при этом максимальный эффект достигается в результате аппликаций препарата Ретасол<sup>®</sup>, т. е. 0,025 % раствора 13цРК.

В качестве препаратов сравнения в наших экспериментах использовалась ретиноевая мазь двух концентраций. При её воздействии так же, как под влиянием растворов 13цРК, уменьшается площадь сальных желёз, выявляется сдвиг в сторону увеличения доли недифференцированных и малодифференцированных клеток (рис. 3, см. табл. 2). В препаратах, приготовленных из кожи после аппликаций 0,1 % мази, встречаются значительные участки дермы, где профили сальных желёз вообще не обнаруживаются; при этом в целом морфологическая картина кожи выглядит вариабельнее, чем после воздействия 0,05 % мазью. Результаты соответствуют данным о специфической активности ретиноевой мази, полученным ранее сотрудниками ЗАО «Ретиноиды» [2].

Таким образом, изменения параметров сальных желёз под воздействием растворов 13цРК аналогичны тем, которые возникают в результате аппликаций ретиноевой мази, что доказывает возможность использования растворов 13цРК в качестве патогенетического средства для лечения угрей.

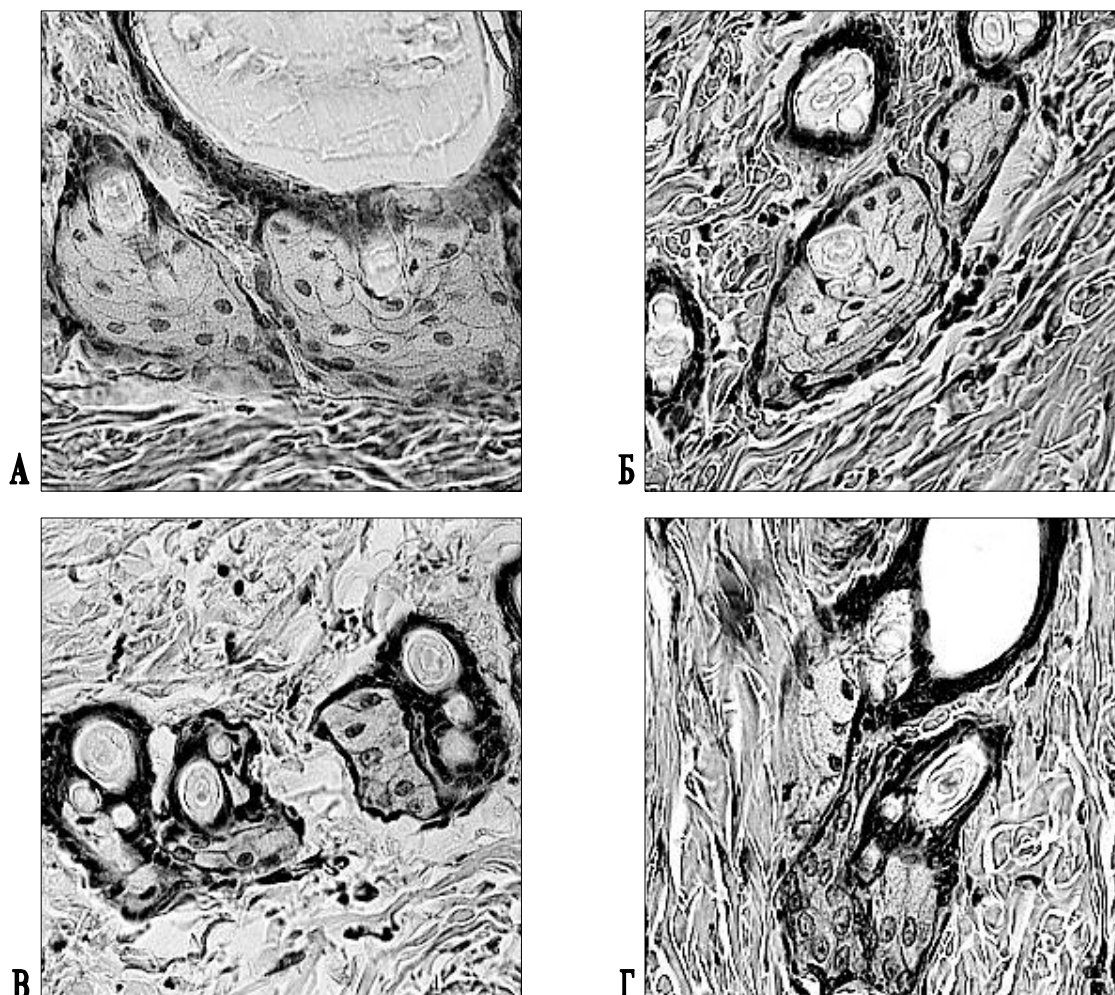
Они также подтверждают известные данные, полученные в опытах на культуре клеток сальных желёз человека с использованием радиоактивного предшественника, о способности ретиноидов (прежде всего 13цРК) уменьшать размеры сальных желёз и подавлять продукцию сала и дифференцировку себоцитов [3]. В основе данного процесса, по мнению авторов, лежит, по-видимому, модулирование экспрессии кератинов в себоцитах.

Принимая во внимание, что морфологические и морфометрические параметры сальных желёз в условиях воздействия использованных растворов 13цРК в значительной степени идентичны, мы сочли целесообразным остановиться на меньшей концентрации субстанции (0,025 %).

*Эпидермис* крыс после аппликаций препарата Ретасол<sup>®</sup> (раствор

13цРК 0,025 %) и раствора 13цРК 0,05 % неравномерно утолщается; при этом количество рядов клеток в зернистом слое увеличивается до 3–10. Визуально количество кератогиалина в эпидермисе возрастает; его гранулы иногда обнаруживаются в клетках не только зернистого, но и шиповатого слоя, в том числе в эпителиоцитах, входящих в состав стенки волосяной воронки и наружного корневого влагалища (рис. 4).

Визуальные наблюдения нашли подтверждение при морфометрических исследованиях (табл. 3, 4).



**Рис. 3.** Сальные железы кожи крыс: А – intactных животных, Б – в условиях воздействия мазевой основы, В – в условиях воздействия мази ретиноевой 0,05 %, Г – при воздействии мази ретиноевой 0,1 %. Ув.: 600.

*Таблица 3.*

Толщина эпидермиса без рогового слоя (мкм) крыс через 2 недели аппликаций на кожу мазей и растворов, содержащих 13-цис-ретиноевую кислоту (n=7)

Без воздействия	Основа раствора	Ретасол®	Р-р 13цРК 0,05 %	Мазевая основа	Ретиноевая мазь 0,05 %	Ретиноевая мазь 0,1%
20,34±0,32	17,61±0,24*	24,27±0,36*	23,77±0,38*	19,01±0,25	21,73±0,37*	21,89±0,25*

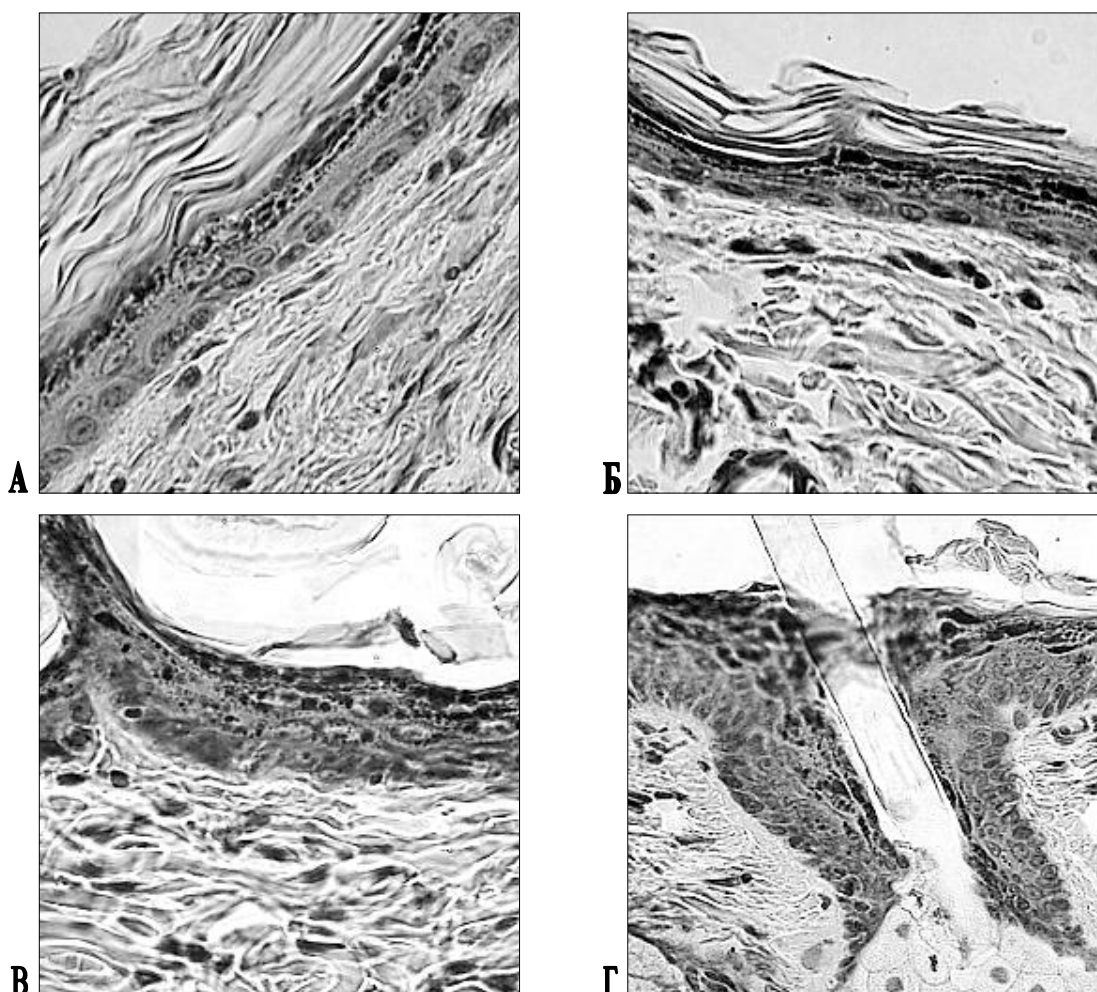
\* вероятность различий с intactной группой составляет 95 %.

Таблица 4.

Толщина эпидермиса крыс (в клетках по вертикали от базальной мембраны через все слои) и содержание кератогиалина в кератиноцитах (в клетках от поверхности зернистого слоя вниз) через 2 недели аппликаций на кожу мазей и растворов, содержащих 13-цис-ретиновую кислоту (n=7)

Группы животных	Высота эпидермиса	Количество клеток по высоте эпидермиса, содержащих гранулы кератогиалина	Доля кератиноцитов, содержащих кератогиалин (%)
Интактные	4,53±0,05	2,57±0,13	56,7
Основа раствора	4,77±0,07	2,73±0,13	57,2
Препарат Ретасол®	5,17±0,07*	4,18±0,08*	80,9*
Р-р 13цРК 0,05 %	6,10±0,05*	4,93±0,07*	80,8*
Мазевая основа	4,83±0,06	3,73±0,07	77,2*
Ретиновая мазь 0,05 %	6,34±0,06*	4,92±0,07*	77,6*
Ретиновая мазь 0,1 %	5,89±0,07*	5,01±0,09*	85,1*

\* – вероятность различий с интактной группой составляет 95%.



**Рис. 4.** Эпидермис крыс: А – интактных, Б – в условиях воздействия основы раствора, В – под влиянием препарата Ретасол (р-ра 13цРК 0,025 %), Г – при воздействии раствора 13цРК 0,05 %. Ув. А, Б, В: 900; Г: 600.

Как видно из приведенных таблиц, действие 13цРК, входящей в состав различных лекарственных форм (растворов и мазей), на основные показатели эпидермиса идентично.

При воздействии раствора 13цРК 0,05 % цитоплазма части кератиноцитов проявляет признаки вакуолизации. Иногда эпидермис образует гребневидные выросты, образованные клетками зернистого слоя, перегруженными крупными, слившимися гранулами кератогиалина. Наблюдается некоторое разрастание наружного корневого влагалища волоса.

*В сосочковом слое дермы* при воздействии препарата Ретасол<sup>®</sup> имеет место субэпидермальная умеренная (диффузная и мелкоочаговая) инфильтрация мононуклеарами, не переходящая на эпидермис, которую можно рассматривать как морфологическое проявление иммуномодулирующего действия 13цРК, присущего всем ретиноидам. Некоторый вклад в этот феномен, по-видимому, вносит и основа раствора. Следствием воздействия последней являются, вероятно, и наблюдаемые после аппликаций препарата Ретасол<sup>®</sup> признаки умеренного отёка дермы и гиподермы.

Строение сальных желёз в условиях воздействия основы раствора отличается полиморфизмом. Наряду с совершенно неизменёнными профилями встречаются железы, себоциты которых представляются сморщенными. Вышеназванные эффекты могут быть отнесены на счёт прижизненного липолитического, раздражающего и фиксирующего действия спирта, входящего в основу раствора. Таким образом, себостатическое действие, оказываемое субстанцией, входящей в состав препарата Ретасол<sup>®</sup>, по всей вероятности, усиливается воздействием спирта, являющегося компонентом основы раствора.

Для воздействия мазевой основы отёк не характерен. Под базальной мембраной эпидермиса наблюдается дискретная полоска мононуклеаров, аналогичная той, которая имеет место при воздействии растворов и основы растворов.

### **Заключение**

- Препарат Ретасол<sup>®</sup> и раствор 13цРК 0,05 % в виде ежедневных в течение двух недель аппликаций на кожу крыс оказывают выраженное себостатическое действие, проявляющееся в редукции сальных желёз и статистически достоверном изменении соотношения площадей, занимаемых недифференцированными и дифференцирующимися себоцитами, в сторону увеличения доли первых.

- Специфическая активность растворов 13цРК в отношении сальных

желез в пределах использованных концентраций и сроков исследования не зависит достоверно от количества субстанции, в связи с чем был сделан выбор в пользу препарата Ретасол<sup>®</sup>, т. е. раствора с меньшей (0,025 %) концентрацией 13-цис-ретиноевой кислоты.

• Себостатическое действие субстанции, входящей в состав препарата Ретасол<sup>®</sup> (13-цис-ретиноевой кислота), по всей вероятности, усиливается воздействием этилового спирта, являющегося компонентом основы раствора.

• Себостатическое действие 13цПК, находящейся в лекарственной форме раствора, в основных чертах тождественно тому, которое оказывает данная субстанция, представленная в виде мазей, в связи, с чем препарат Ретасол<sup>®</sup> должен быть эффективен как препарат выбора при лечении угрей.

• Сальные железы являются морфологическим субстратом угрей, в связи с чем лечение различных видов угрей препаратом Ретасол<sup>®</sup> является патогенетическим.

### Литература

1. *Арханчев Ю.П.* Исследование фармакокинетики и стабильности ретиноидов: Автореф. дис. докт. мед наук. – Купавна, 2000. – 43 с.

2. *Волков Ю.Т., Гузев К.С., Масюлис А.В. и др.* Специфическая активность мази с 13-цис-ретиноевой кислотой (13цПК) // Альманах «Ретиноиды». М.: ФНПП "Ретиноиды", 1997. – Вып. 4. – С. 9–14.

3. *Zouboulis C.C., Korge B., Akamatsu H. et al.* Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, No 5. – P. 792–797.

\*\*\*

# **ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЕРАТИНОЦИТОВ ИНТЕРФОЛЛИКУЛЯРНОГО ЭПИДЕРМИСА У КРЫС ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ АППЛИКАЦИЙ РАСТВОРОВ 13-ЦИС-РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

*С.А. Жучков, Т.А. Белоусова, О.И. Лаврик, В.И. Ноздрин*

*ЗАО «Ретиноиды», Москва; Медицинский институт ГОУ ВПО  
«Орловский государственный университет»*

Синтетические аналоги витамина А называются «ретиноиды». Соединения этого класса играют фундаментальную роль в процессах морфогенеза эпителиальных тканей, роста и развития организма, в обеспечении нормального функционирования органа зрения и др. [4, 10, 20]. Их способность регулировать морфогенез эпителиев послужила основанием для экспериментальных исследований и последующего внедрения в клиническую практику производных витамина А для лечения ряда заболеваний кожи. Так, например, 13-цис-ретиноевая кислота (13цРК) в составе лекарственных препаратов (Ретиноевая мазь, Ретасол®) широко применяется в терапии угревой сыпи [11], а ретинола пальмитат – в качестве стимулятора регенерации, как самостоятельно (Видестим®), так и в комплексе с метилурацилом (Редecil®).

Влиянию витамина А на эпителиальные ткани, особенно на эпителий кожного типа, посвящено большое количество исследований. Низкие дозы ретиноидов усиливают пролиферативную активность кератиноцитов, а высокие, – по-видимому, угнетают [19, 24]. Одним из морфологических признаков специфического действия витамина А и его аналогов на эпидермис является увеличение толщины эпителиально-клеточного пласта за счёт стимуляции пролиферативной активности кератиноцитов [11, 17]. Установлено, что воздействие ретиноидов вызывает уменьшение размеров сальных желёз и подавляет продукцию сала, возможно, благодаря торможению терминальной дифференцировки себоцитов, а также индукции апоптоза [27, 31].

Гистологические и морфометрические исследования, проведённые в рамках доклинических испытаний новых лекарственных дерматотропных средств, позволили установить, что биологически активные формы витамина А при непродолжительном (как правило, в течение двух недель) нанесении на неповреждённую кожу увеличивают толщину клеточного эпидермиса [18]. В то же время длительное (как правило, в течение полугода) применение стимуляторов регенерации приводит к атрофии эпидермиса



[14]. В связи с этим представляется актуальным вопрос, какие процессы морфогенеза (пролиферация, дифференцировка, запрограммированная клеточная гибель, другие) затрагивают ретиноиды, и каким образом использованное воздействие их изменяет, поскольку это может послужить основанием для более глубокого понимания механизмов местного действия группы этих соединений.

Следует отметить, что большинство исследований проводилось с использованием только морфологических и морфометрических методик, вследствие чего отдельные выводы носили предположительный характер. Пролить свет на отдельные аспекты морфогенеза кератиноцитов, в том числе и модифицированного с помощью 13цРК, помогло применение маркёров пролиферации и дифференцировки – моноклональных антител, которые могут использоваться на парафиновых срезах. Нами был проведён ряд исследований влияния 13цРК на состояние популяции кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса крыс, результаты которых показали, что использование в качестве модификатора морфогенеза растворов 13цРК приводит к усилению экспрессии маркёров пролиферации, причём для Ki-67 это увеличение носит дозозависимый характер, что свидетельствует об интенсификации пролиферативных процессов в клетках росткового слоя эпидермиса. Также в этих условиях происходит снижение общего уровня дифференцировки кератиноцитов, что проявляется снижением индекса полиплоидизации и увеличением в эпидермисе толщины пласта клеток, не синтезирующих цитокератин 10 [5, 6, 15, 16].

Однако в проблеме механизмов воздействия ретиноидов на кожу продолжает оставаться ряд нерешённых вопросов. Так, в доступной литературе не удалось обнаружить исследований, посвящённых изучению пролонгированности эффектов, вызываемых 13цРК, а также исследованию динамики состояния популяции кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса после окончания нанесения препаратов, содержащих это соединение. Данный аспект проблемы представляется нам немаловажным, т. к. при планировании терапии с использованием ретиноидов необходимо учитывать сроки сохранения лечебного действия препаратов.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования явилось изучение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса у крыс после прекращения кожного нанесения растворов 13цРК.

### **Материалы и методы**

В экспериментах использовали субстанцию 13цРК (DSM, США) в ви-

де растворов двух концентраций (0,025 % и 0,05 %). Растворителем служила спиртогликолевая смесь (основа раствора); стабилизаторами – бутилокситолуол и бутилоксианизол. Концентрация 13цРК в растворах определялась содержанием этой субстанции (0,025 %) в готовой лекарственной форме (Ретасол®).

Исследование проводили на половозрелых крысах-самцах Вистар со средней массой тела  $180 \pm 5$  г, полученных из филиала ГУ Научный центр биомедицинских технологий РАМН «Столбовая» и выдержанных в карантине в течение 2 недель до начала экспериментов. Опыты проводили в условиях вивария ЗАО "Ретиноиды". Все параметры содержания животных (температура, влажность, освещённость, корм, вода и др.) были стандартизированы и соответствовали Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (1973).

Аппликации растворов проводили ежедневно, в течение 14 суток, согласно списку Стандартных операционных процедур и протоколу исследований. Растворы наносили по 0,3 мл при помощи специальной пипетки на предварительно выстриженный участок кожи, размером  $3 \times 2$  см в межлопаточной области спины. Суточная доза составила для 0,025 % раствора 13цРК 0,45 мкг/кг, для 0,05 % раствора – 0,9 мкг/кг.

Растворы наносили вечером (21–22 ч), а взятие образцов осуществляли ночью, в предутренние часы (3–4 ч) т. е. на пике митотической активности кератиноцитов [9]. Забор материала из области аппликаций осуществляли на 14-е (сразу после окончания аппликаций), 28-е и 49-е сутки от начала эксперимента (т. е. через 2 и 5 недель после окончания аппликаций).

Для каждого срока обоих экспериментов было использовано 4 группы животных по 6 особей в каждой (всего 72 крысы).

1. Интактные животные – контрольная.
2. Основа раствора – контрольная.
3. Препарат Ретасол® (раствор 13цРК 0,025 %) – опытная.
4. Раствор 13цРК 0,05 % – опытная.

Эвтаназию осуществляли парами хлороформа в соответствии с «Методическими рекомендациями по выведению животных из эксперимента» (1985). Все манипуляции с животными проводили с соблюдением этических норм; протокол исследования был утверждён комиссией по биоэтике ЗАО Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды".

Образцы кожи из зоны аппликаций фиксировали в 10 % нейтральном формалине в расплавленном состоянии. Проводку и заливку образцов в парафин проводили по стандартным методикам [8].

Для проведения морфометрических исследований делали стандартные срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме LaboCut 4055 (фирма Slee, Германия) с помощью одноразовых микротомных лезвий А35 (фирма Feather, Япония); срезы размещали на стандартных по толщине предметных стёклах фирмы Menzel-Glazer (Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфологический анализ препаратов проводили с использованием светового микроскопа AxioStar (Carl Zeiss). Морфометрические измерения выполняли при помощи комплекса цифрового микроскопического Микмед-2-1600-3 (Россия), который включал в себя цифровой фотоаппарат Olympus Camedia C-7070 Wide Zoom, оптический фотоадаптер для микроскопа AxioStar (Carl Zeiss), имеющего бинокулярную насадку с фото/видеовыходом, и программное обеспечение ImageMicro. При съёмке получали изображение размером 1024x768 pix, которое передавалось с помощью twain-драйвера (ImageMicro) в программу Image Tool (USA, University Texas) для проведения морфометрических исследований, калибровку которого осуществляли при помощи объект-микрометра проходящего света ОМП с ценой деления 0,01 мм.

В срезах кожи измеряли толщину эпидермиса по вертикали от базальной мембраны до рогового слоя (клеточный эпидермис). Исследовали по одному срезу от каждого животного. Подсчёты производили при об. 40x, ок. 10x во всех полях зрения (20–23 поля зрения на срез), при этом в каждом поле зрения было сделано по три измерения. В каждой группе выполняли не менее 150 измерений соответствующего параметра.

Для более детального изучения пролиферации и дифференцировки использовали *иммуноморфологические методы исследований*. При выборе антител учитывали следующие критерии: высокая чувствительность метода, доступность, простота постановки и оценки реакции, низкое фоновое окрашивание, воспроизводимость результатов.

Использовали антитела для выявления следующих белков:

– PCNA (proliferation cell nuclear antigen – ядерный антиген пролиферирующих клеток) – является неотъемлемой частью ДНК-полимеразы  $\delta$ , отражает общий уровень синтеза ДНК как в делящихся, так и в полиплоидизирующихся клетках. Этот маркёр неселективен, т. к не позволяет отли-

чить деление клетки от удвоения ДНК, не сопровождающегося дальнейшей цитотомией.

– Ki-67 – ядерный белок, который является высокоселективным маркером пролиферативной активности, по информативности близок к <sup>3</sup>H-тимидиновой метке [21, 23, 29].

Постановку иммуногистологического окрашивания осуществляли согласно рекомендациям фирмы-производителя. После депарафинирования и регидратации срезов проводили демаскировку антигенов кипячением образцов в 10 мМ цитратном буфере на водяной бане. Для проведения иммуногистохимической реакции применяли следующие моноклональные антитела: PCNA (Clone PC 10), Ki-67 (Clone SP-6), Keratin 10 (Clone LHP1) фирмы Labvision (США). Использовались следующие рабочие разведения антител: PCNA – 1:600; Ki-67 – 1:500; Keratin 10 – 1:400. Выявление мест связывания первичных антител с антигеном проводили с помощью непрямой стрептавидин-биотиновой пероксидазной реакции с использованием UltraVision Detection System HRP/DAB той же фирмы (фермент – пероксидаза хрена, субстрат – 3,3' диаминобензидин). Срезы докрашивали гематоксилином Карацци и заключали в канадский бальзам. Оценка качества проведённой реакции проводилась сравнением с позитивным контролем для каждого из антигенов (Labvision, США).

Экспрессию Ki-67 и PCNA оценивали путём расчёта индексов PCNA ( $I_{PCNA}$ ) и Ki-67 ( $I_{Ki-67}$ ) по формуле

$$I (\%) = (n+/N) \times 100,$$

где n+ – количество меченых ядер, N – общее число ядер в базальном и шиповатом слоях в поле зрения микроскопа.

Исследовали по одному срезу кожи от каждого животного. Подсчёты производили при об. 100, ок. 15 в 20–23 полях зрения на срез.

Для разделения делящихся и полиплоидизирующихся кератиноцитов использовали индекс полиплоидизации ( $I_p$ ).

$$I_p (\%) = I_{PCNA} - I_{Ki-67}$$

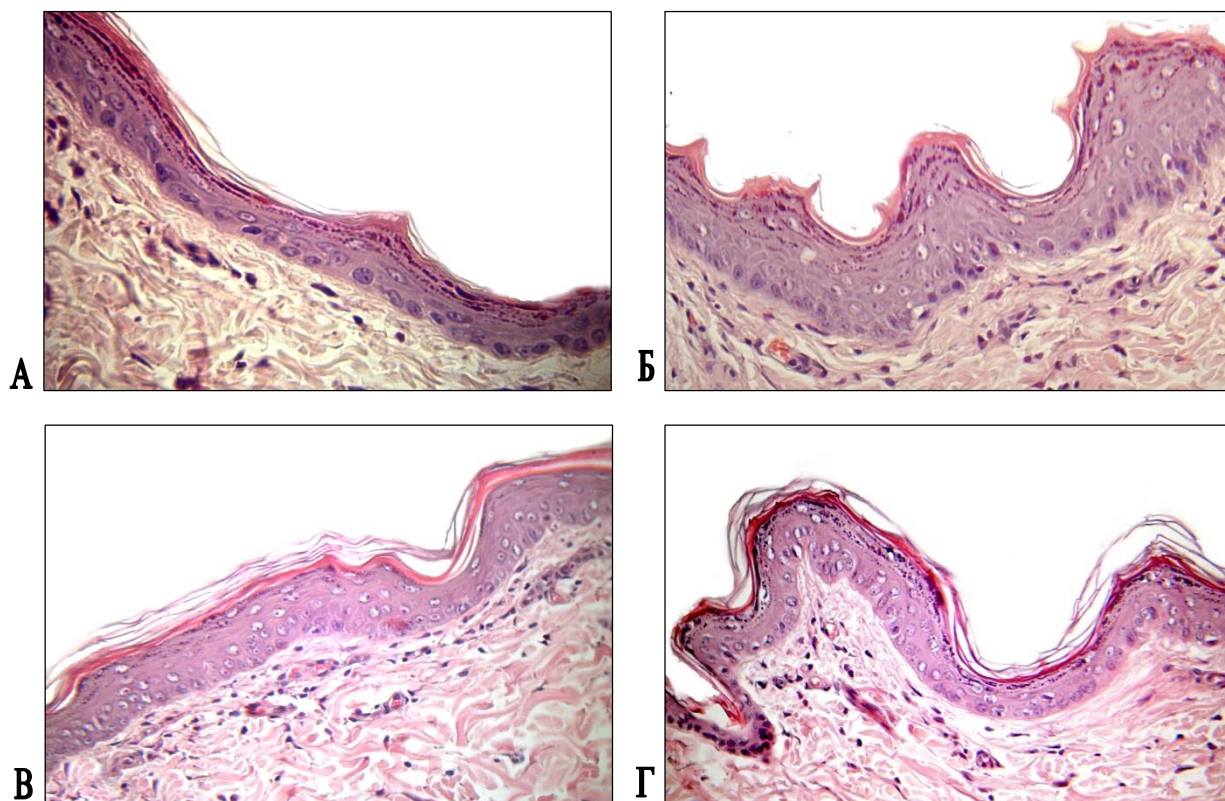
Установлено, что индекс PCNA коррелирует с <sup>3</sup>H тимидиновой меткой, т. е. отражает общий уровень синтеза ДНК [25], в то время как Ki-67 экспрессируется только делящимися клетками [26, 29]. Известно, что полиплоидизация играет большую роль в ранней дифференцировке кератиноцитов [3], и поэтому этот показатель может использоваться для оценки

её уровня. Кроме того, в ряде исследований показано, что бо́льшую часть популяции кератиноцитов росткового слоя эпидермиса составляют клетки с гипердиплоидным содержанием ДНК в ядрах [7, 12, 13]. Используя термин «индекс полиплоидизации», мы понимаем, что он отражает не только полиплоидизацию, но и репарацию ДНК при её повреждении.

Статистическую обработку проводили с помощью параметрических методов вариационной статистики (вычисление наименьших квадратов разностей, корреляция Пирсона и t-критерий Стьюдента). Все вычисления производили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Статистически значимыми считали результаты с уровнем вероятности не менее 95 %.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При обзорной микроскопии гистологических срезов кожи после двухнедельного воздействия модификатора морфогенеза выявленные изменения сопоставимы с результатами предыдущих исследований [5, 6, 15]. Так, отмечается неравномерное утолщение эпидермиса (местами до 12 слоёв клеток), расширение зернистого слоя (до 4–6 слоёв клеток). Кератогиалиновые гранулы крупные, причём при использовании 0,05 % раствора 13цРК отмечается тенденция к их слиянию; они встречаются и в кератиноцитах шиповатого слоя. В эпидермисе присутствуют единичные вакуолизированные клетки. Эпидермис образует гребневидные выросты из клеток зернистого слоя, перегруженных крупными слившимися гранулами кератогиалина. Роговой слой разволокнён, пласты кератина расположены рыхло. В дерме определяется слабый неравномерный отёк. Наблюдаются группы мононуклеаров в поверхностном слое дермы, а также мелкоочаговые скопления лимфоцитов, макрофагов в её более глубоких слоях. Встречаются участки умеренного отёка гиподермы и эндомизия скелетной мышечной ткани; при этом жировая ткань гиподермы в значительной степени сохранна. Отмечается расширение сосудов микроциркуляторного русла. Через 2 недели после окончания воздействия (28-е сутки эксперимента) вышеописанные признаки сохранялись, их выраженность несколько уменьшилась, однако при морфометрических исследованиях толщины клеточного эпидермиса выявлялось достоверное отличие этого параметра от показателя животных контрольных групп.



**Рис. 1.** Кожа межлопаточной области крыс-самцов: А – интактных, Б–Г – получавших аппликации 0,025 % раствора 13цРК ( Б – 14 сут эксперимента, В – 28-е сут эксперимента, Г – 49-е сут эксперимента). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

*Таблица 1.*

Динамика толщины клеточного эпидермиса (мкм) после отмены накожных аппликаций растворов 13цРК ( $M \pm m$ )

Срок \ Группа	Интактная	Основа	0,025 % 13цРК	0,05 % 13цРК
14 сут	25,25±0,35	26,68±0,31	44,24±0,63*	45,83±0,61*
28 сут	27,84±0,33	29,55±0,36	38,01±0,5*	32,72±0,48*
49 сут	29,24±0,43	29,33±0,39	33,66±0,41*	31,03±0,36*

\* – вероятность различий с интактной группой  $\geq 95$  % ( $p \leq 0,05$ ).

Через 5 недель после окончания аппликаций растворов 13цРК (49-е сутки от начала эксперимента) толщина клеточного эпидермиса снижается, однако визуально представляется утолщенной по сравнению с контролем. В целом, гистоструктура кожи на этом сроке эксперимента была близка к показателям животных контрольных групп, однако сохранялись участки, содержащие кератиноциты с признаками вакуолизации. Морфометрические исследования подтвердили визуальные наблюдения (табл. 1, рис. 1).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что вызываемый

аппликациями растворов 13цРК эффект гиперплазии эпидермиса является устойчивым, но обратимым: через 5 недель после окончания аппликаций морфологическая картина и морфометрические параметры толщины эпидермиса приближаются к показателям животных контрольных групп, хотя и не равны им.

При изучении экспрессии маркёров пролиферации установлено, что ежедневные в течение двух недель аппликации 0,025 % и 0,05 % растворов изотретиноина достоверно увеличивают по сравнению с обеими контрольными группами индекс PCNA. Были выявлены те же тенденции, что и в предыдущих экспериментах [5, 15], т. е. экспрессия PCNA оказалась достоверно выше, чем в контрольных группах. Повышение этого показателя отличается устойчивостью и сохраняется в течение двух недель после окончания нанесения препарата. В контрольных группах также отмечается некоторое увеличение  $I_{PCNA}$ , что отражает, по-видимому, возрастные изменения в эпидермисе (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика экспрессии PCNA (%) кератиноцитами интерфолликулярного эпидермиса после отмены накожных аппликаций растворов 13цРК ( $M \pm m$ )

Срок \ Группа	Интактная	Основа раствора	0,025 % раствор 13цРК	0,05 % раствор 13цРК
14 сут	47,07±0,68	49,56±0,56	75,49±0,87*	75,67±0,77*
28 сут	56,35±0,87	54,55±0,76	73,85±0,61*	74,86±0,67*
49 сут	58,59±0,88	57,25±0,65	67,38±0,84*	61,84±0,77

\* – вероятность различий с интактной группой  $\geq 95\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

Через 5 недель после окончания воздействия (49-е сут эксперимента) изучаемый показатель достоверно не отличается у животных контрольных групп и особей, получавших аппликации 0,05 % раствора 13цРК. При этом у крыс, которым наносили 0,025 % раствор 13цРК, повышенный уровень экспрессии PCNA сохраняется, однако наблюдается тенденция к его снижению. Таким образом, ежедневные аппликации растворов 13цРК вызывают усиление синтетической активности кератиноцитов, которая сохраняется на протяжении достаточно длительного времени после прекращения аппликаций.

При изучении экспрессии Ki-67 установлено, что ежедневные в течение двух недель аппликации 0,025 % и 0,05 % растворов 13цРК достоверно увеличивают по сравнению с обеими контрольными группами число Ki-67-позитивных ядер:  $I_{Ki-67}$  с контрольных значений  $26,66 \pm 0,63$  и

29,40±0,52 возрастает до 49,12±0,59 и 63,65±0,98 соответственно; т. е. эффект носит дозозависимый характер. Через 2 недели после окончания воздействия 0,025 % раствора 13цРК индекс Ki-67 снижается незначительно (с 49,12±0,59 до 47,20±0,55), в то время как этот же показатель у животных, получавших аппликации 0,05 % раствора 13цРК, уменьшается достоверно (с 63,65±0,98 до 43,00±0,69). Индекс Ki-67 популяции кератиноцитов животных обеих контрольных групп за это время несколько увеличивается по сравнению с исходными показателями (с 26,66±0,63 до 33,47±0,51 у интактных животных и с 29,40±0,52 до 32,31±0,56 у крыс, получавших аппликации основы раствора), что отражает, по-видимому, возрастные изменения и/или последствия повторной стрижки волосяного покрова. Через 5 недель после окончания воздействия (49-е сут эксперимента) изучаемый показатель у всех животных (контрольных и опытных) практически одинаковый (рис. 2, 3).

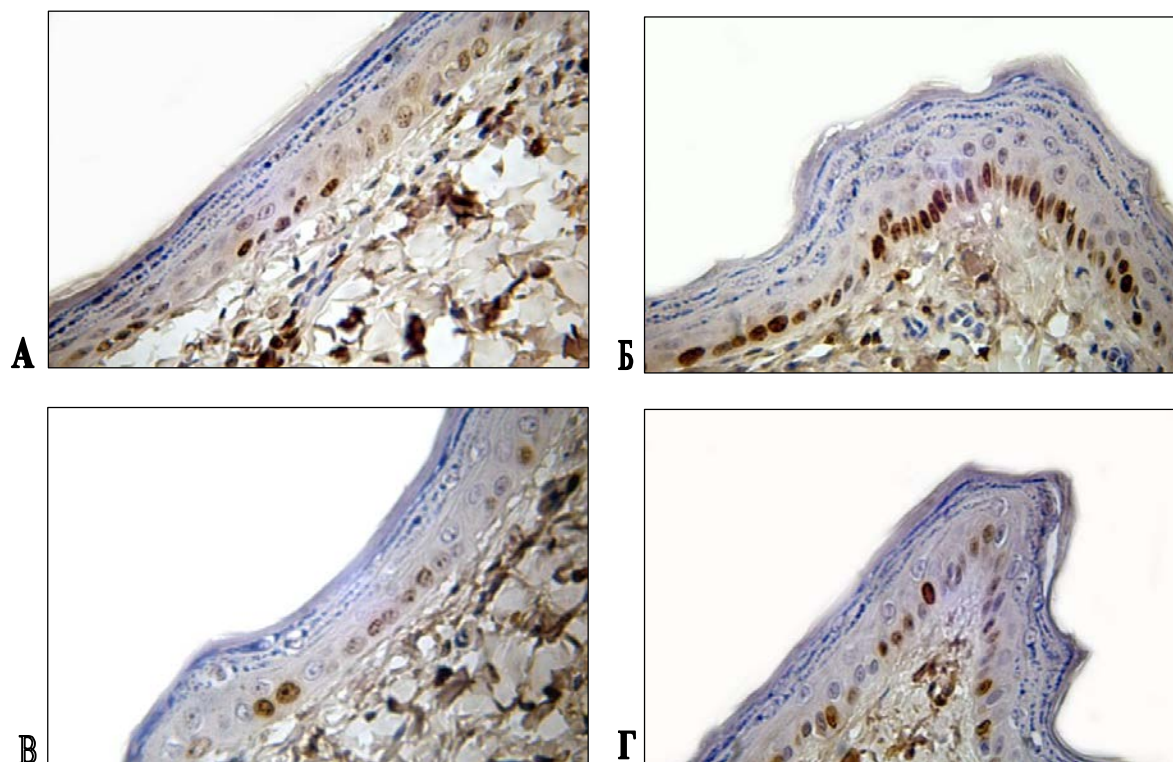
Таким образом, ежедневные аппликации растворов 13цРК вызывают усиление пролиферативной активности эпидермальных кератиноцитов, что является одним из важных критериев дерматотропной активности препаратов, содержащих ретиноиды. Эффект носит пролонгированный характер, исчезая только через 5 недель после окончания воздействия. Темп возвращения пролиферативной активности кератиноцитов к показателям контрольных животных оказался более медленным при применении 0,025 % раствора 13цРК, что объясняется, по-видимому, меньшим исчерпанием камбиального резерва в условиях воздействия раствора с меньшей концентрацией 13цРК.

При изучении динамики индекса полиплоидизации было выявлено, что у животных контрольных групп этот показатель отличается относительным постоянством, несколько увеличиваясь через 49 суток после начала эксперимента, что, с известной долей вероятности, можно расценивать как возрастные особенности кожи крыс. При ежедневных кожных аппликациях растворов, содержащих 0,025 % и 0,05 % 13цРК, на 14-е сут, т. е. сразу после отмены аппликаций, снижение индекса полиплоидизации отмечается лишь при использовании раствора большей концентрации, что связано, по-видимому, с массивным вступлением клеток в митотический цикл. При использовании 0,025 % раствора 13цРК отмечается незначительное повышение индекса полиплоидизации, что свидетельствует о согласованном усилении процессов деления и редупликации ДНК.

Через 2 недели после окончания аппликаций (28-е сут эксперимента) в группе животных, которым наносили 0,05 % раствор изотретиноина, от-



мечается повышение данного показателя, что вероятно, вызвано массивным вступлением поделившихся клеток в процессы дифференцировки. В опытной группе 0,025 %  $I_p$  остаётся практически без изменений. Через 5 недель после окончания воздействия субстанции (49-е сут эксперимента) в опытной группе с использованием 0,05 % концентрации 13цРК происходит снижение  $I_p$  до цифр, сопоставимых с контрольными группами. В первой же опытной группе, с применением 0,025% раствора 13цРК, наблюдается всплеск этого показателя («запаздывание процесса»), что может быть связано с более мягким, постепенным действием низких концентраций 13цРК. Результаты расчётов этого показателя представлены в таблице 3.



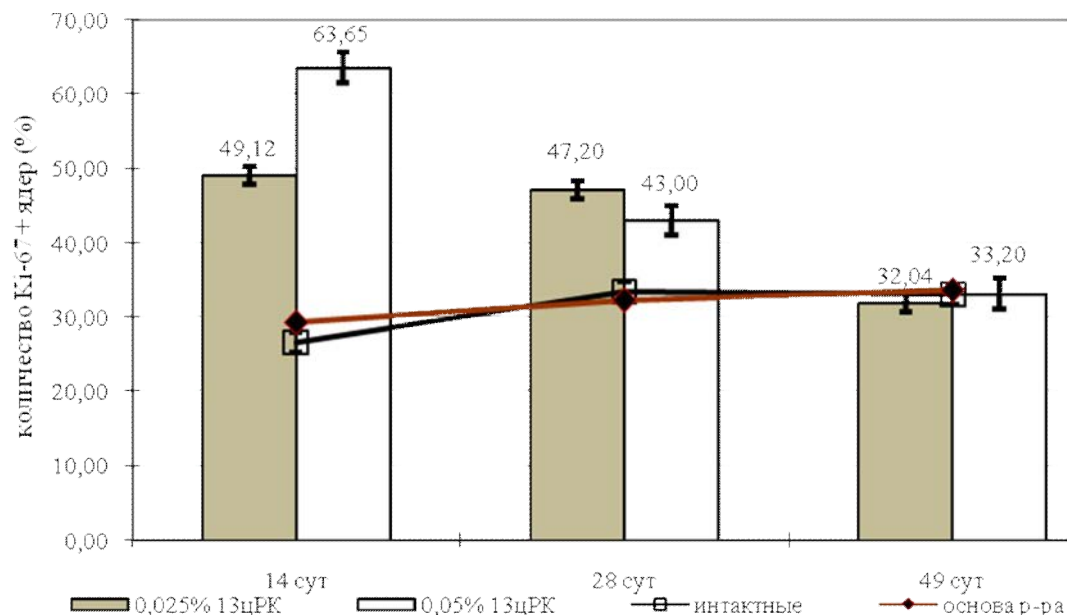
**Рис. 2.** Кожа межлопаточной области крыс-самцов: А – интактных, Б–Г – получавших аппликации 0,025 % раствора 13цРК (Б – 14 сут эксперимента, В – 28-е сут эксперимента, Г – 49-е сут эксперимента). Иммуногистохимическое окрашивание с использованием МКА к Ki-67 с докраской ядер гематоксилином. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. 400.

*Таблица 3.*

Динамика индекса полиплоидизации в интерфолликулярном эпидермисе после отмены накожных аппликаций растворов 13цРК ( $M \pm m$ )

Группа \ Срок	Интактная	Основа раствора	0,025 % раствор 13цРК	0,05 % раствор 13цРК
14 сут	20,41±0,68	20,16±0,56	26,37±0,87*	12,02±0,77*
28 сут	22,88±0,87	22,24±0,76	26,65±0,61*	31,86±0,67*
49 сут	25,48±0,88	23,64±0,65	35,34±0,84*	28,64±0,77

\* – вероятность различий с интактной группой  $\geq 95\%$  ( $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 3.** Динамика экспрессии Ki-67 кератиноцитами росткового слоя эпидермиса после отмены аппликаций растворов, содержащих 13цРК.

Сопоставляя полученные результаты, можно допустить существование двух стадий в механизме воздействия 13цРК на интерфолликулярный эпидермис.

*I-я стадия* – непосредственное воздействие 13цРК на кератиноциты интерфолликулярного эпидермиса, а также дермальные фибробласты через стимуляцию выработки ростовых факторов. Рядом авторов выявлено, что 13цРК вызывает усиление синтеза гепариноподобного эпидермального фактора роста (heparin-binding epidermal growth factor) супрабазальными кератиноцитами, а также фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor) фибробластами дермы. Эти вещества активизируют пролиферативную активность базальных клеток, вызывая ретиноид-индуцированную гиперплазию эпидермиса [22, 28, 30].

*II стадия* – опосредованное воздействие путём влияния на эпидермис биологически активных веществ, вырабатываемых активированными Т-лимфоцитами.

Как известно, 13цРК обладает иммуностимулирующими свойствами, вызывая активацию и направленную миграцию в дерму Т-лимфоцитов, которые регулируют пролиферативную активность кератиноцитов в норме и при регенераторных процессах, протекающих в интерфолликулярном эпидермисе [1, 2, 17].

В пользу влияния 13цРК на морфогенез кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса через активацию Т-лимфоцитов может свидетельствовать так называемый «эффект переноса», который был исследован для

13цРК Ю.Т. Волковым и др. [17]. Так, введение интактным животным лимфоцитов от мышей, получавших 13цРК, вызывало в коже появление эффектов, свойственных 13цРК.

Таким образом, длительность эффектов от двухнедельных аппликаций 13цРК может быть обусловлена длительностью жизни активированных лимфоцитов. Результаты экспериментальных исследований целесообразно учитывать при планировании курсовой и поддерживающей терапии кожных заболеваний ретиноидами.

### **Заключение**

В соответствии с поставленной целью изучение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса после отмены аппликаций растворов 13цРК было проведено на лабораторных крысах с использованием методов морфометрического и иммуноморфологического анализа состояния эпителиально-клеточного пласта кожи.

Исследование показало, что эффект от применения 13цРК характеризуется устойчивостью, существенно снижаясь только через 5 недель после окончания воздействия ретиноида; при этом оказалось, что использование раствора с меньшей концентрацией 13цРК (0,025 %) обеспечивает более длительное проявление специфической активности субстанции за счёт, по-видимому, большей сохранности камбиального резерва ткани.

Использование морфометрии с применением компьютерных технологий и иммуноморфологии с количественной оценкой полученных результатов дало возможность получить новые данные об отдельных показателях интерфолликулярного эпидермиса в норме и в условиях накожных аппликаций 13цРК. Это может оказаться полезным при разработке тактики лечения кожных заболеваний ретиноидами.

### **Выводы**

Аппликации растворов, содержащих 13-цис-ретиноевую кислоту, вызывают увеличение количества делящихся кератиноцитов на фоне снижения числа покоящихся и полиплоидных клеток.

Эффект от применения 13-цис-ретиноевой кислоты (усиление пролиферативной активности, снижение количества покоящихся и полиплоидных клеток) носит пролонгированный характер, уменьшаясь только к пятой неделе после отмены воздействия субстанции.

## Литература

1. *Бабаева А.Г.* Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. – М.: Медицина, 1972. – 150 с.
2. *Бабаева А.Г.* Регенерация и система иммуногенеза. – М.: Медицина, 1985. – 255 с.
3. *Бродский В.Я., Урываева И.В.* Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. – М.: Наука, 1981. – 259 с.
4. *Душейко А.А.* Витамин А: обмен и функции. – Киев: Наук. думка, 1989. – 288 с.
5. *Жучков С.А.* Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуноцитохимический анализ) // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 68–72.
6. *Жучков С.А., Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Крутых Е.Г.* Количественная оценка влияния препарата Ретасол на экспрессию цитокератина 10 кератиноцитами интерфолликулярного эпидермиса // Тез. докл. XIV Российский нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 16–20 апр. 2007. – С. 823.
7. *Каралова Е.М., Петросян А.В., Аброян Л.О. и др.* Синтез и содержание ДНК в ядрах клеток эпидермиса кожи мышей в процессе их дифференцировки и специализации // Бюл. эксперимент. биол. и мед. – 1988. – № 11. – С. 604–606.
8. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
9. *Михайлов И.Н.* Структура и функции эпидермиса. – М.: Медицина, 1979. – 240 с.
10. *Ноздрин В.И.* Морфофункциональные проявления реактивных изменений эпителиально-, миелоидно- и лимфоидноклеточных популяций при введении в организм производных ретиноевой кислоты: Автореф. дис. д-ра мед. н. – Москва, 1989. – 48 с.
11. *Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. – М.: изд. ФНПП «Ретиноиды», 2005. – 151 с.
12. *Ноздрин В.И., Бахшинян М.З., Артюхина Н.Я.* Влияние витамина А – спирта на содержание нуклеиновых кислот в кератиноцитах при ДМБА-канцерогенезе у мышей // Матер. второго Всесоюзного симпозиума по соматической полиплоидии. – Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1977. – С. 80–85.

13. Ноздрин В.И., Бахшиян М.З., Азнурян А.В., Артюхина Н.Я. Морфометрический анализ содержания ДНК, РНК, сульфатированных и ШИК-положительных веществ под действием виатмина А, БЦЖ и 9-10-диметилбензантрацена в кератиноцитах мышей // Биол. ж. Армении, 1982. – Т. XXXV, № 4. – С. 299–302.

14. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. – М.: ЗАО «Ретиноиды», 2006. – 376 с.

15. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г. Реактивные изменения пролиферирующих клеток эпидермиса крыс при аппликациях изотретиноина // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 94.

16. Ноздрин В.И., Жучков С.А. Состояние популяции кератиноцитов в условиях экспериментально модифицированного морфогенеза // Мат. 6-й Всероссийской научн. конф. «Бабухинские чтения в Орле» (28–29 марта 2007). – Альманах «Ретиноиды». – М.: Изд. ЗАО «Ретиноиды», 2007. – Вып 25. – С. 47–56.

17. Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А. – М.: Ретиноиды, 2004. – 104 с.

18. Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А. и др. Сравнительное изучение действия стимуляторов регенерации на эпидермис интактной кожи // Мат. науч. конф. «Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей» (19–20 апреля 2001 г.). – С.-Пб.: Изд-во ВМА. – 2001. – С. 62.

19. Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Гузев К.С. и др. Экспериментальное исследование специфической фармакологической активности мази Видестим // Альманах «Ретиноиды». – М.: Изд. ФНПП «Ретиноиды», 2000. – Вып. 8. – С. 11–16.

20. Плещитый К.Д. Экспериментальный и клинический анализ иммунорегуляторных свойств жирорастворимых витаминов в норме и патологии: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1998. – 40 с.

21. Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожарисский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркёров пролиферации // Арх. патол. – 2000. – Т. 62, № 2. – С. 26–30.

22. Chapellier B., Mark M., Messaddeq N. et al. Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled // EMBO J. – 2002. – Vol. 21, No 13. – P. 3402–3413.

23. *Endl E., Gerdes J.* The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function // *Exp. Cell Res.* – 2000. – Vol. 257, No 2. – P. 231–237.
24. *Fuchs E., Green H.* Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A // *Cell.* – 1981. – Vol. 25, No 3. – P. 617–625.
25. *Galand P., Degraef C.* Cyclin/PCNA immunostaining as an alternative to tritiated thymidine pulse labeling for marking S phase cells in paraffin sections from animal and human tissues // *Cell Tissue Kinet.* – 1989. – Vol. 22, No 5. – P. 383–392.
26. *Heen M., Thiriar S., Noël J.C., Galand P.* Ki-67 immunostaining of normal human epidermis: comparison with 3H-thymidine labeling and PCNA immunostaining // *Dermatology.* – 1998. – Vol. 197, No 2. – P. 123–126.
27. *Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M.* 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126, No 10. – P. 2178–2189.
28. *Rittié L., Varani J., Kang S. et al.* Retinoid-induced epidermal hyperplasia is mediated by epidermal growth factor receptor activation via specific induction of its ligands heparin-binding EGF and amphiregulin in human skin in vivo // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126, No 4. – P. 732–739.
29. *Scholzen T., Gerdes J.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown // *J. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 182, No 3. – P. 311–322.
30. *Yoshimura K., Uchida G., Okazaki M. et al.* Differential expression of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) mRNA in normal human keratinocytes induced by a variety of natural and synthetic retinoids // *Exp. Dermatol.* – 2003. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. 28–34.
31. *Zouboulis C.C., Korge B., Akamatsu H. et al.* Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, No 5. – P. 792–797.

\*\*\*

# ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

*К.С. Гузев*

*ЗАО «Ретиноиды», Москва*

Препарат Ретасол® представляет собой спирто-гликолевый раствор для наружного применения, содержащий 0,025 % изотретионина (13-цис-ретиноевой кислоты), предназначенный для лечения угрей. Ранее нами были опубликованы данные о фармакокинетике 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК) при применении разных композиций, содержащих эту субстанцию – ретиноевой мази, ректальных суппозиторий, раствора для наружного применения 0,05 % [2]. Т. к. каждая лекарственная форма имеет свои особенности в отношении скорости проникновения 13цРК в кровь, было предпринято исследование её фармакокинетических показателей в условиях применения препарата Ретасол® – раствора для наружного применения, содержащего 13цРК в количестве 0,025 %.

Исследования проводили на половозрелых крысах-самцах популяции Вистар массой тела 180–220 г, содержащихся на гранулированном концентрате с добавлением мяса и овощей.

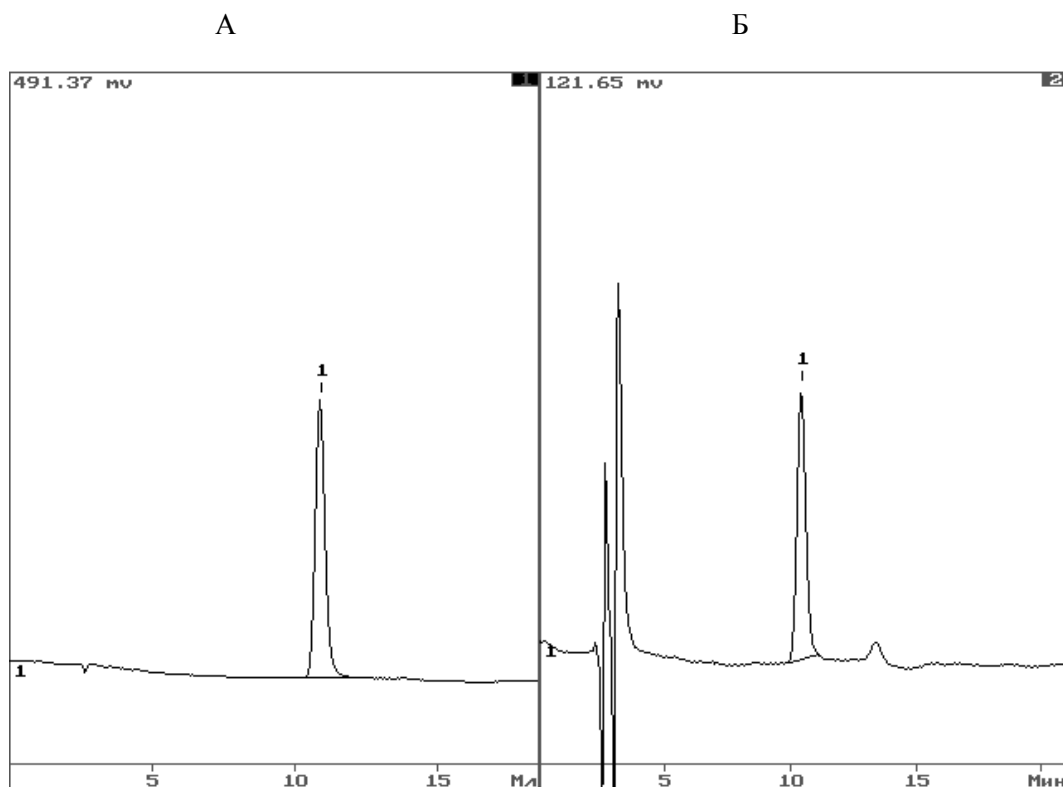
Препарат Ретасол® наносили на хвост животных путём погружения последнего во флакон с препаратом на 3–5 сек. Затем животных помещали в индивидуальные клетки для предотвращения слизывания раствора и контакта хвоста с посторонними предметами. В каждой экспериментальной группе находилось по 5 животных. Через 0,25, 0,5, 0,75, 1 и 2 часа животных декапитировали в условиях лёгкого эфирного наркоза. Кровь собирали в центрифужные пробирки, отстаивали в течение 30–60 мин (в темноте при комнатной температуре) и центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре –20 °С до проведения анализа.

## **Материалы и оборудование**

Определение содержания 13цРК в сыворотке крови крыс осуществляли с помощью системы для ВЭЖХ фирмы "Jilson" (Франция). Использовали стальную аналитическую колонку (250 x 4,6 мм), заполненную сорбентом ULTRASPHERE ODS, 5 мкм и предколонку (50 x 4,6 мм), заполненную сорбентом ULTRASPHERE ODS, 10 мкм. Элюирующая система: метанол – 4 % CH<sub>3</sub>COOH (90:10). Скорость подачи элюента – 1 мл/мин. Детектирование осуществляли на ультрафиолетовом детекторе с переменной длиной волны фирмы "Jilson" (Франция) при  $\lambda$  – 355 нм.

*Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) 13цРК.* В качестве стандартного образца при проведении всех анализов использовали кристаллическую 13цРК фирмы ICN (США).

Около 0,1 г 13цРК (точная навеска) растворяли в колбе вместимостью 100 мл в 60–70 мл изопропилового спирта. Раствор тщательно перемешивали до полного растворения 13цРК и доводили его объём до метки тем же растворителем. 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объём раствора до метки смесью метанол – 4 %  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (90:10) и перемешивали. 50 мкл приготовленного раствора (0,50 мкг 13цРК) вводили в колонку жидкостного хроматографа. Время удерживания 13цРК составляло около 10 мин (рис.).



**Рис.** Определение содержания 13цРК в сыворотке крови экспериментальных животных с помощью ВЭЖХ:

А – хроматограмма раствора PCO 13цРК;

Б – хроматограмма раствора экстракта сыворотки крови.

Условия хроматографии: колонка Ultrasphere ODS, 5 мкм, (4,6 x 250 мм) и предколонка Ultrasphere ODS, 10 мкм, (4,6 x 50 мм); элюирующая система: метанол – 4 % уксусная кислота (90:10 по объёму); скорость потока 1 мл/мин. Детектирование при 355 нм; регистрация и запись хроматограмм на компьютере IBM PC с помощью программы МультиХром-Спектр.



*Определение 13цПК в сыворотке крови.* 0,1 мл сыворотки крови смешивали с 0,3 мл этилового спирта и встряхивали на вихревом смесителе Vortex Mix (США) в течение 1 мин. Затем добавляли 0,7 мл н-гексана, встряхивали на Vortex Mix в течение 5 мин и центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин. Органическую фазу отбирали, а водную повторно экстрагировали 0,5 мл гексана. Органические фазы объединяли, переносили в конические флаконы (Reacti Vials), упаривали досуха в токе азота при комнатной температуре, растворяли в 50 мкл спирта метилового (100 %) и полностью вводили в колонку жидкостного хроматографа (см. рис.). Количество 13цПК в 1 мл сыворотки крови рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{H_1}{H_0} \text{ или } \frac{S_1}{S_0} \times \frac{a}{b \cdot y \cdot V_1 \cdot V_2} \times 100,$$

где:

$H_1$  или  $S_1$  – высота или площадь пика 13цПК на хроматограмме исследуемого образца;

$a$  – навеска стандартного образца;

$H_0$  или  $S_0$  – высота или площадь пика 13цПК на хроматограмме раствора стандартного образца;

$y$  – % выхода 13цПК после экстракции из сыворотки крови и упаривания под азотом, который определяли методом внешнего стандарта;

$b$  – количество сыворотки крови, взятой на анализ;

$V_1$  и  $V_2$  – количества раствора (мл), взятые на разведение стандартного образца.

Полученные результаты представлены в табл. 1.

### Результаты и их обсуждение

Результаты проведённых исследований (табл. 1) показывают, что через 30 мин после аппликации препарата Ретасол<sup>®</sup> концентрация 13цПК в крови экспериментальных животных возрастает почти в 10 раз. Однако уже через 2 часа её содержание в сыворотке крови снижается до уровня интактных животных.

Таким образом, при аппликации препарата Ретасол<sup>®</sup> сначала происходит быстрое (30–45 мин) увеличение концентрации 13цПК в крови, а затем быстрое её снижение (1–2 час).

Содержание 13црК в сыворотке крови крыс после однократного применения препарата Ретасол® (n=5)

Время взятия крови (час)	13црК (нг/мл)
Интактные	14,3±2,3
0,25	93,1±16,1*
0,5	144±20,1*
0,75	183±48,4*
1	18,4±3,4
2	13,8±1,1

\*– P < 0,01 (по сравнению с контрольной группой животных).

Основные фармакокинетические параметры 13црК представлены в табл. 2. Из них видно, что константа скорости всасывания 13црК из раствора достаточно высокая (113±6 1/ч). Однако быстрое поступление её в кровь сопровождается и быстрым выведением. Так, константа элиминации 13црК при использовании Ретасола® составляет 1,111/ч. Анализ этих данных свидетельствует, что изучаемая лекарственная форма препарата обеспечивает короткое циркулирование 13црК в крови.

Этот вывод подтверждается расчётом периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ), который составляет всего 0,475±0,02 ч.

Время достижения максимальной концентрации 13црК в крови (0,75 ч) при использовании Ретасола® показывает, что этот препарат обеспечивает быстрое всасывание лекарственного вещества.

Минимальное значение скорости освобождения организма от 13црК (общий клиренс) свидетельствует, что 13црК при аппликации раствора обладает низкой биологической доступностью.

Таблица 2.

Основные фармакокинетические показатели 13црК

Константа элиминации (1/ч)	1,11±0,03
Константа скорости всасывания (1/ч)	113±6
Время полувыведения (ч)	0,475±0,02
Максимальная концентрация (нг/мл)	107±4
Время достижения максимальной концентрации (ч)	0,75
Среднее время удержания (ч)	0,694±0,02
Общий клиренс (мл/мин)	2244±109
Объём распределения (л)	1761±54
Площадь под кривой (мкг/мл/ч)	77,9±3,1
Относительная биодоступность (%)	4,07±0,11

Таким образом, изучение фармакокинетики раствора 13цРК у экспериментальных животных показало, что аппликация препарата характеризуется быстрым всасыванием и быстрым выведением 13цРК из крови. Нахождение 13цРК в крови кратковременное. Эти свойства препарата могут позволить применять его многократно, до нескольких раз в день, не опасаясь передозировки и побочных явлений.

### Литература

1. *Арханчев Ю.П.* Исследование фармакокинетики и стабильности ретиноидов: Автореф. дис. докт. фармацевт. наук. – Купавна, 2000. – 43 с.
2. *Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Л.Н. Сазыкина и др.* Применение ВЭЖХ при фармакокинетических исследованиях 13-цис-ретиноевой кислоты, входящей в состав лекарственных форм // Фармация. – 1999. – № 1. – С. 13–15.

\*\*\*

# ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

*В.И. Ноздрин О.И. Лаврик  
ЗАО «Ретиноиды», Москва*

Оценку местно-раздражающего действия препарата Ретасол® и раствора для наружного применения, содержащего 0,05 % 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК), проводили в сравнении с контрольными группами, которые составили интактные животные и животные, получавшие основу раствора. Для этой цели использовали морских свинок-альбиносов массой тела 300–350 г. Волосистой покров площадью 4×4 см<sup>2</sup> выстригали на боковом участке спины [1]. Исследуемый раствор и основу раствора наносили на выстриженный участок кожи ежедневно в количестве 0,5 мл в течение 14 дней. В экспериментальных и контрольных группах исследовано по 6 животных обоего пола.

Реакцию кожи регистрировали ежедневно по шкале оценки кожных проб. Оценку проводили по сравнению с участком кожи животных контрольных групп (основа раствора и интактные). Эвтаназию животных производили парами хлороформа. Кусочки кожи из участков, подвергавшихся действию препарата и основы раствора, фиксировали в течение 2 часов смесью формалин–спирт–ледяная уксусная кислота (в соотношении 9:3:1). Парафиновые гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Возможное местно-раздражающее действие препаратов оценивали в условных баллах по гиперемии сосудов и наличию отёка соединительной ткани дермы, по наличию скоплений эозинофилов и тучных клеток в дерме, а также нейтрофильных и мононуклеарных лейкоцитов в эпидермисе и дерме. На третьи сутки на месте аппликации препарата Ретасол® и раствора 0,05 % 13цРК у всех животных появилась эритема, интенсивность которой нарастала с увеличением концентрации 13цРК в растворе. Характер эритемы не менялся от продолжительности нанесения препарата. Реакцию кожи учитывали визуально и оценивали в баллах по 5-ти бальной шкале (табл. 1).

В таблице 2 представлены данные гистологического анализа кожи, из которых следует, что двухнедельное накожное нанесение препарата Ретасол® и раствора 0,05 % 13цРК сопровождается гиперемией сосудов дермы, расширением сосудов микроциркуляторного русла сосочкового слоя дермы, отёком дермы и появлением немногочисленных периваскулярных скоплений мононуклеарных клеток.

Таблица 1.

Реакция кожи на препарат Ретасол® и 0,05 % раствор 13цРК

Группы животных	Реакция кожи	Балл
Интактные	Видимой реакции нет	0
Основа раствора	Бледно-розовая эритема по всему участку	1
Препарат Ретасол®	Бледно-розовая эритема по всему участку	1
0,05 % раствор 13цРК	Ярко-розовая эритема по всему участку	2

Таблица 2.

Результаты микроскопического анализа участка кожи морских свинок после накожных аппликаций в течение 14 дней 0,5 мл препарата Ретасол®, раствора, содержащего 0,05 % 13цРК, и основы раствора (n=6)

Оцениваемые параметры	Группы животных							
	Интактные		Основа раствора		Препарат Ретасол®		0,05 % раствор 13цРК	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Гиперемия сосудов дермы	–	–	–	–	±	±	+	+
Расширение сосудов микроциркуляторного русла дермы	–	–	–	–	±	±	±	±
Отёк дермы	–	±	±	±	±	±	+	+
Скопления эозинофилов в дерме	–	–	–	–	–	–	–	–
Скопления тучных клеток в дерме	–	–	–	–	–	–	–	–
Скопления нейтрофилов в дерме	–	–	–	–	–	–	–	–
Скопления мононуклеаров в дерме	–	–	±	±	±	±	±	±
Периваскулярные инфильтраты мононуклеаров в дерме	–	–	–	–	–	–	–	–
Инфильтрация эпидермиса нейтрофилами	–	–	–	–	–	–	–	–
Инфильтрация эпидермиса мононуклеарами	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: условные баллы (–), (±) или (+) означают соответственно: отсутствие; слабо выраженные или сильно выраженные проявления морфологических признаков местно-раздражающего действия.

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что препарат Ретасол® и раствор для наружного применения, содержащий 0,05% 13цРК, оказывают раздражающий эффект на кожу, вызывая появление эритемы, интенсивность которой прямо пропорциональна концентрации 13-цис-ретиноевой кислоты.

## Заключение

Препарат Ретасол<sup>®</sup> – раствор для наружного применения, содержащий 0,025 % 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноина), обладает слабым местно-раздражающим действием на кожу.

## Литература

1. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М.: МЗ СССР, 1980. – С. 4–7.

2. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. – М.: Медицина, 1978. – С. 106–116.

\*\*\*

# ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ®

*В.И. Ноздрин, О.И. Лаврик  
ЗАО «Ретиноиды», Москва*

Оценку аллергизирующего действия препарата Ретасол® и раствора для наружного применения, содержащего 0,05 % 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК) проводили в сравнении с основой раствора. В исследованиях использовали морских свинок-альбиносов массой тела 300–350 г. Раствор и основу раствора в количестве 0,5 мл наносили равномерным слоем с помощью микропипетки на заранее выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища размером 2×2 см<sup>2</sup>. После этого животных помещали на 4 часа в индивидуальные клетки для исключения слизывания препарата. Аппликации раствора и основы раствора проводили в строго фиксированное время в течение 14 дней – всего 10 аппликаций.

Первое тестирование проводили после 10 аппликаций. С этой целью на кожу уха однократно наносили разрешающую дозу, равную 0,01 мл препарата Ретасол® и 0,005 мл 0,05 % раствора 13цРК (0,0083 мг/кг 13цРК). Местную аллергическую реакцию регистрировали через 15 мин., 6, 12, 24, 48 и 72 часа. Интенсивность реакции оценивали по наличию и величине отёка уха. Измерение толщины уха проводили с помощью штангенциркуля. Результаты исследования представлены в таблице 1.

*Таблица 1.*

Результаты исследования аллергизирующих свойств препарата Ретасол®, 0,05 % раствора 13цРК и основы раствора после 10 накожных аппликаций

Время	Количество аппликаций	Ответная реакция											
		Препарат Ретасол®				0,05% раствор 13цРК				Основа раствора			
		Положительная		Отрицательная		Положительная		Отрицательная		Положительная		Отрицательная	
		♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
15 мин	10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
6 час	10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
12 час	10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
24 час	10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
48 час	10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
72 час	10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10

Примечание: числитель – число животных с соответствующей реакцией, знаменатель – число животных в группе.

У всех исследованных животных получен отрицательный результат.

Согласно существующим «Методическим рекомендациям по оценке аллергенных свойств фармакологических средств» (М., 1988 г.) при получении отрицательного или сомнительного результата в первом тестировании число аппликаций доводят до 20, после чего животных тестируют повторно. В связи с этим, число накожных аппликаций было доведено до 20, и проведено повторное тестирование. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты исследования аллергизирующих свойств препарата Ретасол<sup>®</sup>, 0,05 % раствора 13цРК и основы раствора после 20 накожных аппликаций

Время	Количество аппликаций	Ответная реакция											
		Препарат Ретасол <sup>®</sup>				0,05% раствор 13-цРК				Основа раствора			
		Положительная		Отрицательная		Положительная		Отрицательная		Положительная		Отрицательная	
		♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
15 мин	20	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
6 час	20	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
12 час	20	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
24 час	20	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
48 час	20	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10
72 час	20	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	10/10

Примечание: числитель – число животных с соответствующей реакцией, знаменатель – число животных в группе.

При повторном тестировании животных реакция на разрешающую дозу препарата, как и при первом исследовании, была отрицательной.

Таким образом, препарат Ретасол<sup>®</sup> раствор для наружного применения, содержащий 0,025% 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноина), не обладает аллергизирующим действием.

\*\*\*



# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕТАСОЛ® ПРИ УГРЯХ

*Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И.*

*ЗАО «Ретиноиды», Москва*

В настоящее время в практике дерматологов и косметологов имеется достаточно широкий круг препаратов, применяемых для лечения различных форм угрей. Их эффект обусловлен воздействием на тот или иной механизм этиопатогенеза заболевания. Приоритетным направлением в терапии является применение ретиноидов, терапевтическая эффективность которых обусловлена воздействием на все основные патогенетические механизмы. Они снижают салообразование, нормализуют процессы кератинизации, способствуют уменьшению роста патогенной микрофлоры, оказывают противовоспалительное действие [2, 3, 4, 5]. Ретиноиды для местного применения составляют основу практически всех терапевтических программ лечения угрей [7], поэтому, создание и изучение новых эффективных и безопасных препаратов этой группы сохраняет свою актуальность по сегодняшний день.

На фармацевтическом научно-производственном предприятии «Ретиноиды» разработан и выпущен новый отечественный препарат для лечения угрей – Ретасол®, представляющий собой раствор для наружного применения, содержащий 0,025 % 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноина) в спирто-гликолевой основе [6]. Препарат оказывает антисеборейное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие. В отличие от системных препаратов он не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием, не дает системных побочных эффектов. Ретасол® рекомендован к медицинскому применению фармакологическим комитетом МЗ РФ.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Ретасол® у больных обыкновенными угрями.

## **Материалы и методы**

В амбулаторных условиях Научного дерматологического центра «Ретиноиды» (лицензия № ЛО-77-01-001332) за период 2009–2010 гг. было пролечено Ретасолом® 436 человек с различными формами угревой сыпи.

Для исследования были отобраны 95 пациентов с обыкновенными угрями в возрасте от 12 до 30 лет, из них женщин – 67 %, мужчин – 33 %.

Распределение больных по возрасту и полу приведено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных по возрасту и полу

Возрастные группы	Пол больных		Всего	%
	мужчины	женщины		
Старш. школьный [12–(15–16) лет]	11	9	20	21 %
Юношеский (ж. – 16–20 лет, м. – 17–21 год)	17	34	43	45,3 %
Взрослый (ж. – 21–35 лет, м. – 22–35 лет)	3	21	32	33,7 %
ИТОГО:	31 (32,6%)	64 (67,4%)	95	100 %

Длительность заболевания до обращения пациента к врачу чаще всего составляла от 2 до 5 лет (61,8 %). Можно отметить также, что у 10,5 % пациентов длительность заболевания была 10 и более лет.

Кожные проявления заболевания соответствовали картине обыкновенных угрей с типичной для данного дерматоза морфологией и локализацией элементов. У больных с ограниченным поражением (их было большинство – 72,9 %) высыпания локализовались только на лице, при распространённом процессе (27,1 %) высыпания располагались на лице, спине и груди. Клиническая картина характеризовалась наличием закрытых и открытых комедонов, папул, пустул, узлов, атрофических и нормотрофических рубцов и тёмно-красных, синюшных и коричневатых пятен различной интенсивности окраски.

По клиническим формам больные распределялись следующим образом: комедональные угри – 9 больных (9,5 %), папуло-пустулёзные угри – 80 человек (84,2 %), конглобатные угри – 6 больных (6,3 %). У большинства наблюдаемых нами пациентов (80 из 95) была папуло-пустулёзная форма угрей.

Степень тяжести заболевания определялась в зависимости от выраженности кожного процесса, его распространённости и эффективности ранее проводимой терапии. При этом учитывались число и характер угревых элементов на лице. При комедональной форме процесс всегда расценивался нами как лёгкий. При папуло-пустулёзной форме степень тяжести соответствовала количеству воспалительных элементов сыпи: лёгкая степень – до 10 папул и пустул, умеренная – от 10 до 40, тяжёлая – больше 40 и/или 1 и более узловых элементов [1, 8]. При конглобатной форме тяжесть процесса расценивалась всегда как тяжёлая. У большинства наблю-

давшихся пациентов (77,9 %) были средняя и лёгкая степени тяжести угрей, тяжёлая степень – у 22,1%.

Распределение больных по клиническим формам и степени тяжести заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение больных по клиническим формам и степени тяжести

Клиническая форма	Общее количество		Мужчины		Женщины		Степень тяжести		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	лёг.	ср.	тяж.
Комедональная	9	7,6	1	6,4	10	8,3	9	0	0
Папуло-пустулезная	80	78,6	20	68,0	52	84,8	24	41	15
Конглобатная	6	13,8	10	25,6	2	6,8	0	0	6
Всего	95	100	31	100	64	100	33	41	21

Сопутствующие заболевания выявлены у 42 пациентов из 95 (44,2 %). Чаще всего встречалась патология пищеварительной системы – 45,1 % (гастрит, гастродуоденит, язва желудка и 12-перстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей, холецистит, дисбактериоз кишечника), реже – заболевания ЛОР-органов (15,7 %), женской половой сферы – 10,8 % (аднексит, поликистоз яичников, нарушения менструального цикла), аллергические – 9,8 %; остальные заболевания составили 18,6 %.

По способу лечения пациенты были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения.

В I группе проводилась монотерапия препаратом Ретасол®. Препарат наносили ватным тампоном два раза в день на всю область поражения. В группу вошли 75 пациентов в возрасте от 12 до 30 лет, из них 23 – мужского пола и 52 – женского. Среди больных преобладали лица юношеского возраста – 37 человек (49,3 %). Папуло-пустулезная форма угрей отмечалась у большинства больных – 63 человека (84 %), комедональная форма – у 6 (8 %) и конглобатная тоже у 6 (8 %) человек. Поводами для включения в данную группу пациентов с конглобатными угрями были наличие противопоказаний к проведению системной терапии и ограниченность угревого процесса единичными узловыми элементами.

Во II группе (сравнения) лечение проводили наружными традиционными средствами, включающими спиртовые растворы, противомикробные и противовоспалительные пасты и мази (2 % салициловый спирт, 2 % борно-резорциновый спирт, 3 % линкомициновая паста, борно-цинк-нафталановая паста, чистый ихтиол, а также пропись: Rp: Lincomycini 3,0;

Ichthyoli, Resorcini aa 1,0; Pastae Zinci 100,0). Группа состояла из 20 человек в возрасте от 13 до 23 лет (8 мужчин и 12 женщин) с комедональной формой у 3 пациентов (15 %) и папуло-пустулёзной лёгкой и средней степени тяжести – у 17 (85 %). Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 8 лет.

Длительность лечения в группах составила 3 месяца. Основным показателем эффективности проводимого лечения являлось уменьшение количества элементов угревой сыпи – комедонов, папул, пустул, узлов, пятен – и салоотделения. Результаты лечения в первый месяц оценивали еженедельно, в последующие два – ежемесячно. Оценка проводилась в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно, 3 – сильно выражен. Окончательный результат лечения оценивали с применением следующих характеристик – выздоровление, значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение.

Всем больным были проведены исследования – общий анализ крови, анализ мочи и биохимическое исследование крови с определением функций печени и почек до и после проводимой терапии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием наименьших квадратов разностей и t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты с уровнем вероятности не менее 95 % ( $p < 0,05$ , в таблицах отмечены \*).

### Результаты

В I группе, где применяли раствор Ретасол<sup>®</sup>, положительный эффект лечения составил 93,4 % (70 из 75 человек) (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты лечения больных I группы раствором Ретасол<sup>®</sup>

РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ	Клиническая форма угрей			Всего
	Комедональная	Папуло-пустулёзная	Конглобатная	
Клиническое выздоровление	3 (50 %)	2 (3,2 %)	0	5 (6,7 %)
Значительное улучшение	3 (50 %)	31 (49,1 %)	1 (16,7 %)	35 (46,7%)
Улучшение	0	26 (41,3 %)	4 (66,6 %)	30 (40 %)
Без эффекта	0	2 (3,2 %)	1 (16,7 %)	3 (4 %)
Ухудшение	0	2 (3,2 %)	0	2 (2,6%)
Итого	6	63	6	75

В результате лечения раствором Ретасол<sup>®</sup> положительный клинический эффект был достигнут у всех пациентов с комедональной формой угрей, у пациентов с папуло-пустулезными угрями – в 93,6 % случаев. У

6 пациентов с конглобатными угрями эффект наступил у 5 человек (83,3 %). Наиболее сильное воздействие Ретасол® оказывал на комедоны (как открытые – чёрные, так и закрытые – белые), пустулы и избыточное салоотделение. Количество комедонов сократилось на 90,5 % от исходного уровня. Мелкие открытые и закрытые комедоны полностью исчезали. Оставались лишь единичные крупные, глубоко расположенные комедоны, которые становились меньше размером и более поверхностными. Количество пустул сократилось на 84,8 %. Под воздействием Ретасола® пустулы быстро подсыхали с образованием корочек, новые пустулёзные элементы появлялись реже. Жирность кожи уменьшилась на 87,1 %; при этом снижение салоотделения сохранялось на протяжении всего курса терапии. Среднее количество папул уменьшилось на 81 %, количество узловых элементов – на 55 %. Под воздействием Ретасола® отмечался противовоспалительный эффект, что клинически выражалось в уменьшении эритемы и инфильтрации в основании папул, узлов и кистозных образований и в дальнейшем – их полном разрешении. Пятна и рубцы выраженных изменений в течение курса терапии не претерпевали. Однако отмечено, что при более длительном применении Ретасола® интенсивность окраски пятен уменьшается, а рубцы становятся более поверхностными или сглаживаются. Динамика изменения симптомов заболевания в процессе лечения Ретасолом® представлена в таблице 4 и на рисунке 1.

Таблица 4.

Динамика симптомов заболевания в процессе лечения раствором Ретасол® (в баллах)

Симптомы	До лечения	1-я неделя	2-я неделя	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Комедоны	2,32±0,11	2,0 ± 0,12	1,96 ± 0,18	1,52±0,19	0,91±0,17	0,22±0,08*
Папулы	2,0±,10	2,0 ± 0,19	1,36± 0,16	1,26±0,14	0,62 ±0,13	0,38±0,13*
Пустулы	1,65±0,11	1,0 ± 0,14	0,96± 0,18	0,6 ±0,17	0,45 ±0,18	0,25±0,13*
Узлы	0,6 ±0,14	0,6 ± 0,16	0,63± 0,42	0,37±0,15	0,31 ±0,12	0,27 ± 0,13*
Пятна	1,52±0,12	1,32±0,18	0,76± 0,19	0,5±0,18	1,09 ±0,22	1,0±0,17
Жирность кожи	2,02±0,13	1,0 ±0,13	0,44± 0,14	0,63±0,14	0,42±0,14	0,26±0,14*

\* - вероятность различий с группой «до лечения» >95 % (p < 0,05).

Как видно из таблицы 4 и рисунка 1, в результате применения Ретасола® отмечалась регрессия всех проявлений заболевания, но наиболее выраженное воздействие Ретасол® оказывал на комедоны (особенно закрытые) и избыточное салоотделение.

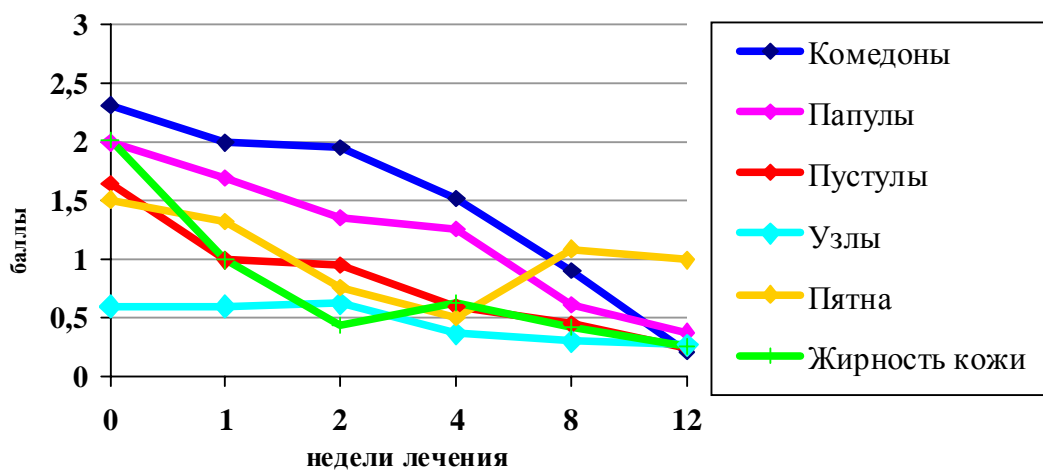


Рис. 1. Динамика основных клинических признаков при использовании Ретасола®

Пациентам с конглобатными угрями лечение Ретасолом® после основного 3-хмесячного курса было продолжено, остальным пациентам, у которых в результате применения Ретасола® было достигнуто выздоровление или значительное улучшение, рекомендовали в дальнейшем использование Ретиноевой мази 0,05 %. У пациентов с незначительным улучшением к Ретасолу® добавили препараты других групп (Базирон, Далацин и др.)

У 68 пациентов (90,7 %), применявших Ретасол®, отмечалась реакция обострения, которая возникала на 2–3-й дни применения препарата и проявлялась эритемой, зудом кожи лица, ощущениями жжения, «стянутости», шелушением, иногда отёчностью и незначительным увеличением количества папулёзных элементов. Продолжительность реакции обострения – от 3 до 10 дней; она протекала однотипно у всех больных и отличалась лишь интенсивностью проявлений. Для её устранения не требовалось дополнительной терапии, достаточно было уменьшить кратность нанесения препарата или сделать перерыв в лечении на 1–2 дня. У некоторых пациентов сухость кожи и слабое шелушение сохранялись на протяжении всего курса терапии Ретасолом®.

Показатели исследования крови – клинический и биохимический анализы – до и после лечения находились в пределах нормы, что подтверждает безопасность применения Ретасола® и отсутствие системных эффектов.

В группе с традиционной терапией (группа сравнения) изменения кожи были выражены значительно слабее. Положительный результат в группе составил 45 % (табл. 5). Терапевтический эффект от лечения отсутствовал в 55 % случаев.

Результаты лечения больных II группы традиционными наружными средствами

РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ	Клиническая форма угрей		Всего
	Комедональная	Папуло-пустулёзная	
Клиническое выздоровление	0	1	1
Значительное улучшение	0	3	3
Улучшение	1	4	5
Без эффекта	2	7	9
Ухудшение	0	2	2
Итого	3	17	20

Динамика изменения симптомов заболевания в процессе лечения представлена в таблице 6 и на рисунке 2.

Таблица 6.

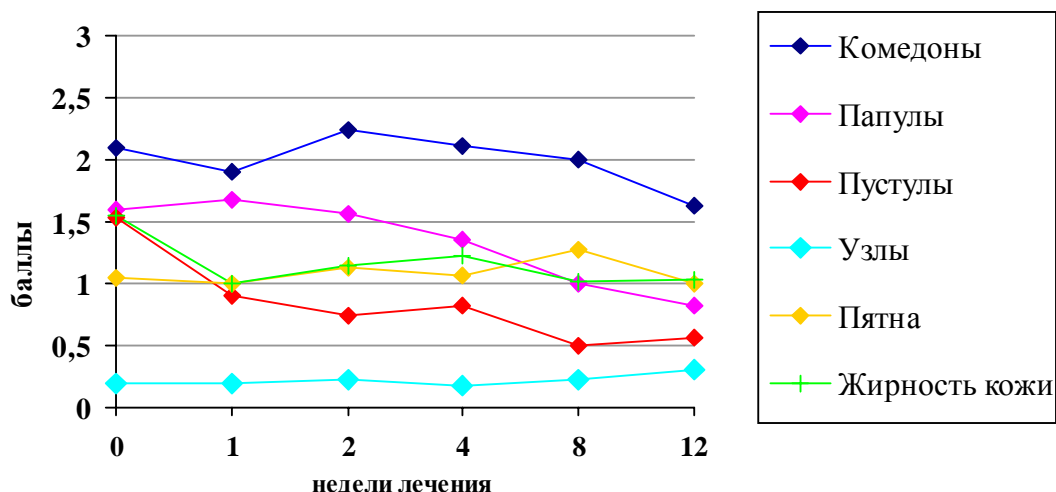
Динамика симптомов заболевания в процессе лечения традиционными средствами (в баллах)

Симптомы	До лечения	1-я неделя	2-я неделя	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Комедоны	2,1±0,22	1,9±0,31	2,25±0,41	2,12±0,26	2,0±0,21	1,63±0,22
Папулы	1,6±0,18	1,68±0,31	1,5±0,38	1,35±0,19	1,0±0,17	0,82±0,14*
Пустулы	1,53±0,20	0,9±0,23	0,75±0,41	0,82±0,26	0,5±0,19	0,56±0,26
Узлы	0,2±0,13	0,2±0,22	0,23±0,18	0,18±0,10	0,22±0,12	0,32±0,16*
Пятна	1,05±0,18	1,0±0,37	1,13±0,40	1,06±0,26	1,27±0,20	1,0±0,23
Жирность кожи	1,55±0,21	1,0±0,30	1,14±0,35	1,22±0,19	1,01±0,17	1,04±0,28*

\* - вероятность различий с группой «до лечения» >95 % (p <0,05)

Традиционные средства в большей степени воздействовали на пустулы и папулы, в меньшей степени – на комедоны. Закрытые комедоны в течение курса терапии не претерпевали никаких изменений. Отмечено небольшое уменьшение жирности кожи, которое было обусловлено, вероятно, применением спиртовых растворов. Длительно сохранялась интенсивность окраски поствоспалительных пятен. Регресса узловых элементов не наблюдалось.

В процессе лечения у 12 (60 %) пациентов наблюдались неблагоприятные явления, связанные с лечением, проявляющиеся сухостью кожи и шелушением. Они сопровождали весь период лечения и связаны, по-видимому, с использованием спиртовых растворов, высушивающих роговой слой эпителия, но не влияющих на салоотделение. Других неблагоприятных явлений не наблюдалось.



**Рис. 2.** Динамика основных клинических признаков при использовании традиционных средств.

Полученные результаты лечения пациентов группы сравнения свидетельствуют о низкой эффективности традиционной терапии. Неэффективность этих средств обусловлена отсутствием непосредственного воздействия на сальные железы, симптоматическим характером действия препаратов (подсушивающее, дезинфицирующее, улучшающее микроциркуляцию).

После основного курса терапии пациентам II группы были назначены препараты других групп.

### Заключение

В результате проведённого исследования установлена высокая терапевтическая эффективность нового препарата из группы ретиноидов – Ретасола<sup>®</sup>, что обусловлено его патогенетическим воздействием. Выявлено, что Ретасол<sup>®</sup> наиболее эффективен при комедональных и папулопустулёзных угрях, оказывает активное воздействие на комедональные, пустулёзные и папулёзные элементы. Наиболее интенсивно регрессируют комедональные элементы и пустулы. Активность раствора в отношении пустулёзных элементов обусловлена, вероятно, спирто-гликолевой основой препарата, которая обладает подсушивающим и антибактериальным действием. Быстро уменьшается и жирность кожи, сначала за счёт активного отшелушивания эпидермиса, а позже – за счёт снижения секреции кожного сала. Проследив динамику отдельных клинических признаков болезни, можно сделать вывод, что отчётливое улучшение заметно только к концу первого месяца лечения, и при продолжении терапии оно нараста-



ет. Некоторое увеличение количества пятен к концу курса, заметное при лечении Ретасолом<sup>®</sup>, связано с разрешением большей части воспалительных элементов и замещением их вторичной пигментацией. Хороший клинический эффект Ретасола<sup>®</sup> не сопровождался серьёзными побочными эффектами. Реакция обострения, наблюдаемая в I группе, где применяли Ретасол<sup>®</sup>, свойственна всем препаратам этого класса и не является препятствием к их назначению. В ходе наблюдения выявлены особенности течения реакции обострения при этом методе лечения: реакция начинается со 2–3-го дней, протекает бурно, характеризуется значительным шелушением. В этом есть своя хорошая сторона – после обильного шелушения кожа становится более гладкой и не остаётся большей части комедонов.

В процессе работы с Ретасолом<sup>®</sup> выработана тактика назначения данной лекарственной формы. Ретасол<sup>®</sup> целесообразно назначать при комедональных и папуло-пустулёзных угрях с превалированием в клинической картине комедонов и пустул и повышенной жирности кожи. Наличие нового лекарственного препарата, содержащего ретиноид, делает лечение более оптимальным, позволяет осуществить подбор препарата, то есть индивидуализировать терапию.

### **Выводы**

1. Ретасол<sup>®</sup> – новое эффективное средство лечения угрей. Применение Ретасола<sup>®</sup> 2 раза в день в течение 3 месяцев у 75 пациентов с обычными угрями позволило получить положительный терапевтический эффект в 93 % случаев.

2. В отличие от других наружных форм ретиноидов Ретасол<sup>®</sup> быстро снижает жирность кожи, уменьшает количество комедонов и воспалительных элементов.

3. Особенности течения реакции обострения – быстрое начало и выраженное шелушение кожи – способствуют устранению большей части комедонов, выравниванию цвета и рельефа кожи.

4. Применение Ретасола<sup>®</sup> превосходит по эффективности традиционные методы лечения.

5. Ретасол<sup>®</sup> может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения и лекарственными препаратами в составе комбинированной терапии.

6. Ретасол<sup>®</sup> удобен в применении – быстро впитывается в кожу, не даёт жирного блеска и не имеет побочных эффектов.

## Литература

1. *Адаскевич В.П.* Акне и розацеа. – СПб.: Ольга, 2000. – 130 с.
2. *Белюсова Т.А., Альбанова В.И., Жучков С.А. и др.* Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 2. – С. 61–66.
3. *Жучков С.А.* Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов крыс: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М. – 2007. – 25 с.
4. *Волков Ю.Т., Гузев К.С., Масюлис А.В. и др.* Специфическая активность мази с 13-цис-ретиноевой кислотой (13цРК) // Альманах «Ретиноиды». – М.: ФНПП "Ретиноиды". – 1997. – № 4. – С. 9–14.
5. *Ноздрин В.И., Белюсова Т.А., Кинзирский А.С. и др.* Изучение себостатического действия препарата Ретасол // Тез. докл. X Российский нац. конгр. «Человек и лекарство» (7–11 апр. 2003). – М., 2003. – С. 641–642.
6. *Ноздрин В.И., Гузев К.С., Поляченко Л.Н. и др.* Раствор для лечения заболеваний кожи, способ его получения и способ лечения заболеваний кожи // Патент на изобретение с приоритетом от 05.04.2002.
7. *Kligman A.M.* The treatment of acne with topical retinoids, one man's opinion // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 36, No 6. – P. 92–95.
8. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne and rosacea. – Berlin, 1993. – 726 p.

\*\*\*

# ПИЛИНГ И РЕТИНОИДЫ С УЧЁТОМ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РЕГЕНЕРАЦИИ

*Т.А. Белоусова, В.И. Альбанова, В.И. Ноздрин*

*ЗАО «Ретиноиды», Москва*

Не секрет, что кожа, и особенно кожа открытых поверхностей (лицо, шея, область декольте, кисти рук) играет существенную роль в формировании эстетической привлекательности образа человека. К сожалению, как и другие органы, кожный покров претерпевает возрастные изменения, которые могут создавать у людей определённые проблемы и комплексы; при этом доля субъективного фактора в этом вопросе представляется весьма высокой. Инволюционные изменения кожи обусловлены снижением митотической активности клеток эпидермиса и дермы, истончением мальпигиева слоя, гиперкератозом, сглаживанием дермо-эпидермальной границы, уменьшением количества полноценных коллагеновых волокон I типа, эластических волокон, гликозаминогликанов [13]. Старение кожи характеризуется изменением её плотности, эластичности, птозом и образованием морщин; при этом кожа несёт покровную, но не поддерживающую остальные ткани лица функцию. Это обстоятельство представляется важным с позиций правильного выбора методики коррекции возрастных изменений лица, так как в инволютивный процесс помимо кожи вовлекаются жировая, мышечная и костная ткани, и поэтому не все издержки возраста можно скорректировать путём воздействия только на кожный покров [12].

Нередко профессиональные и/или личные мотивы сгладить влияние времени приводят человека к специалистам в области пластической хирургии и эстетической косметологии. В настоящее время для решения этой проблемы широкое распространение получил пилинг как эффективная процедура, способная устранить ряд дефектов кожи, а также способствовать её «омоложению».

*Пилинг* (от англ. to peel, to peel off – шелушиться, отшелушивать, отслаивать) представляет собой контролируемое удаление определённого количества слоёв эпидермиса и дермы вместе с существующими дефектами для инициации восстановления всех разрушенных слоёв [3]. Таким образом, физиологической основой пилинга является стимуляция регенерации.

Учение о регенерации представляет собой один из ключевых разделов биологии и медицины. *Регенерация или возрождение* – это свойство организмов заново образовывать свои органы и ткани, утраченные в ре-

зультате разнообразных причин [4]. С конца XIX в. существует деление регенерации на физиологическую и репаративную, однако, в настоящее время граница между этими двумя видами не представляется резкой. Репаративная регенерация базируется на физиологической, механизмы реализации процесса в значительной степени идентичны, а различия носят преимущественно количественный характер [4].

Врач-косметолог, нанося пациенту в условиях салонного пилинга повреждение кожи, стимулирует в ней репаративные процессы, степень проявления которых зависит от характера и площади нанесённой травмы. Таким образом, можно сказать, что в основе корректирующего и «омолаживающего» эффектов пилинга лежит репаративный (регенерационный) морфогенез.

Процесс заживления можно рассматривать как сложную последовательность взаимодействий клеток, медиаторов, компонентов межклеточного матрикса, в реализации которых значительная роль (интеграция и оперативная связь) принадлежит сигнальным белковым молекулам – цитокинам [5, 22].

*Показаниями к проведению пилинга* служат себорея, угри и послеугревые изменения кожи, рубцы, гиперпигментация, актинический дерматит, кератоз, гиперкератоз, возрастные изменения кожи (морщины, мелкие складки, снижение тургора) и др. С позиций учения о регенерации у лиц пожилого и старческого возраста, для которого характерны истончение и атрофия кожных покровов, назначать пилинг не представляется целесообразным.

*По способу воздействия* различают следующие основные виды пилинга.

1) Механический – поверхностный, срединный (микродермабразия) и глубокий (стандартная дермабразия). К этой группе относят гоммаж (пилинг без абразивных частиц путём наложения на кожу специальной смеси, приклеивания её к поверхностному слою эпидермиса с последующим «скатыванием» с кожи лица омертвевших роговых чешуек – подобно действию карандашной резинки), пилинг-скраб (с использованием абразивных частиц), броссаж (аппаратный или щёточный пилинг).

2) Химический – поверхностный (фруктовые кислоты), срединный (салициловая и трихлоруксусная кислоты), глубокий (фенол).

3) Физический – поверхностный (ультразвук, эрбиевый лазер), срединный (эрбиевый лазер с глубиной проникновения 30 мкм), глубокий (углекислотный лазер с глубиной проникновения 80–150 мкм).

Следует отметить, что любой вид глубокого пилинга является по отношению к коже процедурой агрессивной.

Самые ранние упоминания о манипуляциях, сходных с химическим пилингом, встречаются в древнеегипетских папирусах, датированных 1,5 тыс. лет до н. э. [20]. С незапамятных времен женщины практиковали отшелушивание верхних слоёв кожи, чтобы избавиться от эстетических недостатков на лице. Так, турчанки опаливали кожу огнём, индианки использовали мочу, египтянки – молочную закваску, древнеримские куртизанки, а позднее француженки – виноградное сусло.

Во второй половине XIX в. немецкий дерматолог Unna разработал для лечения некоторых кожных заболеваний методику дерматологического химического пилинга с использованием резорцина, салициловой и трихлоруксусной кислот [14].

В начале XX в. французский хирург La Gasse предложил пилинг фенолом, который впервые был применён для коррекции пороховых ожогов во время Первой мировой войны. Дочь хирурга увезла тайну рецептов отца в Калифорнию, где ввела пилинг в моду в салонах красоты Калифорнии и Флориды [14].

В 1903 г. была опубликована работа MacKee об использовании для пилинга раствора фенола, а в 1905 г. Kromayer обнародовал механический метод лечения постугревых рубцов, кератоза и гиперпигментации путём обработки кожных покровов вращающимися фрезами, т. е. метод дермабразии [20].

Открытие в 1974 г. Van Scott свойств альфа-гидроксильных кислот [14] и исследования Kligman по использованию витамина А как средства, помогающего при фотоиндуцированном старении кожи, дали стимул к широкому распространению методов химического пилинга.

Химический пилинг может быть одномоментным и требующим повторения, он может осуществляться с помощью различных форм косметических средств (крема, геля, раствора, маски), а также может различаться по способу достижения цели (пилинг-эксфолиант и пилинг-сыворотка) [19].

Пилинг-эксфолиант (с применением трихлоруксусной, салициловой кислот) способствует развитию процесса, традиционно называемого репаративной регенерацией. При этом в зависимости от глубины повреждения кожи в её «возрождение» вовлекается различный диапазон структур. Так, при разрушении поверхностных слоёв эпидермиса восстановление осуществляется преимущественно за счёт камбиальных элементов кожного эпи-

телия, расположенных в составе его базального слоя, т. е. на базе физиологической регенерации эпидермиса, в основном посредством усиления её темпов [4]. При этом под действием синтезируемых кератиноцитами цитокинов активируются и дермальные элементы, усиливается синтез коллагена, гликозаминогликанов.

При глубоких повреждениях эпидермиса, а при некоторых процедурах и дермы (феноловый пилинг), основным источником эпителиальных клеток становятся камбиальные элементы придатков кожи – волосяных фолликулов и желёз, а в дерме развиваются процессы, сходные с заживлением кожных ран. Образующийся при глубоком пилинге в результате регенераторного процесса фиброз дермы, являясь по сути явлением патологическим, вносит тем не менее свой вклад в желаемый и ожидаемый от пилинга лифтинг-эффект. Ни один другой пилинг не даёт такого эффективного и стойкого результата при борьбе с глубокими мимическими морщинами; при этом достигнутый эффект может сохраняться в течение 5–10 лет после процедуры [21]. Феноловый пилинг называют «золотым стандартом» химических пилингов. Его делают пациенту раз в жизни. В зависимости от того, насколько верно были оценены регенераторные возможности кожи пациента, и насколько грамотно проведена сама процедура, феноловый пилинг либо преображает лицо, стирая морщины и другие дефекты, либо создаёт пациенту серьёзные и долговременные эстетические проблемы [14].

Пилинг-сыворотка вызывает разрыхление и эксфолиацию рогового слоя, но основной эффект достигается в результате ослабления барьерных свойств эпидермиса и облегчения пенетрации в его глубокие слои компонентов, влияющих на физиологическую регенерацию. Для этого используют комбинацию из альфа-гидроксильных кислот (гликолевая, фруктовая, др.), бета-гидроксильных кислот (салициловая кислота, обладающая кератолитическим действием), ретинола (витамина А) и аскорбиновой кислоты (витамина С), т. е. комбинированный пилинг семейства АВR (альфа-бета-ретинол) [19]. Автор монографии, посвящённой проблеме пилинга (2008), Н.А. Полонская считает, что дальнейшее развитие этой отрасли дерматокосметологии должно идти не по пути всё более сильного и глубокого травмирования кожи, а в направлении использования собственных ресурсов кожи и организма в целом, с применением наиболее физиологичных методов воздействия, по возможности без истощения репаративного потенциала. В этой связи стоит упомянуть, что свойством модулировать, а в свете обсуждаемой проблемы – стимулировать физиологическую

регенерацию кератиноцитов, обладают многие вещества [16], а из ретиноидов не только ретинол, но и ретиноевые кислоты. Для 13-цис-ретиноевой кислоты (МНН – изотретиноин) это свойство доказано экспериментально с помощью морфометрических и количественных иммуноморфологических исследований с применением маркёров синтеза ДНК и пролиферации – PCNA и Ki-67 [6, 7].

В конце 80-х гг. XX в. американский дерматолог Obagi разработал «Программу комплексного ухода», включающую подготовку кожи к процедуре химического пилинга и методы реабилитации. Согласно его концепции, процедура пилинга должна включать 3 принципиальные фазы.

1) Подготовительный этап (предпилинг) – направлен на выравнивание эпидермиса и утончение его рогового слоя с целью более равномерного проникновения кислот и сведения к минимуму риска поствоспалительной гиперпигментации; при этом происходит проверка реактивных свойств кожи и её толерантности к веществам, используемым в программе пилинга.

2) Пилинг.

3) Восстановительный период (постпилинг) – предполагает щадящий режим (отсутствие физических нагрузок, минимум мимики, избегание избыточного потоотделения, сон на спине, умывание негорячей водой), использование увлажняющего и солнцезащитного крема, распыление на поверхность кожи минеральной воды, аппликации жирного крема на ночь, когда кожа восстанавливается; из ретиноидов при этом чаще используют ретинол, применяя его вечером.

Тактика ведения пациента определяется особенностями морфогенеза кожных структур на конкретной стадии процесса. Так, в острую фазу воспаления (сразу после проведения процедуры пилинга) обосновано использование наружных средств, препятствующих трансэпидермальной потере воды, позднее усилия должны быть направлены на устранение эритемы, отёка, на предотвращение обсеменения раневой поверхности патогенной микрофлорой и ускорение ранозаживления [22]. Эти обстоятельства способствуют интенсивному поиску новых средств для получения оптимального результата.

*Противопоказаниями к проведению пилинга* являются многие заболевания кожи (экзема, псориаз, аллергодерматозы), герпетическая инфекция, непереносимость фотозащитных средств, беременность, наличие на лице множественных пигментных невусов, гипертоническая болезнь, эпилеп-

сия, онкологические заболевания, особый психологический тип пациента и другие.

В.И. Самарцев и Т.Р. Минаев [20] отмечают, что большинство противопоказаний к проведению пилинга носит относительный характер. При решении вопроса о назначении фенолового пилинга особую осторожность нужно проявлять в отношении пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и печени, так как именно на эти органы фенол оказывает в результате резорбции токсическое воздействие. При проведении фенолового пилинга необходимо наличие катетеризированной вены и присутствие в операционной аппаратуры для кардиомониторинга и реанимации.

Следует подчеркнуть, что особое внимание при решении вопроса о назначении пилинга должно быть уделено состоянию придатков кожи (волос, сальных и потовых желёз), так как именно за их счёт в значительной степени происходит восстановление кожи после повреждения.

*Представления о допустимой глубине пилинга* в литературе варьируют. В многочисленных классификациях допускается возможность повреждения кожи при пилинге, в основном, в пределах эпидермиса, иногда – сосочкового слоя дермы, а в исключительных случаях (при глубоком феноловом пилинге) – частично, и сетчатого слоя дермы [20].

Ниже приведена сравнительная характеристика классификаций пилингов, по данным зарубежных и отечественных изданий, представленная в докладах Научно-практической конференции «Использование химических пилингов в дерматокосметологии» [8]:

1) поверхностный пилинг – выполняется альфагидрокси кислотами (alpha-hydroxy acids – АНА), ретиноидами, альфа- и бета-комплексами, при этом, за рубежом – до базальной мембраны, в России – в пределах рогового слоя;

2) срединный – выполняется трихлоруксусной кислотой, раствором Джесснера (смесь резорцина, трихлоруксусной и молочной кислот), салициловой кислотой, за рубежом в пределах сосочкового слоя дермы, в России – в пределах эпидермиса;

3) глубокий – выполняется фенолом, за рубежом – до сетчатого слоя дермы, в России – до сосочкового слоя.

Следует иметь в виду, что при проведении глубокого пилинга, воздействуя на дерму, приходится жертвовать эпидермисом [19]. Случаи, когда кислота (все представленные выше соединения являются кислотами)



достигает гиподермы, расцениваются как чрезвычайное происшествие, так как такая ситуация грозит образованием грубых рубцов.

Н.А. Полонская [19] предлагает классифицировать пилинги с учётом степени повреждения кожи:

1-я степень – в пределах рогового слоя;

2-я степень – в пределах эпидермиса без повреждения базального слоя;

3-я степень – с частичным повреждением базального слоя;

4-я степень – с полным разрушением базального слоя.

Степень повреждения кожных структур в процессе салонного пилинга предопределяет особенности и продолжительность восстановительного периода.

В настоящее время наблюдается заметное продвижение различных агрессивных методик, что диктует необходимость постоянного обсуждения целесообразности проведения тех или иных процедур, в том числе и на страницах профессиональных изданий. Решая вопрос о применении конкретной методики, необходимо, прежде всего, руководствоваться принципом «не навреди». При этом и пациент, и косметолог заинтересованы в получении положительного результата. Особое мастерство заключается в умении определить степень активности воздействия, которая позволяет достичь желаемого без существенных побочных эффектов [17].

Наиболее распространёнными в настоящее время являются пилинги, выполняемые с помощью АНА (в основном, гликолевой), и ретиноевый пилинг. Не затрагивая деталей используемых процедур, назовём основные механизмы дерматотропных эффектов, развивающихся при их проведении и приводящих к ожидаемому результату.

*Гликолевая кислота* обладает высокой степенью пенетрации, её действие основано на разрушении сульфатных связей между корнеоцитами, нарушении клеточной адгезии и ускорении эксфолиации, а также – на повышении числа митозов в базальном слое эпидермиса [8, 10]. Она стимулирует синтез коллагена, обладает антиоксидантным, увлажняющим действием, уменьшает количество меланоцитов, снижает синтез меланина.

*Ретиноевый пилинг (Yellow Peel)* в косметологических кабинетах проводится в виде наложения маски с 5 % ретиноевой кислотой. Пилинг ретиноидами означал абсолютно новый подход в решении проблемы возрастных изменений кожи [9]. Эти соединения способствуют возрастанию уровня митотической активности кератиноцитов, нормализуют их дифференцировку и кератинизацию, активизируют синтез основных структур дермального матрикса (коллагена, эластина, гликозаминогликанов),

улучшают реэпителизацию, обладают депигментирующим и эксфолиирующим действием, оказывают себостатическое и комедонолитическое действие, улучшают рельеф кожи.

Ретиноиды при пилинге по своему потенциалу представляются более перспективными, чем АНА. Связываясь со специфическими рецепторами клеток, они оказывают на эпидермис и дерму непосредственное воздействие, в то время как АНА прямого влияния на клетки не оказывают; клинические эффекты при применении АНА являются результатом опосредованной активации кератиноцитов в ответ на усиление эксфолиации, а стимуляция фибробластов представляет собой ответ на воспаление [8]. При этом автор (О.В. Забненкова) приводит сравнительную характеристику клинической эффективности АНА и ретиноидов – третиноина, изотретиноина (который оценивает как равный третиноину в терапевтическом отношении, но с меньшим раздражающим эффектом) и ретинола пальмитата, и отмечает, что, несмотря на явное преимущество ретиноидов, АНА продолжают занимать лидирующее место в проведении поверхностного химического пилинга вследствие хорошего клинического эффекта и отсутствия системных осложнений. Вопрос, чему в конкретных случаях отдавать предпочтение, должен решаться индивидуально. Так, клинические эффекты от применения ретиноидов отсрочены по сравнению с АНА, но сохраняются в течение 4 месяцев после прекращения применения, в то время, как при пилингах с применением АНА клинический эффект заметен после каждой процедуры, но патологическая кератинизация вновь появляется уже через 3 недели. При фотостарении патогенетически более обосновано применение ретиноидов, особенно, третиноина (полностью транс-ретиноевой кислоты), что доказано на клиническом, гистологическом и молекулярном уровнях [23]. Комбинированное использование поверхностного химического пилинга гликолевой кислотой с глубокой стимуляцией дермы путём воздействия на кожу кремом, содержащим высокую концентрацию (5 %) ретиноевой кислоты, позволяет добиваться оптимальных результатов коррекции косметических дефектов, обусловленных возрастными изменениями [13].

Основные направления использования ретиноидов в косметологии на основе их фармакологического действия освещены в статье В.И. Альбановой. Автором даны обоснования положительных эффектов, наблюдаемых при применении этих соединений для устранения состояний, вызванных нарушением салоотделения, для восстановления кожи по-

сле различных повреждений, для выравнивания её поверхности, для омоложения и устранения пигментаций [1].

В настоящее время ретиноевый пилинг делается с применением полностью транс-ретиноевой кислоты (МНН – третиноин). Менее токсичная 13-цис-ретиноевая кислота (МНН – изотретиноин) для местного применения используется редко. Вместе с тем, системное лечение изотретиноином в виде перорального препарата Роаккутан, обладающего рядом серьёзных побочных явлений, некоторыми авторами комбинируется с гликолевым пилингом [18]. При этом существуют отечественные дерматотропные препараты для наружного применения (единственные на сегодняшний день), содержащие в качестве активной субстанции изотретиноин (13-цис-ретиноевую кислоту). Это – Ретиноевая мазь (0,05 % и 0,1 %) и Ретасол® (0,025 % раствор для наружного применения) – патогенетические средства, предназначенные для лечения угрей [15].

В настоящее время для устранения изменений кожи, обусловленных акне и себореей (фолликулярный гиперкератоз, расширение пор, замедление процесса отшелушивания, неравномерная пигментация, неровная текстура кожи, поствоспалительные пятна и рубцы), регулярное проведение пилинга является обязательной частью курса процедур, направленных на ликвидацию этих явлений [2, 17]. Проведение пилинга при акне позволяет снизить дозу системного ретиноида – ретинола пальмитата [11]. Значение всестороннего подхода к лечению угрей и их последствий обуславливается ещё и тем, что длительное течение этого заболевания снижает репаративные возможности кожи.

Уместно отметить, что лечение угрей наружными ретиноидами – Ретиноевой мазью и Ретасолом® – решает сразу несколько проблем. Такое лечение является патогенетическим, так как уменьшает салоотделение за счёт торможения терминальной дифференцировки себоцитов, стимулирует пролиферативные процессы в эпидермисе (доказано, как об этом говорилось выше, экспериментами с использованием иммуноморфологических методов), способствует эксфолиации роговых чешуек и препятствует образованию новых корнеоцитов за счёт торможения терминальной дифференцировки кератиноцитов (доказано в экспериментах с применением иммуноморфологического маркера этого процесса – цитокератина 10 [7]), обладает отбеливающим действием. Таким образом, используя эти препараты, можно получить одновременно и эффект пилинга в виде гладкой, ровной кожи.

Известно, что ретиноевая кислота устраняет ингибирующие эффекты глюкокортикоидов на развитие раны и способствует формированию здоровой грануляционной ткани, что было продемонстрировано при лечении язв у пациентов путём местной аппликации 0,05 % раствора третиноина в течение 4 недель [24]. Поэтому предварительная, предшествующая повреждению эпидермиса, обработка кожи третиноином (например, перед химическим пилингом или дермабразией) ускоряет заживление раны. В процедуре предпилинга применяют также кремы с концентрацией третиноина 0,05 % и 0,1 %.

Средства для пилинга нередко являются прижигающими (трихлоруксусная кислота, фенол). После них, как и после применения более мягко действующих эксфолиантов, необходимо восстановление кожи. В связи с этим большинство методик постпилингового ухода включает использование ретинола. Хотелось бы обратить внимание косметологов на то, что в отечественной медицине есть содержащие ретинол препараты для наружного применения, обладающие регенерирующим действием, – мазь Видестим<sup>®</sup> (содержит ретинола пальмитат), мазь Радевит<sup>®</sup> (содержит витамины А, Д, Е), мазь Редецил<sup>®</sup> (содержит ретинола пальмитат и метилурацил), хорошо зарекомендовавшие себя на практике.

Таким образом, наружное использование ретиноидов в настоящее время находит всё большее применение в дерматологии и косметологии в силу широкого диапазона их действия – регуляции функции сальных желёз, нормализации процесса кератинизации, стимуляции обновления дермального каркаса, что делает ретиноиды неотъемлемой частью современного пилинга.

Обычно пилинги проводят профессионалы – врачи-косметологи – в специально предназначенных для этого учреждениях. Однако в последние годы в продаже появились средства для проведения пилинга и в домашних условиях. Актуальность их очевидна. Проблемы с кожей есть у многих людей, но далеко не все могут позволить себе посещение косметических кабинетов, и далеко не все проблемы таковы, что требуют процедурного вмешательства.

Мнения специалистов о возможности проведения пилинга в домашних условиях различны. Так, вопрос о применении дома средств, осуществляющих поверхностный механический пилинг (гоммаж, скраб), не вызывает споров и сомнений. Химический пилинг, по мнению ряда специалистов, можно проводить только в косметологической клинике; хотя другие косметологи считают, что кремы, содержащие гликолевую или молоч-

ную кислоту в небольших концентрациях, можно использовать и для домашнего пилинга. В домашней косметике на первый план выступает безопасность вмешательства, в салонной – его эффективность.

Ретиноевый пилинг применяется относительно недавно. Особенностью его (по сравнению с наиболее распространённым на сегодняшний день пилингом с использованием фруктовых кислот) является обновление клеточного эпидермиса за счёт прямого воздействия субстанции на клетки, в то время как обновление клеточного пласта, имеющее место после воздействия фруктовыми (прежде всего, гликолевой) кислотами, представляет собой реакцию на повреждение. Помимо модулирующего влияния на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, ретиноиды, как уже было отмечено выше, обладают кератолитическим эффектом, способствуют синтезу компонентов межклеточного вещества соединительной ткани дермы – как волокон, так и гликозаминогликанов. В процедуре салонного пилинга используют третиноин в концентрации 5 % и 10 %. Кремы с меньшей концентрацией третиноина (0,05 % и 0,1 %) применяют при процедуре предпилинга. Упоминания о косметических средствах для салонного или домашнего пилинга, содержащих вместо третиноина изотретиноин, нам не встретились, хотя в тексте данной статьи приведено мнение О.В. Забненковой, что изотретиноин не уступает третиноину в биологической активности, но обладает меньшим раздражающим эффектом [8]. Из других ретиноидов, используемых в процедурах пилинга, упоминается, в основном, ретинол – синтетический или природный (растительного происхождения). В процедуре «block age» («возрасту – нет») природный ретинол, полученный из растения урукум, является основным компонентом пилинга, в остальных случаях ретинол входит в состав многокомпонентных кремов, используемых в процессе предпилинга и постпилинга.

Некоторые из разработанных и выпускаемых ЗАО "Ретиноиды" лекарственных препаратов и субстанций могли бы употребляться и в процедурах пилинга. Так, для проведения салонного пилинга может быть использована субстанция изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – для экстемпорального изготовления маски. Располагая рядом средств для наружного применения, содержащих ретиноиды (Ретасол<sup>®</sup>, Ретиноевая мазь двух концентраций, Видестим<sup>®</sup>, Радевит<sup>®</sup>, Редещил<sup>®</sup>), можно продумать возможность предложения косметологам некоторых из них (прежде всего ретиноевой мази) в качестве одного из препаратов для предпилинга, дру-

гих (например, Видестима<sup>®</sup>, Радевита<sup>®</sup>, Редецила<sup>®</sup>) – для использования в процессе постпилингового ухода за кожей, Ретасол<sup>®</sup> и ретиноевую мазь – попробовать представить в качестве вариантов средств для пилинга в домашних условиях. Естественно, эти предложения подразумевают отработку соответствующих показаний, методики проведения и противопоказаний. Возможно, по-видимому, и создание линии препаратов, дополняющих друг друга.

Вопросы борьбы с морщинами волнуют женщин разного возраста. Далеко не все они посещают с этой целью косметические салоны. Нередко женщины сами ищут средства в магазинах, советуются со специалистами и друг с другом, в частности, на форумах в Интернете. Обращает на себя внимание, что многие пытаются найти для этих целей средства, содержащие ретиноиды, для чего пробуют использовать продающиеся в аптеках 0,05 % и 0,1 % Ретиноевую мазь и отмечают положительный эффект даже после непродолжительного их использования. В связи с этим, целесообразно опробовать возможности применения этих и других содержащих ретиноиды препаратов наружного действия для решения возрастных проблем кожи, разработав соответствующие рекомендации.

Итак, эффекты пилинга неразрывно связаны с регенерационным морфогенезом, независимо от того, являются они результатом инициации репаративного процесса, следствием активизации физиологической регенерации или их сочетанием. Целенаправленно вмешиваясь в процессы, происходящие в коже, следует помнить, что тем самым мы вызываем в ней реакцию напряжения, уменьшаем присущий коже резерв адаптации, рискуем получить осложнения (раневую инфекцию, замедленное заживление, гипертрофическое рубцевание, стойкую эритему, пигментные нарушения, атрофию эпидермиса, телеангиэктазии, психические отклонения и др.). И наконец, достигнутый положительный результат не является вечным. Пилинг, как правило, требует повторения, а каждая последующая процедура всё сильнее истощает камбиальные резервы кожи. Поэтому в каждом индивидуальном случае вопросы возможных риска и пользы должны быть тщательно взвешены.

### **Заключение**

Пилинг представляет собой современное средство для улучшения внешнего вида кожи открытых поверхностей человека, в том числе, для достижения «омолаживающего» эффекта. В основе пилинга лежит регенерационный морфогенез, вызываемый наносимой косметологом травмой

и/или воздействием веществ, стимулирующих восстановительные процессы в коже. Фармакологические свойства ретиноидов позволяют рассматривать их как перспективные препараты для применения в процедурах салонного и домашнего пилинга.

### Литература

1. *Альбанова В.И.* Ретиноиды – «золото» косметологии // Эстетическая медицина. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 385–394.
2. *Альбанова В.И., Шишкова М.В.* Угри. Патогенез, клиника, лечение. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 112 с.
3. *Ахтямов С.Н., Бутов Е.С.* Практическая дерматокосметология. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.
4. *Бабаева А.Г.* Регенерация. Факты и перспективы. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.
5. *Вялов С.Л., проф. Пшениснов К.П., Куиндоз П. и др.* Современные представления о регуляции процесса заживления ран (обзор литературы) // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. – № 1. – С. 49–56.
6. *Жучков С.А.* Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуноцитохимический анализ) // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 68–72.
7. *Жучков С.А.* Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов крыс: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
8. *Забненкова О.В.* «Поверхностные химические пилинги» // Докл. Научно-практ. конф. «Использование химических пилингов в дерматокосметологии» (6–7 декабря 2002 г., Москва). <http://www.estemed.ru/press/publication-profahayel.php>.
9. *Забненкова О.В.* Yellow peel – новый подход к процедуре химического пилинга // Вестник эстетической медицины. — 2003. — Т. 2, № 1. – С. 42–47.
10. *Забненкова О.В.* Химические пилинги. Современные направления. Осложнения, пути коррекции // Вестн. дермат. и венерол. – 2006. – № 5. – С. 94–98.
11. *Забненкова О.В.* Комплексное лечение акне и коррекция поствоспалительных изменений кожи альфагидроксильными кислотами // Экспер. и клин. дерматокосметология. – 2007. – № 1. – С. 9–13.
12. *Казинникова О.Г., Адамян А.А.* Возрастные изменения тканей шейно-лицевой области. Обзор литературы // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2000. – № 1. – С. 52–61.

13. Кубанова А.А., Данищук И.В., Забненкова О.В., Баграмова Г.Э. Химический пилинг в косметологии. Методические рекомендации № 2003/83. – М., 2003 // Экспер. и клин. Дерматокосметология. – 2004. – № 1. – С. 24–28.
14. Марголина А., Эрнандес Е. Новая косметология. – М: ИД «Косметика и медицина», 2005. – Т. 1. – С. 162, 165.
15. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. – М.: Ретиноиды, 2005. – 151 с.
16. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2006. – 376 с.
17. Полонская Н.А. К вопросу о целесообразности применения пилингов при акне // Косметика и медицина. – 2001. – № 4. – С. 55–57.
18. Полонская Н.А. Комплексное лечение угревой болезни среднетяжёлого и тяжёлого течения комбинированным химическим пилингом в сочетании в низкими дозами изотретиноина: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – 31 с.
19. Полонская Н.А. Пилинг (ключ к пониманию). – М.: АCADEMIA, 2008. – 328 с.
20. Самарцев В.И., Минаев Т.Р. Химический пилинг (литературный обзор) // Анналы пластической и реконструктивной хирургии. – 2001. – № 4. – С. 75–82.
21. Скорогудаева И.Н. Локальный феноловый пилинг по методу Филиппа Депре // Косметика и медицина. – 2003. – № 6. – С. – 48–51.
22. Спирина Г.К., Забненкова О.В. Восстановление кожи после химических пилингов // Вестн. дермат. и венерол. – 2006. – № 4. – С. 62–66.
23. Griffiths С.Е. Drug treatment of photoaged skin // Drugs Aging. – 1999. – Vol. 14, No 4. – P. 289–301.
24. Paquette D., Badiavas E., Falanga V. Short-contact topical tretinoin therapy to stimulate granulation tissue in chronic wounds // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 45, No 3. – P. 382–386.

\*\*\*

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРЕПАРАТУ РЕТАСОЛ®**

1. Альбанова В.И. Здоровье кожи – рекомендует специалист // Фармацевт. обозрение. – Июль–август 2006. – С. 59–64.
2. Альбанова В.И. Медикаментозное устранение угрей, себореи и различных образований на коже // Альм. «Ретиноиды». – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды", – 2005. – Вып.19. – С. 59–72.
3. Альбанова В.И. Новый отечественный препарат Ретасол® // Фармацевт. обозрение. – Сентябрь 2006. – С. 43.



4. *Альбанова В.И.* Современные методы лечения угрей. // Медицинская газета № 33 (5754) от 25.04.97.
5. *Альбанова В.И.* Угри: проблемы медикаментозного лечения // Медицинская газета. – № 85 от 29.10.2004. – С.8–9.
6. *Альбанова В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Сазыкина Л.Н.* Структурные изменения в коже, обусловленные действием 13-цис-ретиноевой кислоты в составе наружных препаратов // Первый российский съезд дерматовенерологов: Тез. докл. – Санкт-Петербург, 23–26 сентября 2003 г. – Спб., 2003. – Т. II. – С. 9–10.
7. *Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Лечение угрей: возможности и проблемы // Ж. Логика Здоровья. – 2005. – С. 12–17.
8. *Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Новый препарат Ретасол® в терапии угрей // XII Российский нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – Москва, 18–22 апреля 2005 г. – М., 2005. – С. 632–633.
9. *Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И.* Применение компьютерных технологий для изучения дерматотропной активности препарата Ретасол® // Альм. «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2006. – Вып. 24. – С. 64–66.
10. *Жучков С.А.* Влияние 13-цис-ретиноевой кислоты на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов крыс: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
11. *Жучков С.А.* Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммунохимический анализ) // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 68–72.
12. *Жучков С.А., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А. и др.* Изучение влияния препарата Ретасол® на экспрессию PCNA кератиноцитами интерфолликулярного эпидермиса // XIII Российский нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – Москва, 3–7 апреля 2006 г. – М., 2006. – С. 526.
13. *Жучков С.А., Крутых Е.Г., Белоусова Т.А. и др.* Использование моноклональных антител в экспериментальном исследовании эффективности воздействия на кожу раствора изотретиноина при наружном применении // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов: Тез. науч. работ. – Санкт-Петербург, 25–28 сентября 2007 г. – СПб., 2007. – С. 159.
14. *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 г. – М., 2007. – С. 823.
15. *Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами // М.: Ретиноиды, 2005. – 127с.
16. *Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. и др.* Гистофармакологические исследования в области терапии юношеских угрей // Астраханский мед. журнал. – Т. 2, № 2. – С. 135.

17. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г. К вопросу об участии стволовых клеток в реакциях эпидермиса на аппликации дерматотропных средств // Актуальные проблемы учения о тканях: Сб. мат. научного совещания 14 апреля 2006 г. – СПб., 2006. – С. 68–69.

18. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г. Реактивные изменения пролиферирующих клеток эпидермиса крыс при аппликациях изотретиноина // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 94.

19. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А. и др. Изучение влияния препарата Ретасол® на пролиферативную активность кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса // XIV Российский нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 16–20 апреля 2007 г. – М., 2007. – С. 857–858.

20. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Кинзирский А.С. и др. Изучение себостатического действия препарата Ретасол® // X Российский нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – Москва, 7–11 апреля 2003 г. – М., 2003. – С. 641–642.

21. Ноздрин В.И., Гузев К.С., Поляченко Л.Н. и др. Раствор для лечения заболеваний кожи, способ его получения и способ лечения заболеваний кожи – Патент RU 2197235. – 27.01.2003. – Бюл. № 3.

22. Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Белоусова Т.А. и др. Изучение местнораздражающего и аллергизирующего действия препарата Ретасол® // X Российский нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – Москва, 7–11 апреля 2003 г. – М., 2003. – С. 642.

23. Сазыкина Л.Н. Применение Ретасола® в терапии обыкновенных угрей с морфологическим и клинико-экспериментальным обоснованием: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.

24. Сазыкина Л.Н. Современные средства лечения угрей // Альм. «Ретиноиды». – М.: Изд. ФНПП "Ретиноиды", 2000. – Вып. 9. – С. 23–31.

25. Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И. Клиническая эффективность препарата Ретасол® при обыкновенных угрях // Науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем, и хронических дерматозов»: Тез. науч. работ. – Екатеринбург, 2002. – С. 177.

26. Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И. Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях // Российский журнал кожных и венерических болезней. – М.: Медицина, 2004. – № 2. – С. 63–69.

\*\*\*

## НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ, ПРОИЗОШЕДШИЕ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ В 2010 ГОДУ

- Зарегистрированы (получены Регистрационные свидетельства) субстанции – формалин, эргокальциферол, м-крезол, фенол.
- Налажен промышленный выпуск следующих субстанций: мочевины, формалина, изотретиноина, эргокальциферол.
- Возобновлён выпуск лекарственных препаратов Ретиноевая мазь и Ретасол<sup>®</sup>.
- Получен Патент на изобретение «Поливитаминовая мазь для смягчения, питания и заживления кожи и способ её получения» с приоритетом от 30 декабря 2008 г. – Опубликовано: 27.08.2010, Бюл. № 24.
- Приобретены 5 единиц нового производственного и аналитического оборудования.
- Вышел в свет 30-й выпуск Альманаха «Ретиноиды», посвящённый препарату Редecil<sup>®</sup>.
- Создан Научно-технический совет – коллегиальный орган управления Предприятием.
- Проведена реорганизация отдела сбыта.
- Осуществлён переезд на новые площади отдела сбыта, научного отдела, бухгалтерии, дирекции.
- Оборудован конференц-зал для заседаний Научного отдела и Научно-технического совета.
- Вышла в свет монография «Гистология по лекциям ординарного профессора Бабухина», содержащая максимально приближенное к оригиналу изложение текста одного из первых отечественных учебных пособий по гистологии.
- Для библиотеки Предприятия приобретены 30 томов Большой медицинской энциклопедии (1988) и 14 томов Реальной энциклопедии практической медицины (1909–1914 гг.).
- Кандидату мед. наук С.А. Жучкову Высшей аттестационной комиссией Рособнадзора присвоено учёное звание доцента.
- С.А. Жучков награждён дипломом губернатора Орловской области как победитель областного конкурса «Лучшая научно-исследовательская работа молодых учёных-2010» за работу «Особенности морфогенеза кератиноцитов при накожном нанесении биологически активных форм витамина А».

## ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО "РЕТИНОИДЫ" ЗА 2010 г.

1. *Алексеев А.Г.* Возрастные изменения в меланинсодержащих структурах волосяных фолликулов кожи волосистой части головы мужчин // Учёные записки Орловского гос. ун-та. – 2010. – Т. 38, № 4. – С. 165–169.
2. *Алексеев А.Г.* Методические подходы к изучению фолликулярных меланоцитов кожи височной области у человека // Учёные записки Орловского гос. ун-та. – 2010. – Т. 38, № 4. – С. 170–173.
3. *Алексеев А.Г.* Количество фолликулярных меланоцитов кожи височной области мужчин в возрасте 20–45 лет // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 15.
4. *Алексеев А.Г., Горелова М.В., Жучков С.А.* Изучение фолликулярных меланоцитов в коже височной области мужчин в возрастном аспекте // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 564.
5. *Альбанова В.И.* Редецил® – средство для лечения заболеваний кожи // Альманах «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. Вып.30. – С. 12.
6. *Альбанова В.И., Алексеев А.Г., Арханчева Л.Д., Банин В.В., Белоусова Т.А., Великородный А.А., Володин К.В., Володин П.В., Горелова М.В., Гузев К.С., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Сапожников Д.В.* Патент на изобретение № 2397770 «Поливитаминовая мазь для смягчения, питания и заживления кожи и способ её получения». Приоритет 30.12.08 г. Опубликовано 27.08.10. – Бюл. № 24.
7. *Альбанова В.И., Петрова С.Ю.* Новый препарат Редецил® в лечении атопического дерматита взрослых // Альманах «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. – Вып.30. – С. 56–62.
8. *Белоусова Т.А., Жучков С.А., Лаврик О.И.* Морфологические и морфометрические проявления дерматотропной активности препарата «А-3» при его нанесении на кожу в эксперименте // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 579.
9. *Гистология по лекциям ординарного профессора Бабухина.* – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. – 230 с.
10. *Горелова М.В.* Направление изменения толщины эпидермиса кожи волосистой части головы мужчин с учётом пролиферации кератиноцитов // Учёные записки Орловского гос. ун-та. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 150–155.
11. *Горелова М.В.* Послойное распределение Ki-67 и p-53-позитивных клеток в эпидермисе волосистой части головы мужчин в постнатальном онтогенезе // Учёные записки Орловского гос. ун-та. – 2010. – Т. 38, № 4. – С. 180–183.

12. Горелова М.В. Пролиферативная активность интерфолликулярного эпидермиса кожи височной области мужчин 20–45 лет // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 59.
13. Горелова М.В., Алексеев А.Г., Жучков С.А. Изучение пролиферативной активности кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса кожи височной области мужчин в возрастном аспекте // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 598.
14. Гузев К.С., Арханчев Ю.П. Фармакокинетика активных фармацевтических субстанций, входящих в состав препарата Редещил® // Альманах «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. – Вып. 30. – С. 24–29.
15. Жучков С.А., Белоусова Т.А., Лаврик О.И. Пролиферативная активность кератиноцитов эпидермиса крыс в условиях кожного воздействия препарата-дерматопротектора // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 77–78.
16. Жучков С.А., Лаврик О.И. Влияние препарата «А-3» на поведенческие реакции у крыс // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 615–616.
17. Жучков С.А., Лаврик О.И. Изучение влияния препарата «А-3» на пролиферативную активность кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 616.
18. Калинина О.В., Альбанова В.И. Результаты применения мази Стизамет® в комплексном лечении пациентов с заболеваниями кожи // Современные аспекты дерматовенерологии // II Всероссийская научно-практическая конференция: Тез. докл., Москва, 2010 г. – С. 51–52.
19. Коновалова Е.Д., Жучков С.А. Изменение толщины клеточного эпидермиса при кожном нанесении препарата D3 // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 645.
20. Крутых Е.Г. Особенности строения дермы при кожных аппликациях дёгтя берёзового // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 12–16 апреля 2010 г. – С. 652.
21. Ноздрин К.В., Осипов А.С. Опыт применения этанола при анализе лекарственных препаратов методом ВЭЖХ // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции // Сб. науч. тр. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2010. – Вып. 65. – С. 361–363.
22. Ноздрин К.В., Осипов А.С. Применение колонки Nucleodex beta-PM для анализа бутилгидрокситолуола и бутилгидроксианизола // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции // Сб. науч. тр. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2010. – Вып. 65. – С. 366–368.

23. Ноздрин В.И., А.Г. Бабаева, Н.М. Геворкян и Е.А. Зотиков. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. – М.: Изд-во РАМН, 2009, 108 с. // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 2. – С. 91.

24. Ноздрин В.И. Новый отечественный препарат для ускорения заживления ран – Редecil® // Альманах «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. – Вып. 30. – С. 3.

25. Ноздрин В.И., Горелова М.В., Алексеев А.Г., Банин В.В. Морфологические особенности эпидермиса и волосяных фолликулов кожи височной области мужчин в возрастном аспекте // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 143.

26. Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Жучков С.А. Исследование специфической фармакологической активности препарата Редecil® // Альманах «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. – Вып. 30. – С. 13–23.

27. Рыбалкина Т.С., Альбанова В.И. Об эффективности мази Редecil® при кожных заболеваниях // Современные аспекты дерматовенерологии // II Всероссийская научно-практическая конференция: Тез. докл. – Москва, 2010 г. – С. 53–54.

28. Яцковский А.Н., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Жучков С.А., Ноздрин В.И. Доклиническое исследование безопасности препарата Редecil® // Альманах «Ретиноиды». – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2010. – Вып. 30. – С. 30–55.

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Ноздрин В.И., Гузев К.С., Белоусова Т.А.</i> Некоторые итоги работы научного отдела ЗАО «Ретиноиды» за 20 лет .....	3
<i>Ноздрин В.И.</i> Ретасол® – новый отечественный препарат для лечения угрей .....	11
Нормативные документы .....	12
Изотретиноин (субстанция) .....	12
Ретасол® (раствор изотретиноина для наружного применения 0,025 %)	14
<i>Гузев К.С.</i> Разработка состава лекарственного препарата Ретасол® .....	21
<i>Ноздрин В.И., Кинзирский А.С.</i> Фармакологические свойства 13-цис-ретиноевой кислоты – субстанции препарата Ретасол® (Обзор литературы) .....	25
<i>Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Сазыкина Л.Н., Жучков С.А.</i> Специфическая фармакологическая дерматотропная активность препарата Ретасол® .....	38
<i>Жучков С.А., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Ноздрин В.И.</i> Оценка пролиферации и дифференцировки кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса у крыс после прекращения аппликаций растворов 13-цис-ретиноевой кислоты .....	48
<i>Гузев К.С.</i> Фармакокинетические свойства препарата Ретасол® .....	63
<i>Ноздрин В.И., Лаврик О.И.</i> Изучение местно-раздражающего действия препарата Ретасол® .....	68
<i>Ноздрин В.И., Лаврик О.И.</i> Изучение аллергизирующего действия препарата Ретасол® .....	71
<i>Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И.</i> Клиническая эффективность препарата Ретасол® при угрях .....	73
<i>Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Ноздрин В.И.</i> Пилинг и ретиноиды с учётом представлений о регенерации .....	83
Публикации по лекарственному препарату Ретасол® .....	96
Наиболее важные события, произошедшие в жизни Предприятия в 2010 году .....	99
Публикации сотрудников ЗАО "Ретиноиды" за 2010 г. ....	100

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

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

д-р мед. наук  
*В.И. Альбанова* – дерматология

доктор фармацевт. наук  
*К.С. Гузев* – фармация

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

Печать – *С.В. Прибылов*  
Фото на обложке – *Е.Г. Крутых*

ISBN – 978-5-93118-032-8

Издательско-редакционная подготовка и печать текста  
выполнены в ЗАО "Ретиноиды"  
111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5;  
тел: 8 (495) 234-61-17; 8 (495) 648-29-65

Подписано в печать 03.03.2011 г.  
Формат 60 x 90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Гарнитура Times New Roman. Бумага тип. Печать ризограф.  
Усл. печ. л. 6,5. Тираж 800 экз.